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

М Е Т О Д Ы
КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2023

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора *Ан.В. Скрипаля*

Саратов

2023

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

Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2023: Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Ан.В. Скрипаля. – Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2023. – 201 с.: ил.

ISBN 978-5-6050963-5-1

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

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

Р е д а к ц и о н н а я к о л л е г и я:
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 978-5-6050963-5-1

© Коллектив авторов, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ *9*

1. ***МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ*** *10*

С.А. Мещерякова, И.С. Матлахов, Д.Д. Дрозд, О.А. Горячева, И.Ю. Горячева

НАНОСЕНСОР НА ОСНОВЕ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА *10*

Е.И. Боровкова, А.Н. Храмков, Е.С. Дубинкина, Е.В. Навроцкая, Б.П. Безручко, В.И. Гриднев, М.Д. Прохоров, А.С. Караваев

МЕТОД АНАЛИЗА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПО УНИВАРИАНТНОМУ СИГНАЛУ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ *14*

К.Р. Калишина, Ю.А. Подколодная, А.М. Абрамова, И.Ю. Горячева

ОПТИМИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА БЕЛКОВО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ НАНОКЛАСТЕРОВ ЗОЛОТА *18*

С.Е. Пешин, А.Г. Кучумов

ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА *22*

В.А. Еремеева, А.В. Скрипаль, С.Ю. Добдин, В.А. Клочков

МЕТОД ТЕПЛОВОЙ И ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ КРОВОТОКА С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОГО ДОППЛЕРОВСКОГО ФЛОУМЕТРА *27*

О.А. Царев, Ф.Г. Прокин, Н.Н. Захаров, Н.В. Корчаков

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ КОНТРОЛЯ АДЕКВАТНОСТИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО ВОЗМЕЩЕНИЯ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ31

Е.И. Боровкова, А.Н. Храмков, Е.С. Дубинкина, Б.П. Безручко, В.И. Гриднев, М.Д. Прохоров, А.С. Караваев

АНАЛИЗ БИОСИГНАЛОВ ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ И СТРЕССЕ *35*

Д.К. Тучина, В.В.Тучин

ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА IN VIVO С ПОМОЩЬЮ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО АГЕНТА ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ *38*

Е.Н. Лазарева, Р.А. Анисимов, М.В. Ломова, А.А. Доронкина, А.М. Мыльников, Н.А. Наволокин, В.И. Кочубей, И.Ю. Янина

ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ АПКОНВЕРСИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ПОКАЗАТЕЛЬ ПРЕЛОМЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ *42*

М.С. Прутских, К.В. Машков, С.Ю. Добдин, А.П. Аверьянов, М.Ю. Калинкин, А.В. Скрипаль
ЗАВИСИМОСТЬ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПАЛЬЦА РУКИ ОТ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ ПРИ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА 46
А.М. Мыльников, Н.А. Наволокин, Р.А. Анисимов, В.М. Ломова, В.И. Кочубей, И.Ю. Янина
ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛИ И ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ПЕРЕВИТЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ РС-1 ПРИ РАЗЛИЧНОЙ КРАТНОСТИ ВВЕДЕНИЯ ЧАСТИЦ NAYF4+BSA И NAYF4+BSA+CY3 50
А.Д. Усанов, М.В. Пригородов, С.В. Капралов, А.В. Скрипаль
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ПОКАЗАТЕЛЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА БОЛЬНЫХ ВО ВРЕМЯ ТРАВМАТИЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ 52
И.А. Ионкина, А.В. Беликов, Ю.Г. Шапкин, Д.С. Пантелеев, И.А. Батраева, С.В. Миронов, С.В. Тышкевич
ФОТОМОНИТОРИНГ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ 55
В.В. Алипов, А.Г. Мусаелян, З.И. Гасымов, У.О. Грицай
АПРОБАЦИЯ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО УСТРОЙСТВА (ПОРТА) В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ 60
С.Н. Потахин, С.В. Горохов, А.В. Плясунов
ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕФОРМАЦИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ФОРМИРОВАНИИ КИШЕЧНОЙ СТОМЫ 63
Д.М. Пучиньян
ОТРАЖЕНИЕ УПРУГО-ПЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ В ТРОМБОЭЛАСТОГРАММЕ 66
М.В. Помякшева, К.В. Машков, М.Ю. Калинкин, Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль
МЕТОДЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ И ЛАЗЕРНОЙ ФЛОУМЕТРИИ ДЛЯ АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВОТОКА 70
В.В. Алипов, А.П. Рытик, А.О. Тимофеева, А.Г. Мусаелян, Э.Э. Гаджиева, У.О. Грицай, Д.С. Фомин, Т.А. Нарыгина
ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ КОЖНОЙ РАНЫ 74

А.А. Селифонов, В.В. Тучин
EX VIVO ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРФУЗИОННО-КИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ САРКОМЫ ЯИЧНИКОВ КОШЕК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛИЦЕРИНА *77*
2. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ *81*
Е.А. Горячева, П.Д. Строкин, О.А. Горячева, Н.Р. Попова, И.Ю. Горячева
АНАЛИЗ СВОЙСТВ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ НАНОЧАСТИЦ CeO_2 ..... *81*
Д.А. Корнилов, Д.Д. Дрозд, И.Ю. Горячева
ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ СИНТЕЗА КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ ТВЁРДЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОАНАЛИЗЕ *85*
А.П. Рытик, Ю.А. Беляченко, О.Ю. Кутикова, А.О. Тимофеева
ВЛИЯНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОГО ДИАПАЗОНА НА ЦИКЛОЗ И СКОРОСТЬ ДВИЖЕНИЯ ХЛОРОПЛАСТОВ В КЛЕТКАХ ЛИСТА ЭЛОДЕИ *89*
И.Р. Бирюков, В.Д. Горло, Н.А. Бурмистрова
ПОЛУЧЕНИЕ СОРБЕНТА НА ОСНОВЕ ЧАСТИЦ SIO_2, МОДИФИЦИРОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ИМПРИНТИРОВАННЫМ ПОЛИАНИЛИНОМ *93*
С.В. Стецюра, П.Г. Харитонова, А.В. Козловский
СОЗДАНИЕ БИОСЕНСОРНОЙ СТРУКТУРЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУПРОВОДНИКОВОЙ ПОДЛОЖКИ НА ОСНОВЕ СУЛЬФИДА КАДМИЯ И ТЕХНОЛОГИИ ФОТОСТИМУЛИРОВАННОЙ АДСОРБЦИИ ФЕРМЕНТА *97*
П.В. Барков, М.М. Слепченков, О.Е. Глухова
ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ КАРБОНИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ НА ЭЛЕКТРОННО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ДЫРЧАТОГО ГРАФЕНА *101*
А.А. Масленникова, О.И. Гуслякова, Д.П. Зайцев, О.Я. Белобровая, В.П. Полянская, Д.В. Терин
МОНИТОРИНГ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ С БИОАКТИВНЫМИ ФОРМАМИ *106*
А.В. Козловский, С.В. Стецюра
ИММОБИЛИЗАЦИЯ ДВУХ ТИПОВ ФЕРМЕНТОВ НА ПОЛУПРОВОДНИКОВЫЙ ТРАНСДЬЮСЕР В УСЛОВИЯХ ФОТОСТИМУЛИРОВАННОЙ АДСОРБЦИИ *109*
А.К. Смирнов, Д.Ф. Пелипенко, А.Б. Шиповская
КСАНТАН И ПОЛИАКРИЛАМИД В НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ... *113*

Ф.Е. Гаранин, А.Б. Хутиева, М.В. Ломова, А.В. Садовников
МАНДЕЛЬШТАМ-БРИЛЛЮЭНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАГНИТНЫХ И ЖЕСТКОСТНЫХ СВОЙСТВ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IN VITRO *116*
И.С. Великанов, Н.В. Короневский, А.А. Андреев, И.В. Хайрушев, Б.В. Сергеева
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИИ МИКРОЧАСТИЦ ВАТЕРИТА, ВЫРАЩЕННЫХ НА ВОЛОКНАХ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА *118*
А.В. Козловский, Л.Д. Волковойнова, А.А. Сердобинцев
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БИОСЕНСОРНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ СТРУКТУР, ПОЛУЧЕННЫХ НА ГИБКОЙ ПОДЛОЖКЕ *122*
П.Г. Харитонова, А.А. Сердобинцев, С.В. Стецюра
ПРИМЕНЕНИЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ МОДЕЛИ БИОСЕНСОРНОЙ СТРУКТУРЫ С ГЕТЕРОФАЗНЫМ ПРЕОБРАЗОВАТЕЛЕМ СИГНАЛА *126*
А.В. Козловский, Л.Д. Волковойнова, С.В. Стецюра, А.А. Сердобинцев
ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ЛАЗЕРНОГО ОТЖИГА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОФАЗНЫХ СТРУКТУР С ПЕРИОДИЧЕСКИ РАСПОЛОЖЕННЫМИ КРИСТАЛЛИЗОВАННЫМИ ОБЛАСТЯМИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БИОСЕНСОРИКЕ *130*
Н.Н. Щербакова, С.Б. Вениг, В.Г Сержантов, А.М. Захаревич
ГЛАУКОНИТ КАК ЭНТЕРОСОРБЕНТ – ДЕТОКСИКАНТ ДЛЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА *134*
3. ***МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ*** *139*
П. В. Купцов, Ю.М. Ишбулатов, А.С. Караваев
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЕ ШУМА НА ДИНАМИКУ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАРШЕГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЛЯПУНОВА *139*
П.М. Ильичева, К.Ю. Пресняков, П.С. Пиденко, Н.А. Бурмистрова
ДИЗАЙН ИМПРИНТИРОВАННЫХ БЕЛКОВ НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА *143*

А.О. Гуляева, А.В. Доль, Д.В. Иванов, А.М. Мулдашева, Д.А. Токарев, Л.В. Бессонов, С.И. Киреев, Л.Ю. Коссович
РАЗРАБОТКА КОРРЕКТИРУЮЩЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ДЛЯ РАСЧЕТА МОДУЛЯ ЮНГА ГУБЧАТОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОДНООСНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА СЖАТИЕ *148*
В. Х. Лэ, И. Н. Захаров, Е. Г. Солодкова
ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИНОМОВ ЦЕРНИКЕ ПРИ ПОСТРОЕНИИ ГЕОМЕТРИЧЕСКИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ РОГОВИЦЫ С КЕРАТОКОНУСОМ *152*
Е.В. Назарьев, И.Л. Пластун, А.А. Захаров
ВЛИЯНИЕ МАЛЕИМИДА НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИПТОФАНА С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ АМИНОКИСЛОТАМИ *156*
М.Д. Москвитин, Л.М. Бабков, Н.А. Давыдова
ИК СПЕКТР И СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ АНГАРМОНИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ КОНФОРМЕРОВ 2-БЕНЗИЛФЕНОЛА *160*
П.Д. Филин, П.А. Жулидин, И.Л. Пластун
АНАЛИЗ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА С ПОЛЯРНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ *164*
П.А. Жулидин, П.Д. Филин, И.Л. Пластун, Р.Ю. Яковлев
ВЛИЯНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЛИЦИНА *168*
И.В.Ивлиева, А.А. Мещерякова, Л.М. Бабков, В.В.Сорокин
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИК СПЕКТРА МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДО[1,2-А]ПИРИМИДИНОВЫХ СИСТЕМ *172*
К.А. Брыксин, И.Л. Пластун, О.А. Майорова, Л.М. Бабков
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИК СПЕКТРА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АНАЛИЗ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ *176*
Е.В. Назарьев, И.Л. Пластун, А.А. Захаров, Д.О. Верин
ВЛИЯНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ АРГИНИНА И МАЛЕИМИДА НА ИК СПЕКТР *180*
4. ***ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ*** *184*
К.Ю.Пресняков, В.Л. Куприянова, П.М. Ильичева, П.С. Пиденко
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ОЧИСТКИ ИМПРИНТИРОВАННЫХ БЕЛКОВ *184*

А.А. Дмитричева, И.Ю. Демин
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ УЗИ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ 188
И.А. Батраева, А.В. Беликов, И.А. Ионкина, М.В. Забоев, С.В. Миронов, Д.С. Пантелеев, Ю.Г. Шапкин
ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ ДАННЫХ ДЛЯ АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ СНИМКОВ .. 192
М.Г. Петрушанский
АЛГОРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ СЛОЯ ПОЛОВИННОГО ОСЛАБЛЕНИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ РЕНТГЕНОВСКИХ АППАРАТОВ 195
М.В. Пригородов, Д.Ю. Потапов, С.В. Капралов
КЛАССИФИКАЦИЯ ОШИБОК, ДОПУСКАЕМЫХ ПРИ НАПИСАННИИ СТАТЕЙ МЕДИЦИНСКОГО И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ 199

ВВЕДЕНИЕ

В Саратовском государственном университете ежегодно, начиная с 2006 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 2023 году 160 участниками представлено 60 докладов из 10 городов России, 20 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.

1. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

НАНОСЕНСОР НА ОСНОВЕ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА

С.А. Мещерякова, И.С. Матлахов, 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: Продемонстрирована способность антрациклинового антибиотика доксорубицина влиять на интенсивность люминисценции квантовых точек. В основе процесса лежит электронный перенос энергии, эффективность тушения зависит от концентрации доксорубицина. Выявлено, что данный эффект можно использовать как метод определения концентрации доксорубицина в образцах плазмы крови. Тест-метод имеет предел обнаружения, равный 0,03 мкг/мл.

Ключевые слова: доксорубицин, квантовые точки, химиотерапия, люминесцентный анализ, изменение люминесценции, наносенсоры.

Доксорубицин (Докс) – широко применяемый цитостатический препарат из группы антрациклиновых антибиотиков. Несмотря на то, что Докс обладает высокой противоопухолевой активностью, применение Докс имеет значительный недостаток: Докс разрушает как раковые, так и здоровые клетки. Таким образом, необходимо постоянно отслеживать количество Докс в тканях и биологических жидкостях пациентов.

На данный момент невозможно скорректировать дозировки антрациклиновых антибиотиков из-за отсутствия быстрого и точного метода количественного определения Докс, так как известные методы, такие как спектрофотометрические методы [1], лазерно-индуцированная флуоресценция с капиллярным электрофорезом [2], вольтамперометрия [3], высокоэффективная жидкостная хроматография с флуоресцентным спектрофотометрическим детектором [4], являются длительными и затратными, имеют сложную пробоподготовку образцов биологических жидкостей и тканей, содержащих Докс, что снижает эффективность химиотерапии.

По этой причине необходимо создать индивидуальный подход к мониторингу концентраций Докс. Целью исследования является продемонстрировать метод определения концентраций Докс с использованием наносенсора на основе изменения люминесценции квантовых точек.

Докс обладает собственной люминесценцией, поэтому для мониторинга Докс применимы методы спектроскопического люминесцентного анализа с использованием наносенсоров, основанных на квантовых точках.

Квантовые точки (КТ) – люминесцентные наночастицы, состоящие из полупроводниковых материалов, поверхность которых стабилизирована органическими лигандами в коллоидном растворе.

Принцип анализа основан на тушении люминесценции КТ в ходе электростатического взаимодействия поверхности наночастиц и молекул Докс. Предполагается, что процесс снижения люминесценции связан с фотоиндуцированным переносом электронов или с флуоресцентной резонансной передачей энергии.

Метод анализа основан на регистрации изменения интенсивности люминесценции КТ в зависимости от концентрации Докс в образце (рис.1).

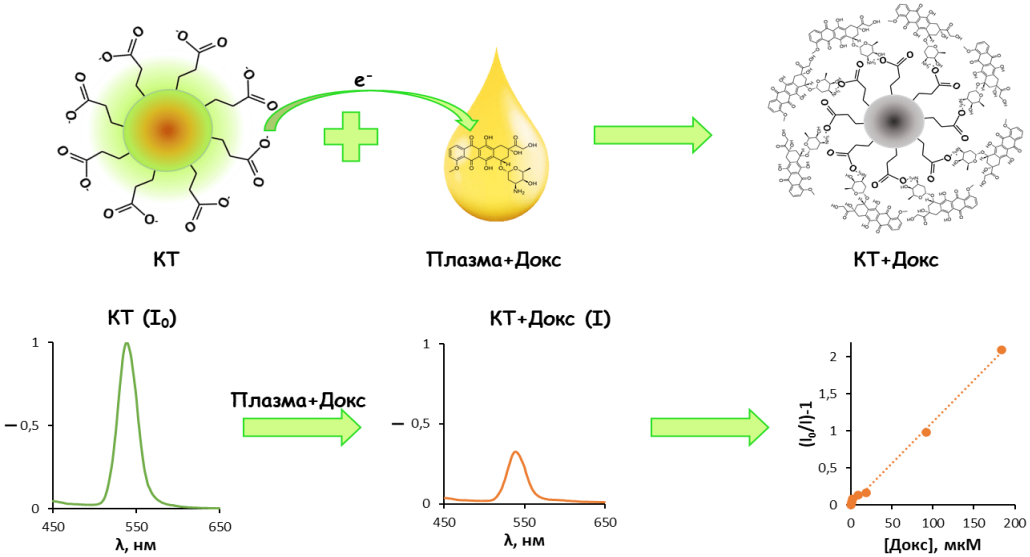


Рис. 1. Принцип тушения люминесценции и метод анализа

В работе использовали два образца полупроводниковых люминесцентных легированных КТ состава CdZnSeS, полученных методом высокотемпературного синтеза в органической фазе, стабилизированных тиогликолевой (ТГК) и 3-меркаптопропионовой (МПК) кислотами. Данные лиганды позволяют сохранить исходный размер наночастиц, а также увеличить их интенсивность люминесценции и квантовый выход за счет уменьшения дефектов на поверхности КТ. Кроме того, можно оценить влияние лигандов на чувствительность КТ к тушению люминесценции.

Поскольку метод определения направлен на коррекцию дозировки препаратов при химиотерапии, исследовали влияние Докс в плазме крови на люминесценцию КТ (рис. 2).

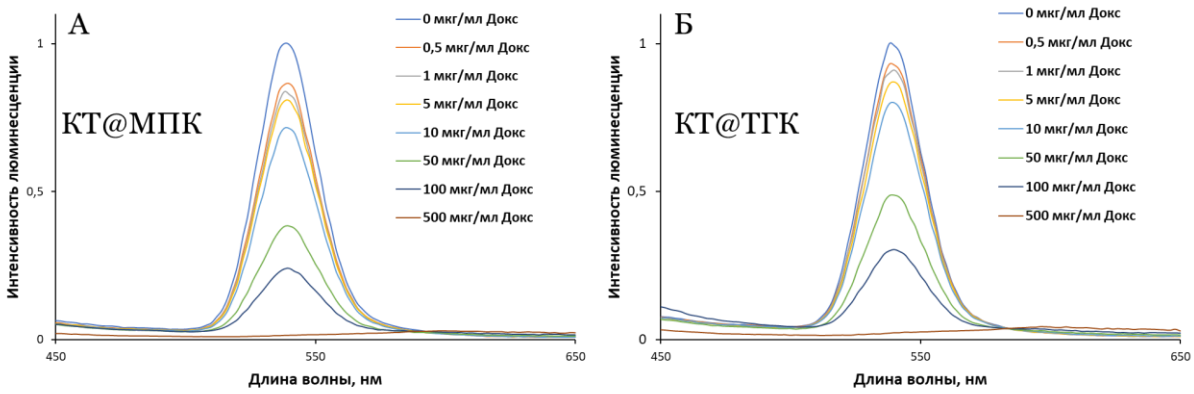


Рис. 2. Спектры люминесценции КТ, стабилизированных МПК (А) и ТГК (Б), после добавления плазмы с Докс

Для выявления зависимости снижения интенсивности люминесценции КТ от концентрации Докс, построили графики Штерна-Фольмера и профиль тушения люминесценции (рис. 3).

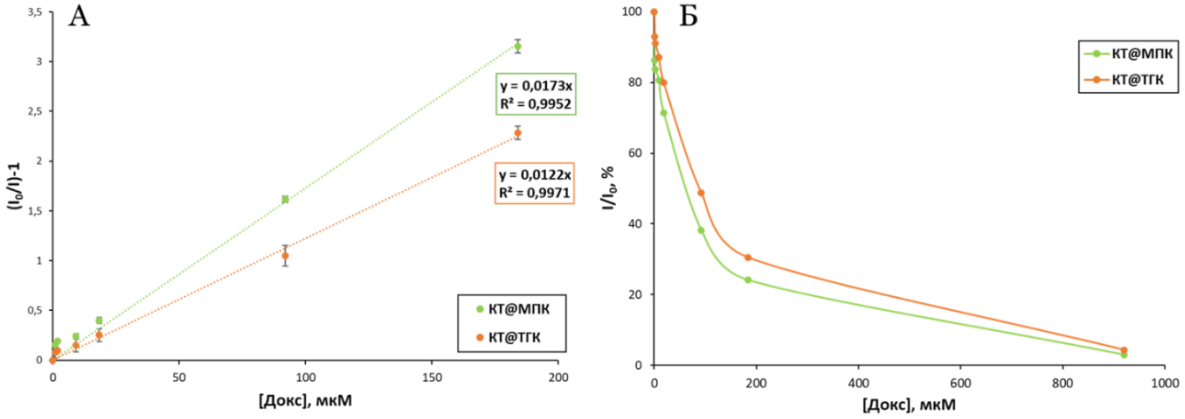


Рис. 3. Графики Штерна-Фольмера (А) и профиль тушения люминесценции КТ (Б)

Чувствительность к тушению люминесценции КТ, стабилизированных МПК, выше, чем в случае КТ, стабилизированных ТГК, поскольку константа Штерна-Фольмера имеет большее значение, чем для КТ, стабилизированных ТГК, и профиль тушения демонстрирует более выраженное снижение интенсивности люминесценции. Вероятно, это объясняется стабильностью связи МПК с поверхностью КТ в растворе, вследствие чего увеличивается количество молекул Докс, взаимодействующих с лигандным слоем наночастиц. Значения предела обнаружения составляют 0,08 мкг/мл для КТ, стабилизированных ТГК, и 0,03 мкг/мл для КТ, стабилизированных МПК.

Продемонстрирован метод определения концентраций Докс с использованием наносенсора на основе изменения люминесценции КТ. Так, КТ, стабилизированные МПК, обладают большей чувствительностью к тушению люминесценции, предел обнаружения составляет 0,03 мкг/мл. Данная методика позволит показать избыток препарата при первом курсе химиотерапии и скорректировать последующее лечение [5].

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

Библиографический список

1. *Sikora T.* Application of optical methods for determination of concentration of doxorubicin in blood and plasma // Pharmaceuticals. 2022. V.15. №2. P.112.
2. *Yang X*. Internal standard method for the measurement of doxorubicin and daunorubicin by capillary electrophoresis with in-column double optical-fiber LED-induced fluorescence detection // JPAB. 2016. V.117. P.118-124.
3. *Skalová Š*. Doxorubicin determination using two novel voltammetric approaches: A comparative study // Electrochimica Acta. 2020. V.330. P.135180.
4. *Shinozawa S., Oda T*. Determination of adriamycin (doxorubicin) and related fluorescent compounds in rat lymph and gall by high-performance liquid chromatography // Journal of Chromatography A. 1981. V.212. №3. P.323-330.
5. *Mescheryakova S. A.* Fluorescent Alloyed CdZnSeS/ZnS Nanosensor for Doxorubicin Detection // Biosensors. 2023. V.13. №6. P.596.

МЕТОД АНАЛИЗА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПО УНИВАРИАНТНОМУ СИГНАЛУ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ

Е.И. Боровкова[1,2], А.Н. Храмков[1], Е.С. Дубинкина[1], Е.В. Навроцкая[1], Б.П. Безручко[1,3], В.И. Гриднев[1,2], М.Д. Прохоров[1-3], А.С. Караваев[1-3]
[1] Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
[3] Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН
E-mail: rubanei@mail.ru

Аннотация: Продемонстрирована возможность выделения мгновенных фаз и мгновенных частот сигнала дыхания из унивариантного сигнала фотоплетизмограммы. Показана возможность исследования кардиореспираторного взаимодействия по унивариантному сигналу фотоплетизмограммы.

Ключевые слова: фотоплетизмограмма, дыхание, RR-интервалы, анализ данных, синхронизация

Важным вопросом в исследованиях является выбор источника информации о функционировании исследуемых физиологических систем – экспериментальных данных. Перспективным представляется анализ сигналов, которые возможно регистрировать средствами малогабаритных и недорогих носимых приборов, в том числе, бытовых смарт-часы, регистрирующих сигнал фотоплетизмограммы (ФПГ) [1]. Это позволит применять перспективные методы для решения задач скрининга социально-значимых заболеваний, развития персонифицированной медицины и телемедицины [2], диагностики биологического возраста [3], скрининга состояния сна [4], уровня когнитивной нагрузки и стресса [5, 6]. Анализ ФПГ широко применяется в фундаментальных исследованиях и медицинской практике [7]. Сигнал ФПГ привлекает простотой регистрации, распространенностью и высокой информативностью. ФПГ содержит информацию о последовательности интервалов между сердечными сокращениями [8], которая, в свою очередь, несет информацию о функционировании контуров вегетативной регуляции частоты сердечного ритма [9]. Высокочастотные составляющие ФПГ несут информацию о процессе дыхания [10]. Основной проблемой широкого использования ФПГ в задачах диагностики и терапии является сложность выделения из него информации [11]. В работах [12] также отмечается возможность введения фаз сигнала дыхания по данным ФПГ. Введение фаз сигнала дыхания по данным ФПГ позволит рассчитывать многие индексы, основанные на расчете численных характеристик кардиореспираторного взаимодействия.

Целью работы является разработка метода выделения мгновенной частоты и фазы сигнала дыхания из ФПГ и оценка возможности

исследования кардиореспираторного взаимодействия по унивариантному сигналу ФПГ.

Мы проанализировали записи 63 здоровых мужчин в возрасте 21±3 года (среднее значение ± стандартное отклонение), имеющих средний уровень физической активности. В ходе экспериментов в течение 6 минут с частотой 250 Гц и 16-тиразрядном разрешении добровольцам одновременно записывались сигналы электрокардиограммы (ЭКГ), ФПГ на среднем пальце левой руки, дыхания с помощью резистивного датчика, закрепленного на груди. Полоса пропускания сигналов составила 0.016–70 Гц. Сигналы регистрировались при произвольном дыхании.

Из ЭКГ мы выделили последовательность RR-интервалов, т.е. ряд временных интервалов между двумя последовательными R-пиками. Из ФПГ мы выделили последовательность PP-интервалов, т.е. ряд временных интервалов между двумя анакротическими зубцами ФПГ. Последовательности RR- и PP-интервалов были преобразованы к эквидистантному виду.

Мгновенные частоты сигнала дыхания f_{BR}, f_{PPG}, f_{RR}, f_{PP} определялись по максимальной амплитуде коэффициентов вейвлетного преобразования Морле [13] в диапазоне 0.14-0.50 Гц сигналов дыхания, фотоплетизмограммы, RR-интервалов, PP-интервалов соответственно. Предложен метод выделения мгновенных частот сигнала дыхания f_{PP*PPG} из свертки коэффициентов вейвлетного преобразования PP-интервалов и ФПГ в диапазоне 0.14-0.50 Гц. Мгновенные фазы j_{BR}, j_{PPG}, j_{RR}, j_{PP}, j_{PP*PPG} выделялись как фазы коэффициентов вейвлетного преобразования, соответствующих значениям частот f_{BR}, f_{PPG}, f_{RR}, f_{PP}, f_{PP*PPG} соответственно. Полученные таким образом мгновенные фазы j_{PPG}, j_{PP}, j_{PP*PPG} и частоты f_{PPG}, f_{PP}, f_{PP*PPG} сравнивались с фазами j_{BR} и частотами f_{BR} экспериментального сигнала дыхания.

На рисунке 1а приведены разности фаз между сопоставляемыми сигналами $\Delta j_{PPG}= j_{BR}-j_{PPG}$, $\Delta j_{PP}=j_{BR}-j_{PP}$, $\Delta j_{PP*PPG}= j_{BR}-j_{PP*PPG}$ для испытуемого №1. Из рисунка 1 видно, что значения разности фаз Δj_{PP*PPG} флуктуируют около постоянного значения в течение всей записи. Такое поведение разности фаз свидетельствует о близком соответствии между мгновенной фазой непосредственно зарегистрированного сигнала дыхания и мгновенной фазой выделенного из свертки коэффициентов вейвлет спектров сигналов PP-интервалов и ФПГ. Значения разности фаз Δj_{PPG} и Δj_{PP} демонстрируют быстрый рост. Такое поведение разности фаз характерно для несинхронной динамики фаз и свидетельствует о несоответствии между мгновенными фазами сопоставляемых сигналов.

На рисунке 1б приведен график отношения мгновенных частот сигналов f_{BR}/f_{PPG}, f_{BR}/f_{PP}, f_{BR}/f_{PP*PPG} для испытуемого №1. Среднее отношение мгновенных частот f_{BR}/f_{PP*PPG} близко к единице, что характерно для частотной синхронизации и свидетельствует о точной оценке мгновенной частоты сигнала дыхания по свертке коэффициентов

вейвлетного преобразования сигналов PP-интервалов и ФПГ. Отношения мгновенных частот f_{BR}/f_{PPG}, f_{BR}/f_{PP} отличаются от 1, что свидетельствует о не возможности оценки мгновенных частот по коэффициентам вейвлетного преобразования сигналов PP-интервалов и ФПГ.

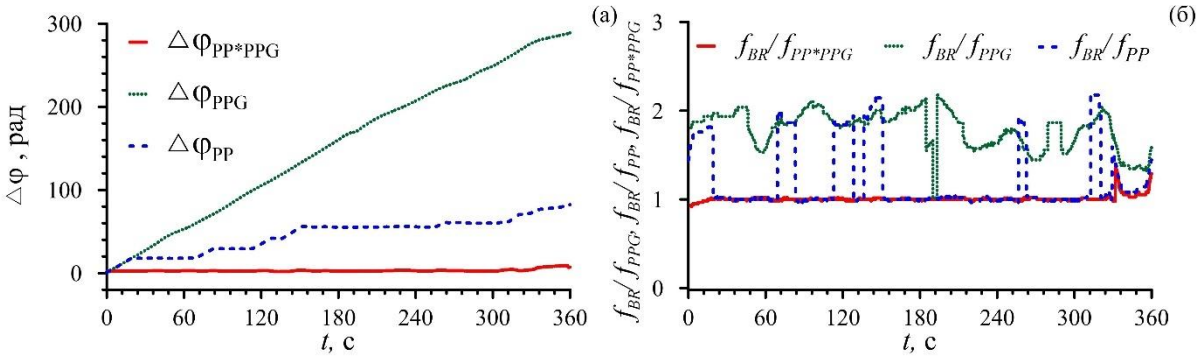


Рис. 1. Разность фаз $\Delta\varphi_{PP*PPG}$ (а) (сплошная линия) и отношение мгновенных частот f_{BR}/f_{PP*PPG} (б) (сплошная линия) непосредственно измеренного сигнала дыхания и сигнала дыхания, выделенного из свертки коэффициентов вейвлетного преобразования сигналов PP-интервалов и ФПГ. Разность фаз $\Delta\varphi_{PP}$ (а) (пунктирная линия) и отношение мгновенных частот f_{BR}/f_{PP} (б) (пунктирная линия) непосредственно измеренного сигнала дыхания и сигнала дыхания, выделенного из коэффициентов вейвлетного преобразования сигнала PP-интервалов. Разность фаз $\Delta\varphi_{PPG}$ (а) (точечная линия) и отношение мгновенных частот f_{BR}/f_{PPG} (б) (пунктирная линия) непосредственно измеренного сигнала дыхания и сигнала дыхания, выделенного из коэффициентов вейвлетного преобразования ФПГ.

На рисунке 2 представлены разности фаз $\Delta j_{RR,BR}= j_{RR}-j_{BR}$ и $\Delta j_{PP,PP*PPG}= j_{PP}-j_{PP*PPG}$ для испытуемого №2. Совпадение на графиках горизонтальных участков, соответствующих фазовой синхронизации, указывает на возможность использования сигнала дыхания, выделенного из свертки коэффициентов вейвлетного преобразования сигналов PP-интервалов и ФПГ, и последовательности PP-интервалов для исследования кардиореспираторного взаимодействия по унивариантному сигналу ФПГ.

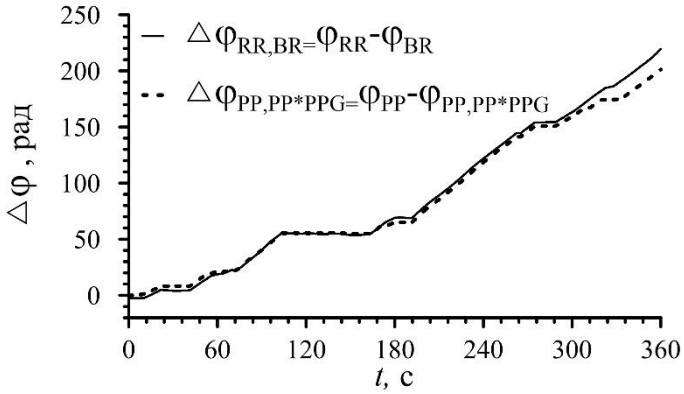


Рис. 2. Разность фаз $\Delta\varphi_{RR,BR}$ (сплошная линия) и $\Delta\varphi_{PP,PP*PPG}$ (пунктирная линия).

Проведенные исследования показывают, что мгновенные фазы и мгновенные частоты сигнала дыхания и последовательности RR-интервалов могут быть выделены из унивариантного сигнала ФПГ. На основе анализа унивариантного сигнала ФПГ на записях 63 добровольцев

показано существование синхронизации между дыханием и процессом парасимпатической регуляции ритма сердца, характерные частоты которого находятся в диапазоне 0.14-0.15 Гц [9]. Возможность выделения основных ритмов сердечно-сосудистой системы из унивариантного ФПГ и вычисления их мгновенных фаз и мгновенных частот позволяет исследовать синхронизацию между ритмами по унивариантным данным. Решение данной задачи имеет важное значение для создания массовых диагностических систем на основе анализа характеристик кардиореспираторного взаимодействия на базе носимых малогабаритных регистраторов ФПГ в виде бытовых устройств, таких как смарт-часы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ 23-12-00241.

Библиографический список

1. *Motin M.A et al.* PPG Derived Respiratory Rate Estimation in Daily living Conditions // 42nd Ann. Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society. 2020.
2. *Singh N. et al.* Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of Using mHealth technologies for Health and Exercise Training Guidance // Arrhythm Electrophysiol Rev. 2018. V. 7. Iss. 4. P. 247-255.
3. *Ponomarenko V.I. et. al.* Decrease of coherence between the respiration and parasympathetic control of the heart rate with aging // Chaos. 2021. V. 31. Iss. 7. P. 073105.
4. *Borovkova E.I. et al.* Directional Couplings between the Respiration and Parasympathetic Control of the Heart Rate during Sleep and Wakefulness in Healthy Subjects at Different Ages. Front. Netw. Physiol. 2022. V. 2.
5. *Prokhorov M.D. et al.* Changes in the Power and Coupling of Infra-Slow Oscillations in the Signals of EEG Leads during Stress-Inducing Cognitive Tasks // Special Issue Artificial Intelligence in Neuroscience. 2023. V. 13. Iss. 14. P. 8390.
6. *Borovkova E.I. et al.* Biomarkers of the psychophysiological state during the cognitive tasks estimated from the signals of the brain, cardiovascular and respiratory systems // The European Physical Journal Special Topics Plus. 2023. V. 232. P. 625-633.
7. *Harrison S.L. et al.* The potential for photoplethysmographic (PPG)-based smart devices in atrial fibrillation detection. Expert Review of Medical Devices. 2020. V. 17. Iss. 4. P. 253–255.
8. *Scardulla F.et al.* A Study on the Effect of Contact Pressure during Physical Activity on Photoplethysmographic Heart Rate Measurements // Sensors. 2020. V. 20. Iss. 18. P. 5052.
9. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. V. 93. Iss. 5. P. 1043-1065.
10. *Javed. F. et al.* Frequency spectrum analysis of finger photoplethysmographic waveform variability during haemodialysis // Physiol. Meas. V. 31. P. 1203.
11. *Allen J.* Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // Physiol Meas. 2007. V. 28. Iss. 3. P. 1-39.
12. *Hartmann V. et al.* Regulation of the microvasculature during small muscle mass exercise in chronic obstructive pulmonary disease vs. chronic heart failure // Front. Physiol. 2022. V.13.
13. *Daubechies I.* Ten Lectures on Wavelets. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia.1992.

ОПТИМИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА БЕЛКОВО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ НАНОКЛАСТЕРОВ ЗОЛОТА

К.Р. Калишина, Ю.А. Подколодная, А.М. Абрамова, И.Ю. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: 19032003ksyusha@mail.ru

Аннотация: Проведена оптимизация условий синтеза люминесцентных нанокластеров золота (НКЗ), модифицированных бычьим сывороточным альбумином (БСА). Для этого синтез в муфельной печи был заменен на синтез при атмосферном давлении с последующим определением оптимальных условий синтеза. Были получены люминесцентные нанокластеры золота со значением квантового выхода 19%, измеренного относительно гематопорфирина [1], при оптимальных условиях синтеза – 60^0С, 5ч. Полученные НКЗ в перспективе можно использовать в качестве люминесцентных меток в химическом анализе.

Ключевые слова: люминесцентные нанокластеры золота, подходы к синтезу, оптимизация условий, изменение люминесценции, химический анализ.

Люминесцентные нанокластеры золота (НКЗ) представляют собой структуры, состоящие примерно из 25 атомов золота, покрытых функциональной оболочкой. Они привлекают большое внимание благодаря яркой люминесценции, фотостабильности, большому стоксову сдвигу и биосовместимости. НКЗ разрабатываются для использования в иммуноанализе, биовизуализации и тераностике.

Многие исследователи используют стандартный метод получения НКЗ – синтез при температуре 37^0С [2], проводящийся в течение 12 часов при постоянном перемешивании. Но условия синтеза НКЗ необходимо оптимизировать для получения структур с наибольшим квантовым выходом люминесценции. В нашем исследовании мы сравниваем гидротермальный метод и температурный синтез при атмосферном давлении для получения люминесцентных НКЗ. Для этого водный раствор золотохлористоводородной кислоты (ЗХВК) и бычьего сывороточного альбумина (БСА), после чего доводили pH раствора до 11,5 добавлением NaOH. Полученный раствор нагревали при 60^0С в течение 5 часов. Использовались следующие мольные соотношения БСА к ЗХВК – 14:1, 25:1 и 50:1. Цвет раствора в процессе синтеза менялся от светло-желтого до коричневого (светло-коричневого), что свидетельствовало об образовании НКЗ (Рис.1) [2].

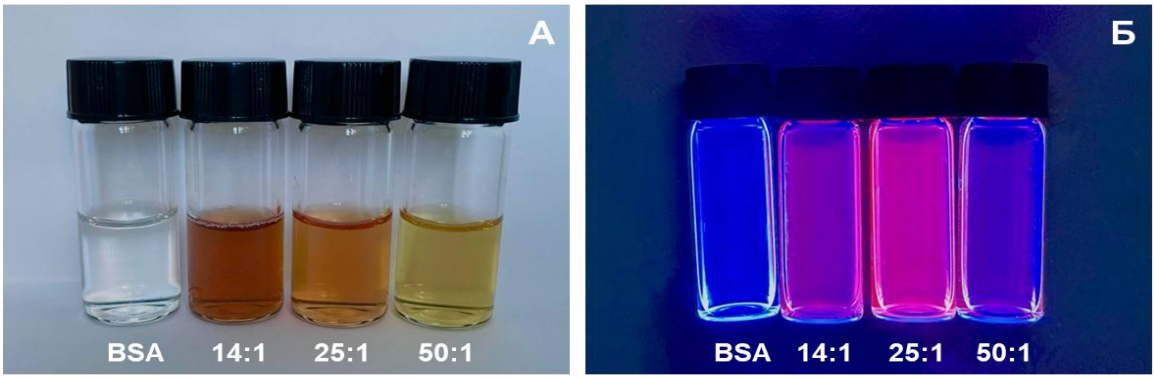


Рис. 1. Фотография при дневном свете (А) и УФ-свете ($\lambda_{возб}$ = 365 нм), полученных НКЗ при различных соотношениях БСА:ЗХВК

Полученные НКЗ имели характерный пик поглощения в области ~280 нм (Рис. 2), что предположительно обусловлено поглощением электронной системы ароматических аминокислот – триптофана, тирозина и фенилаланина [3]. Наибольшим поглощением на этой длине волны отличается триптофан. Максимум люминесценции находился в красной области спектра ($\lambda_{исп}$ = 640–650 нм). При этом интенсивность люминесценции с увеличением содержания белка возрастала, достигала максимума при мольном соотношении БСА к ЗХВК = 25:1, после чего вновь снижалась (Рис.3).

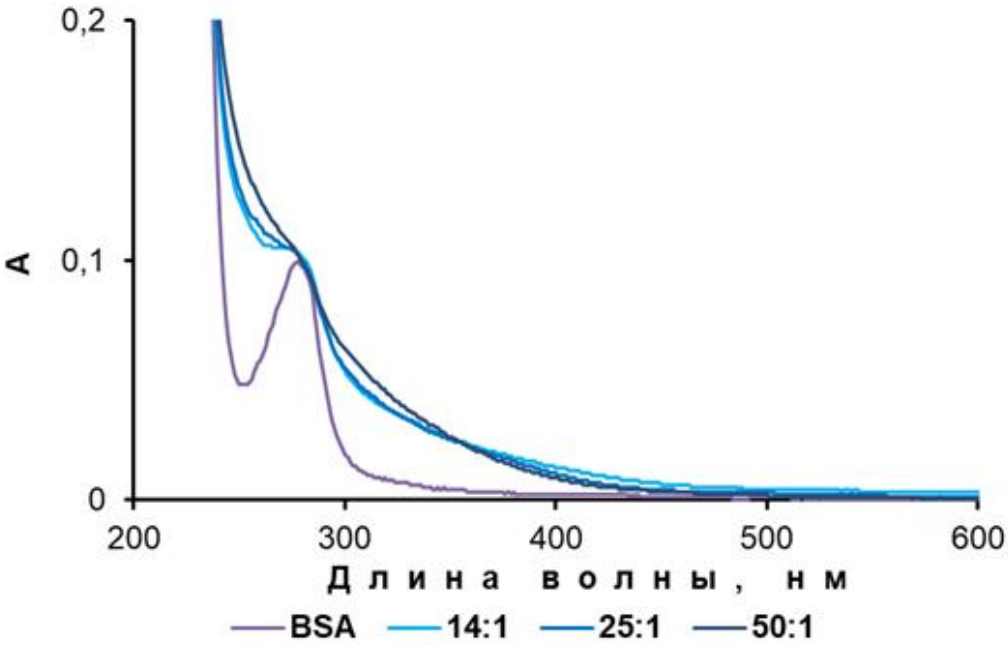


Рис. 2. Спектры поглощения БСА и полученных НКЗ при различных соотношениях БСА:ЗХВК

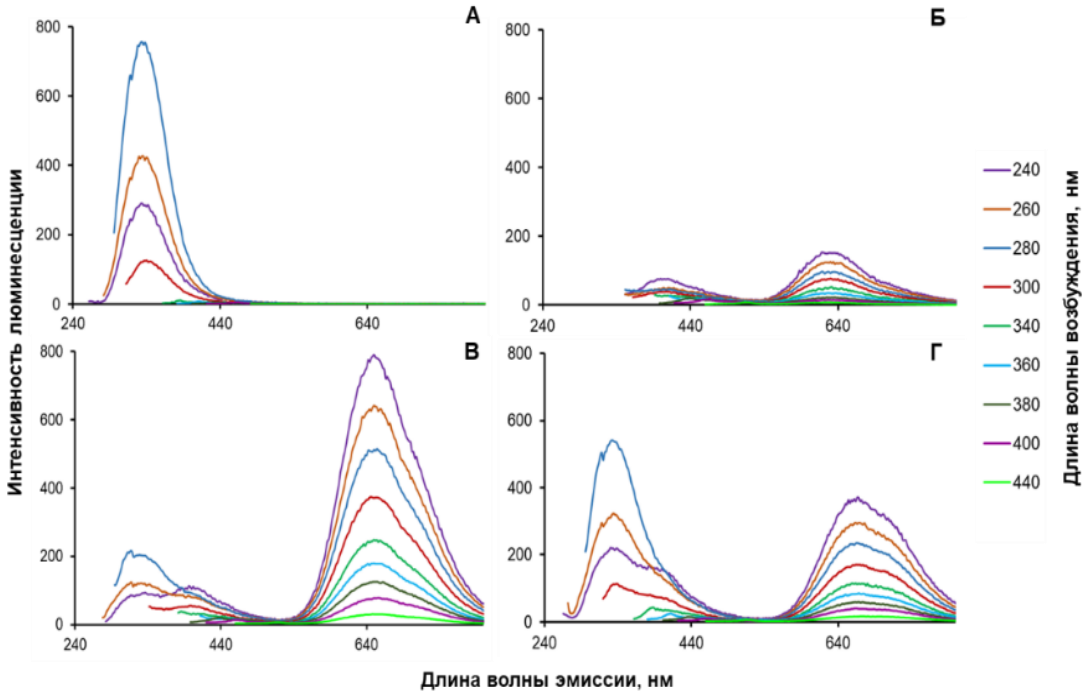


Рис. 3. Спектры люминесценции БСА (А) и полученных НКЗ с различными соотношениями БСА к ЗХВК: 50:1(Б), 25:1(В), 14:1(Г)

Для оценки квантового выхода (КВ) в качестве эталона использовали раствор гематопорфирина (ГП) в фосфатно-солевом буфере. Поскольку спектр испускания ГП расположен в пределах полосы испускания НКЗ-БСА, а значение КВ для ГП известно из литературных данных. Расчет проводили по следующей формуле:

$$\phi = \phi_{\text{г}} \frac{\langle I \rangle}{\langle I_{\text{г}} \rangle}.$$

ϕ_r – квантовый выход эталона, I – интенсивность люминесценции образца, $I_г$ – интенсивность люминесценции эталона [1]. Были получены следующие значения КВ: $QY_{50:1}$ = 4,86%, $QY_{25:1}$ = 19,13%, $QY_{14:1}$ = 12,41% – синтез при атмосферном давлении, $QY_{14:1}$ = 6,05% – гидротермальный синтез.

Были получены НКЗ, модифицированные БСА путем синтеза при атмосферном давлении при температуре 60^0С в течение 5 часов. Мы исследовали влияние концентрации БСА, используемого в процессе синтеза, на оптические свойства НКЗ. Квантовый выход по гематопорфирину (ГП) составил 4,86% (50:1), 19,13% (25:1), 12,41% (14:1). Оптимальные условия синтеза нанокластеров золота – 60^0С, 5ч, соотношение БСА:$HAuCl_4$ = 25:1. Интенсивность люминесценции и квантовый выход данных НКЗ значительно выше, полученных путем гидротермального синтеза (60^0С, 2 ч) (Рис.4).

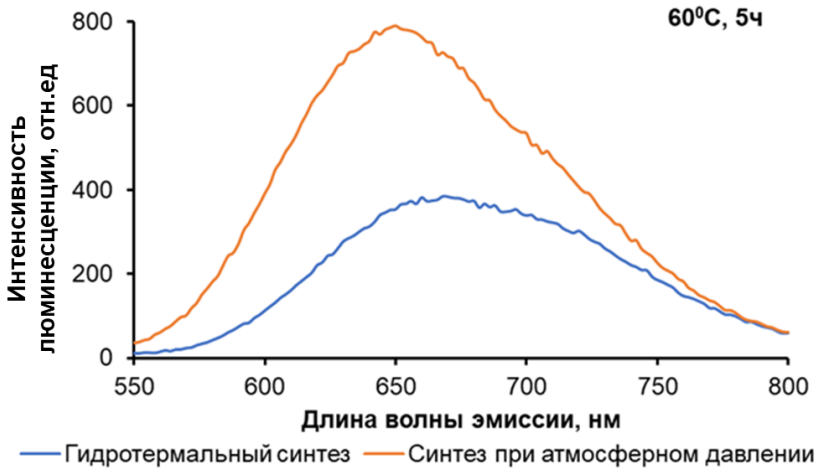


Рис. 4. Интенсивность люминесценции НКЗ при гидротермальном синтезе (синий) и синтезе при атмосферном давлении (оранжевый)

Полученные НКЗ перспективны для использования в качестве люминесцентных меток в химическом анализе.

Работы выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 23-73-01171.

Библиографический список

1. *Khlebtsov B. et al.* Multifunctional Au nanoclusters for targeted bioimaging and enhanced photodynamic inactivation of Staphylococcus aureus // Rsc Advances. 2015. V. 5. №76. P. 61639.
2. *Xie J., Zheng Y., Ying J. Y.* Protein-directed synthesis of highly fluorescent gold nanoclusters // Journal of the American Chemical Society. 2009. V. 131. №3. P. 888-889.
3. *Raut S., Chib, R., Butler, S., Borejdo, J., Gryczynski, Z., & Gryczynski, I.* Evidence of energy transfer from tryptophan to BSA/HSA protected gold nanoclusters // Methods and applications in fluorescence. 2014. V. 2. №3. P. 035004.

ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА

С.Е. Пешин, А.Г. Кучумов
Пермский национальный исследовательский политехнический университет
E-mail: Sapeshin@yandex.ru

Аннотация: Синдром запястного канала или карпальный туннельный синдром (КТС) – это патология, влияющая на функцию кисти, вызванная перегрузкой срединного нерва. Отсутствие численных данных о механическом напряжении срединного нерва в запястном канале является основным недостатком современных клинических подходов к диагностике КТС. В данной работе предложен комбинированный подход, основанный на захвате движения кисти, конечно-элементном моделировании и электромеханическом моделировании, для персонализированной оценки компрессии срединного нерва.

Ключевые слова: синдром запястного канала, конечно-элементное моделирование, захват движения, срединный нерв,

Синдром запястного канала или карпальный туннельный синдром (КТС) – заболевание периферической нервной системы, связанное с пережатием срединного нерва [1]. Люди, подверженные данному синдрому теряют двигательные и чувствительные функции кисти.

Для диагностики КТС в медицине используются следующие подходы: провоцирующие тесты, электронейрография и магнитно-резонансная томография (МРТ) [2]. При проведении провоцирующих тестов пациенты выполняют определенные движения кистью. Проявление болевых ощущений у пациентов во время таких тестов является признаком КТС. Электронейрография позволяет определить скорость проводимости срединного нерва в области запястного канала [3]. Для этого используются поверхностные электроды, которые генерируют электрический ток, проходящий через срединный нерв. По скорости проводимости тока оценивается состояние срединного нерва и как следствие ставится диагноз. МРТ позволяет увидеть внутренние мягкие ткани запястного канала. Иногда на снимках можно заметить пережатие срединного нерва и установить диагноз. Однако, существующие методики диагностики КТС обладают низкими значениями чувствительности и специфичности, особенно на ранних стадиях заболевания [4]. Цель данной работы заключается в разработке персонализированной методики диагностики КТС, основанной на биомеханическом моделировании.

В данной работе предлагается комбинированный подход к определению КТС, состоящий из шести этапов. Предлагаемый подход схематично представлен на Рис. 1. На первом этапе проводится компьютерная томография (КТ) кисти и запястного канала пациента. Далее полученные файлы КТ сегментируются для построения твердотельной трехмерной персонализированной геометрической модели. В модель входят фаланги всех пальцев, карпальные кости, девять сухожилий сгибателей пальцев, срединный нерв, соединительная ткань и поперечная

связка. После сегментации модель готова для проведения расчетов. Для учета персонального движения каждого человека на третьем этапе подхода предлагается проведение захвата движения кисти. Для этого разработано специализированное программное обеспечение, которое запускается на персональном компьютере с подключенной видеокамерой. Программа использует видео с камеры, определяет кисть и накладывает на неё характерные точки, далее между точек строятся прямые линии. Пациент выполняет определённый тип движения кистью и программа отслеживает местоположение характерных точек. Далее строятся зависимости углов поворота фаланг. Эти зависимости используются в дальнейшем при расчетах. На четвертом этапе персональная геометрия загружается в пакет программ *Ansys Mechanical* и на пятом этапе проводится расчет на основе метода конечных элементов (МКЭ). Такой расчет требует выбора математической модели, описывающей механическое поведение рассматриваемых тканей, а также параметров выбранной модели. Из научной литературы известно, что наилучшей моделью, описывающей поведение мягких тканей сухожилий, является гиперупругая модель Огдена [5]:

$$W(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \frac{2\mu}{\alpha^2}(\lambda_1^\alpha + \lambda_2^\alpha + \lambda_3^\alpha - 3),$$

где μ – описывает поведение материала в области низких деформаций, α – описывает поведение материала в области высоких напряжений. Данные параметры взяты из экспериментальных работ [6,7]. В связи с этим, данная модель используется в представленных расчетах для описание механического поведения всех сухожилий, срединного нерва и соединительной ткани.

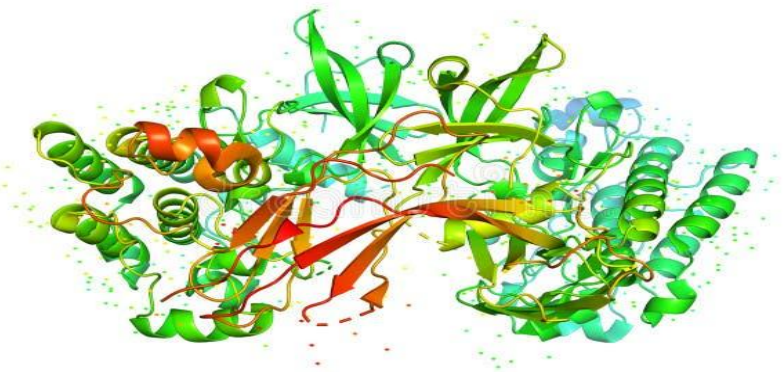


Рис. 1. Предлагаемый неинвазивный подход к определению КТС

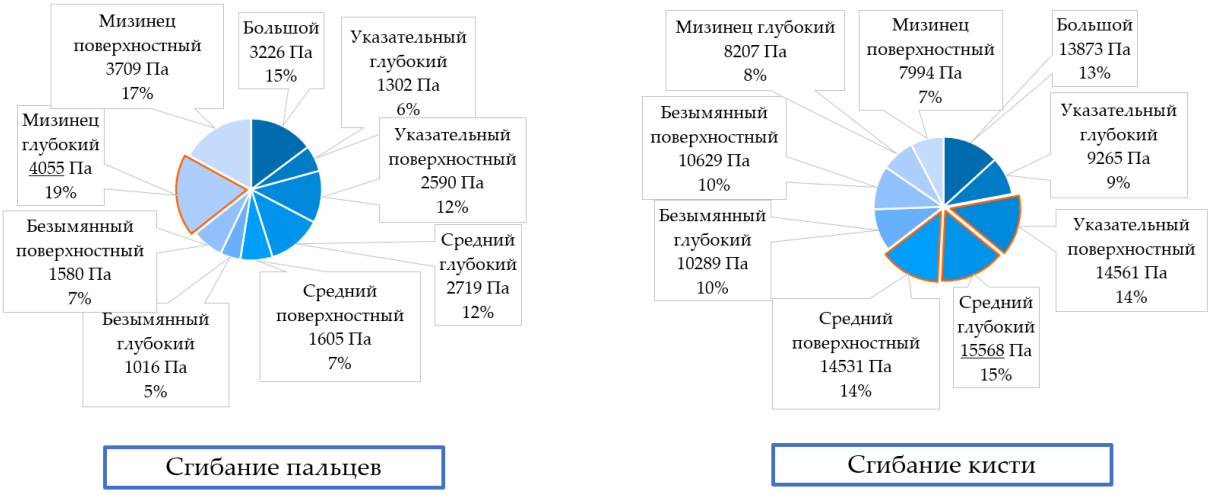


Рис. 2. Распределение нагрузок по сухожилиям при сгибании пальцев и сгибании кисти

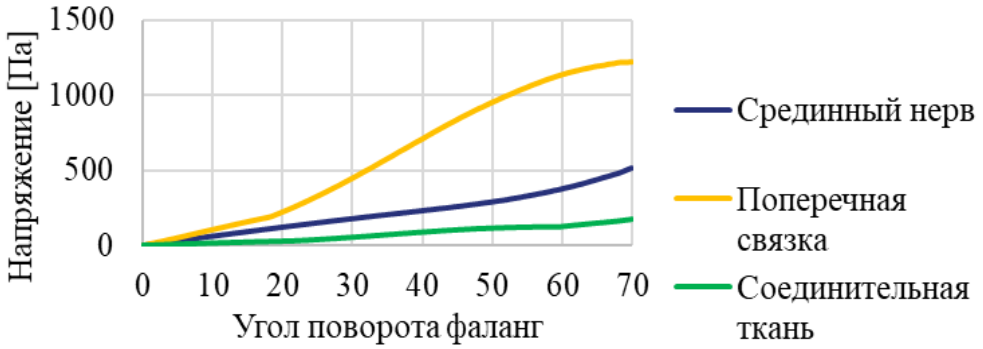


Рис. 3. Зависимость напряжений в срединном нерве, поперечной связке и соединительной ткани при сгибании пальцев

Костные структуры являются гораздо более твердыми объектами по сравнению с мягкими тканями запястного канала. Следовательно деформации и напряжения костных структур буду существенно меньше, чем аналогичные параметры у мягких тканей. Таким образом, в данной работе используется линейно упругая модель для костных структур [8]. Сухожилия, срединный нерв и соединительная ткань находятся в контакте друг с другом. Контакт между этими телами задан как «*No separation*». Это подразумевает контакт двух тел без трения и без возможности отрыва друг от друга контактируемых пар тел. На шестом этапе моделируется проводимость деформированного срединного нерва на основе модели Ходжкина–Хаксли [9] и расширенного уравнения проводимости [10]. Форма нерва берется из предыдущего этапа и описывается функцией *r(z)* входящей в расширенное уравнение кабеля.

Предлагаемый метод был полностью проведен на добровольце. В результате было получено напряженно деформированное состояние (НДС) всех рассматриваемых тканей при моделировании сгибания пальцев и сгибания и разгибания всей кисти. Также были получены распределения проводимости в деформированном срединном нерве. Полученные результаты совпадают с соответствующими результатами, найденными в

литературе. На рис. 2 показано распределение нагрузок по сухожилиям сгибателей пальцев при сгибании пальцев и сгибании кисти. Видно, что при сгибании кисти максимальная нагрузка оказывается на сухожилиях среднего и указательного пальцев.

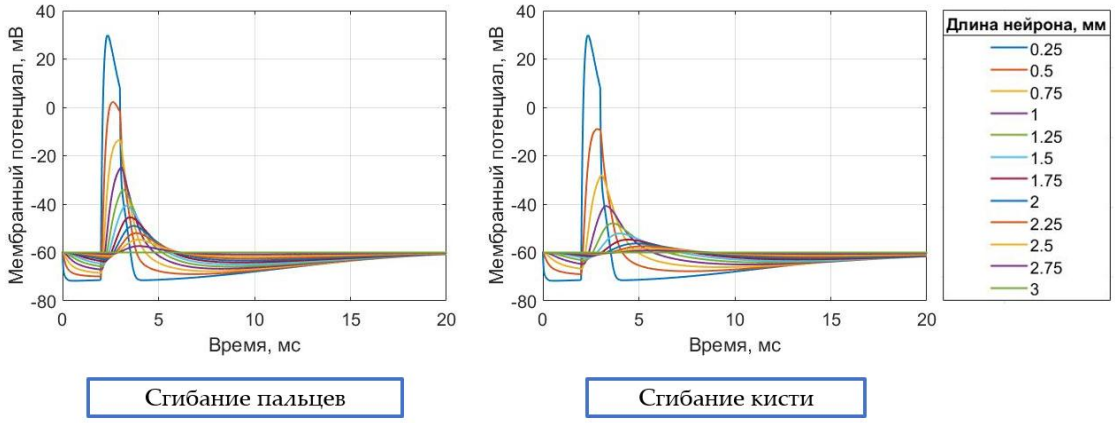


Рис. 4. Изменение проводимости срединного нерва при различных движениях кисти

На рис. 3 показана зависимость напряжений в срединном нерве, поперечной связке и соединительной ткани при сгибании пальцев от угла поворота фаланг. Максимальное напряжение в срединном нерве достигло 560 Па. На рис. 4 показано изменение проводимости срединного нерва при различных движениях кисти.

В работе показан персонализированный подход определения состояния запястного канала. Описанный подход может быть использован для большего количества человек. Это позволит разработать критерий, определяющий наличие КТС у человека или предрасположенность к данному заболеванию.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Пермского края № 22-21-20067, https://rscf.ru/project/22-21-20067

Библиографический список

1. *Байтингер А., Черданцев Д.* Синдром карпального канала: современное состояние вопроса // Пластическая хирургия. 2018. Т. 2. № 65. С. 12–18.
2. *Халимова А.А.* Туннельный синдром запястья (Обзор литературы) // Вестник АГИУВ. 2013. С. 94–101.
3. *Савицкая Н. и др.* Электронейромиография в диагностике запястного туннельного синдрома. 2011. Т. 2. № 5. С. 40–45.
4. *Peshin S.E. et al.* Carpal tunnel syndrome in terms of biomechanics. Literature review // Russ. J. Biomech. 2022. Vol. 26. № 2. P. 9–13.
5. *Ogden R.* Non-linear elastic deformations // Eng. Anal. Bound. Elem. 1984. Vol. 1. № 2.
6. *Main E.K. et al.* Apparent transverse compressive material properties of the digital flexor tendons and the median nerve in the carpal tunnel // J. Biomech. 2011. Vol. 44. № 5.
7. *Main E.K. et al.* Volar/dorsal compressive mechanical behavior of the transverse carpal ligament // J. Biomech. 2012. Vol. 45. № 7.

8. *Pistoia W. et al.* Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images // Bone. 2002. Vol. 30. № 6.

9. *Hodgkin A., Huxley A. A* quantitative description of membrane current and its application to conductance and excitation // J. Physiol. 1952. Vol. 117. P. 500–544.

10. *Tekieh T. et al.* Are deformed neurons electrophysiologically altered? A simulation study // Curr. Appl. Phys. 2016. Vol. 16. № 10. P. 1413–1417.

МЕТОД ТЕПЛОВОЙ И ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ КРОВОТОКА С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОГО ДОППЛЕРОВСКОГО ФЛОУМЕТРА

В.А. Еремеева, А.В. Скрипаль, С.Ю. Добдин, В.А. Клочков
Саратовский нациинальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: vi245vi653@gmail.com, skripalav@info.sgu.ru

Аннотация: Приведены результаты исследований возможностей лазерного допплеровского флоуметра для диагностики состояния сосудистой системы при функциональных пробах. Исследования микроциркуляторного русла проводились на дистальной фаланге II -го пальца кисти левой руки. Показаны особенности изменения спектральных компонент колебаний кровотока в периферической системе при тепловой и холодовой пробах.

Ключевые слова: микроциркуляция, лазерный допплеровский флоуметр, нагрузочные тесты, перфузия, спектральный анализ.

В настоящее время в клинической практике широко используется неинвазивный метод исследования микроциркуляции – лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющий не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить механизмы модуляции микрогемодинамики.

С помощью метода лазерной допплеровской флоуметрии можно количественно оценить микроциркуляцию кожи [1,2], которая отражает состояние центрально гемодинамики. Несмотря на все очевидные достоинства этого способа, у ЛДФ имеются ряд существенных недостатков [3-5], препятствующих внедрению данного диагностического аппарата в клиническую практику. Поэтому актуальным является поиск, отбор и разработка методик повышения достоверности измерений лазерной допплеровской флоуметрии. Нами был проведен анализ возможностей ЛДФ на примере проведения функциональных проб и разработан комплексный нагрузочный тест, состоящий из двух проб: тепловой и холодовой.

Проведена серия экспериментальных исследований с участием 9 условно здоровых добровольцев от 20 до 22 лет. Исследование включало регистрацию показателей микроциркуляции крови и отслеживание адаптационных биологических свойств организма. В течение 5 минут снимались исходные ЛДФ-граммы с базовыми показателями перфузии пальца левой руки. Затем правую руку погружали на 10 минут в емкость с нагретой до 45°С градусов водой, в дальнейшем ее же погружали в другую емкость с водноледовой смесью при температуре 10-12°С и в течение 5 минут отслеживали реакцию организма. Для всех испытуемых проводился амплитудно-частотного анализ ЛДФ-грамм, полученных до проведения функциональных нагрузочных проб, во время гипертермии и гипотермии.

На рис. 1 приведен вейвлет-спектр ЛДФ-граммы 20-летнего испытуемого до функциональных нагрузок.

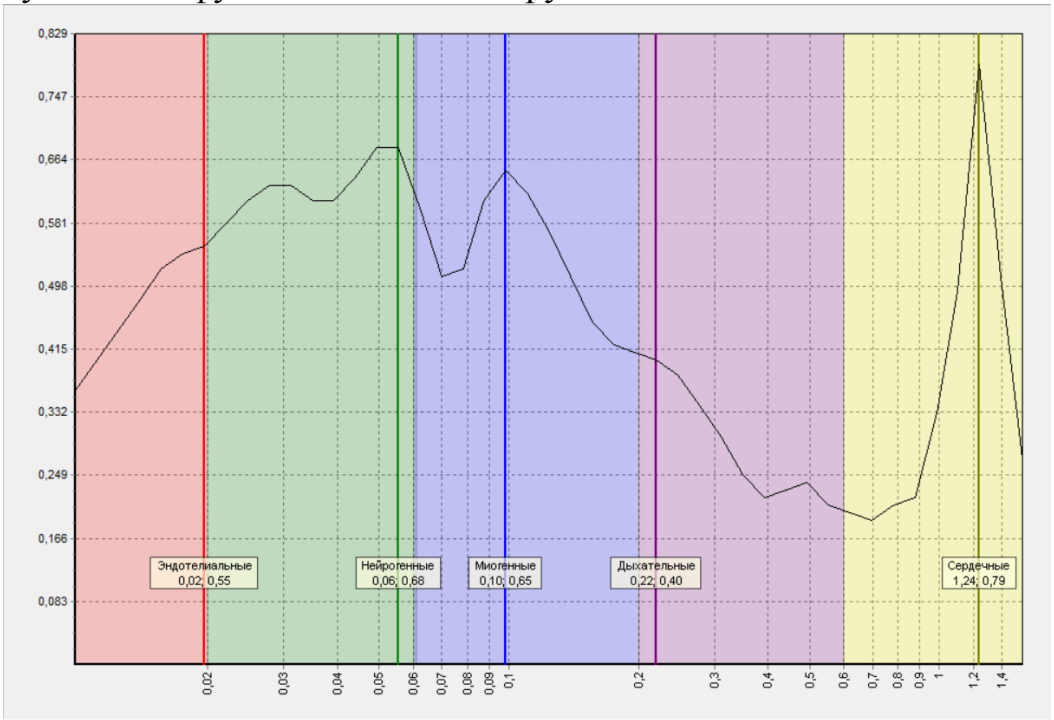


Рис.1. Амплитудно-частотный спектр ЛДФ-граммы 20-летнего испытуемого до функциональных нагрузок

Основной вклад в сосудистый тонус вносят три активных параметра: эндотелиальный, миогенный и нейрогенный, пассивные параметры: дыхательный и сердечный являются пассивными параметрами с точки зрения сосудистого тонуса системы. Как видно из рис.1, когда человек находится в спокойном состоянии, амплитуды активных составляющих спектра не превышают уровень сердечной компоненты.

Установлено, что в условиях нагрева большая часть испытуемых, а именно 55 % (5/9) демонстрирует нормальную физиологическую реакцию: проявляется активная вазодилатация сосудов и перфузия крови в микроциркуляторном русле увеличивается. У оставшихся 45% (4/9) с высоким уровнем перфузии в исходных условиях, вазодилатация сосудов уменьшается в ответ на внешнее раздражение, этот факт свидетельствует о повышении тонуса данного компонента. Поэтому данные ЛДФ-граммы одной тепловой пробы, не являются клинически значимыми в связи с различными начальными условиями проведения эксперимента.

На рис. 2 приведен вейвлет-спектр ЛДФ-граммы 20-летнего испытуемого во время тепловой пробы.

Как видно из рис.2, амплитуды спектральных составляющих эндотелиального и нейрогенного диапазона значительно выросли. При тепловом воздействии на организм рефлексы симпатической нервной системы практически не активны. Основную роль в этом случае играет

аксон-рефлекс с участием сенсорных нервных волокон, который является первичным механизмом вазодилатации.

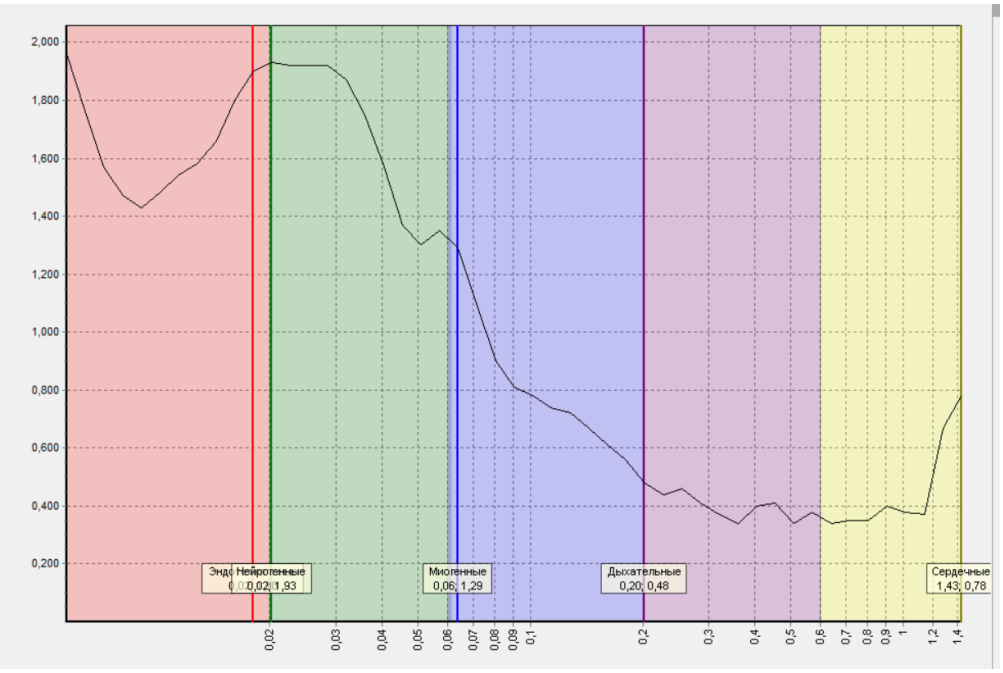


Рис.2. Вейвлет-спектр ЛДФ-граммы 20-летнего испытуемого во время тепловой пробы

На рис. 3 приведен вейвлет-спектр ЛДФ-граммы 20-летнего испытуемого во время холодовой пробы.

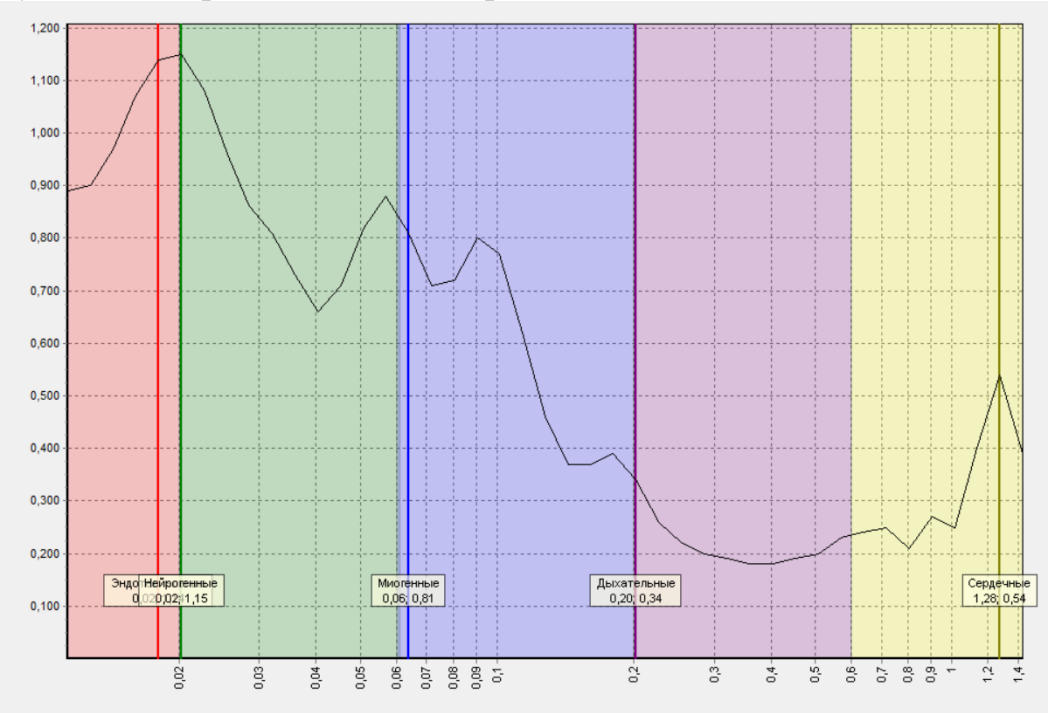


Рис.3. Вейвлет-спектр ЛДФ-граммы 20-летнего испытуемого во время холодовой пробы

Как видно из рис.3, амплитуды спектральных составляющих эндотелиального и нейрогенного диапазона уменьшились, но превышают

уровень состояния покоя. Амплитуда нейрогенного диапазона значительно выросла по отношению к амплитудам спектральных составляющих эндотелиального и нейрогенного диапазонов.

Охлаждение в процессе выполнения холодового прессорного теста вызывает мощную симпатическую активацию, что приводит к констрикции сосудов (артерий, артериол, артериоло-венулярных АВА), к побочному повышению артериального давления, небольшому увеличению содержания катехоламинов плазмы крови, но без изменения частоты сердечных сокращений. Повышение симпатической активности за счет раздражения терморецепторов кожи приводит к вазоконстрикции на симметричных участках противоположной конечности с ЛДФ-датчиком. За счет происходящей вазоконстрикции нейрогенный и миогенный тонусы так же повышаются, так как амплитуды этих составляющих становятся меньше. Все испытуемые показали одинаковый характер изменения микроциркуляции крови на холодовое воздействие - вазоконстрикцию и уменьшение амплитуд нейрогенных и миогенных составляющих.

Использование метода тепловой и холодовой пробы позволит применять для диагностики состояния микроциркуляторного русла анализ лазерного допплеровского сигнала и спектра в условиях персонализированной оценки при клиническом исследовании.

Библиографический список

1. *Крупаткин А.И.* Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13. №1. С. 83-99.

2. *Mashkov, K.V., Usanov, A.D., Chabbarov, R.G., Skripal, A.V. Comparative Analysis of* Methods of Laser Doppler Flowmetry and Doppler Ultrasound Measurement of Blood Flow during the Procedure of Intermittent Pneumatic Compression // Journal of Biomedical Photonics and Engineering. 2022. Vol. 8(4), 040512.

3. *Абрамович С. Г., Машанская А. В., Дробышев В. А., Долбилкин А. Ю.* Микроциркуляция у здоровых людей и больных артериальной гипертонией // Journal of Siberian Medical Sciences. 2013.

4. *Новикова И.Н., Дунаев А.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И.* Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14. №2. С. 47-55.

5. *Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., Балашова Н.В., Куликов А.В.* Перспективы использования лазерной допплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2017. Т. 20. №4. С. 279-285.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ КОНТРОЛЯ АДЕКВАТНОСТИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО ВОЗМЕЩЕНИЯ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

О.А. Царев, Ф.Г. Прокин, Н.Н. Захаров, Н.В. Корчаков
Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: m-51@mail.ru

Аннотация: В работе представлены результаты теоретических, экспериментальных и клинических исследований, позволивших создать интеллектуальную автоматизированную систему неинвазивного мониторинга вязкости крови и гематокрита по параметрам пульсовой волны магистральных артерий, обеспечивающую контроль за адекватностью догоспитальной волемической компенсации, улучшение результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: пульсовая волна, неинвазивный мониторинг вязкости крови и гематокрита, догоспитальный этап, гиповолемия, волемическое возмещение.

У пациентов с тяжелыми травмами, ожогами и острыми хирургическими заболеваниями часто развиваются гиповолемические нарушения [1], которые нередко принимают опасный характер, требуют незамедлительной коррекции уже на догоспитальном этапе [2]. Проблема оптимальной схемы догоспитального волемического возмещения не имеет окончательного решения, что обусловлено невозможностью лабораторного контроля показателей, характеризующих волемический статус больного. Важнейшими показателями, характеризующими волемический статус, являются вязкость крови и гематокрит [3]. Современные методы контроля данных показателей инвазивны, требуют забора крови, что не позволяет применять их на догоспитальном этапе [4; 5] .

Цель исследования. Разработать интеллектуальную автоматизированную систему неинвазивного мониторинга вязкости крови и гематокрита в реальном масштабе времени для оптимизации схемы догоспитальной коррекции гиповолемии.

Материал и методы. Проведены теоретические (гидродинамическая модель Франка), экспериментальные (модель сосудистого русла) и клинические исследования (обследовано 520 пациентов), позволившие обосновать методику, создать интеллектуальную автоматизированную систему для неинвазивного контроля вязкости крови и гематокрита по параметрам пульсовой волны магистральных артерий в реальном масштабе времени непосредственно в артериальном русле.

Проанализированы результаты хирургического лечения 117 больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью. У 57 больных, составивших основную группу, коррекцию гиповолемических нарушений на догоспитальном этапе производили с использованием интеллектуальной автоматизированной системы неинвазивного мониторинга вязкости крови

и гематокрита. 60 больным группы сопоставления коррекцию гиповолемических нарушений проводили с учетом традиционных клинических критериев.

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием программы (IBM SPSS Statistica 26.0). Различия признавали значительными при p<0,05.

Результаты. ***Теоретические исследования.***

Уравнение О. Франка можно записать следующим образом:

$$\int_0^{T_P} Qdt = k\int_{P_s}^{P_d} dp + \frac{1}{X_0}\int_0^{T_p} pdt = k(P_d - P_s) + \frac{1}{X_0}\int_0^{T_p} pdt, \quad (1)$$

Q – объемная скорость кровотока, T_p – период пульсовой волны, T_d – период пульсовой волны во время диастолы, P_d – артериальное давление диастолическое, t – время, k – эластичность сосуда, P_s – артериальное давление систолическое, X_0 – гидравлическое сопротивление периферического отдела сердечно-сосудистой системы:

$$X_0 = \frac{8Vl}{\pi R^4}, \quad (2)$$

V – вязкость крови, R – средний радиус сосуда, l – средняя длина сосуда.

Если предположить, что во время диастолы объемная скорость кровотока $Q = 0$, то выражение (1) можно записать в таком виде:

$$0 = k(P_d - P_s) + \frac{1}{X_0}\int_{T_S}^{T_P} pdt, \quad (3)$$

T_s – период пульсовой волны во время систолы. Из выражения (3) можно представить X_0 ином виде:

$$X_0 = \frac{\int_{T_S}^{T_p} pdt}{k(P_s - P_d)} \quad (4)$$

С учетом выражений (2) и (4), вязкость крови можно представить выражением (5), которое демонстрирует связь формы пульсовой волны в период диастолы с вязкостью крови

$$V = \frac{\pi R^4}{8l}\frac{\int_{T_s}^{T_p} p\ dt}{k\left(P_s - P_d\right)}. \quad (5)$$

Экспериментальные исследования. Исследования на модели сосудистого русла выявили линейную взаимосвязь вязкости рабочей жидкости – V_r и длительности пульсовой волны во время диастолического периода – Δt (r = 0,863; p = 0,001).

Клинические исследования. У 65 (65,0%) обследованных больных выявлено увеличение длительности пульсовой волн лучевой артерии во время диастолического периода при возрастании вязкости крови и

гематокрита. У 35 (35,0%) пациентов такой закономерности выявлено не было.

В результате анализа были выявлены показатели, необходимые для расчета гематокрита и вязкости крови: Δt (с) – длительность пульсовой волны во время диастолического периода, A (В) – амплитуда пульсовой волны, T_v (с) – скорость распространения пульсовой волны, систолическое – P_s (мм рт.ст.) и диастолическое – P_d (мм рт.ст.) артериальное давление. Разработаны формулы для расчета гематокрита – Ht (%) (6) и вязкости крови – V (отн.ед.) (7).

$$\begin{aligned} Ht &= 1.872 \cdot (66.03 \cdot \Delta t \cdot P_S \cdot P_d \cdot A^{0.41} \cdot \frac{T_v}{L})^{0,2} = \\ &= 1.872 \cdot 2.311789 \cdot (\Delta t \cdot P_S \cdot P_d \cdot A^{0.41} \cdot \frac{T_v}{L})^{0,2} = \\ &= 4.32767 \cdot (\Delta t \cdot P_S \cdot P_d \cdot A^{0.41} \cdot \frac{T_v}{L})^{0.2}. \end{aligned} \tag{6}$$

$$V = 1.0285^{Ht} + 1. \tag{7}$$

Предложена интеллектуальная автоматизированная система для неинвазивной оценки вязкости крови и гематокрита в режиме реального времени непосредственно в артериальном русле.

Автоматизированная система представлена двумя датчиками пульсовой волны, двумя пневматическими манжетами, осциллометрическим тонометром, 8-разрядным RISC микроконтроллером, оснащенным 2-строчном 16-сегментном LCD-дисплеем. Датчики пульсовой волны фиксируют пневматическими манжетами в проекции лучевой и плечевой артерии. Для расчета вязкости крови и гематокрита используется оригинальная программа «Пульс» версия 2,0 написанная в среде Visual FoxPro 8.0.

Применение интеллектуальной автоматизированной системы позволило выявить у 57 больных основной группы до начала лечения значительное повышение вязкости крови и гематокрита. Догоспитальное восполнение объема циркулирующей крови проводили гемореологически активными растворами со средней скоростью 40 мл/мин. Установлено, что изменения вязкости крови и гематокрита при одинаковой скорости инфузии имеют выраженные индивидуальные особенности. Внутривенное введение гемореологически активных растворов у всех 57 больных основной группы продолжали до снижения гематокрита ниже 42,0±3,0%, вязкости крови ниже 4,2±0,2 отн. ед.

В результате проведенных исследований установлено, что 57 больным основной группы на догоспитальном этапе было введено 1300±200 мл гемореологически активных растворов; у 60 больных группы

сопоставления объем догоспитальной инфузии составил 300±100 мл ($p<0,001$).

Все 117 больных оперированы. В результате корреляционного анализа было установлено, что увеличение объема догоспитальной инфузии обеспечивает существенное сокращение длительности предоперационной подготовки ($r=-0,848$; $p<0,001$), снижение количества тромботических осложнений в ($r=-0,634$; $p<0,05$), уменьшение числа инфекционных осложнений и летальности ($r=-0,688$; $p<0,05$).

Применение интеллектуальной автоматизированной системы неинвазивного мониторинга вязкости крови и гематокрита позволило дифференцированно, с учетом индивидуальных особенностей компенсации волемических нарушений больного существенно увеличить объем догоспитальной инфузии, контролировать процесс волемического возмещения в реальном масштабе времени, не допустить гиперволемических осложнений.

Выводы. Выявлена связь параметров пульсовой волны и вязкости крови. Установлены значимые показатели для построения математической модели и разработки методологии неинвазивной оценки вязкости крови и гематокрита. Предложена интеллектуальная автоматизированная система для неинвазивной оценки вязкости крови и гематокрита в режиме реального времени непосредственно в артериальном русле, позволяющая контролировать адекватность коррекции гиповолемии, оптимизировать схему волемического возмещения, улучшить результаты хирургического лечения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в рамках научного проекта № SSMU-2022-005.

Библиографический список

1. *Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л., Балашов А.Л.* О патогенезе синдрома острой кровопотери // Педиатрия. 2019. №10. С.93–100.
2. *Дац А.В., Горбачева С.М., Дац Л.С.* Основные причины и факторы риска развития догоспитальной и госпитальной гиповолемии // Кардиология. 2011. №7. С.24–28.
3. *Тонкачева А.А., Салимова А.С., Идрисова Х.У., Усанкина А.А.* Особенности нарушений реологических свойств крови в динамике развития ожогового шока // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. №8. С.423.
4. *Стуканов М.М., Мамонтов В.В., Гирш А.О. Чигулев И.А., Иванов К.А.* Влияние сбалансированной и несбалансированной инфузионной терапии на параметры системной гемодинамики, электролитного и кислотно-щелочного балансов у больных с травматическим шоком // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. №2. С. 26–30.
5. *Lang W., Zander R.* Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate // Appl. Physiol. 2005. №98. P.62–71.

АНАЛИЗ БИОСИГНАЛОВ ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ И СТРЕССЕ

Е.И. Боровкова[1,2], А.Н. Храмков[1], Е.С. Дубинкина[1],
Б.П. Безручко[1,3], В.И. Гриднев[1,2], М.Д. Прохоров[1-3], А.С. Караваев[1-3]
[1] Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
[3] Саратовский филиал
Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН
E-mail: rubanei@mail.ru

Аннотация: Предложены новые количественные индексы для выявления развития умеренного стресса, имеющие высокую чувствительность. Выявлено, что при развитии умеренного стресса наблюдается значимое изменение мощности осцилляций и структуры связей между сверхмедленными колебаниями в сигналах различных отведений ЭЭГ.

Ключевые слова: Цветовой тест Струпа, ментально-арифметический тест, сверхмедленные колебания потенциалов мозга, фазовая когерентность, направленная связь, электроэнцефалограмма

Количественная оценка психофизиологического состояния человека и влияния на него стресса является сложной задачей [1, 2]. В настоящее время общепринятым референсным методом оценки психофизиологического состояния является анкетирование [3]. Однако этот подход субъективен и интерпретация количественных оценок результатов его использования затруднительна [1]. Более перспективным подходом является использование физических характеристик взаимодействия физиологических систем, рассчитываемых по биосигналам [**Ошибка! Закладка не определена.**, **Ошибка! Закладка не определена.**]. В таких исследованиях широко используют анализ сигналов артериального давления [4], электродермальной активности [5], электроэнцефалограммы [2], электромиограммы [6], температуры кожи [7], контролируют размер зрачка [8], оценивают уровень кортизола [8, 9] и альфа-амилазы слюны [10]. Изменение психофизиологического состояния индивида, связанное с развитием стресса влияет на процессы автономной регуляции, активность которых отражается в сверхмедленных колебаниях потенциалов головного мозга [11-12]. В работе изучалась динамика сверхмедленных (менее 0.5 Гц) колебаний в сигналах электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в диапазонах частот 0.05-0.15 Гц и 0.15-0.50 Гц, связываемых соответственно с процессами симпатической и парасимпатической регуляции [13-16], при развитии умеренного стресса в результате проведения Струп теста и ментального арифметического теста.

Мы проанализировали записи 63 здоровых мужчин в возрасте 21±3 года (среднее значение ± стандартное отклонение), имеющих средний уровень физической активности.

В качестве когнитивной нагрузки мы использовали Цветовой тест Струпа [17] и ментально-арифметический тест [18], которые являются стандартными способами вызова стресса умеренной интенсивности. Протокол исследования включал 4 последовательных этапа: 6 мин отдыха (R1), 6 мин тест Струпа (S1), 6 мин отдыха (R2), 6 мин и ментально-арифметический тест (S2). На стадиях R1 и R2 добровольцев просили расслабиться. Во время теста Струпа испытуемому предъявлялась последовательность цветных слов — названий цветов, для которых цвет букв не совпадал с цветом, обозначаемым словом. Всего 360 комбинаций, представленных в случайном порядке с интервалом в 1 секунду. Доброволец был проинструктирован сделать вывод и мысленно произнести цвет букв. Во время и ментально-арифметического теста добровольцу предъявляли трех- и четырехзначные числа. Доброволец был проинструктирован суммировать цифры. Если полученное в результате суммирования число содержало две цифры, их следовало снова просуммировать, продолжая этот цикл до тех пор, пока полученное число не станет однозначной цифрой. После получения однозначного числа испытуемому предлагалось решить, четное это число или нечетное, и нажать соответствующую кнопку. Всего каждому добровольцу был представлен набор из 72 чисел. На выполнение задания отводилось 5 с.

В процессе тестирования регистрировали сигналы ЭЭГ по системе наложения электродов 8–3. Все сигналы регистрировали стандартным сертифицированным цифровым электрокардиографом Encefalan_EEGP-19/26 [19] с частотой дискретизации 250 Гц. Полоса пропускания составляла 0.016–70 Гц.

Анализировались спектры мощности сигналов ЭЭГ, а также структура связей между сверхмедленными компонентами сигналов ЭЭГ различных отведений. Предложены новые количественные индексы для выявления развития умеренного стресса, имеющие высокую чувствительность. Выявлено, что при развитии умеренного стресса наблюдается значимое изменение мощно-сти осцилляций и структуры связей между сверхмедленными колебаниями в сигналах различных отведений ЭЭГ, снижение внутриполушарных и межполушарных направленных связей между сигналами ЭЭГ в диапазоне 0.05-0.15 Гц, снижение внутриполушарных и рост межполушарных направленных связей между колебаниями ЭЭГ в диапазоне 0.15-0.50 Гц.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской федеральной программы академического лидерства «Приоритет 2030» в Институте Иммануила Канта.

Библиографический список

1. *Giannakakis G., Grigoriadis D., Giannakaki K., Simantiraki O., Roniotis A., Tsiknakis M.* Review on psychological stress detection using biosignals // IEEE Transactions on Affective Computing. 2019. V. 13. Iss. 1.

2. *Katmah R., Al-Shargie F., Tariq U., Babiloni F., Al-Mughairbi F., Al-Nashash H.* A Review on Mental Stress Assessment Methods Using EEG Signals // Sensors. 2021. V. 21. Iss. 15. P. 5043.

3. *Holmes T.H., Rahe R.H.* The social readjustment rating scale // J. Psychosom. Res. 1967. V. 11. P. 213–218.

4. Carroll D., Ring C., Hunt K., Ford G. Blood pressure reactions to stress and the prediction of future blood pressure: effects of sex, age, and socioeconomic position // Psychosomatic Medicine. 2003. V. 65. P. 1058-1064.

5. Giakoumis D., Drosou A., Cipresso P., Tzovaras D. Using activityrelated behavioural features towards more effective automatic stress detection // PloS one. 2012. V. 7. P. e43571.

6. *Schleifer L.M., Spalding T.W., Kerick S.E., Cram J.R.* Mental stress and trapezius muscle activation under psychomotor challenge: a focus on EMG gaps during computer work // Psychophysiology. 2008.V. 45.

7. *Engert V., Merla A., Grant J. A., Cardone D.* Exploring the use of thermal infrared imaging in human stress research // PLoS One. 2014. V. 9.

8. *Partala T., Surakka V.* Pupil size variation as an indication of affective processing // International Journal of Human-Computer Studies. 2003. V. 59. P. 185- 198.

9. *Vreeburg S.A., Zitman F.G., van Pelt J., DeRijk R.H.* Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders // Psychosomatic Medicine. 2010. V. 72. P. 340-347.

10. *Nater U.M., Rohleder N., Gaab J., Berger S.* Human salivary alphaamylase reactivity in a psychosocial stress paradigm // International Journal of Psychophysiology. 2005. V. 55. P. 333-342.

11. *Prokhorov M.D., Borovkova E.I., Hramkov A.N., Dubinkina E.S., Ponomarenko V.I., Ishbulatov Yu.M., Kurbako A.V., Karavaev A.S.* Changes in the Power and Coupling of Infra-Slow Oscillations in the Signals of EEG Leads during Stress-Inducing Cognitive Tasks // Special Issue Artificial Intelligence in Neuroscience. 2023. V. 13. Iss. 14. P. 8390.

12. *Borovkova E.I., Hramkov A.N., Dubinkina E.S., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Ishbulatov Yu. M., Kurbako A.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D.* Biomarkers of the psychophysiological state during the cognitive tasks estimated from the signals of the brain, cardiovascular and respiratory systems // The European Physical Journal Special Topics Plus. 2023. P. 1-10.

13. *Aladjalova N.A.* Infra-slow rhythmic oscillations of the steady potential of the cerebral cortex // Nature. 1957. V.179. P. 957-959.

14. *Knyazev G.G.* EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes // Neurosci. Biobehav. Rev. 2012. V. 36. Iss. 1 P. 677-695.

15. *Lorincz M.L., Geall F., Bao Y., Crunelli V., Hughes S.W.* ATP-Dependent Infra-Slow (<0.1 Hz) Oscillations in Thalamic Networks // PLoS ONE. 2009. V. 4. P. e4447.

16. *Karavaev A.S., Kiselev A.R., Runnova A.E., Zhuravlev M.O., Borovkova E.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Pchelintseva S.V., Efremova T.Yu., Koronovskii A.A., Hramov A.E.* Synchronization of infra-slow oscillations of brain potentials with respiration // CHAOS. 2018. V. 28. P. 081102.

17. *Stroop R.* Studies of interference in serial verbal reactions // J. Exp. Psychol. 1935. V. 18. P. 643–662.

18. *Schneider G.M., Jacobs D.W., Gevirtz R.N., O'Connor D.T., Hum J.* Cardiovascular haemodynamic response to repeated mental stress in normotensive subjects at genetic risk of hypertension: evidence of enhanced reactivity, blunted adaptation and delayed recovery // Journal of Human Hypertension. 2003. V. 17. Iss. 12. P. 829–840.

19. Medicom MTD: Electroencephalographic studies "Encephalan-EEG" (medicom-mtd.com)

ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO* С ПОМОЩЬЮ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО АГЕНТА ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Д.К. Тучина, [1,2,3] *В.В.Тучин*[1,2,3,4]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2]Национальный исследовательский Томский государственный университет
[3]Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва
[4]Институт проблем точной механики и управления РАН,
ФИЦ «Саратовский научный центр РАН»,
E-mail: tuchinadk@mail.ru

Аннотация: В работе представлены результаты ОКТ исследования оптического просветления кожи добровольцев *in vivo* с помощью многокомпонентного раствора на основе глицерина с добавлением ДМСО в комбинации с ультразвуком.

Ключевые слова*:* оптическое просветление, оптическая когерентная томография, кожа, глицерин, диметилсульфоксид, ультразвук.

Исследование направлено на оптимизацию оптического просветления кожи человека *in vivo* с целью более эффективной доставки оптического излучения через кожу. Оптическое излучение используется для диагностики или терапии, при этом местное нанесение гиперосмотических просветляющих агентов (ГПА) помогает ускорить и усилить доставку, не оказывая негативного влияния на организм [1, 2]. В то же время химические усилители проницаемости биологических мембран и ультразвук способны дополнительно усилить проникновение света в ткань [3-6]. Однако для обеспечения необходимого усиления действия ГПА и его безопасности требуется оптимизация режима воздействия на ткань.

Экспериментальные исследования проводились на коже предплечья добровольцев *in vivo* с использованием оптического когерентного томографа (ОКТ) Spectral Radar OCT System OCP930SR 022 (Thorlabs Inc., США), работающего на длине волны 930 нм. Ширина спектральной полосы ОКТ составляет 100 нм, оптическая глубина сканирования – 1.6 мм, разрешение системы по глубине – 6.2 мкм на воздухе, выходная мощность прибора – 2 мВт.

Вначале производилась запись томограмм с исследуемых областей интактной кожи, после чего на нее наносился водный 70% раствор глицерина с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО), затем на эту область оказывалось ультразвуковое (УЗ) воздействие на частоте 1 МГц мощностью 1.5 Вт в непрерывном режиме в течение 3 минут с помощью УЗ источника Dynatron 125 US (Dynatronics, США). Режим был выбран исходя из результатов, полученных ранее [4]. Далее запись томограмм производилась каждые 3-5 минут в течение 15 минут действия ГПА. Во

время записи томограмм раствор удалялся салфеткой с поверхности кожи, после чего вновь наносился.

Для сравнения была проведена серия измерений без применения ультразвука. На рисунке 1 приведены типичные томограммы кожи добровольцев *in vivo*, полученные до и через 7 минут действия ГПА без и после применения УЗ. В случае применения УЗ на томограммах более явно видны изменения, увеличение глубины проникновения света в кожу, увеличение интенсивности света в коже.

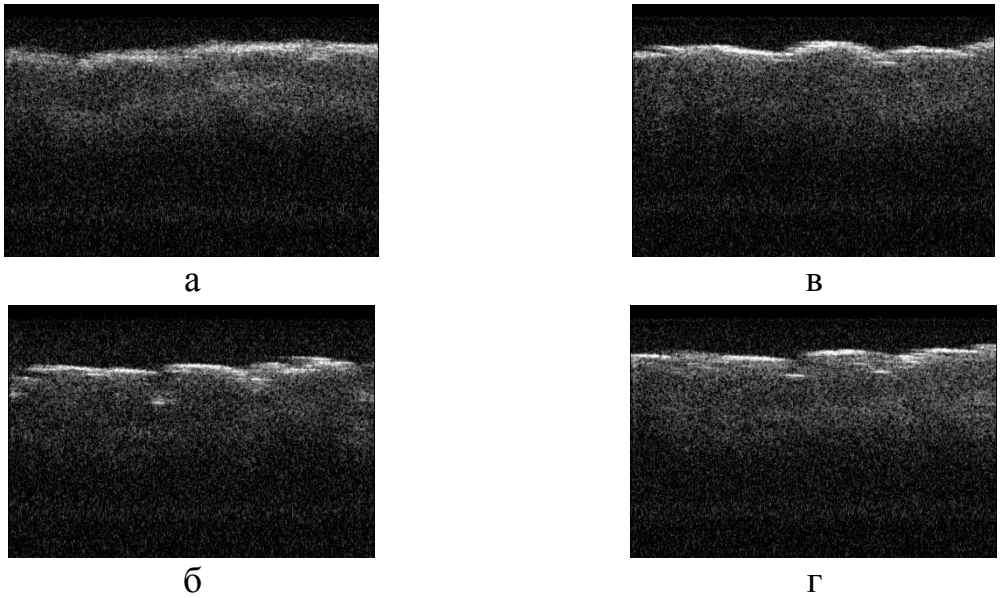


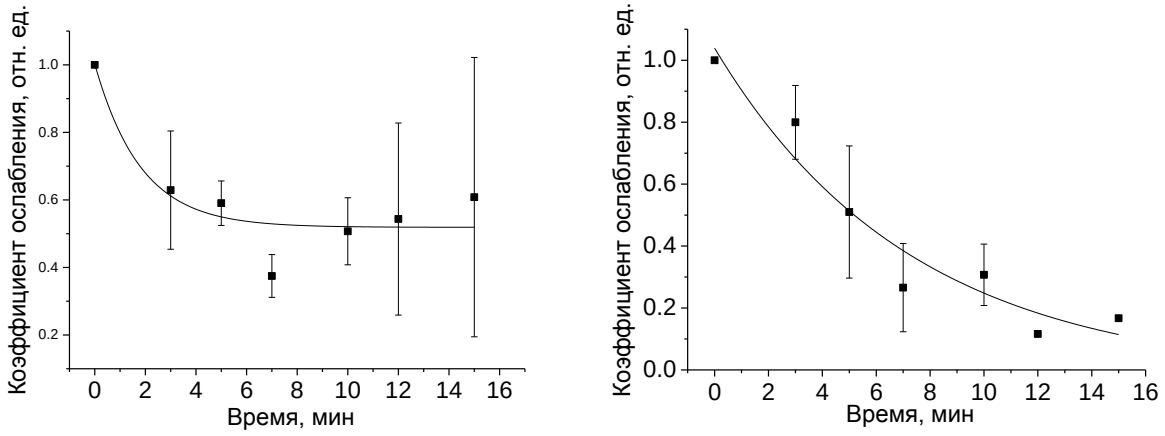
Рис. 1. Томограммы кожи *in vivo* до (а, б) и после 7 минут действия (в, г) ГПА (водного 70% раствора глицерина с ДМСО) без (а, в) и при применении УЗ (б, г).

Записанные томограммы использовались для расчета коэффициента ослабления света в коже во время действия на нее ГПА и УЗ. Из полученных временных зависимостей коэффициента ослабления света в коже определялись максимальная степень оптического просветления кожи, его эффективность и характеристическое время, а также эффективные коэффициенты диффузии и проницаемости глицерина и тканевой воды в коже [7, 8]. Расчет коэффициента ослабления света в коже, характеристического времени, максимальной степени и эффективности оптического просветления кожи производился в пределах слоя толщиной 600 мкм.

На рисунке 2 представлены графики зависимости коэффициента ослабления света в коже *in vivo* от времени воздействия на нее 70% раствора глицерина без и при применении УЗ. В обоих случаях коэффициент ослабления света в коже снижается после нанесения ГПА на ее поверхность, однако снижение происходит с разной скоростью и на разную величину. На графиках видно, что время, за которое достигается максимальное снижение коэффициента ослабления света в коже без

применения УЗ, занимает 7 минут, при применении ультразвука – 15 минут. Однако в первом случае через 7 минут наблюдается обратное увеличение ослабления света в коже.

Снижение ослабления света обусловлено снижением рассеяния света в коже, за счет увеличения однородности показателя преломления компонентов биоткани при ее дегидратации и диффузии молекул глицерина в кожу. Наблюдаемое через 7 минут возвратное снижение коэффициента ослабления света в коже обусловлено физиологической реакцией живой ткани, которая стремиться восполнить потери воды в исследуемой области, что выражается притоком внутритканевой жидкости из соседних областей кожи, что частично или полностью возвращает исходное рассеяние ткани. При применении УЗ такой эффект не наблюдается в пределах измеряемого времени.



а б

Рис. 2. Зависимость коэффициента ослабления света в коже *in vivo* от времени действия на нее ГПА (водного 70% раствора глицерина с добавлением ДМСО) без (а) и при применении (б) УЗ.

В таблице 1 представлены значения эффективных коэффициентов диффузии и проницаемости глицерина и тканевой воды в коже *in vivo*, а также максимальной степени оптического просветления, его эффективности без и при применении УЗ.

Таблица 1. Значения эффективных коэффициентов диффузии (*D*) и проницаемости (*P*) глицерина и тканевой воды, а также максимальной степени оптического просветления (*A*), его эффективности (OC_{eff}), в коже человека *in vivo* без и при применении УЗ.

	D, см^2/сек	*P*, см/сек	*A*	OC_{eff}, %
Без УЗ	$(1.16\pm0.16)\times10^{-6}$	$(1.93\pm0.27)\times10^{-5}$	0.65±0.10	69±3
С УЗ	$(1.96\pm0.63)\times10^{-6}$	$(3.27\pm1.06)\times10^{-5}$	0.99±0.07	89±1

Полученные значения представленных параметров подтверждают более быстрое и эффективное оптическое просветление кожи *in vivo* при

применении УЗ. За одно и то же время действия ГПА при применении УЗ достигается больший эффект оптического просветления. Кроме того, процесс оптического просветления продолжается почти вдвое дольше и с более высокой конечной эффективностью.

Представленные результаты показывают эффективность представленного метода усиления оптического просветления, который может использоваться при диагностике и лечении патологий кожи и подлежащих тканей.

Исследование выполнено при поддержке стипендии Президента РФ №СП-5422.2021.4.

Библиографический список

1. *Tuchin V. V., Zhu D., Genina E. A.* (ed.). Handbook of tissue optical clearing: new prospects in optical imaging. – CRC Press. 2022. 682 p.
2. *Costantini I., Cicchi R., Silvestri L., Vanzi F., Pavone F. S. In-vivo* and *ex-vivo* optical clearing methods for biological tissues // Biomedical optics express 2019. V.10. №10. P. 5251-5267.
3. *Cherkashin M. N., Brenner C., Schmitz G., Hofmann M. R.* Transversally travelling ultrasound for light guiding deep into scattering media // Communications Physics. 2020. V. 3. №1. P.1-11.
4. *Genina E. A., Surkov Y. I., Serebryakova I. A., Bashkatov A. N., Tuchin V. V., Zharov V. P.* Rapid ultrasound optical clearing of human light and dark skin // IEEE Transactions on Medical Imaging. 2020. V. 39. №10. P. 3198-3206.
5. *Hsieh Z. H., Fan C. H., Ho Y. J., Li M. L., Yeh C. K.* Improvement of light penetration in biological tissue using an ultrasound-induced heating tunnel // Scientific reports. 2020. V.10. №1. 17406.
6. *Zeng H., Wang J., Ye Q., Deng Z., Mei J., Zhou W., Zhang C., Tian J.* Study on the refractive index matching effect of ultrasound on optical clearing of bio-tissues based on the derivative total reflection method // Biomedical optics express. 2014. V.5. №10. P. 3482-3493.
7. *Тучина Д.К., Башкатов А.Н., Наволокин Н.А., Тучин В.В.* Исследование оптического просветления сердечной мышцы *in vitro* с помощью оптической когерентной томографии // материалы Всероссийской научной школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», Изд-во «Саратовский источник». 2019. 195 с.
8. *Котык А., Яначек К.* Мембранный транспорт. – М.: Мир. 1980. 341 с.

ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ АПКОНВЕРСИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ПОКАЗАТЕЛЬ ПРЕЛОМЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

Е.Н. Лазарева[1,2], Р.А. Анисимов[1], М.В. Ломова[1], А.А. Доронкина[1], А.М. Мыльников[3], Н.А. Наволокин[1,3,4], В.И. Кочубей[1,2], И.Ю. Янина[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Национальный исследовательский Томский государственный университет
[3]Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
[4]Патоморфологическое отделение
ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 1 им. Ю.Я. Гордеева»

Аннотация: В работе показаны дисперсионные зависимости для различных тканей, взятых в зоне развития опухоли, после введения наночастиц в однократных, дву- и трехкратных дозах. Согласно полученным данным, для всех тканей наблюдается увеличение показателя преломления с увеличением введенной дозы наночастиц. Показатель преломления на длине волны 589 нм для опухолевой ткани составил 1.3459 для однократной дозы, 1.3623 для двойной дозы и 1.4018 для тройной дозы введённых наночастиц. Повышенное значение показателя преломления может свидетельствовать о накоплении наночастиц в опухолевой ткани и других тканях, расположенных в зоне развития опухоли.

Ключевые слова: апконверсионные наночастицы, рак печени, показатель преломления.

Апконверсионные наночастицы (АКНЧ) играют важную роль в применении фотодинамической терапии в лечении злокачественных опухолей с высокой эффективностью [1, 2]. Поскольку при развитии патологии изменяется структура и состав биологических тканей, а, следовательно, их оптические свойства претерпевают существенные изменения. Некоторыми исследовательскими группами было предложено использовать показатель преломления, как один из основных оптических параметров, в качестве маркера для дифференциации нормальных и патологических биологических тканей, на примере экспериментального диабета у животных [3]. Также показатель преломления является важным параметром, необходимым для полного описания оптических свойств биологических тканей.

Представленное исследование проведено на белых половозрелых крысах линии Вистар по методике, описанной в статье [4]. При проведении экспериментов на животных соблюдались принятые международные этические нормы [5]. В исследовании моделировали развитие альвеолярного рака печени (холангиокарциномы, РС-1) путем введения подкожно в область лопатки 0,5 мл 25% суспензии опухоли в растворе Хэнкса. Животных выводили из эксперимента на 28-е сутки после имплантации опухоли. Лабораторным животным с трансплантированными опухолями печени вводили различные дозы (однократно, двух и

трехкратно) растворов АКНЧ $NaYF_4$ с раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) и фолиевой кислоты (ФК) (концентрация 2 мг/мл).

Показатель преломления измеряли на многоволновом рефрактометре Аббе DR-M2/1550 (Atago, Япония) с использованием 12 интерференционных фильтров для спектральной области 480-1550 нм. Для выделения длин волн использовались узкополосные интерференционные фильтры на 480, 486, 546, 589, 644, 656, 680, 800, 930, 1100, 1300, 1550 нм.

На рис. 1 представлены дисперсионные зависимости для различных тканей, взятых в зоне развития опухоли, после введения $NaYF_4$ + БСА + ФК в однократной, двойной и тройной дозах.

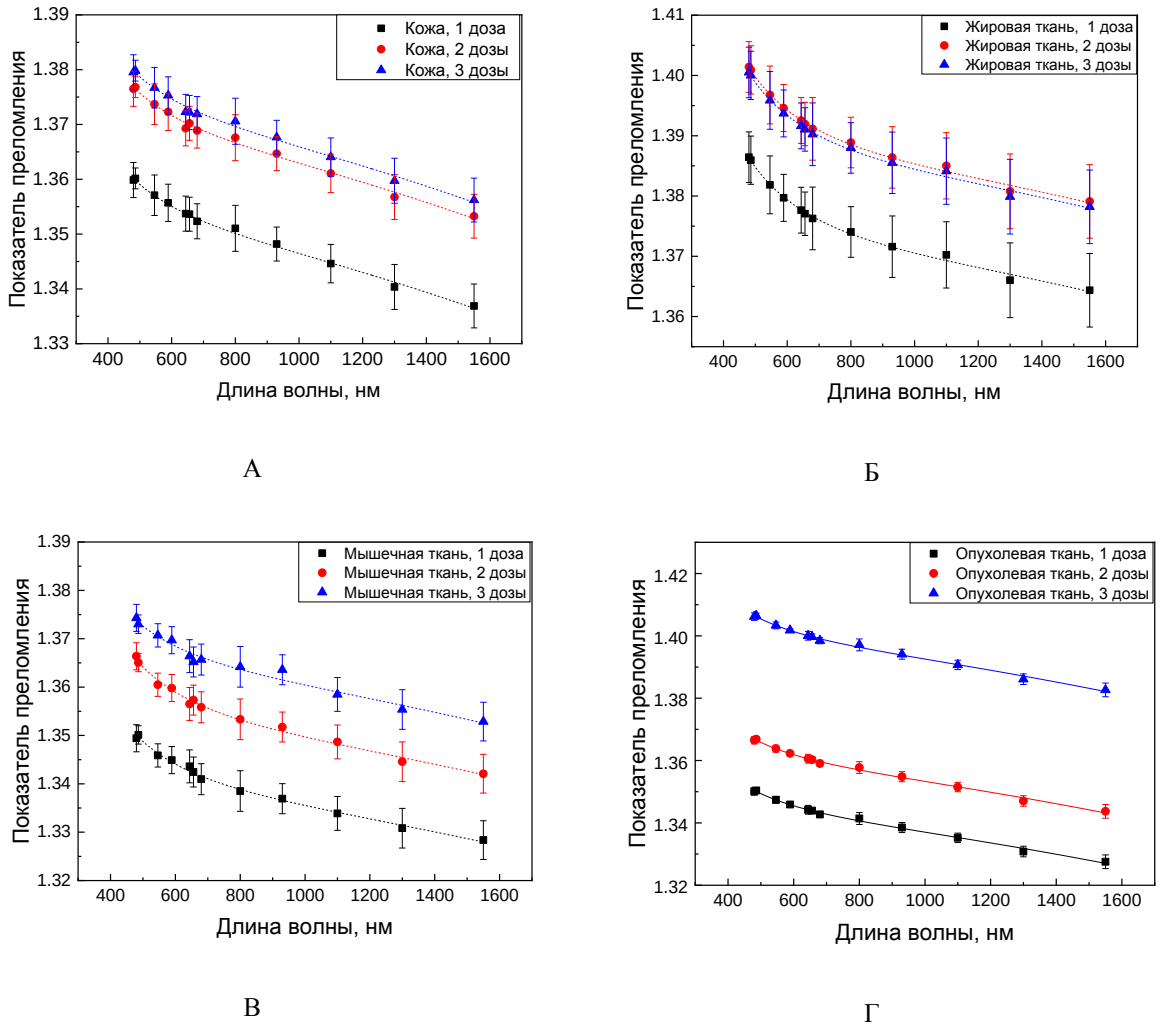


Рис.1. Дисперсионная зависимость измененных биологических тканей после введения различных доз наночастиц:
А - образцы кожи после введения $NaYF_4$+БСА+ФК;
Б - образцы подкожной жировой ткани после введения $NaYF_4$+БСА+ФК;
В - образцы мышечной ткани после введения $NaYF_4$+БСА+ФК;
Г - образцы модельного рака печени после введения NaYF4+БСА+ФК

Данные показателей преломления на длине волны 589 нм для тканей после введения однократных, двукратных и тройных доз наночастиц $NaYF_4$+БСА+ФК представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатель преломления при длине волны 589 нм для тканей после введения различных доз АКНЧ

Кожа	
1 доза	1.3557
2 дозы	1.3723
3 дозы	1.3753
Подкожная жировая ткань	
1 доза	1.3797
2 дозы	1.3946
3 дозы	1.3937
Мышечная ткань	
1 доза	1.3449
2 дозы	1.3598
3 дозы	1.3697
Опухолевая ткань (модельный рак печени)	
1 доза	1.3459
2 дозы	1.3623
3 дозы	1.4018

Согласно полученным данным, для всех тканей наблюдается увеличение показателя преломления с увеличением введенной дозы наночастиц. Показатель преломления на длине волны 589 нм для опухолевой ткани был равен 1.3459 для однократной, 1.3623 для дву- и 1.4018 для трехкратной дозы $NaYF_4$ + БСА + ФК. Повышенное значение показателя преломления может свидетельствовать о накоплении наночастиц в опухолевой и других тканях, расположенных в зоне развития опухоли.

Таким образом, введение наночастиц в различных дозах вызывают изменения рефрактометрических свойств тканей. Сравнительный анализ показателей преломления различных биологических тканей после введения различных доз наночастиц этого типа показал, что ткани с введенной более высокой дозой характеризуются более высоким показателем преломления, чем образцы тканей, взятые вблизи места развития опухоли с введением наночастиц. более низких доз. Полученный результат может быть связан с накоплением наночастиц в опухолевой ткани и окружающих ее тканях и позволяет предположить, что показатель

преломления можно использовать для оценки накопления наночастиц в тканях.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ №. 21-72-10057, https://rscf.ru/project/21-72-10057/.

Библиографический список

1. *Abdel-Kader M.H. Photodynamic therapy.* – Berlin: Springer-Verlag, p. 317. 2016.
2. *Филоненко Е.В.* Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагостика. 2014. № 1. С. 3-7.
3. *Giannios P., Koutsoumpos S., Toutouzas K.G., Matiatou M., Zografos G.C., and Moutzouris K.* Complex refractive index of normal and malignant human colorectal tissue in the visible and near-infrared // J. Biophotonics. 2017. V.10. №2. P. 303–310
4. *Bucharskaya A.B., Dikht N.I., Afanas'eva G.A., Terentyuk G.S., Zakharova N.B., Maslyakova G.N., Khlebtsov B.N., and Khlebtsov N.G.*, Saratov. Nauch.-Med. Zh. 2015. V.11. P. 107
5. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. CIOMS and ICLAS. 2012. http://www.cioms.ch/index.php/12-newsflash/227-cioms-and-iclas-release-the-newinternational-guiding-principles-for-biomedical-researchinvolving-animals

ЗАВИСИМОСТЬ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПАЛЬЦА РУКИ ОТ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ ПРИ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

М.С. Прутских[1], К.В. Машков[1], С.Ю. Добдин[1], А.П. Аверьянов[2], М.Ю. Калинкин[1], А.В. Скрипаль[1]
[1] Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: skriaplav@info.sgu.ru

Аннотация. Приведены результаты исследования микроциркуляции крови при диабете 1 типа с помощью лазерной допплеровской флоуметрии. По результатам анализа вейвлет-спектра лазерного допплеровского флоуметра показано влияние уровня гликемии на тонус сосудистой системы.

Ключевые слова: сахарный диабет, сосудистый тонус, лазерная допплеровская флоуметрия, вейвлет-спектр, микроциркуляция крови.

Диабет — это хроническое аутоиммунное заболевание, связанное с нарушением усвоения глюкозы. Он является одним из наиболее распространенных и серьезных заболеваний в мире. Если поджелудочная железа не выделяет достаточно инсулина, нарушается процесс расщепления глюкозы сахарного диабета.

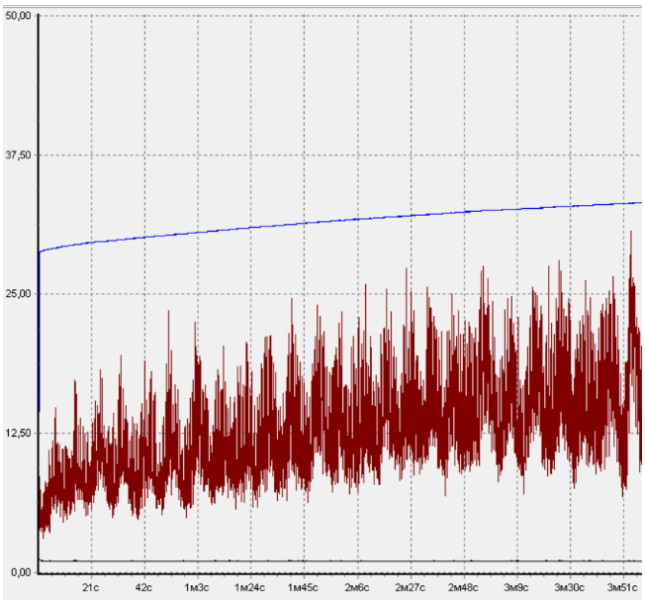
У пациентов с сахарным диабетом наблюдается нарушение синтеза основных вазодилататоров, таких как оксид азота (NO) и простациклин, а также увеличение уровня вазоконстрикторов, в основном эндотелина-1 [1,2]. Клетки сосудистой стенки становятся более адгезивными и способными к образованию тромбов. Также гипергликемия влияет на полиоловый путь окисления глюкозы, что приводит к снижению синтеза NO и активации свободнорадикального окисления [3,4].

Повышенный уровень глюкозы может привести к различным осложнениям и нарушениям в организме. Для своевременной диагностики сахарного диабета важно использовать эффективные методы и инструменты. Один из таких методов - лазерная допплеровская флоуметрия. Она позволяет измерять перфузию в тканях организма [5]. Этот показатель может изменяться при наличии сахарного диабета относительно показаний перфузии здорового человека. Преимущество использования лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) заключается в ее неинвазивности и безопасности. Метод ЛДФ основан на использовании лазерного излучения, которое проходит через ткани и отражается от движущихся компонентов крови [6-8]. По этим отраженным сигналам можно определить величину кровотока в относительных единицах и активные компоненты, влияющие на микроциркуляторную систему. К таким активным компонентам можно отнести: миогенный, нейрогенный, эндотелиальный механизмы регуляции. Они реализуются через мышечный компонент сосудистой стенки и в результате чередования сокращения и

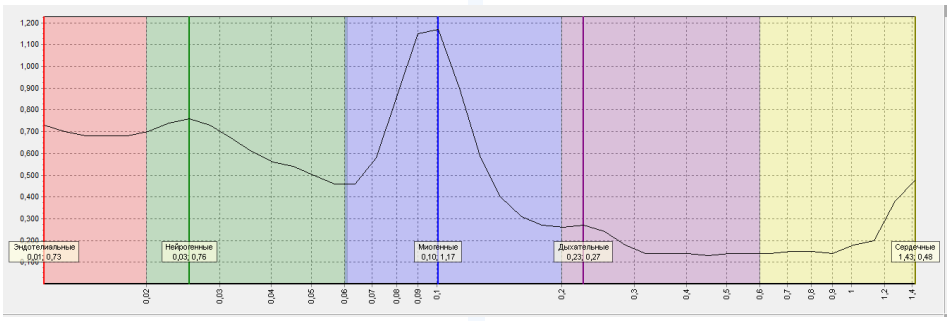
расслабления мышц. Таким образом, лазерная допплеровская флоуметрия может стать важным инструментом в диагностике сахарного диабета.

Данное исследование было проведено на добровольце с 1 типом сахарного диабета, возрастом 22 года и длительностью заболевания 11 лет. У испытуемого измеряли показания величины микроциркуляции (перфузии) с использованием портативного ЛДФ устройства "ЛАЗМА ПФ" (Россия).

В рамках проводимого исследования были получены данные лазерной допплеровской флоуметрии при различном уровне глюкозы в крови. Данные ЛДФ-граммы при уровне глюкозы в крови 23.6 ммоль/л и её вейвлет-спектр приведены на рисунке 1*а* и 1*б* соответственно.



а



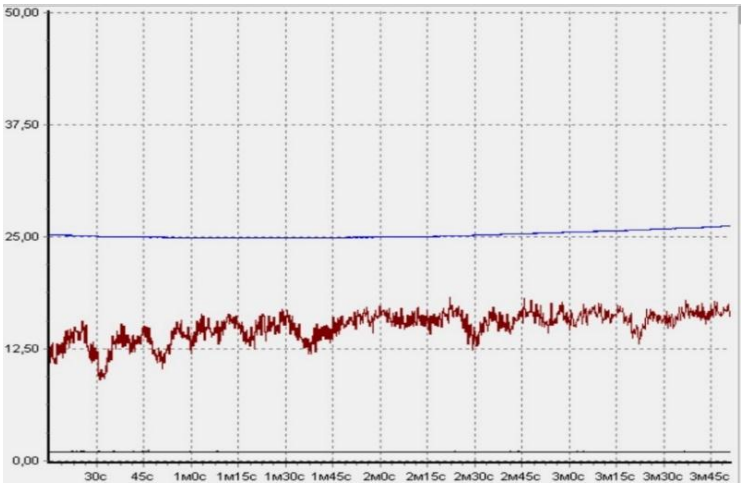
б

Рис. 1. Исследования на ЛДФ устройстве при уровне глюкозы в крови 23.6 ммоль/л: *а* –ЛДФ-грамма, б – вейвлет-спектр

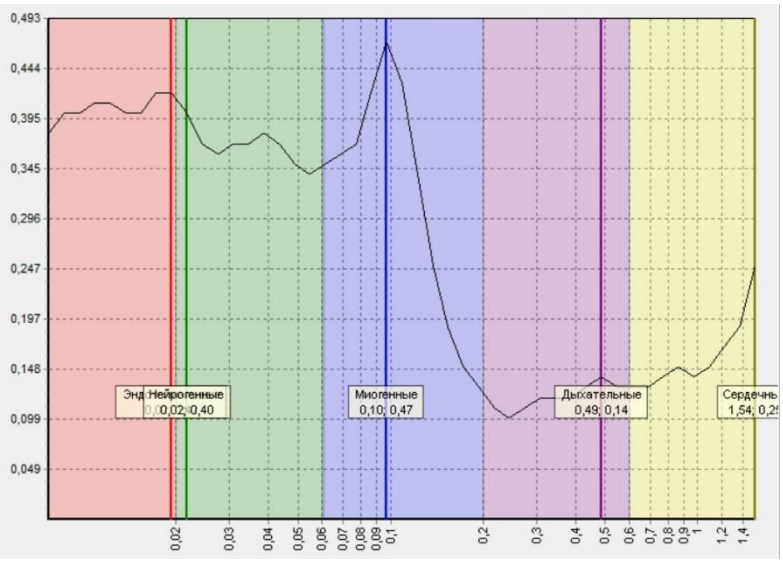
При данном уровне глюкозы в крови доброволец ощущал сильную жажду, привкус железа во рту, сонливость, а также легкую тошноту. До конца записи ЛДФ-граммы наблюдался рост значения микроциркуляции. Средняя величина перфузии (M) составляет 15,59 пф.ед., а среднеквадратическое отклонение амплитуды (σ) колебания кровотока равно 8.50 пф.ед. Коэффициент вариации (Kv) равен 54.52.

По данным вейвлет-спектра при уровне глюкозы в крови 23,6 ммоль/л были рассчитаны активные факторы, воздействующие на микроциркуляторную систему: миогенный ритм – (0,10;1,17), нейрогенный ритм – (0,03;0,76) эндотелиальный ритм – (0,01;0,73), дыхательный ритм – (0,10;1,17), сердечный ритм – (1,43;0,48).

Данные ЛДФ-граммы при уровне глюкозы в крови 5.9 ммоль/л и её вейвлет-спектр приведены на рисунке 2а и 2б соответственно. При данном уровне глюкозы в крови состояние организма было в пределах нормы. За весь период наблюдений значительных изменений не было выявлено.



а



б

Рис. 2. Исследования на ЛДФ устройстве при уровне глюкозы в крови 5.9 ммоль/л: *а* –ЛДФ-грамма, б – вейвлет-спектр

Средняя величина перфузии (M) составляет 13.29 пф.ед., а среднеквадратическое отклонение амплитуды (σ) колебания кровотока равно 1.88 пф.ед. Коэффициент вариации (Kv) равен 14.15.

По данным вейвлет-спектра при уровне глюкозы в крови 5.9 ммоль/л были рассчитаны активные факторы, воздействующие на

микроциркуляторную систему: миогенный ритм – (0,10;0,47), нейрогенный ритм – (0,02;0,40), эндотелиальный ритм – (0,02;0,45), дыхательный ритм – (0,49;0,14), сердечный ритм – (1,54;0,25).

Таким образом, в ходе проведенного исследования были выявлены различия в данных микроциркуляции при разном уровне глюкозы в крови. Так, при уровне глюкозы в крови 23.6 ммоль/л было замечено, что амплитуда колебаний находилась в диапазоне от 8 до 28 пф.ед. Однако, при уровне глюкозы в крови 5.9 ммоль/л, амплитуда колебаний составляла только 7-15 пф.ед. Столь значительные различия в данных могут быть объяснены влиянием уровня глюкозы на выработку вазодилататоров и вазоконстрикторов, которые приводят к изменению тонуса сосудистой системы. Результаты данного исследования выявили важность контроля уровня глюкозы в крови и его связи с состоянием микроциркуляции.

Библиографический список

1. *Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.* Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т.16. №1. С. 4–15.
2. *Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А.* Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. Т.18. №2. С. 19–27.
3. *Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., и др.* Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т.64. №1. С. 34−41.
4. *Куликов Д. А. и др.* Перспективы использования лазерной допплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете //Сахарный диабет. 2017. Т. 20. №. 4. С. 279-285.
5. *Глазков А. А. и др*. Разработка способа диагностики нарушений микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом методом лазерной допплеровской флоуметрии //Альманах клинической медицины. 2014. №. 31. С. 7-10.
6. *Васильев П. В., Ерофеев Н. П., Шишкин А. Н.* Диагностические возможности различных методик оценки спектральных показателей лазерной допплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией //Biomedical Photonics. 2021. Т. 10. №. 2. С. 18-24.
7. *Жарких Е. В., Локтионова Ю. И.* Лазерная допплеровская флоуметрия в диагностике и мониторинге динамики лечения осложнений сахарного диабета //Современные технологии в задачах управления, автоматики и обработки информации. 2020. С. 183-184.
8. *Mashkov, K.V., Usanov, A.D., Chabbarov, R.G., Skripal, A.V.* Comparative Analysis of Methods of Laser Doppler Flowmetry and Doppler Ultrasound Measurement of Blood Flow during the Procedure of Intermittent Pneumatic Compression // Journal of Biomedical Photonics and Engineering. 2022. Vol. 8(4), 040512.

ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛИ И ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ПЕРЕВИТЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ РС-1 ПРИ РАЗЛИЧНОЙ КРАТНОСТИ ВВЕДЕНИЯ ЧАСТИЦ NAYF4+BSA И NAYF4+BSA+CY3

А.М. Мыльников[1], Н.А. Наволокин[1], Р.А. Анисимов[2], В.М. Ломова[2], В.И. Кочубей[2,3], И.Ю. Янина[2,3]
[1] Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
[2] Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[3] Национальный исследовательский Томский государственный университет
E-mail: artyom-mylnikov@mail.ru

Аннотация: Проведено гистологическое исследование влияния на нормальные ткани и опухолевые клетки модельного рака печени (РС-1) наночастиц NaYF4+BSA и NaYF4+BSA+Cy3. Для частиц NaYF4+BSA наиболее эффективным оказалось двукратное введение, вызвавшее значительную гибель опухоли. Для частиц NaYF4+BSA+Cy3 значительный эффект был достигнут и при двукратном и трехкратном введении, так как наблюдали значительную гибель опухоли и формирование кисты.

Ключевые слова: наночастицы, онкология, опухоль, новообразование, модельный рак.

Цель – изучить эффективность частиц NaYF4+BSA и NaYF4+BSA+Cy3 на лабораторных животных перевиваемым раком печени РС1 при разной кратности внутривенного введения [1].

Материалы и методы.

Работа с лабораторными животными. Исследование проведено на 32 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах породы Wistar массой 150±20 гр. по 4 в каждой группе.

Все животные проходили необходимый карантин в виварии, где они содержались в закрытом отапливаемом помещении при температуре 20-25°С в индивидуальных клетках. Пищевой режим стандартный, с использованием комбикорма для грызунов. Длительность наблюдения за лабораторными животными зависела от модели перевиваемой опухоли и колебалась от двух до четырех недель.

Работу с лабораторными животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Женевской Конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных», и Хельсинкской декларации 2000 г. о гуманном отношении к животным, а также в соответствии с положением приказа № 755 МЗ СССР от 12.08.1977 года. При разработке дизайна экспериментов использовали «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» и «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [2,3,4].

Экспериментальные работы in vivo выполнены на базе Центра коллективного пользования «Экспериментальная онкология» при ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава РФ (Руководитель ЦКП – д.б.н. Бучарская А.Б.).

Дизайн эксперимента. В эксперименте были выделены группа сравнения без воздействия и по три группы для каждого вида частиц NaYF4+BSA и NaYF4+BSA+Cy3, соответственно с однократным, двукратным и трехкратным внутривенным введением этих частиц [5,6].

Результаты. Таким образом, на основание морфологического исследования установлено, что для частиц NaYF4+BSA наиболее эффективным оказалось двукратное введение, вызвавшее значительную гибель опухоли. Для частиц NaYF4+BSA+Cy3 значительный эффект был достигнут и при двукратном и трехкратном введении, так как наблюдали значительную гибель опухоли и формирование кисты [7].

Выводы. С учетом известных сведений о нарастании токсического эффекта от кратности введения любых частиц, наиболее целесообразным можно считать двукратное введение.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-72-10057, https://rscf.ru/project/21-72-10057/.

Библиографический список

1. *Hu T., Wang Z., Shen W., Liang R., Yan D., Wei M.* Recent advances in innovative strategies for enhanced cancer photodynamic therapy. // Theranostics. 2021. V.11. №7. P. 3278-3300.
2. *Chang H., Xie J., Zhao B., Liu B., Xu S., Ren N., Xie X., Huang L., Huang W.* Rare earth ion-doped upconversion nanocrystals: synthesis and surface modification // Nanomaterials. 2015. V.5. №1. P.1-25.
3. *Abdel-Kader M. H.* Photodynamic therapy. – Berlin: Springer-Verlag, 2016. P. 317.
4. *Филоненко Е.В.* Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагостика. 2014. № 1. С. 3-7.
5. *DeRosa M. C., Crutchley R. J.* Photosensitized singlet oxygen and its applications // Coordination Chemistry Reviews. 2002. V. 233/234. P. 351/371.
6. *Stella B., Arpicco S., Peracchia M. T., Desmaële D., Hoebeke J., Renoir M., D'Angelo J., Cattel L., Couvreur P.* Design of folic acid-conjugated nanoparticles for drug targeting // Journal of pharmaceutical sciences, 2000. V. 89. №11. P. 1452-1464.
7. *Wang Z., Tangella K., Balla A., Popescu G.* Tissue refractive index as marker of disease // J. Biomed. Opt. 2011. V.16. №11. P.116017

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ПОКАЗАТЕЛЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА БОЛЬНЫХ ВО ВРЕМЯ ТРАВМАТИЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ

А.Д. Усанов[1], М.В. Пригородов[2], С.В. Капралов[2], А.В. Скрипаль[1]
[1] Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: aka_norton@mail.ru, intensiv74@yandex.ru, sergejkapralov@yandex.ru

Аннотация. Приведены результаты измерений показателя перфузионного индекса и показателя окислительного метаболизма больного при проведении травматичных операций методами лазерной допплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии. Показан характер изменения измеренных показателей в периоперационный период. Травматичные операции выполняли, используя сочетанную анестезию.

Ключевые слова: сочетанная анестезия, продлённая эпидуральная анестезия, флуоресцентная спектроскопия, микроциркуляция крови, перфузионный индекс.

Цель исследования. В работе [1] было показано кратковременное снижение индекса микроциркуляции, измеренного с помощью ЛДФ, после проведения тест-дозы в эпидуральное пространство и его резкий рост при достижении оптимального уровня МАС при развёртывании ингаляционной анестезии севофлюраном. Представляет интерес одновременная регистрация показателя окислительного метаболизма (ПОМ) способом флуоресцентной спектроскопии [2] и показателей микроциркуляции методом лазерной допплеровской флуометрии при травматичных операциях на фоне сочетанной анестезии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 12 больных, перенесших хирургическую операцию под сочетанной анестезией, включавшей продлённую эпидуральную анестезию (смесь Niemi-Breivica со скоростью от 4 до 7 мл/час), ингаляционную анестезию севофлюраном (МАК 0,8-1,0), раствор фентанила каждые 30 минут (первоначальная доза перед разрезом кожи 4 мкг/кг), однофазный миорелаксант (рокуроний бромид первоначальная доза 0,6 мг/кг, затем ¼ от первоначальной дозы), ИВЛ аппаратом Carestation 650 (GE, USA) полуоткрытый контур с переходом на mini Flow с использованием севофлюрана, под контролем дыхательных газов O2 CO2, Ppeak, кривой P/V, Vte 6-8 мл/кг, PEEP + 5 cm H2O, FiO2 0,5 - 0,6. Проводился непрерывный мониторинг в соответствии с Гарвардским стандартом, сохраняя СДД не ниже 65 мм рт.ст.

Микроциркуляцию кожи и активность тканевого кофермента - восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и флуоресцентной

спектроскопии с помощью портативного лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ-3» на дистальной фаланге 3 пальца кисти на протяжении всей операции.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 приведена ЛДФ-грамма уровня микроциркуляции М и ПОМ больного до операции, температура (синяя кривая) измеренная с помощью Лазма ПФ-3. Синим столбцом показана интенсивность на длине волны возбуждающего излечения 365 нм, а зеленым столбцом показана интенсивность на длине волны флуоресцентного излучения 460 нм.

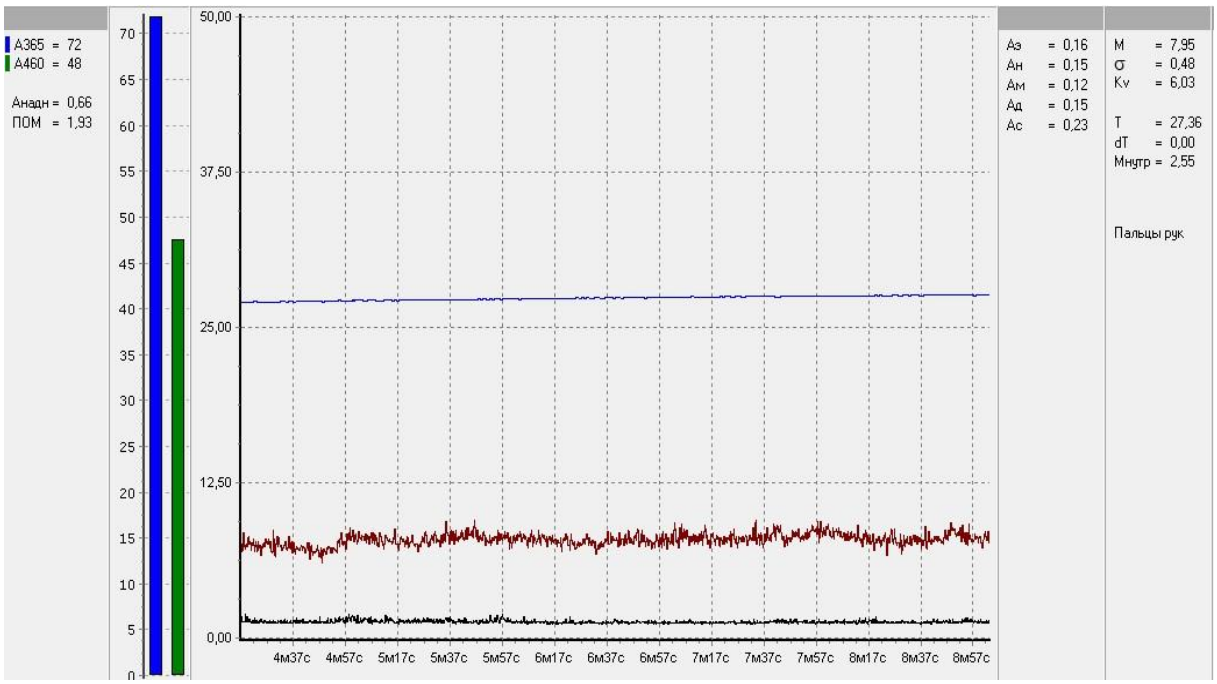


Рис. 1. ЛДФ-грамма уровня микроциркуляции (красная кривая), температура (синяя кривая) и соотношение интенсивностей на длине волны возбуждающего излучения 365 нм и интенсивности на длине волны флуоресцентного излучения 460 нм больного до операции

До начала операции индексы микроциркуляции М и показатель окислительного метаболизма (ПОМ) были снижены по сравнению с нормой: М=7,95 отн. ед., при норме 16,8-25,2; ПОМ=1,93, при норме 3,6-4,1, что соответствует функциональному состоянию микроциркуляторно-тканевой системы (ФС МТС) – субкомпенсации. Во время становления сочетанной анестезии наблюдался резкий рост индекса М до 13 отн.ед и увеличение ПОМ до значения 4,93. На пике действия сочетанной анестезии во время травматичного вмешательства индекс М достиг максимума и составил 14,4 отн.ед, при этом ПОМ снизился до значения 2,1.После окончания операции индекс М снизился до 8,52 отн.ед., тогда как ПОМ вырос до 5,15 и превысил дооперационные значения.

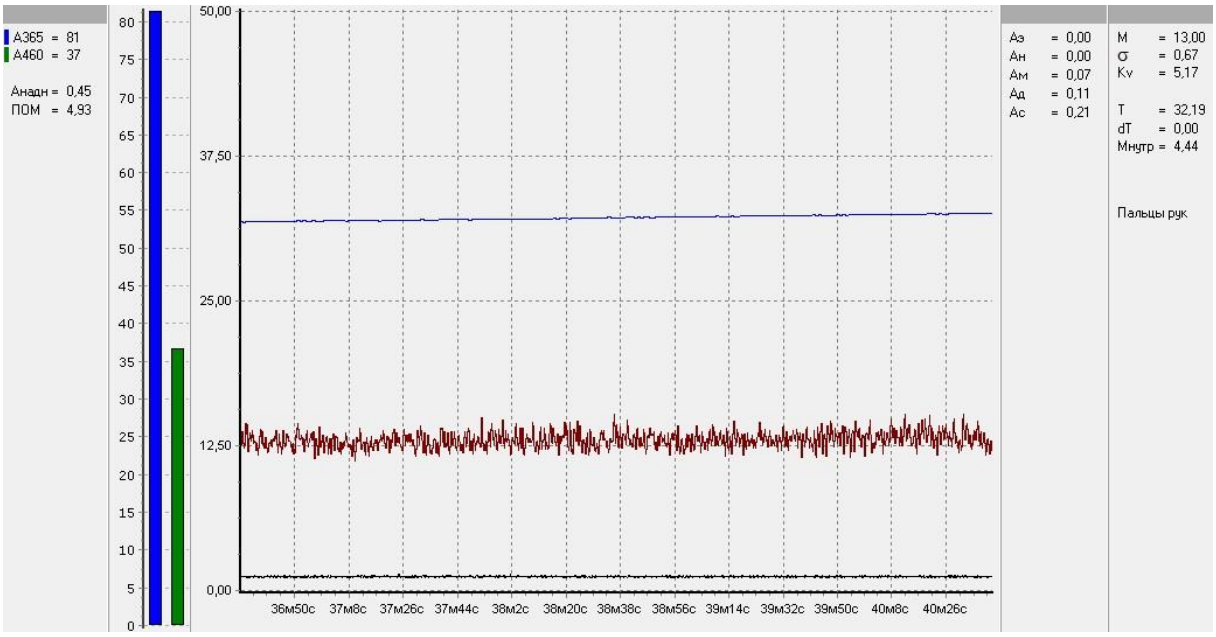


Рис. 2. Изменение параметров микроциркуляции кожи и соотношение интенсивностей на длине волны возбуждающего излучения 365 нм и интенсивности на длине волны флуоресцентного излучения 460 нм больного после операции.

Заключение. По данным лазерной допплеровской флуометрии и флуоресцентной спектроскопии, сочетанная анестезия вызывает увеличение индекса микроциркуляции, достигающего максимума в период травматичного этапа операции, с постепенным возвращением к дооперационным значениям к концу операции и сочетанной анестезии (экстубация больного). Показатель окислительного метаболизма во время всей операции испытывал скачки с тенденцией к росту и к концу операции и анестезии достиг максимального значения 5,15 при норме 3,6 -4,1, что может свидетельствовать о нарушениях окислительно-восстановительных процессов.

Библиографический список

1. *Пригородов М.В., Капралов С.В., Скрипаль А.В., Кулигин А.В., Усанов А.Д., Антонов В.Ф., Коваленко К.А.* Измерение микроциркуляции вне зоны кожной анестезии с помощью лазерной допплеровской флоуметрии // Сборник статей Всероссийской школы-семинара: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине. Саратов, 2021. С. 45-48.

2. *Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М.* Использование лазерной допплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 8–14.

ФОТОМОНИТОРИНГ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

И.А. Ионкина[1], А.В. Беликов[1], Ю.Г. Шапкин[1], Д.С. Пантелеев[2], И.А. Батраева[2], С.В. Миронов[2], С.В. Тышкевич[2]
[1]Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
[2]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: dr.ionkina@yandex.ru

Аннотация: В статье представлен новый метод ранней диагностики рецидива гастродуоденальных кровотечений с использованием программы для определения заболеваний желудка «MetWork». Собрана база фото- и видеоматериалов, с помощью которых обучалась приоритетная нейронная сеть. В последующем данные были загружены в библиотеку компьютерного зрения, что дало возможность дифференцировать содержимое желудка и ДПК и выбирать наилучшую диагностическую и лечебную тактику в каждой отдельной ситуации.

Ключевые слова: язвенные гастродуоденальные кровотечения, оптический мониторинг, ФГДС, рецидив кровотечения, предрецидивный синдром, нейронная сеть.

Язвенная болезнь характеризуется наличием длительно незаживающих дефектов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Одним из грозных осложнений гастродуоденальных язв считается кровотечение. На рисунке 1 представлены язвы желудка, на рисунке 2 – непосредственно продолжающееся кровотечение из язвы ДПК.

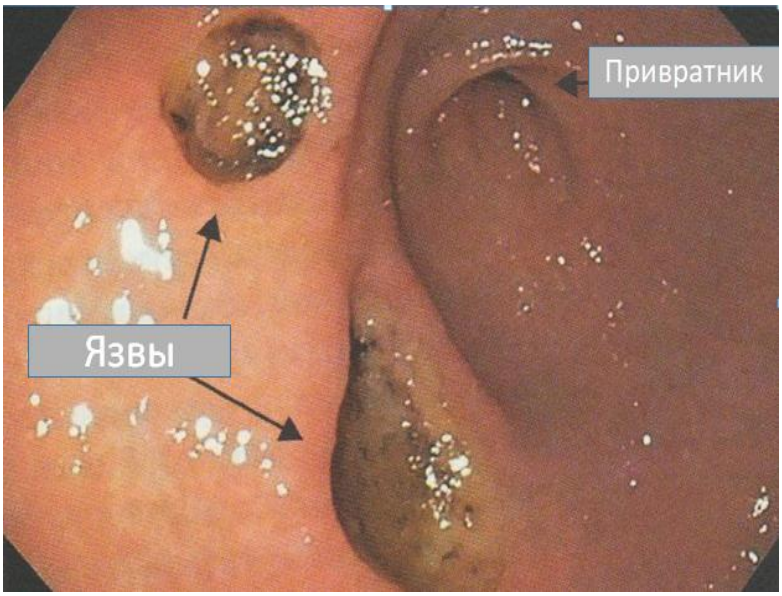


Рис. 1. Множественные (2) язвы антрального отдела желудка, осложненные кровотечением. Гемостаз Forrest IIC.

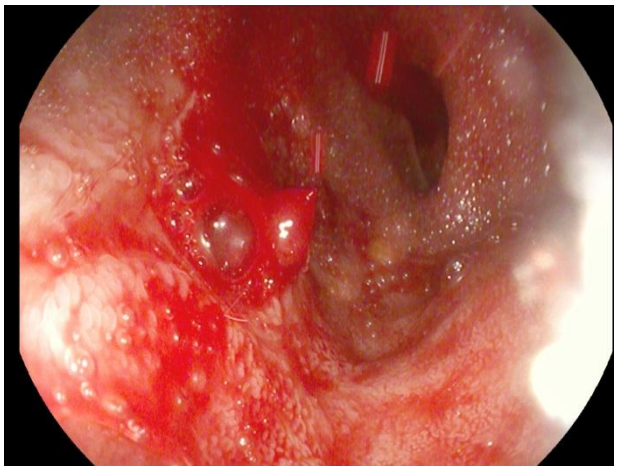


Рис. 2. Острая язва луковицы ДПК. Продолжающееся кровотечение. Гемостаз Forrest IA.

Рецидивы кровотечения в первые несколько дней после первого эпизода геморрагии – одна из главных проблем в лечении больных с кровоточащими язвами желудка и ДПК, определяющая основные показатели летальности, достигающей 25-40% у этой категории пациентов.

На сегодняшний день в хирургии язвенных кровотечений стало стандартом выделение группы пациентов с высоким риском рецидива геморрагии с целью применения определенного подхода к их лечению. Именно поэтому коллективом кафедры было введено такое понятие, как предрецидивный синдром [1-5], представляющий собой состояние повышенного риска возобновления язвенного кровотечения, обусловленное рядом объективных факторов. Помимо ряда воздействий, направленных на прогнозирование и предотвращение рецидивной геморрагии, мы считаем, не менее важным активный постоянный мониторинг просвета желудка и ДПК для как можно более раннего выявления возобновления кровотечения на всем протяжении периода высокого риска [1].

Современные эндоскопические технологии достигли высокого уровня развития, позволяющего минимизировать размеры фиброгастро-дуоденоскопа до размеров обычного назогастрального зонда, а возможность подключения к современным электронным гаджетам может обеспечить фактически постоянный оптический мониторинг внутрипросветной среды желудка и ДПК. Мы смогли реализовать эту идею в эксперименте с использование недорогих ультратонких технических эндоскопов и разработанного в совместном проекте программного обеспечения для android- и windows-устройств, подключаемых по беспроводной связи к мини-эндоскопу (рисунок 3).

Коллективом авторов разработана методика определения крови в желудке на эндоскопических снимках, передаваемых с wi-fi эндоскопа на обычный смартфон и компьютер.

Рис. 3. Пример работы wi-fi эндоскопа.

Была обучена приоритетная нейронная сеть под необходимые цели, после чего данные встроены в библиотеку компьютерного зрения, позволяющих выделить цветовые подпространства на фотографиях и дифференцировать участки, содержащие сгустки крови, застойное содержимое в просвете желудка и ДПК, свежую кровь в просвете желудка и ДПК, а также участки нормальной слизистой. Основная идея заключается в том, что слизистая желудка в отсутствии кровотечения имеет достаточно равномерный розовый цвет, а при появлении крови - вкрапления различных оттенков красного. Форма вкраплений может быть разной, поэтому её учитывать нельзя, а вот количество оттенков алого цвета - важно. Экспериментальным путем при изучении снимков здорового желудка и снимков желудка, содержащего кровь (сгустки, свежую кровь, редуцированную кровь), было получено, что общая площадь частей фотографии, попадающих в цветовой диапазон оттенков алого, соответствующих заболеванию, обязательно превышает величину 0.01% от общей площади фотографии.

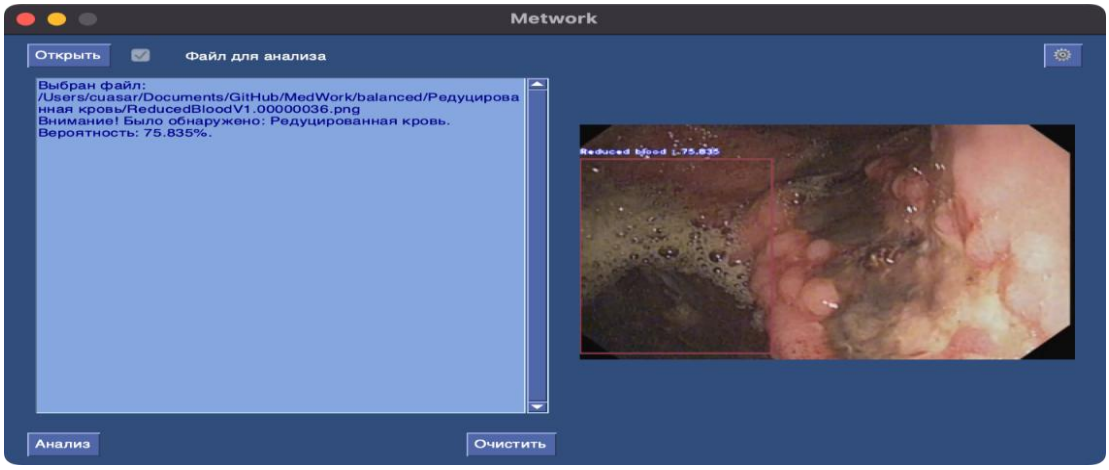


Рис. 4. Программа в работе. На фотографии редуцированная кровь в желудке.

На данный момент собрана база фото- и видеоматериалов, с помощью которых была обучена нейронная сеть. Подключен СМС-модуль к для варианта программного обеспечения для Windows версии 7 и новее. То есть, при выявлении патологических примесей на полученном эндоизображении программа отправляет сообщение со смартфона или компьютера, подключенного к эндоскопу на смартфон дежурного хирурга, что позволяет провести экстренно ФГДС и осуществить гемостаз до развития значительной повторной кровопотери. Планируется, что программа будет фиксировать состояние просвета желудка и ДПК каждые 15 минут. Уже сейчас программа умеет дифференцировать свежую кровь, редуцированную кровь, застойное содержимое и нормальную слизистую. При выявлении вышеперечисленных примесей в желудке, программа отправляет СМС-оповещение (на смартфон и на указанный e-mail), как представлено на рисунке 5-6.

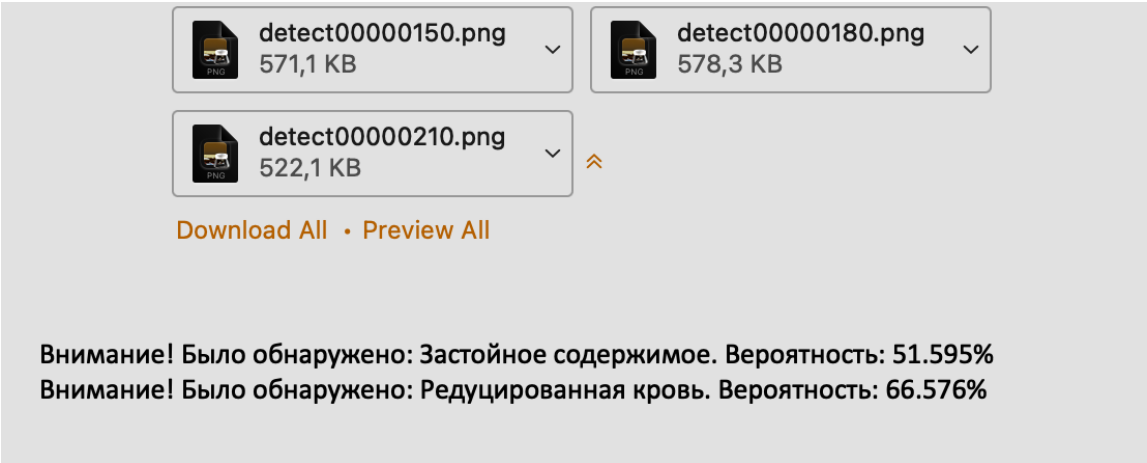


Рис. 5. Пример сообщения на e-mail при обнаружении программой патологической жидкости в желудке (на e-mail программа присылает оповещение и изображения).

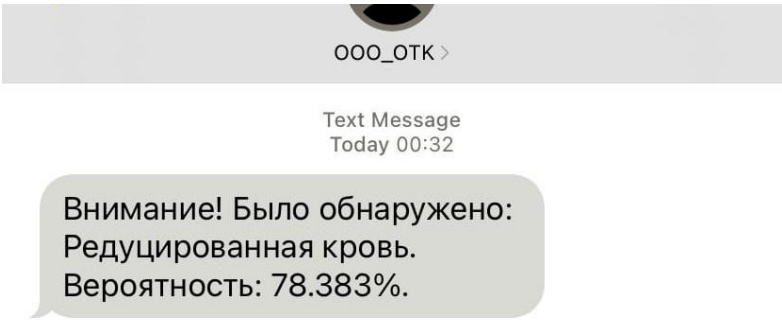


Рис. 6. Пример СМС при обнаружении программой патологической жидкости в желудке.

Учитывая изложенное, разработанный нами экспериментальный программный продукт позволит нам в будущем создать аппаратно-программный комплекс для постоянного оптического мониторинга

верхних отделов ЖКТ при гастродуоденальных кровотечениях. Это обеспечит оперативное выявление рецидива кровотечения до развития тяжелой кровопотери в реальных клинических условиях и позволит снизить количество летальных случаев.

Библиографический список

1. *Беликов, А. В.* Ранняя диагностика рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения (экспериментально-клиническое исследование): специальность 14.01.17 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Беликов Андрей Владимирович. 2016. 159 с.

2. *Шапкин, Ю. Г.* Современные положения эндохирургии кровоточащей гастродуоденальной язвы / Ю. Г. Шапкин, С. В. Капралов, В. А. Гришаев // Фундаментальные исследования. 2009. № 7. С. 62.

3. *Шапкин, Ю. Г.* Ранняя диагностика рецидива кровотечения из гастродуоденальной язвы : [монография] / Ю. Г. Шапкин, А. В. Беликов, В. Ю. Климашевич. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского. 2016. 156 с.

4. *Шапкин Ю.Г., Беликов А.В., Потахин С.Н.* Диагностика предрецидивного синдрома при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2004. Т. 163. № 1. С. 43-46.

5. *Батраева И.А., Беликов А.В., Ионкина И.А., Миронов С.В., Пантелеев Д.С., Шапкин Ю.Г.* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023669572. Программа для определения заболеваний желудка «MetWork»

АПРОБАЦИЯ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО УСТРОЙСТВА (ПОРТА) В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

В.В. Алипов, А.Г. Мусаелян, З.И. Гасымов, У.О. Грицай
Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: vladimiralipov@yandex.ru

Аннотация. Актуальной проблемой современной хирургии является ранняя диагностика и своевременное лечение осложнений раннего послеоперационного периода при открытых и лапароскопических вмешательствах. Применение разработанного и запатентованного нами двухпросветного устройства (порта) позволяет обеспечить мониторинг раннего послеоперационного периода, неотложное лечение, выполнить контрастное рентгенологическое исследование, биопсию, введение антибиотиков, взвеси наночастиц, лазерного излучения, санацию и дренирование брюшной полости и т.д.

Ключевые слова: устройство-порт, послеоперационные осложнения, диагностика, лечение.

Введение. Частота послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии составляет от 2,8-8,5% [3,4]. Поиск и применение способов ранней диагностики и лечения осложненного послеоперационного периода в абдоминальной хирургии по-прежнему остается одной из актуальных проблем [1, 2]. В первой фазе послеоперационного периода, т.е. период времени от момента окончания операции, следует проводить тщательный мониторинг послеоперационного периода, особенно, при «нестандартном» проведении открытой или эндовидеохирургической операции. Таким образом, назрела потребность создания и применения устройства для постоянного мониторинга и проведения послеоперационных диагностических и лечебных манипуляций [7].

Цель исследования*:* разработать и экспериментально обосновать целесообразность применения в абдоминальной хирургии многофункционального устройства (порта) для динамической диагностики и лечения ранних послеоперационных осложнений [6].

Технические характеристики разработанного устройства-порта. Устройство-порт состоит из гильзы с двумя каналами различного диаметра и имеет фланец с резьбой для фиксации на гильзе на различном уровне с целью адаптации к различной толщине брюшной стенки пациента и имеет на внутреннем конце герметизирующую манжету из силиконового материала в форме восьмиконечной звезды. Устройство-порт имеет два канала: 10 мм и 5 мм. Через первый 10 мм-вый канал возможно проведение диагностической лапароскопии после проведения инсуфляции и создания пневмоперитонеума через второй 5мм-вый канал устройства-порта. Кроме того, через второй канал под визуальным контролем возможно проведение биопсии, световода лазера, введение антибиотиков, взвеси наночастиц, проведение санации и дренирования брюшной полости.

Таким образом, мы имеем стабильную жесткую конструкцию, надежно зафиксированную в передней брюшной стенке и позволяющую проводить мониторинг в послеоперационном периоде и различные диагностические и лечебные манипуляции в брюшной полости, не прибегая к повторной лапароскопии или лапаротомии, что чрезвычайно важно для профилактики развития различных послеоперационных осложнений и их лечения.

На базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России было выполнено экспериментальное исследование на 18 лабораторных животных (кролики, возрастом 1 год, массой 2000 ± 50 г). В ходе эксперимента уход за животными осуществлялся согласно основным морально-этическим принципам проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных в следующих документах: «Правила лабораторной практики в РФ» (Good Laboratory Practice), утвержденные приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23.08.2010 № 708н, и «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

Лабораторные животные разделены на две группы по 9 в каждой. Животным первой группы моделировано ранение доли печени, а животным второй группы моделирована перфорация слепой кишки с развитием через сутки эксперимента местного отграниченного перитонита.

Клинические примеры применения устройства-порта в эксперименте.

Клинический пример № 1. Кролику 1-й группы, возрастом 1 год, массой 2100 г, под комбинированным обезболиваем (рометар, золетил) мини-доступом в правом подреберье, выполнено подкапсульное ранение второй доли печени размером 1 см. Через данный доступ в брюшную полость проведено разработанное устройство-порт. Через второй канал устройства-порта проведена инсуфляция газа, создан пневмоперитонеум. Через первый канал введен лапароскоп, проведена визуализация печени и подпеченочного пространства. Подтверждено наличие незначительного кровотечения и желчеистечения из области подкапсульного ранения печени [5].

Под контролем лапароскопа в месте ранения подведена пластина гемостатического клея «Тахокомб», кровотечение остановлено механическим прижатием пластины к зоне повреждения. К данному месту подведен катетер, выведенный через второй канал устройства-порта. Через сутки наблюдения установлено, что поступления крови и желчи по катетеру нет. На 3-и сутки наблюдения данных за продолжающееся кровотечение и желчеистечение нет, устройство-порт и катетер удалены. Рана ушита.

Клинический пример № 2. Кролику 2-й группы, возрастом 1 год, массой 2150 г, под комбинированным обезболиваем (рометар, золетил) моделирован местный отграниченный перитонит (МОП) путем выполнения минилапаротомии в правой подвздошной области, проведения толстой иглы и

получения через шприц содержимого слепой кишки. Рана ушита. Через сутки после удаления иглы получена клиническая картина местного отграниченного перитонита и животному через указанный доступ проведено разработанное устройство-порт. Через первый канал к области ранения слепой кишки подведен лапароскоп, установлены признаки отграниченного местного перитонита, что является показанием для лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости.

Заключение. Разработанное устройство, предназначенное для диагностики и лечения осложнений послеоперационного периода в абдоминальной хирургии, позволяет обеспечить в течение 2-5 суток послеоперационного периода визуализацию зоны осложнения, выполнить контрастное рентгенологическое исследование, биопсию, а также провести ряд лечебных процедур: введение лекарственных веществ (антибиотиков, взвеси наночастиц, лазерного излучения, санацию и дренирование брюшной полости с последующей активной программированной аспирацией и т.д.). Простота конструкции, из эластичного биосовместимого материала обуславливает низкую себестоимость производства, экономичность изделия и позволяет использовать устройство одноразово.

Биографический список

1. *Баймагамбетова А., Муканова У. А., Рысбеков М. М., Аннаоразов Ы. А.* Разработка методики лечения у больных с разлитыми гнойными перитонитами и абсцессами брюшной полости // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2020. Т. 2. С. 326-329.

2. *Барсуков К. Н., Рычагов Г. П.* Абсцессы брюшной полости как причина послеоперационного перитонита // Новости хирургии. 2011. Т. 19. №4. С. 71-76.

3. *Черданцев Д. В., Поздняков А. А., Шпак В. В.* Анализ осложнений после абдоминальных операций на толстой кишке // Современные проблемы науки и образования. 2017. Т. 2. С. 78.

4. *Томнюк Н. Д., Данилина Е. П., Здзитовецкий Д. Э., Кембель В. Р., Белобородов А. А.* Результаты лечения больных с осложнениями после лапаротомии // Acta Biomedica Scientifica. 2011. Т. 4. №.2. С. 191-193.

5. *Глабай В. П., Гриднев О. В., Архаров А. В., Быков А. Н., Каприн И. А., Муслимов Б. Г.* Осложнения «открытых» операций при тяжелом остром панкреатите // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2017. Т. 10. С. 72-76.

6. Патент РФ на изобретение 2730978. 26.08.2020. *Гавщук М. В., Гостимский А. В., Карпатский И. В., Лисовский О. В., Завьялова А. Н., Кузнецова Ю. В., Никольская Т. А., Лисовская Е. О., Гостимский И. А., Петрова А. Н.* Приспособление для формирования внутреннего каркаса искусственных свищей желудка и тонкой кишки. Ссылка активна на 14.02.2023: https://patents.google.com/patent/RU2730978C1/ru.

7. *Алипов В. В., Капралов С. В., Рыхлов А. С., Мареев Г. О., Тахмезов А. Э., Хохлова А. В., Лобанов М. Е., Полиданов М. А., Мусаелян А. Г., Алипов А. И., Дудина Е. В., Данилов А. Д.* Устройство для мониторинга и лечения осложнений послеоперационного периода. Ссылка активна на 14.02.2023: https://patents.google.com/patent/RU215070U1/ru.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕФОРМАЦИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ФОРМИРОВАНИИ КИШЕЧНОЙ СТОМЫ

С.Н. Потахин[1], С.В. Горохов[1], А.В. Плясунов[2]
[1]Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
[2]Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург
E-mail: potakhin_sn@rambler.ru

Аннотация: В эксперименте на трупном материале изучена зависимость деформаций отверстия для выведение кишечной стомы от способа его формирования, а также от конституциональных и возрастно-половых особенностей пациентов. Выявлена достоверная зависимость деформаций стомального отверстия от направления рассечения тканей в соответствии со строением данного участка брюшной стенки. Корреляционный анализ частично подтвердил связь деформаций стомальных отверстий с возрастом и ростом пациентов.

Ключевые слова: профилактика парастомальных грыж, деформации брюшной стенки.

Наложение кишечной стомы, как правило, является вынужденной операцией и выполняется при опухолевом поражении, воспалении или травме кишечника. В последние годы в мире наблюдается тенденция к увеличению количества стомированных пациентов. Только в США ежегодно выполняется 87000 операций по формированию илеостомы и 135000 колостомий [1]. Сегодня в западном мире с кишечной стомой живет 0,45% населения [2]. В России число таких пациентов достигает 180 тыс. человек [3].

Одним из наиболее частых осложнений кишечных стом является парастомальная грыжа (ПСГ). Частота ее возникновения варьирует в широких приделах, и может достигать 80% [4]. Для снижения частоты возникновения ПСГ рекомендуется накладывать стомы трансректально и использовать синтетические сетки. Тем не менее проблема сохраняет свою актуальность.

Среди факторов риска возникновения ПСГ называют: высокий индекс массы тела (ИМТ), пожилой возраст, женский пол, большой размер отверстия для стомы, создание трансперитонеальной стомы и большая окружность живота [5]. Несомненно, эти факторы влияют на механические свойства брюшной стенки. С этой точки зрения их следует считать предрасполагающими для формирования ПСГ.

Целью исследования являлось изучение зависимости деформаций отверстия для выведение кишечной стомы от способа его формирования, а также от конституциональных и возрастно-половых особенностей пациентов.

В эксперименте на двенадцати трупах исследованы деформации брюшной стенки и отверстий для стом, сформированных разными

способами. Перед исследованием выполнялась разметка брюшной стенки по основным анатомическим ориентирам. Ориентирами являлись мечевидный отросток, реберные дуги, пупок, срединная линия, подвздошные и лобковая кости. Стомы формировали на уровне пупка с двух сторон: справа продольным разрезом тканей трансректально (в двух случаях), параректально (в четырех случаях) или латеральнее наружного края прямой мышцы (шесть наблюдений), а слева – всегда поперечным доступом кнаружи от края прямой мышцы. При формировании стом старались минимально повреждать ткани, разделяя их по возможности вдоль волокон. Брюшину и апоневроз сшивали узловыми швами по краю созданных отверстий. Для герметизации брюшной полости в каждом стомальном отверстии этими же швами фиксировали петлю тонкой кишки. Через отдельный разрез в полость малого таза устанавливали трубчатый дренаж для нагнетания воды и моделирования внутрибрюшной гипертензии. Внутрибрюшное давление измеряли в см вод. ст. с помощью линейки от уровня лона. Воду вводили в объеме до 2 литров в два этапа до достижения значений давления, характерных для компартмент-синдрома, или до потери герметичности по линии швов. Измеряли исходные размеры живота: продольные – на отрезках между обозначенными ориентирами по срединной линии; поперечные и переднезадние – на пяти уровнях в соответствии с разметкой. По мере нагнетания воды в брюшную полость измерения повторяли дважды. Также фиксировали размеры стомальных отверстий, расстояния между стомами, толщину брюшной стенки и подкожной клетчатки на уровне пупка.

Для анализа данных использовали таблицы Exel и программу Statistica 6.0 (США). Исследовали зависимость между деформациями стомальных отверстий и антропометрическими, а также возрастно-половыми характеристиками трупов. Для оценки связей между признаками использовали коэффициенты корреляции Спирмена, Кендала и меру связи Гудмена и Краскала (Гамма). В процессе исследования соблюдены правила работы с трупами и этические нормы.

Корреляционный анализ выявил сильную корреляцию между полом и ростом (коэффициент корреляции Спирмена 0,86). Достоверной связи между избыточным весом и полом выявлено не было ($p \geq 0,05$). Избыточное количество жира на брюшной стенке и ожирение внутренних органов, напротив, чаще встречалось у женщин (коэффициент корреляции Спирмена 0,63). Тем не менее размеры живота, регистрируемые в эксперименте, не имели значимой корреляции с полом ($p \geq 0,05$). А вот индекс массы тела значимо коррелировал с шириной, полуокружностью и переднезадними размерами живота – коэффициент корреляции Спирмена колебался от 0,80 до 0,89 ($p \leq 0,05$). Других значимых связей между антропометрическими признаками при корреляционном анализе выявлено не было. Выраженность посмертных изменений достоверно коррелировала со временем, прошедшим с момента смерти (коэффициент корреляции Спирмена 0,67).

Отверстия для стомы, сформированные продольным разрезом, имели исходные размеры 3,0 см на 1,5 см при латеральном его расположении. По мере повышения внутрибрюшного давления продолговатое отверстие приобретало круглую форму – поперечный размер увеличивался в среднем на 28,9%, а продольный уменьшался на 3,8%. Стомы, расположенные трансректально, имели аналогичные исходные размеры (3,0 см на 1,4 см) и при повышении давления сохраняли продолговатую форму. Ширина отверстия увеличивалась в среднем лишь на 7,9%, а продольный размер уменьшался на 4,9%. Наименьшие изменения размеров стомального отверстия имели место при формировании его поперечным разрезом латеральнее края прямой мышцы. При исходных размерах 3,0 см на 1,6 см, стомальное отверстие сохраняло продолговатую форму, увеличиваясь в среднем на 0,3% и 2,7% в продольном и поперечном направлениях соответственно. При корреляционном анализе была выявлена значимая положительная связь между деформациями стомальных отверстий и ростом, а также полом пациентов для продольных латеральных и трансректальных стом (коэффициент корреляции Спирмена 0,67). Других зависимостей деформаций стомальных отверстий от антропометрических характеристик и возраста пациентов выявлено не было.

Таким образом, в эксперименте на трупном материале при повышении внутрибрюшного давления была выявлена достоверная зависимость деформаций стомального отверстия от направления рассечения тканей в соответствии со строением данного участка брюшной стенки. Корреляционный анализ частично подтвердил связь деформаций стомальных отверстий с возрастом и ростом пациентов. Малое количество наблюдений пока не позволяет сделать однозначные выводы о влиянии конституциональных особенностей на риск развития ПСГ.

Библиографический список

1. *Коптеев Н.Р., Овчинников Т.С., Лодыгин А.В., Богатиков А.А., Кащенко В.А.* Парастомальные грыжи: актуальное состояние проблемы (обзор литературы). // Колопроктология. 2023. Т. 22. № 2. С. 141-148.

2. *Dewulf M., Dietz U.A., Montgomery A. et al.* Robotic parastomal hernia repair. Video report and preliminary results // Chirurgie (Heidelb). 2022. V. 93. Suppl 2. P. 129–140.

3. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с кишечной стомой (Москва, 2013). Республиканский центр развития здравоохранения. Ассоциация колопроктологов России. Версия: Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия) [URL: https://diseases.medelement.com/disease/ведение-взрослых-пациентов-с-кишечной-стомой-рекомендации-рф/15778 (дата обращения: 31.07.2023)].

4. *Köhler G.* Principles and parallels of prevention and repair of parastomal hernia with meshes // Chirurg. 2020. № 3. P. 245-251.

5. *Niu N., Du S., Yang D. al.* Risk factors for the development of a parastomal hernia in patients with enterostomy: a systematic review and meta-analysis // Int J Colorectal Dis 2022. V. 37. P. 507–519.

ОТРАЖЕНИЕ УПРУГО-ПЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ В ТРОМБОЭЛАСТОГРАММЕ

Д.М. Пучиньян
НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии
Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского
E-mail: puchinyan@mail.ru

Аннотация: Предложен подход к объективизации реологического статуса эритроцитов путём сравнения хронометрического показателя тромбоэластограмм – времени начала образования сгустка крови (Ккрови) и плазмы (Кплазмы). При величине отношения Ккрови / Кплазмы 1,1 и менее одновременно с диагностикой латентной формы тромбогеморрагического синдрома регистрируется ригидность эритроцитов.

Ключевые слова: тромбоэластография, коагуляционные и реологические свойства крови, эритроциты, тромбогеморрагический синдром

Эритроциты вносят существенный вклад в реологические свойства крови за счёт своей пластичности, которая обеспечивается их эластичностью и упругостью. Эти свойства эритроцитов лежат в основе поведения крови как неньютоновской жидкости – способности изменять вязкость в зависимости от скорости сдвига. На деформируемость эритроцитов влияют вязкость цитозоля, эластичность мембраны и отношение площади поверхности эритроцита к его объёму [1, 2].

Между реологией крови и гемостатическим потенциалом имеются взаимоотношения, непосредственно зависящие от «совместного варьирования» качественных гемокоагуляционных и реологических параметров крови [3]. Об этом свидетельствует и корригирующая роль эритроцитов в регуляции гемокоагуляционного потенциала при его сдвигах в сторону гипо- или гиперкоагуляции [4].

В процессе свёртывания крови происходит её переход из жидкого состояния в гелеобразное. Этот процесс регистрируется одними из интегральных инструментальных методов исследования – тромбоэластографией или тромбоэластометрией. Принцип их работы заключается в регистрации изменений реологических свойств изучаемых субстратов (крови или плазмы).

Ранее нами было показано [5], что тромбоэластографический метод демонстрирует у здоровых людей более быстрое и превосходящее по плотности образование плазменного сгустка по сравнению с кровяным. При гиперкоагуляционном или тромбогеморрагическом синдромах одновременное исследование цитратной крови и цитратной плазмы у одного и того же индивидуума сопровождается феноменом сближения ветвей тромбоэластограмм; при этом кровяной сгусток по мере усиления критичности гемокоагуляционного статуса (в пределах латентной или хронической форм тромбогеморрагического синдрома) по своим параметрам может достигать плотности плазменного (рис. 1).

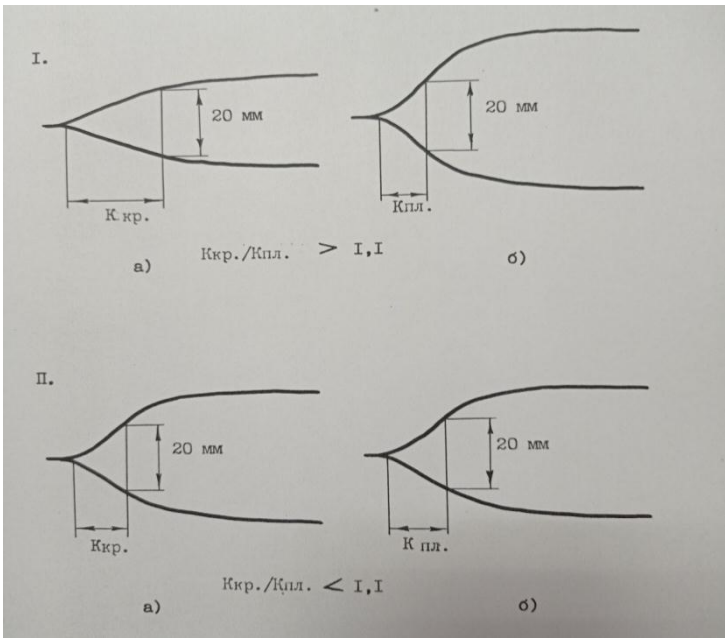


Рис. 1. Тромбоэластографический принцип диагностики латентной формы тромбогеморрагического синдрома (I – здоровые лица и больные с нормо- или гиперкоагуляцией, II – больные с латентной формой тромбогеморрагического синдрома; а – кровь, б – плазма)

Целью настоящего сообщения является обоснование возможности расширения информационной ценности тромбоэластографии в отношении качественной оценки упруго-вязкостных свойств эритроцитов.

Материал и методы. Были исследованы образцы цитратной крови и плазмы 24 здоровых лиц и 57 пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III степени, нуждающихся в эндопротезировании тазобедренного сустава. Исследование коагуляционных свойств крови и плазмы проводили с помощью биохимической коагулограммы и тромбоэластографии на приборе «Тромбоэластограф-2». Больные были разделены на две группы в зависимости от отсутствия (32 человека) или наличия (25 человек) у них лабораторных признаков тромбогеморрагического синдрома. Основной принцип дифференциальной диагностики заключался в сравнении времени начала образования сгустков крови (Ккр.) и плазмы (Кпл.) и определения соотношения этих величин (Ккр./Кпл.). При величинах соотношения 1,1 и меньше диагностировали латентный тромбогеморрагический синдром. Численные значения одноимённых показателей тромбоэластограмм крови и плазмы были подвергнуты статистической обработке непараметрическим методом Манн – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с латентной (хронической) формой тромбогеморрагического синдрома различия между численными значениями одноимённых хронометрических и структурных показателей тромбоэластограмм крови и плазмы были статистически значимы. Иными словами, вязко-эластические свойства кровяного сгустка были соразмерны плазменному сгустку, то есть кровяной сгусток терял

свою пластичность. Известно, что плазма подчиняется законам ньтоновской жидкости, а кровь, благодаря наличию эритроцитов, обладающих высокой деформируемостью, обеспечивает её неньютоновское поведение, что определяет изменение вязкости крови в зависимости от скорости сдвига. При коагулопатическом состоянии системы гемокоагуляции кровь превращается в однородную массу, что сближает её реологические свойства с плазмой. Напрашивается вывод, что вклад в эту трансформацию может быть внесён только эритроцитами, вязко-эластические свойства которых, как известно, страдают при различных патологических состояниях [6, 7, 8, 9].

Тромбоэластография открывает возможность качественной оценки реологических свойств эритроцитов, объективизируя их и в достаточной степени удовлетворяя потребности практической медицины. Это положение имеет особое значение, так как именно изменения вязко-эластических свойств эритроцитов оказывают существенное влияние на реологию крови, микроциркуляцию, формирование гемокоагуляционного потенциала. Контроль за состоянием системы гемокоагуляции с одновременной оценкой реологических свойств эритроцитов (представленным в статье подходом) не требует дополнительных затрат, специальных дорогостоящих методов оценки реологии крови, отличающихся точностью полученных результатов, так необходимых для научных исследований. Он может быть полезным практическим врачам, напоминая о необходимости коррекции не только гемокоагуляционного потенциала, но и реологии эритроцитов – фактора, существенно влияющего на процесс свёртывания крови.

Вывод. Предложенный анализ тромбоэластографического исследования, основанный на сравнении хронометрического показателя времени начала свертывания цитратных крови и плазмы, позволяет не только определить характер и особенности гемокоагуляционного процесса, но и качественно оценить реологическое состояние эритроцитов.

Библиографический список

1. *Clark M.R., Mohandas N., Shohet S.B.* Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. // Blood. 1983. V. 61. № 5. P. 899–910.

2. *Renoux C., Faivre M., Bessaa A., et al.* Impact of surface-area-to-volume ratio, internal viscosity and membrane viscoelasticity on red blood cell deformability measured in isotonic condition. // Sci. Rep. 2019. V. 9. №1. P. 6771.

3. *Хазипова И.Р., Багаутдинова Р.Ш., Шамратова В.Г.* Взаимоотношения показателей гемостаза и реологии крови при их различном уровне. // Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета. 2011. № 10. С. 312-318.

4. *Пучиньян Д.М.* Типы регулирования функционального состояния системы гемостаза. // Физиология человека. 1995. Т. 241. № 2. С. 98-105.

5. *Сисакян М.С., Пучиньян Д.М.* Способ диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови. // Авт. св-во СССР № 1520450, МКИ G 01 N, 33/86; Б.И. 1989. № 41. С. 196.

6. *Егорова М.М., Овчинникова О.А., Петроченко Е.П. и соавт.* Реологические параметры крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиницист. 2011. № 3. С. 61-67.

7. *Криштоп В.В., Пахрова О.А.* Варианты перестроек гемореологических показателей у больных ревматоидным артритом. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 9-1. С.63-69.

8. *Левин Г.Я., Поповичева А.Н., Соснина Л.Н., Федорова О.В., Шереметьев Ю.А.* Роль нарушений реологических свойств эритроцитов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 4. С. 45-52.

9. *Poutrel S., Boisson C., Nader E., et al.* Clinical severity and blood rheology in patients with sickle cell anaemia and co-existing autoimmune disease. // Br. J. Haematol. 2023. V. 200. № 3. P. e28-e31.

МЕТОДЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ И ЛАЗЕРНОЙ ФЛОУМЕТРИИ ДЛЯ АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВОТОКА

М.В. Помякшева, К.В. Машков, М.Ю. Калинкин, А.Д. Усанов,
Аль-Бадри Фаркад, А.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: skriaplav@info.sgu.ru

Аннотация. Проведено сравнение результатов исследования микроциркуляции с помощью лазерной допплеровской флоуметрии и ультразвуковой допплерографии. Было показано влияние локальной окклюзии на параметры кровотока. Выявлена корреляция между объёмным кровоток в лучевой артерии и микроциркуляцией в подушечке указательного пальца.

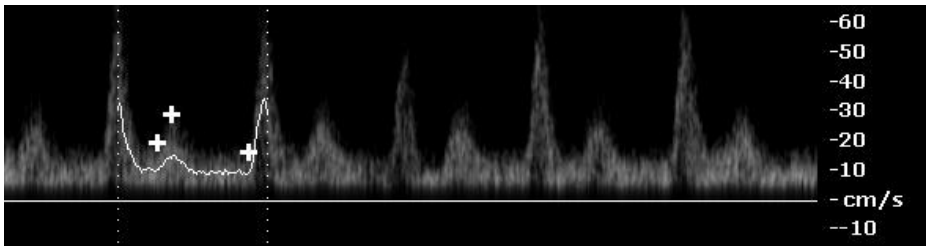
Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, лазерная допплеровская флоуметрия, параметры кровотока, объёмный кровоток, микроциркуляция крови.

Метод ультразвукового исследования (УЗИ) является одним из лидеров в области неинвазивной сердечно-сосудистой системы человека. Технологии ультразвуковой допплерографии позволяет получить сведения о гемодинамике регионального кровотока [1,2]. Лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) является хорошим неивазивным методом исследования микроциркуляции, позволяющий выявить особенности регуляции кровотока в микроциркуляторном русле [3-5].

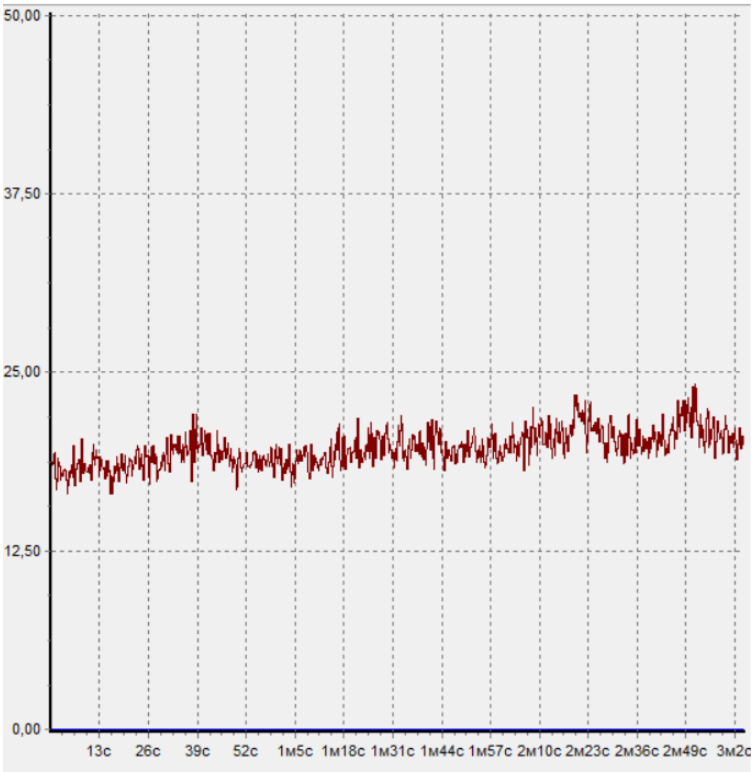
Данное исследование было проведено на 10 добровольцах возрастом 21-23 года, нормального физического состояния, без хронических заболеваний. При исследовании испытуемые находились в положении сидя. Прибор для записи ЛДФ фиксировался на подушечке указательного пальца левой руки. Измерение ультразвуковой допплерограммы происходило на лучевой артерии левой руки. Манжета тонометра фиксировалась на левом плече. В течение всего исследования производилась непрерывная запись ЛДФ-грамм и УЗ-допплерограмм.

Окклюзионная проба проводилась по следующей схеме: 3-х минутная регистрация исходного уровня кровотока с помощью УЗ-аппарата и ЛДФ-прибора, 2-х минутная окклюзия (давление в манжете тонометра составило 150-170 мм рт. ст.), по истечении которой воздух из манжеты быстро сбрасывался, и в течение последующих 4 минут регистрировалась реакция организма в ходе восстановления кровотока.

На рисунке 1 показана ультразвуковая допплерограмма и ЛДФ-грамма одного из испытуемых до окклюзии. Объёмный кровоток по данным УЗ-допплерограммы за один кардиоцикл составил 27.2 мл/мин. Средняя величина перфузии до окклюзии по данным ЛДФ-граммы равна 19.54 пф.ед.



а



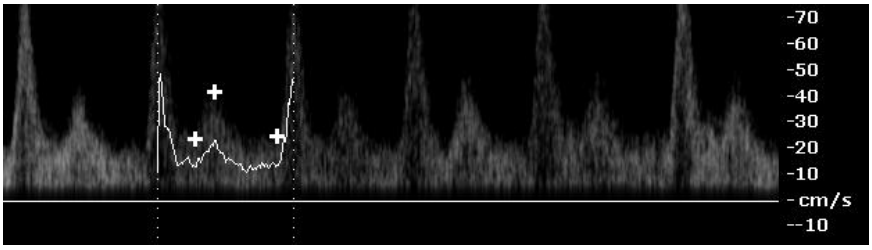
б

Рис. 1. Кровоток испытуемого до проведения окклюзии:
а – УЗ-допплерограмма, *б* – ЛДФ-грамма

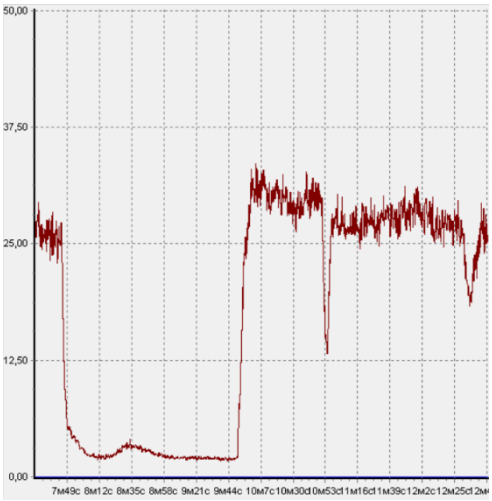
Величина средней скорости до окклюзии за один кардиоцикл составила 10.8 см/с. По данным ЛДФ-граммы величина микроциркуляции изменялась в диапазоне 15-23 пф.ед.

На рисунке 2 показана ультразвуковая допплерограмма и ЛДФ-грамма этого же испытуемого после окклюзии. Объёмный кровоток по данным УЗ-допплерограммы за один кардиоцикл составил 38.5 мл/мин. Средняя величина перфузии после окклюзии составила 32.4 пф.ед.

Величина средней скорости до окклюзии за один кардиоцикл составила 15.4 см/с. На ЛДФ-грамме в интервале от 7 минут 49 секунд и до 9 минут 49 секунд происходила окклюзия, наблюдалось резкое падение величины перфузии во время накачки давления в манжету тонометра. При сбросе окклюзии величина микроциркуляции в относительных перфузионных единицах резко увеличилась и изменялась в диапазоне 17-34 пф.ед.



а



б

Рис. 2. Кровоток испытуемого после проведения окклюзии:
а – УЗ-допплерограмма, *б* – ЛДФ-грамма

На рисунке 3 приведён разброс значений объёмного кровоток по группе испытуемых до и после снятия окклюзии. Из экспериментальных данных следует, что среднее значение объёмного кровотока на лучевой артерии левой руки увеличилось относительно исходных показаний до проведения окклюзии.

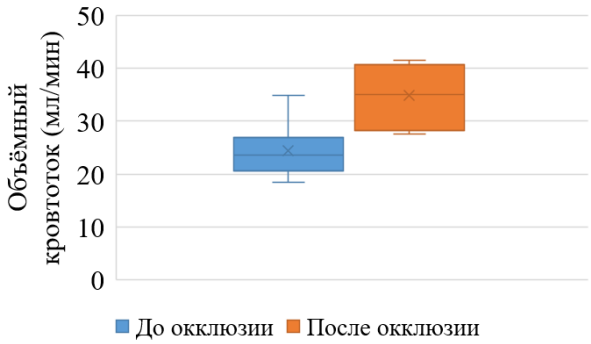


Рис. 3. Разброс объёмного кровоток по группе испытуемых до и после окклюзии по данным УЗ-допплерограмм

На рисунке 4 приведён разброс значений микроциркуляции по группе испытуемых до и после снятия окклюзии. Относительно данных УЗ-допплерограмм наблюдается аналогичное увеличение среднего

значения микроциркуляции кровотока по группе испытуемых после снятия окклюзии.

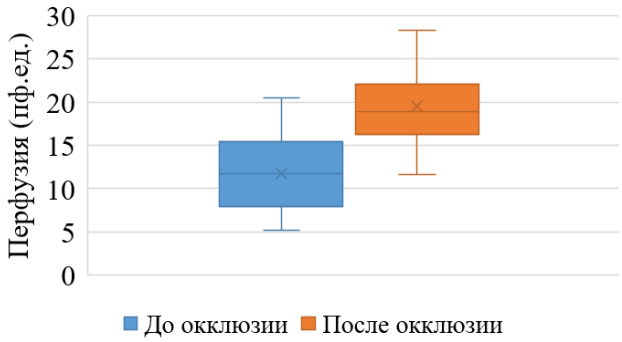


Рис. 4. Разброс объёмного кровоток по группе испытуемых до и после окклюзии по данным ЛДФ-грамм

Использование методов ультразвуковой допплерографии и лазерной допплеровской флоуметрии для исследования кровотока во время окклюзии позволило выявить корреляцию между объёмным кровоток в лучевой артерии левой руки и микроциркуляцией в подушечке указательного пальца правой руки.

Библиографический список

1. *Атьков О. Ю. Балахонова Т. В., Горохова С. Г.* Ультразвуковое исследование сердца и сосудов – М.: Эксмо, 2009. 400 с.

2. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Ультразвуковая ангиология – Москва: Реал Тайм, 2003. 336 с.

3. *Козлов В. И., Корси Л.В., Соколов В.Г.* Лазерная допплеровсекая флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции // Физиология человека. 1998. Т. 24. №6. С.112.

4. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина. 2005. 254с.

5. *Mashkov, K.V., Usanov, A.D., Chabbarov, R.G., Skripal, A.V.* Comparative Analysis of Methods of Laser Doppler Flowmetry and Doppler Ultrasound Measurement of Blood Flow during the Procedure of Intermittent Pneumatic Compression // Journal of Biomedical Photonics and Engineering. 2022. Vol. 8(4), 040512.

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ КОЖНОЙ РАНЫ

В.В. Алипов [1], А.П. Рытик [2], А.О. Тимофеева [2], А.Г. Мусаелян [1], Э.Э. Гаджиева [1], У.О. Грицай [1], Д.С. Фомин [1], Т.А. Нарыгина [1]
[1]Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
[2]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: vladimiralipov@yandex.ru

Аннотация: Изучено влияние электромагнитного излучения (ЭМИ) на частотах спектров поглощения и излучения атмосферных газов (129 ГГц и 150 ГГц частотах) на процессы эпителизации кожных ран в эксперименте на крысах. Применение ЭМИ на частотах 150 ГГц поглощения и излучения атмосферных газов способствует нормализации реологических показателей крови и ускоренной эпителизации кожного дефекта уже к десятым суткам лечения, что является профилактикой развития в ране возможных гнойно-воспалительных осложнений.

Ключевые слова: ЭМИ, эпителизация, регенерация

Освоение так называемой «терагерцовой щели» в спектре электромагнитных волн достаточно долгое время привлекает к себе большое внимание исследователей. Терагерцовый диапазон частот интересен прежде всего тем, что именно в нем находятся молекулярные спектры поглощения и излучения различных клеточных метаболитов (NO, CO, активные формы кислорода и др.) [1,2]. Известно, что при облучении на частотах биологически активных молекул из кислорода образуется его реактивные формы [3,4,5]. Можно полагать, что при использовании частот молекулярных спектров поглощения и излучения молекулярного кислорода (O2) эти процессы будут активизироваться. Таким образом, проблема стимуляции регенераторных процессов при использовании различных физических способов воздействия на раны является одной из актуальных проблем современной хирургии [6,7].

Исследование выполнено на базе оперативного блока кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Для проведения эксперимента получено разрешение локального этического комитета (протокол №2 от 16.09.2022) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. В качестве биологической модели эксперимента использовалась группа из 32 лабораторных животных – крыс, породы «Стандарт», возрастом 8 месяцев, массой 200±50 г, животных разделяли на 2 группы (по 16 крыс в каждой).

Под анестезией пропофолом и ксилазином создавали кожные раны размером 2 см в области бедра на обеих нижних конечностях, причем на левых нижних конечностях раны служили контролем. После моделирования кожных ран проводили 10-дневное электромагнитное

облучение терагерцевыми волнами течение 5 минут на частотах спектров поглощения и излучения атмосферных газов 129 - 150 ГГц. Результаты лечения оценивали по лабораторным показателям крови и данным морфологического исследования к 10-м суткам эксперимента. Статистическую обработку цифрового материала результатов исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и Microsoft Office Excel 2007 с использованием t-критерия Стьюдента. Различия интерпретировали как достоверные при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

В результате проведенного эксперимента установлено, что на частотах спектров поглощения и излучения атмосферных газов 129 ГГц и 150 ГГц ЭМИ обеспечивает эпителизацию кожного дефекта и достижение полной регенерации раны уже к 10-м суткам эксперимента. Однако облучение поверхности кожной раны на частотах поглощения оксида азота (150 ГГц) эффективнее, чем при облучении раны на частотах поглощения атмосферного кислорода (129 ГГц), так как в области дефекта при облучении 129 ГГц определяется грануляционная ткань с единичными скоплениями фибробластов и макрофагов, в то время как в области дефекта при облучении 150 ГГц визуально определяются и грануляционная ткань и коллагеновые волокна, с вновь образованными сосудами с хорошо выраженными стенками и скоплениями фибробластов и макрофагов.

Еще одним подтверждением эффективности облучения 150 ГГц являются лабораторные исследования крови: повышенное значение лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов у животных 1 группы (129 ГГц) и пониженное значение сегментоядерных нейтрофилов у животных 2 группы (150 ГГц).

Таким образом, нами экспериментально обосновано, что сочетание указанных параметров ЭМИ, позволяет локально и селективно изменять реакционную способность кислорода и оксида азота, что способствует активной регенерации. Применение ЭМИ на частотах 150 ГГц поглощения и излучения атмосферных газов способствует нормализации реологических показателей крови и ускоренной эпителизации кожного дефекта уже к 10-м суткам лечения, что является профилактикой развития в ране возможных гнойно-воспалительных осложнений.

Биографический список

1. *Пронина Е.А., Шуб Г.М., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Бецкий О.В., Гуляев Ю.В.* Изменение активности каталазы и супероксиддисмутазы бактерий при действии электромагнитного излучения на частоте молекулярного спектра поглощения и излучения атмосферного кислорода // Проблемы особо опасных инфекций. 2009. Т. 1. С. 55-58.

2. *Башаринов А.Е., Тучков Л.Т., Поляков В.М., Ананов Н.И.* Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ. Москва: Сов. радио, 1968. - 390 с.: ил.; 21 с.

3. *Пронина Е.А., Шуб Г.М., Швиденко И.Г.* Влияние электромагнитного излучения на частоте молекулярного спектра поглощения и излучения оксид азота на изменение активности супероксиддисмутазы бактерий // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 2. С. 164-166.

4. *Киричук В.Ф., Цымбал А.А., Антипова О.Н., Тупикин В.Д., Майбородин А.В., Креницкий А.П., Бецкий О.В.* Состояние системы гемостаза в условиях хронического стресса и терагерцовая терапия // Тромбоз, гемостаз и реология. 2006. Т. 2. № 26. С. 35-42.

5. *Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д., Рытик А.П., Усанов Д.А.* Терагерцовые волны и перспективы развития терагерцовых биомедицинских технологий // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. 2005. Т. 8. № 1. С. 61-68.

6. *Мусаелян А.Г., Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Тахмезов А.Э., Блохин И.С., Хохлова А.В., Алипов А.И.* Моделирование и инновационное лечение инфицированной кисты печени в хирургическом эксперименте // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2022. Т. 7. С. 162-165.

7. *Алипов В.В., Аванесян Г.А., Мусаелян А.Г., Алипов А.И., Мустафаева Д.Р.* Современные проблемы моделирования и лечения абсцессов мягких тканей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 5. С. 81-86.

EX VIVO ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРФУЗИОННО-КИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ САРКОМЫ ЯИЧНИКОВ КОШЕК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛИЦЕРИНА

А.А. Селифонов, В.В. Тучин
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: peshka029@gmail.com

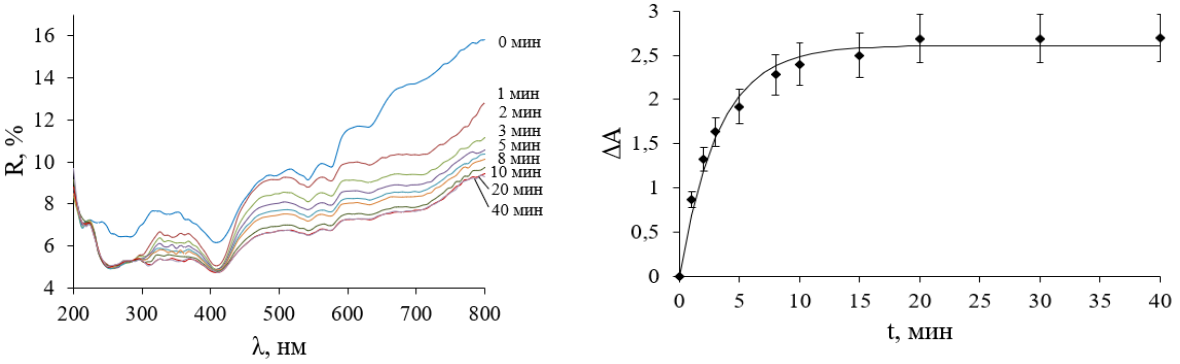
Аннотация: Определены перфузионно-кинетические свойства тканей яичников кошек с новообразованиями в виде злокачественной опухоли, стромальной саркомы, при воздействии гиперосмотического агента, 99.6% глицерина. Определение спектральных и кинетических характеристик тканей при воздействии глицерина проводили в диапазоне длин волн 200-800 нм методом спектроскопии диффузного отражения. Был определен эффективный коэффициент диффузии тканевой жидкости, индуцированный осмотическим действием высококонцентрированного глицерина D=(1.1±0.1)·10^{-5} см^2/с при характерном времени диффузии τ=3.95 мин. Выявлено, что эффективность оптического просветления максимальна в УФ-области и достигает (222±26) %.

Ключевые слова: спектроскопия диффузного отражения, яичники кошек, саркома, коэффициент полного пропускания, эффективность оптического просветления, глицерин.

Рак яичников является пятой по значимости причиной смерти женщин с онкологическими заболеваниями во всем мире. Более 70% случаев рака диагностируются только на поздних стадиях. Несмотря на достижения современной медицины, пятилетняя выживаемость пациентов с этим диагнозом за последние полвека увеличилась незначительно и остается на неблагоприятном уровне 46% [1]. Современные исследования проблемы ранней диагностики и эффективного лечения рака репродуктивной системы сочетают в себе достижения хирургии, исследования геномики и прецизионной терапии. Рутинное ультразвуковое обследование женщин не дает точной верификации доброкачественных и злокачественных изменений. На сегодняшний день наиболее эффективным биологическим средством диагностики рака яичников является использование комбинации тестов для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей и доброкачественных новообразований яичника CA125 и HE4 [2]. Однако точной вероятности обнаружения злокачественных изменений на ранних стадиях с использованием приведенных выше алгоритмов и онкомаркеров нет, поскольку на результаты влияют такие факторы, как курение или контрацепция, сочетающая эстроген с прогестином, эндометриоз, воспалительные процессы, доброкачественные изменения и т. д. Активно развивающиеся оптические методы могут иметь хорошие перспективы для раннего выявления рака, в частности репродуктивной системы [3]. Однако при использовании оптических методов в клинической медицинской практике сильное рассеяние света в биологических тканях не позволяет зондировать

глубокие слои тканей и получать их четкие изображения. Одним из подходов к решению этой проблемы может стать метод оптического просветления, который реализуется с использованием оптических просветляющих агентов: поли- и моносахаридов, спиртов, диметилсульфоксида и др. В данной работе определены перфузионно-кинетические свойства тканей яичников кошек с новообразованиями в виде злокачественной опухоли, стромальной саркомы, при воздействии гиперосмотического агента 99.6% глицерина.

На рисунке 1 представлены оптические спектры диффузного отражения образцов ткани яичников кошек (n=3) в начальный момент времени до действия агента и после воздействия 99.6% глицерина в течение 40 мин.



а б

Рис. 1. Спектры диффузного отражения образцов ткани яичников кошек с саркомой при погружении их в 99.6% глицерин, R(λ)(а); кинетика разницы эффективной оптической плотности до и после действия агента, измеренная на длинах волн 600, 700 и 800 нм и затем усредненная для исследуемых образцов, ΔA, где символы - экспериментальные данные, сплошные кривые - соответствующая аппроксимация экспериментальных данных в рамках модели свободной диффузии (б).

Используя алгоритм расчетов, подробно описанный в работе [4], был определен коэффициент диффузии свободной межтканевой воды, индуцированный высококонцентрированным глицерином, который составил D = (1.1±0.1)·10^{-5} см^2/с при характерном времени диффузии τ=3.95 мин.

Эффективные коэффициенты диффузии глицерин-тканевой воды здоровых яичников кошек оценивали как D = (1.9±0.2)·10^{-6} см^2/с для фолликулярной фазы и D = (2.4±0.2)·10^{-6} см^2/с – в лютеиновой фазе цикла, а время полной дегидратации образцов яичников толщиной 0.8 мм – 22.3 мин и 17.7 мин соответственно [5].

На рисунке 2 представлены спектры полного пропускания исследуемых образцов (n=3).

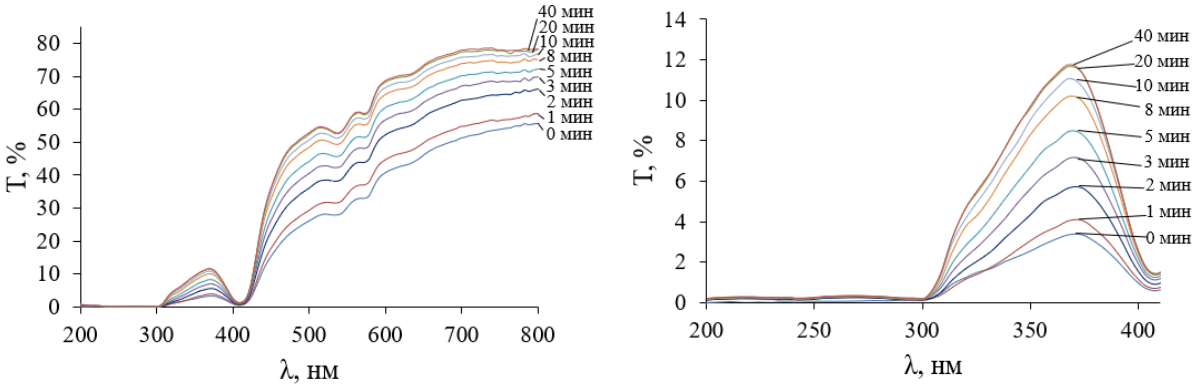


Рис. 2. Кинетика спектров полного пропускания образцов ткани яичников с саркомой при погружении их в 99.6% глицерин, T(λ): обзорные спектры в диапазоне от 200 до 800 нм (а); увеличенные спектры в диапазоне от 200 до 400 нм (б).

В спектрах полного пропускания исследованных образцов наблюдаются характерные для эндогенных хромофоров полосы поглощения оксигемоглобина (415, 542 и 576 нм). Во всем исследованном диапазоне длин волн после взаимодействия тканей яичника с глицерином в течении 40 мин значения коэффициентов пропускания увеличиваются, хотя форма спектров практически не изменяется. Это объясняется тем, что образцы становятся более прозрачным, т.е. снижается рассеяние света и соответственно увеличивается пропускание. Полная иммерсия образцов, вплоть до полного насыщения кинетических зависимостей, происходит в течение 40 минут, что соответствует максимальному значению их оптического просветления. Эффективность оптического просветления (Q (%)) оценивали по формуле:

$$Q\ (\%) = \{[T(t) - T(t{=}0)]/T(t{=}0)\}100\%,$$

где $T(t)$ спектр полного пропускания в конечный момент времени; $T(t{=}0)$ – в начальный момент времени.

Эффективность оптического просветления образцов ткани яичников кошек представлена на рисунке 3.

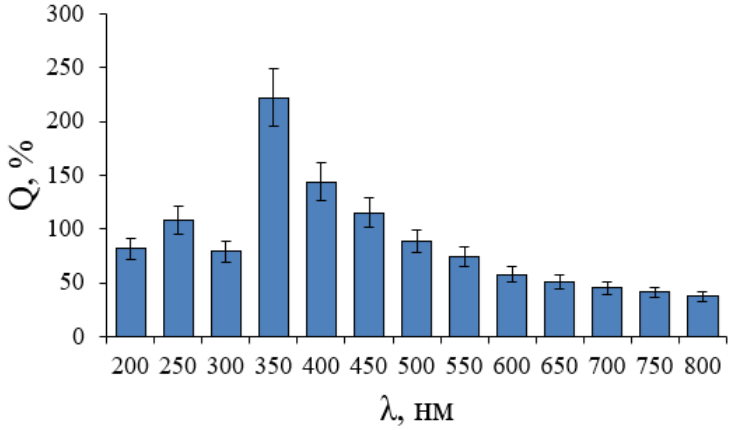


Рис. 3. Эффективность оптического просветления образцов ткани яичников кошек с саркомой.

Наибольшая эффективность оптического просветления наблюдается при 350 нм и достигает (222±26) %, а при 400 нм - (144±21) %.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда по проекту № 22-75-00021 от 28.07.2022 г.

Библиографический список

1. *Lawton F.G., Pavlik E.J.* Perspectives on Ovarian Cancer 1809 to 2022 and Beyond // Diagnostics (Basel). 2022. V.12. №4. P. 791.
2. *Carreras-Dieguez N., Glickman A., Munmany M., Casanovas G., Agustí N., Díaz-Feijoo B., Saco A., Sánchez B., Gaba L., Angeles M.A.* Comparison of HE4, CA125, ROMA and CPH-I for Preoperative Assessment of Adnexal Tumors // Diagnostics. 2022. V.12. P. 226.
3. *Tuchin V.V.* Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnostics, 3rd ed. Bellingham: SPIE Press. 2015. 988 p.
4. *Tuchin V.V., Zhu D., Genina E.A. (Eds.)* Handbook of Tissue Optical Clearing : New Prospects in Optical Imaging, Boca Raton: CRC Press, 2022. 876 p.
5. *Selifonov A.A. Rykhlov A.S. Tuchin V.V.* The Glycerol-Induced Perfusion-Kinetics of the Cat Ovaries in the Follicular and Luteal Phases of the Cycle // Diagnostics. 2023. V.13. P. 490.

2. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

АНАЛИЗ СВОЙСТВ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ НАНОЧАСТИЦ CeO_2

Е.А. Горячева[1], П.Д. Строкин[1], О.А. Горячева[1], Н.Р. Попова[2], И.Ю. Горячева[1]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского,
[2]Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино
E-mail: goryacheva.e.05@mail.ru

Аннотация: В данной работе представлены результаты анализа морфологии и оптических свойств люминесцентных наночастиц CeO_2, получаемых высокотемпературным металлорганическим синтезом. Представленные наноструктуры в настоящее время практически не изучены и имеют потенциал для применения в биологии и медицине.

Ключевые слова: наночастицы, люминесценция, нанотехнологии, оксид церия (IV), квантовый выход.

Нанотехнологии стали неотъемлемой частью жизни. Они обладают большим научным и технологическим потенциалом в энергетике, электронике и биомедицинском анализе. Флуоресцентные наночастицы на основе оксидов редкоземельных элементов обладают незначительной токсичностью по сравнению с аналогами [1, 2], антиоксидантными свойствами [3]. Кислородная нестехиометрия нанокристаллов определяет основные биомедицинские свойства оксида церия — способность участвовать в окислительно-восстановительных процессах, проходящих в организме [4]. Также нанокристаллы CeO_2 могут выступать в качестве люминесцентных маркеров, что открывает перспективы для их использования в биоанализе [5]. Однако на данный момент свойства люминесцентных наночастиц CeO_2 практически не изучены.

В данной работе были проанализированы следующие свойства люминесцентных наночастиц церия: размер наночастиц, длина волны максимума люминесценции, квантовый выход фотолюминесценции (КВ), ширина пика люминесценции на полувысоте (FWHM), коллоидная стабильность при длительном хранении.

Люминесцентные наночастицы CeO_2 получали по опубликованной методике [6], в дифениловом эфире и с использованием стабилизатора – олеиновой кислоты. Температура синтеза составила 260°C. По истечении часа выдерживания реакционной смеси, её охлаждали до комнатной температуры естественным путём. В процессе синтеза были отобраны 3 аликвоты для отслеживания стадий нуклеаций и созревания Оствальда (через 5, 35, 55 минут от начала синтеза при 260°C). Очистку полученных

наночастиц оксида церия (IV) проводили методом осаждения: центрифугировали в течение 5 минут при 7197 rpm. Первая фракция наночастиц была получена центрифугированием без добавления осадителей. В дальнейшем последовательно добавляли следующие вещества: этанол, ацетон и изопропиловый спирт. В результате было получено 5 фракций (пятую фракцию можно получить лишь при добавлении изопропилового спирта).

Концентрация и размер частиц были оценены с помощью анализа динамического рассеяния света на приборе Zetasizer Ultra (MalvernInstruments, Malvern, Великобритания). Для анализа оптических свойств были использованы спектрофотометр двухлучевой сканирующий UV-1800 (Shimadzu, Япония) и спектрофлуориметр Cary Eclipse (Agilent, США). КВ был рассчитан относительно органического красителя с коммерческим названием Coumarin153 по опубликованной методике [7]. Коллоидную стабильность полученных структур оценивали прямым наблюдением при комнатной температуре (табл.1).

Таблица 1. Свойства полученных наночастиц CeO_2

Фракция	Размер, нм			КВ, %	Длина волны максимума эмиссии, нм	FWHM, нм	Количество осадителя, мл
5 минут синтеза	24	51	170	6	478	97	-
35 минут синтеза	87			6	481	102	-
55 минут синтеза	55			5	481	97	-
1 фракция	51			2	486	113	-
2 фракция	3	51	69	2	483	116	5 этанола 3 ацетона
3 фракция	24	108		2	484	110	5 этанола 6 ацетона
4 фракция	3	660		2	480	103	5 этанола 9 ацетона
5 фракция	4	146		1	486	96	5 этанола 19 ацетона 10 мл изопропилового спирта

До очистки были получены нанокристаллы с размером 55 нм. Наночастицы первой фракции имеют низкую дисперсию по размерам, что раскрывает преимущества высокотемпературного металорганического синтеза. Однако при дальнейшем добавлении осадителей дисперсия по размеру увеличивается. Вероятно, появление более крупных частиц

объясняется утратой стабилизирующего слоя олеиновой кислоты с поверхности частиц и образованием агломератов.

КВ в процессе очистки уменьшается, что может свидетельствовать о появлении дефектов в структуре полученных наночастиц, вызванных утратой части стабилизирующего слоя лигандов. Длина волны максимума эмиссии наноструктур составляет в среднем 483 нм (рис.1) и в процессе синтеза/очистки практически не изменяется, как и FWHM. Образцы при комнатной температуре сохраняют коллоидную стабильность свыше 8 недель.

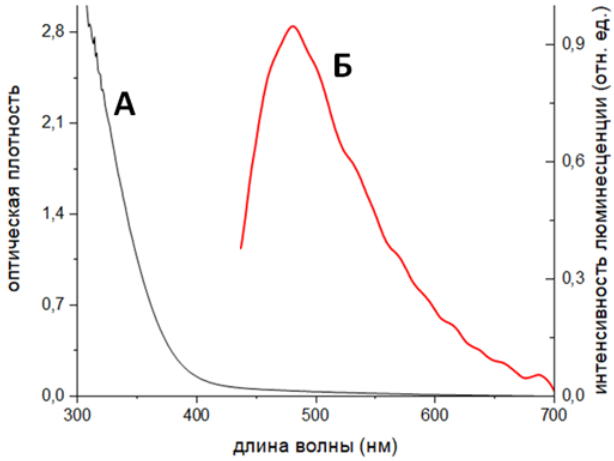


Рис. 1. Спектр поглощения (А) и люминесценции (Б) полученных наночастиц CeO_2

В работе были проанализированы свойства люминесцентных наночастиц оксида церия (IV), полученных высокотемпературным металлорганическим синтезом. Увеличение дисперсии по размеру и снижение КВ после очистки может быть объяснено утратой части стабилизирующего слоя с поверхности наноструктур. Наночастицы очищенные без добавления осадителей имеют низкую дисперсию по размерам. Такие нанокристаллы сохраняют коллоидную стабильность свыше 8 недель после синтеза и возможность их дальнейшей модификации для применения в биоанализе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22–63–00082).

Библиографический список

1. *Casals G., Perramón M., Casals E., Portolés I., Fernández-Varo G., Morales-Ruiz M., Puntes V., Jiménez, W.* Cerium oxide nanoparticles: a new therapeutic tool in liver diseases // Antioxidants. 2021. V. 10. №5. P.660.

2. *Sack M., Alili L., Karaman E., Das S., Gupta A., Seal., Brenneisen P.* Combination of conventional chemotherapeutics with redox-active cerium oxide nanoparticles—a novel aspect in cancer therapy // Molecular cancer therapeutics. 2014. V. 13. №7. P. 1740-1749.

3. *Sharpe E., Andreescu D., Andreescu S.* Artificial nanoparticle antioxidants // Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy. American Chemical Society. 2011. P. 235-253.

4. *Максимчук, П. О., Вягин, О. Г., Беспалова, И. И., Масалов, А. А., Спивак, Н. Я., Малюкин, Ю. В.* Влияние кислородной нестехиометрии на формирование люминесцентных центров в нанокристаллах диоксида церия. // Біофізичний вісник. 2012. № 28. С. 68-74.

5. *Krishnan A., Sreeremya T. S., Murray E., Ghosh S.* One-pot synthesis of ultra-small cerium oxide nanodots exhibiting multi-colored fluorescence. // J. of colloid and interface science. 2013. V.389. №1. P.16-22.

6. *Lin H. L., Wu C. Y., Chiang R. K.* Facile synthesis of CeO_2 nanoplates and nanorods by [1 0 0] oriented growth // J. of colloid and interface science. 2010. V. 341. №1. P. 12-17.

7. *Würth C. Grabolle M., Pauli J., Spieles M., Resch-Genger, U.* Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples // Nature protocols. 2013. V. 8. №8. P. 1535-1550.

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ СИНТЕЗА КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ ТВЁРДЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОАНАЛИЗЕ

Д.А. Корнилов, Д.Д. Дрозд, И.Ю. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: danila.korniloff@gmail.com

Аннотация: В данной работе мы представляем исследование условий синтеза квантовых точек на основе твёрдых растворов состава CdZnSeS в неполярном растворителе, полученных методом горячей инъекции. Получена серия образцов квантовых точек с длинами волн пика флуоресценции в интервале 530-630 нм, определены реальный и теоретический состав, установлена связь между оптическими свойствами и условиями синтеза.

Ключевые слова: квантовые точки на основе твёрдых растворов, формирование нанокристаллов, синтез квантовых точек, спектры поглощения, спектры люминесценции

Наноразмерные кристаллы полупроводников, получившие название квантовых точек (КТ), с самого момента их появления имели широкий потенциал применения в различных областях. КТ на основе халькогенида кадмия используются наиболее часто благодаря свойствам, которые выделяют их среди прочих КТ. Среди таких свойств: длительная коллоидная и оптическая стабильности, высокая интенсивность флуоресценции, широкий спектр поглощения, узкие пики флуоресценции. В последнее десятилетие исследователи сосредоточили свое внимание на квантовых точках на основе твёрдых растворов (КТТР), поскольку их оптические свойства легче регулировать в сравнении с КТ на основе гетероструктур, хотя они сохраняют все лучшие свойства последних. Существуют примеры применения КТТР в качестве флуоресцентных меток, фотоэлементов в солнечных батареях и других современных технологиях [1]. Тем не менее работа с многокомпонентными системами всегда является нетривиальной задачей, поэтому синтез высокоэффективных КТТР с пиками флуоресценции на всём видимом спектре по-прежнему остается сложной задачей.

Синтез КТТР осуществляли по ранее опубликованной методике [2]. В трёхгорлую колбу помещали ацетаты кадмия и цинка, олеиновую кислоту (ОК) и октадецен (ОДЕ). Полученную смесь эвапорировали при 180 ^{o}C в течение 30 минут до полного растворения твёрдых солей и исчезновения пузырьков газа с поверхности раствора. После эвапорирования поднимали температуру до 310 ^{o}C и при этой температуре осуществили впрыск заранее подготовленных реагентов триоктилфосфин селена (ТОФ-Se) и триоктилфосфин серы (ТОФ-S). После 10 минут останавливали нагрев, остужали колбу с реакционной смесью до

комнатной температуры и добавили в колбу 4 мл толуола. КТ из реакционной смеси осаждали смесью этанол-толуол и центрифугированием (5 мин, 5000 rcf).

В ходе работы были получены образцы с длиной волны пика люминесценции (ДВПЛ) на в жёлтой (566 нм), оранжевой (587 нм) и красной (630 нм) областях видимого спектра. Мольные соотношения реагентов для каждого синтеза отображены на диаграммах, изображённых на рисунке 1.

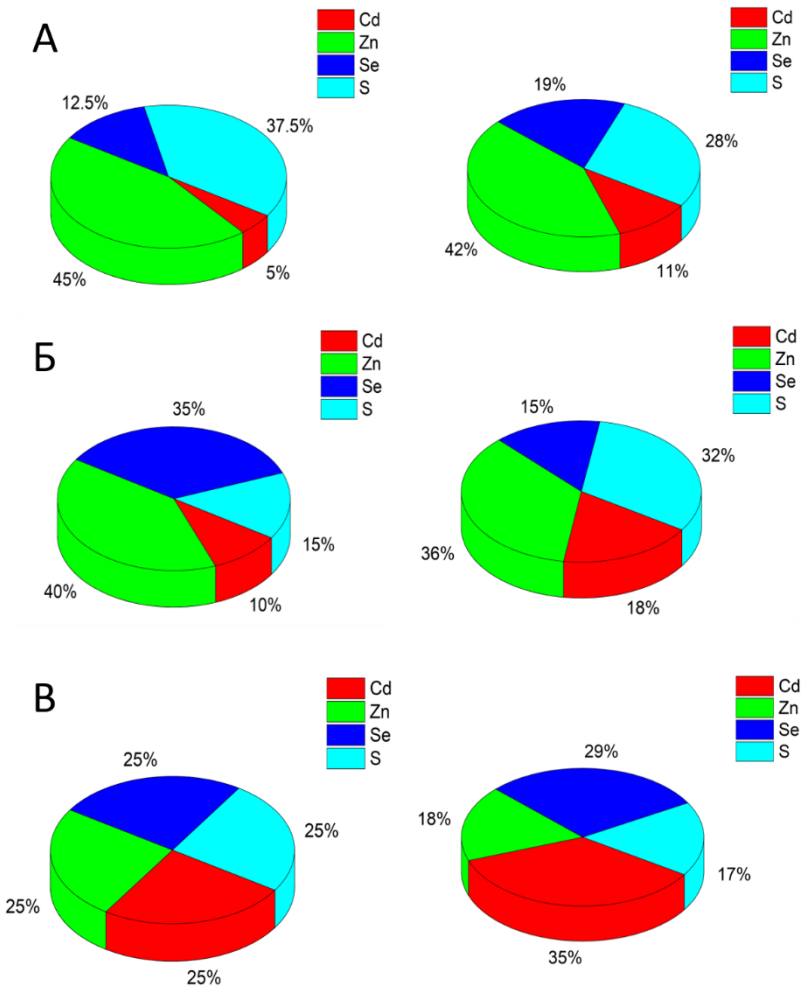


Рис. 1. Теоретические (слева) и фактические соотношения элементов для:
А) образца с ДВПЛ 566 нм; Б) образца с ДВПЛ 587 нм; В) образца с ДВПЛ 640 нм

Фактические соотношения элементов в полученных образцах КТ были определены по данным энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. На приведённых диаграммах видно, что в полученных образцах содержание селена и кадмия заметно завышено, причём это явление носит систематический характер. Предположительно подобное отклонение связано с отличным механизмом формирования нанокристаллов, ранее описанным в литературе и объясняемым теорией ориентированного присоединения [3].

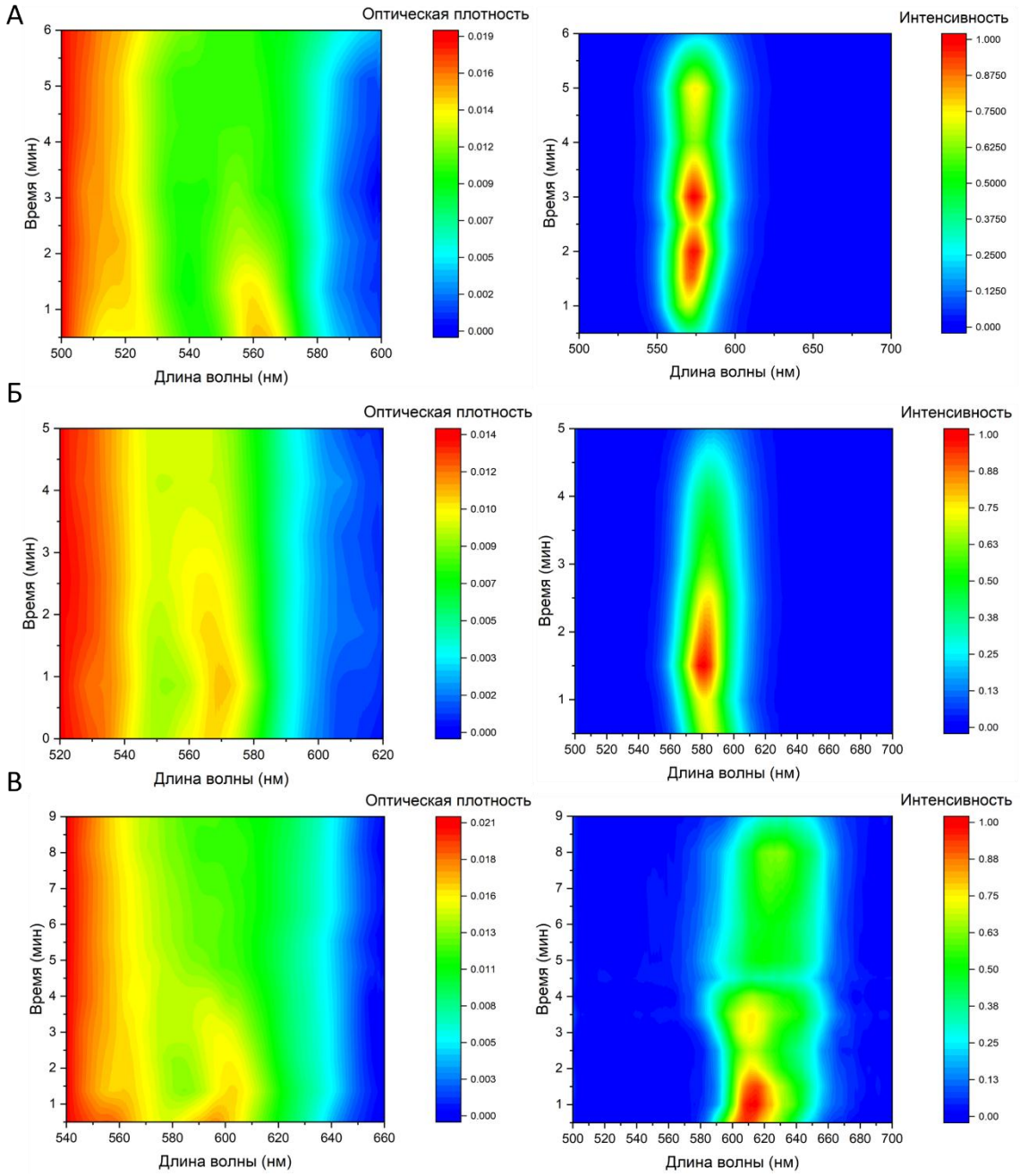


Рис. 2. Зависимость положения пиков на нормированных спектрах поглощения (слева) и люминесценции (справа) от времени синтеза для: А) образца с ДВПЛ 566 нм; Б) образца с ДВПЛ 587 нм; В) образца с ДВПЛ 640 нм

В ходе каждого синтеза отбирали аликвоты для изучения влияния времени синтеза на характеристики конечного продукта. На рисунке 2 приведены диаграммы сдвига пиков поглощения и флуоресценции для полученных образцов.

Диаграммы демонстрируют постепенное исчезновение пиков поглощения в процессе синтеза, наблюдаемое у всех образцов, имеющее разный характер, зависящий от вводимых соотношений реагентов для конкретного образца. Начиная с 5-й минуты пики на спектрах поглощения сглаживаются окончательно и в дальнейшем спектр поглощения не

меняется, причём эта закономерность наблюдается для всех образцов. Для пиков люминесценции наблюдается схожий феномен: в течение первых минут синтеза происходит наиболее заметный сдвиг пика по длине волны, также именно на первых минутах (1-3 минуты) синтеза мы получали образцы с наибольшей интенсивностью люминесценции и наиболее низким значением ширины пика на полувысоте. Увеличение времени синтеза приводит к тушению люминесценции и уширению спектральных пиков, причём зависимость для каждого образца похоже является индивидуальной, как и время, с которого сдвиг пика по длине волны прекращается. Мы выделили следующие факторы, которыми можно объяснить описанные явления: рост нанокристаллов, эффект сплавления и стадию созревания Оствальда.

Оптические свойства классических КТ на основе гетеропереходов регулируются изменением размера получаемых КТ, поэтому очевидно, что размерный эффект вносит значимый вклад в результирующие свойства оптические свойства КТТР, однако согласно работе Bullen et. al. [4] олеиновая кислота способна фиксировать размер нанокристаллов в системе.

В ходе сплавления происходит диффузия поверхностных атомов вглубь кристалла, что ведёт к перестройке кристаллической решётки и возникновению напряжений, приводящих к тушению люминесценции [5]. В ходе созревания Оствальда поверхностная энергия системы понижается за счёт растворения кристаллов малого в сравнении с другими размера. За счёт образовавшихся мономеров большие кристаллы продолжают расти, что ведёт к росту полидисперсности и неконтролируемому изменению оптических свойств КТ.

В ходе данной работы мы изучили влияние времени, температуры и соотношений реагентов на результирующие оптические свойства получаемых КТ. Были выдвинуты предположения о влиянии различных факторов на формирование кристалла.

Работа поддержана Российским научным фондом, проект №23-13-00380.

Библиографический список

1. *Osman H. et al.* One-step hot injection synthesis of gradient alloy CdxZn1-xSySe1-y quantum dots with large-span self-regulating ability // Journal of Luminescence. 2019. Vol. 206. P. 565–570.
2. *Drozd D.D. et al.* Dihydrolipoic acid coated alloyed quantum dots // Saratov Fall Meeting 2019: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine / ed. Tuchin V.V., Genina E.A. Saratov, Russian Federation: SPIE, 2020. P. 60.
3. *Zhang J., Huang F., Lin Z.* Progress of nanocrystalline growth kinetics based on oriented attachment // Nanoscale. 2010. Vol. 2. № 1. P. 18–34.
4. *Bullen C.R., Mulvaney P.* Nucleation and Growth Kinetics of CdSe Nanocrystals in Octadecene // Nano Lett. 2004. Vol. 4. № 12. P. 2303–2307.
5. *Chen X. et al.* Coherency Strain Effects on the Optical Response of Core/Shell Heteronanostructures // Nano Lett. 2003. Vol. 3. № 6. P. 799–803.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОГО ДИАПАЗОНА НА ЦИКЛОЗ И СКОРОСТЬ ДВИЖЕНИЯ ХЛОРОПЛАСТОВ В КЛЕТКАХ ЛИСТА ЭЛОДЕИ

А.П. Рытик, Ю.А. Беляченко, О.Ю. Кутикова, А.О. Тимофеева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: ra4csz@ya.ru

Аннотация: В работе приведены результаты исследования влияния электромагнитного излучения терагерцового диапазона на интенсивность циклоза и скорость движения хлоропластов в клетках листа элодеи.

Ключевые слова: циклоз, визуализация ТГц-излучения, КВЧ-излучение, элодея, электромагнитное излучение.

Общепризнанным является тот факт, что электромагнитное излучение влияет практически на все уровни функционирования любых видов – от простейших до человека. Учёными доказано, что максимальной чувствительностью к электромагнитному излучению обладают целостные организмы, меньшей чувствительностью – изолированные органы и клетки, а самой наименьшей чувствительностью - растворы макромолекул [1].

Фундаментальные исследования влияния ТГц-диапазона позволят применять полученные знания для целенаправленного воздействия на живые организмы. При воздействии излучения терагерцового диапазона на биологические объекты наблюдается часть определённых ответных реакций: изменение характера и интенсивности процессов жизнедеятельности, роста и развития биообъектов, модификацию отклика на другие внешние воздействия, в том числе, стрессовые факторы.

Целью исследования является изучение влияния ЭМИ ТГц-диапазона на интенсивность циклоза и скорость движения хлоропластов в клетках листа элодеи для визуализации действия электромагнитного излучения.

Тест-объектом в настоящем исследовании послужила элодея канадская (Elodea canadensis Michx.) – водное растение семейства водокрасовые. Данный объект удобен для изучения движения цитоплазмы (циклоза) и перемещения хлоропластов внутри клетки, поскольку небольшая толщина листа и оптическая прозрачность клеточного слоя удобны для микроскопического изучения живых клеток [2].

Для выполнения исследований была разработана экспериментальная установка на основе генератора сигналов высокой частоты Г4-142 и генератора КВЧ-1. В качестве исследуемой среды использовались листья элодеи с верхней части побега. Устройство визуализации электромагнитных излучений состоит из: генератора, работающего в ТГц и КВЧ диапазонах, и предметного стекла с образцом исследования.

Эксперимент проводился в несколько этапов. В первой серии экспериментов в качестве «контроля» фиксировали скорость движения хлоропластов до воздействия ЭМИ. В последующих сериях экспериментов применяли воздействие ЭМИ с частотой 60, 129, 70 140, 150 ГГц соответственно. На рис.1 приведена зависимость скорости движения хлоропластов от частоты внешнего воздействия разной длительности.

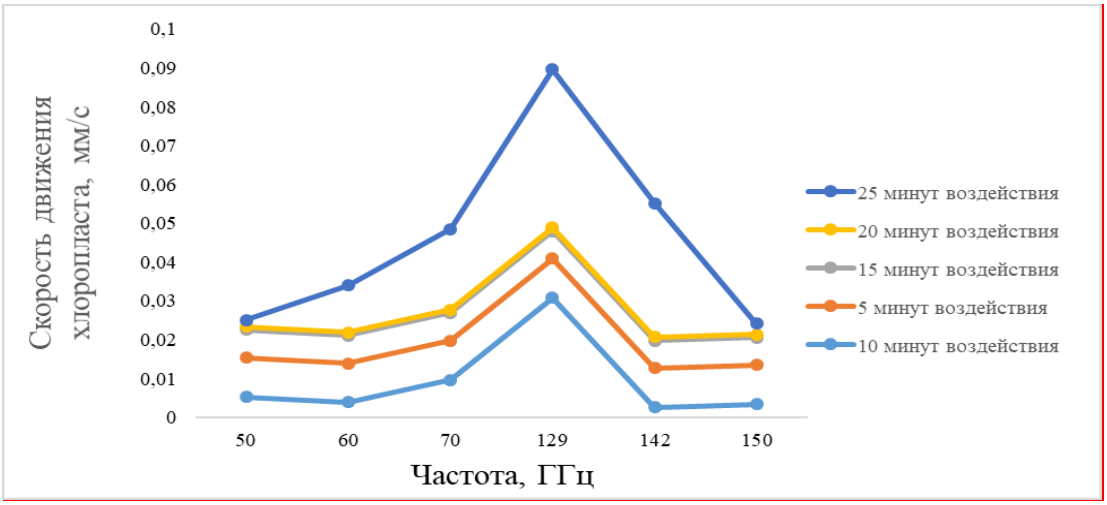


Рис .1. Зависимость скорости движения хлоропластов
от частоты воздействия ЭМИ разной длительностью

Из рис.1 видно, что максимальную скорость хлоропласты достигают в образцах, на которые электромагнитное излучение действовало в течении 25 минут. К тому же, во всех образцах не зависимо от времени облучения максимальная скорость наблюдается при внешнем воздействии с частотой 129 ГГц.

Таким образом, при воздействии ЭМИ с частотой 60 ГГц скорость движения хлоропластов, в среднем, увеличилась в 1,7 раз (на 66% по отношению к контролю), при воздействии с частотой 150 ГГц – в 37,7 раз.

Согласно проведенному дисперсионному анализу, различия между контрольными показателями и значениями скорости движения хлоропластов в эксперименте при частоте воздействия 60 ГГц достоверны при $p = 0{,}003$. Различия между контролем и вариантом воздействия при 150 ГГц, а также между разными вариантами эксперимента, достоверны при $p < 0{,}001$.

Статистическая обработка данных с применением непараметрического критерия Манна-Уитни подтверждает различия между контролем и вариантами воздействия 60 ГГц ($p = 0{,}016$) и 150 ГГц ($p = 0{,}009$), а также между разными вариантами эксперимента ($p = 0{,}016$).

На рис.2 показана гистограмма зависимости частоты ЭМИ от средней скорости движения хлоропластов.

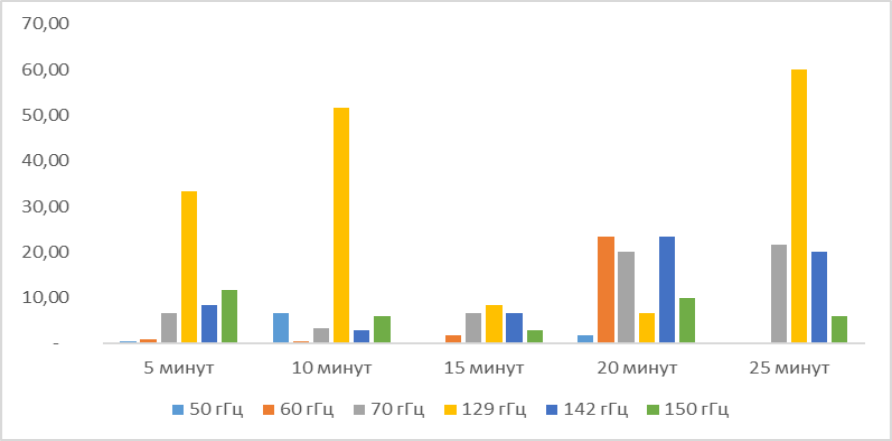


Рис.2. Зависимость средней скорости движения хлоропластов от частоты воздействующего ЭМИ

Из гистограммы, представленной на рисунке 2, можно сделать вывод, что при воздействии частоты 129 ГГц наблюдается максимальная скорость движения хлоропластов в течении 5, 10 и 25 минут воздействия. Данное явление говорит о том, что наибольшее число «активных» клеток хлоропласта (т.е. количество подвижных клеток) наблюдается именно на этой частоте. Так же стоит сказать о значениях выходной мощности. Для частоты 129 ГГц она составляла 100 мкВт (максимальное значение), для 140 ГГц – 108 мкВт, 60 ГГц – 46 мкВт.

В ходе проведенного эксперимента было установлено, что во всех вариантах независимо от времени воздействия и частоты электромагнитного излучения лист элодеи скручивался в виде спирали, тогда как интактные листья элодеи, помещенные в пластиковые контейнеры с водой, не изменяли своего положения в пространстве. Предположительно, ЭМИ влияет на поверхностное натяжение оболочки стенок растительной клетки.

После проведения ряда экспериментов было решено пронаблюдать характер изменения скорости движения клеток хлоропластов элодеи при импульсном, и непрерывном характере воздействия ЭМИ на частоте 129 ГГц, так как на данной частоте происходил наибольший отклик в движении. На рис.3. показана гистограмма результата воздействия.

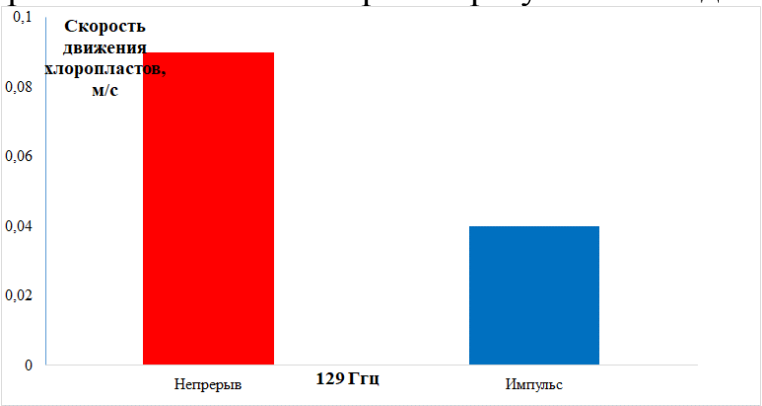


Рис.3. Скорость хлоропластов при частоте воздействия 129 ГГц в непрерывном и импульсном цикле

Из рис.3 видно, что скорость клеток достигает наибольшего значения при непрерывном воздействии, в данном эксперименте она составляет 0,09 м/с, что почти в два раза меньше, чем результат импульсного воздействия. При этом время воздействия было одинаково и составило в данном эксперименте 10 минут. Однако, средняя скорость 0,09 м/с возможно достигнуть и при импульсной генерации при условии увеличения времени воздействия. А именно при 25 минутах облучения. Т.е. в импульсе в 25 минут движение такое же, как и на непрерывной генерации длительностью 10 минут.

Заключение. Действие миллиметровых волн на биологические объекты свидетельствует о возможности существования механизмов взаимодействия КВЧ волн с клетками растительного происхождения, которые затрагивают фундаментальные аспекты их жизнедеятельности и функционирования клеточных мембран.

Так как ежегодно увеличивается количество устройств и приборов, генерирующих разного рода излучения, актуальным является исследование их воздействия на живые объекты. Обнаружение эффекта влияния ЭМИ на скорость движения хлоропластов клеток внутри клеток элодеи определяет актуальность проведения подобных исследований для научных и практических целей.

Библиографический список

1. *Зотова Е.А.* Влияние комбинированного воздействия электромагнитного излучения и химических реагентов на биологические системы: специальность 03.00.16 «Экология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Зотова Елена Анатольевна; Саратовский национальный государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. Саратов, 2007. 122 .с. Место защиты, г. Саратов.

2. *Асланян Р.Р., Тульский С.В., Григорян А.В.* Взаимодействие живой системы с электромагнитным полем // Вестн. Моск. Ун-та. Сер.16. Биология. 2009. №4 С. 20-23.

ПОЛУЧЕНИЕ СОРБЕНТА НА ОСНОВЕ ЧАСТИЦ SIO_2, МОДИФИЦИРОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ИМПРИНТИРОВАННЫМ ПОЛИАНИЛИНОМ

И.Р. Бирюков, В.Д. Горло, Н.А. Бурмистрова
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: biryukov_ilnur@mail.ru

Аннотация: Модификация поверхностей различных носителей молекулярно импринтированными полимерами является эффективным способом получения селективных сорбентов. В ходе выполнения работы проведена модификация поверхности частиц Aerosil 200 импринтированным полианилином. Оценены сорбционные характеристики полученного материала. Сорбционная ёмкость составила 4,4 мкг/1 мг сорбента с импринтинг фактором 6,25.

Ключевые слова: молекулярно импринтированный полимер, полианилин, зеараленон

Молекулярный импринтинг является одной из существующих техник получения искусственных рецепторов. Молекулярно импринтированные полимеры (МИП) представляют собой синтетические материалы, содержащие специфические сайты распознавания, характеризующиеся определённой селективностью при выделении интересующих целевых молекул. К преимуществам МИП относят: простоту эксплуатации, высокую стабильность и возможность многократного использования по сравнению с рецепторными системами природного происхождения. К основным недостаткам относят неравномерность распределения сайтов связывания в полимерной матрице, сложность очистки полимерной структуры от молекул шаблона и возможное разрушение сайтов связывания в процессе очистки, а также низкая биосовместимость полученного материала. Для увеличения эффективности процесса очистки предпочтительным является применения способа поверхностного молекулярного импринтинга, позволяющего локализовать молекулы шаблона на поверхности МИП, делая сайты связывания более доступными [1].

Одним из распространённых полимеров для получения МИП является полианилин (ПАНИ). ПАНИ безвреден для окружающей среды, стабилен в течение долгого времени и имеет низкую себестоимость. При получении ПАНИ МИП функциональный мономер образует комплекс с молекулой шаблона посредством водородных связей, что облегчает дальнейшее высвобождение молекул шаблона на этапе очистки [1]. Известно применение ПАНИ для получения МИП, специфичным к высоко- и низкомолекулярным соединениям [2]. При импринтинге в ПАНИ высокомолекулярных соединений наибольшее распространение получила техника с использованием сродства бороновых кислот, что обеспечивается их уникальным обратимым связыванием с соединениями, содержащими цисдиол [3]. Для проведения подобного импринтинга используют материалы,

функционализированные бороновой кислотой, например магнитные наночастицы [4] и мезопористый кремнезем [5], используемые для селективной экстракции гликопротеидов.

В литературе известны примеры МИП, способных связывать микотоксины, которые являются низкомолекулярными вторичными метаболитами плесневых грибов. Одним из представителей микотоксинов, оказывающих неблагоприятное воздействие на человека и сельскохозяйственных животных [6], является зеараленон (**ЗЕА**).

Использование ЗЕА при синтезе МИП в качестве молекул шаблона является нежелательным из-за токсичности и высокой стоимости реагента. В связи с этим, интерес представляет изучение возможности замены ЗЕА на близкие структурные аналоги, что позволяет получать МИП безопасными методами. В случае ЗЕА в качестве структурных аналогов применяют 4-гидроксикумарин (**4–ГК**), варфарин и кверцетин.

Целью работы является модификация поверхности частиц коммерчески доступного мезопористого кремнезема Aerosil® 200 (**SiO_2**), модифицированного ПАНИ МИП (рис. 1) с использованием 4–ГК в качестве молекулы-шаблона, и оценка сорбционных характеристик полученного полимера.

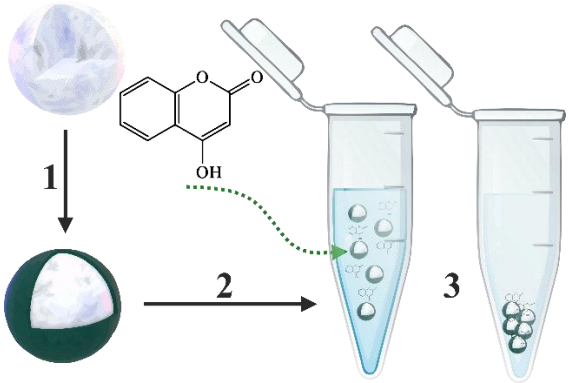


Рис. 1. Схема исследования: 1 — модификация поверхности SiO_2 ПАНИ МИП; 2 — внесение SiO_2@ПАНИ МИП в водный раствор 4–ГК (5 мкг/мл); 3 — выделение 4–ГК из раствора

Согласно литературным данным [7] для модификации поверхности частиц SiO_2 оптимальное соотношение молекула шаблона: функциональный мономер: окислитель составляет 20:110:55 мМ. На основе этого модификации поверхности SiO_2 проводили следующим образом: к водному раствору хлорида анилина (110 мМ), добавляли SiO_2 (66,7 мг) и раствор 4–ГК (20 мМ, 5 мкг/мл). Раствор инкубировали при перемешивании (1 ч) при комнатной температуре, затем проводили реакцию окислительной полимеризации внесением водного раствора пероксидисульфата аммония (55 мМ) с помощью шприцевого насоса (8 ч, 0,5 мл/ч) и последующим перемешиванием (16 ч) при комнатной температуре. Неимпринтированный полимер (ПАНИ НИП) приготовлен по аналогичной методике без внесения молекулы шаблона. Полученные образцы ПАНИ МИП и НИП фильтровали и высушивали в течение 24 часов при 50 °С в вакууме. Очистку ПАНИ МИП

от молекул шаблона проводили добавлением смеси растворов C_2H_5OH:CH_3COOH — 9:1 (7 циклов), C_2H_5OH (6 циклов) и БД (2 цикла) при перемешивании смеси (30 мин). растворы центрифугировали (6000×g, 5 мин) и отбирали надосадочную жидкость. Контроль удаления молекул шаблона проводили после каждого цикла. Образцы ПАНИ МИП и НИП высушивали в аналогичных условиях.

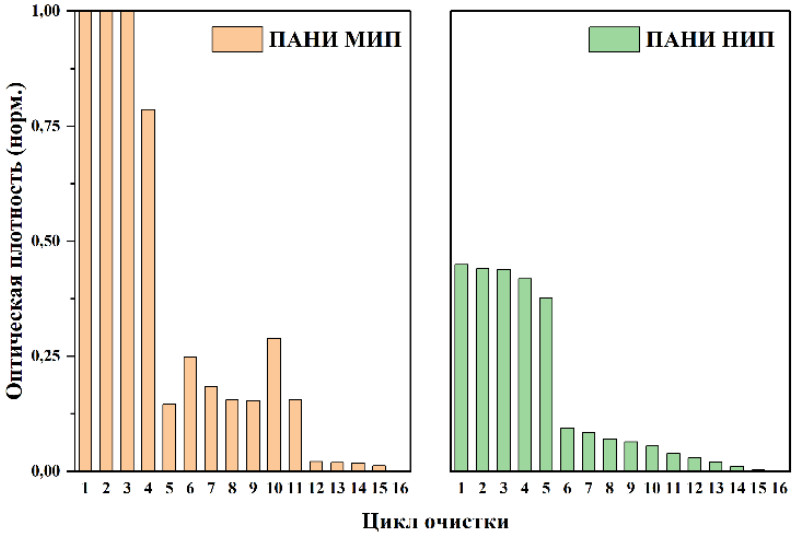


Рис 2. Изменение интенсивности оптического сигнала 4-ГК в надосадочной жидкости при очистке ПАНИ МИП и НИП (λ_{max} = 280 нм)

Установлено, что после 16 стадий очистки ПАНИ МИП и НИП характеризуются отсутствием характерной полосы молекулы шаблона с максимумом при 280 нм. В случае ПАНИ МИП полоса поглощения обусловлен наличием 4–ГК, для ПАНИ НИП (циклы 1–5) — наличием анилина, не прореагировавшего с окислителем.

Для извлечения 4–ГК из модельного раствора к сорбенту (1 мг) добавляли модельный раствор 4–ГК (2 мл, 5 мкг/мл), проводили перемешивание (1 ч) и осаждение центрифугированием (6000×g, 5 мин). Для определения концентрации 4–ГК в надосадочной жидкости регистрировали спектры поглощения (200–500 нм). Селективность экстракции на ПАНИ МИП и НИП оценивали по значению импринтинг-фактора (**ИФ**) — (формула 1).

$$\text{ИФ} = \frac{\text{Оптическая плотность}_{\text{ПАНИ МИП}}}{\text{Оптическая плотность}_{\text{ПАНИ НИП}}} \quad (1)$$

На рис. 3 представлены спектры поглощения раствора 4–ГК после выделения с помощью ПАНИ НИП и ПАНИ МИП, установлено, что степень извлечения для образов ПАНИ НИП составила 28,0 %, а для образцов ПАНИ МИП — 87,5 %. При этом ИФ составил 6,25, что свидетельствует о высокой специфичности извлечения 4–ГК.

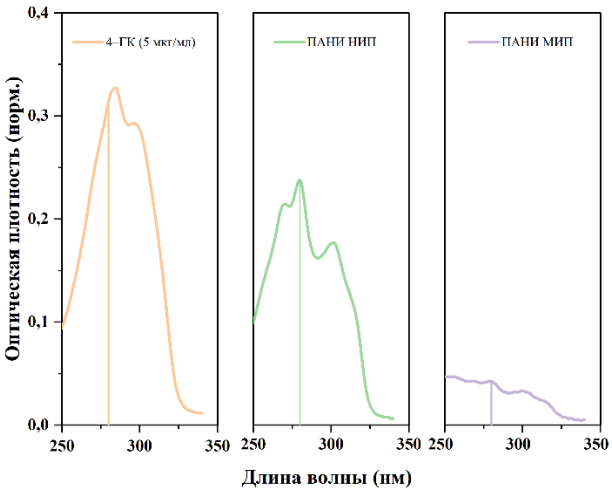


Рис. 3. Спектры поглощения 4–ГК - исходного раствора, после выделения с помощью ПАНИ НИП и ПАНИ МИП

Таким образом, показана возможность применения частиц SiO_2, модифицированных ПАНИ МИП для специфичного извлечения 4–ГК со степенью извлечения 87,5 % и ИФ 6,25. Сорбционная ёмкость полученных SiO_2@ПАНИ МИП составила 4,4 мкг на 1 г сорбента. Полученные сорбционные характеристики демонстрируют перспективность применения модифицированного сорбента на основе SiO_2@ПАНИ МИП для выделения ЗЕА. В дальнейшем планируется применение полученного сорбента для извлечения ЗЕА из экстрактов пшеницы, выращенной на территории Саратовской области.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ в рамках проекта 22-16-00102.

Библиографический список

1 *Mehdinia A. et al.* Selective adsorption of 2,4-dinitrophenol on molecularly imprinted nanocomposites of mesoporous silica SBA-15/polyaniline // Analyst. Royal Society of Chemistry, 2012. Vol. 137. № 18. P. 4368–4374.

2 *Lieberzeit P.A. et al.* From metal ions to biospecies: Template-assisted synthesis as a strategy to generate artificial receptor materials // Adv Mater Lett. 2011. Vol. 2. № 5. P. 319–321.

3 *Bi X., Liu Z.* Facile preparation of glycoprotein-imprinted 96-well microplates for enzyme-linked immunosorbent assay by boronate affinity-based oriented surface imprinting // Anal Chem. 2014. Vol. 86. № 1. P. 959–966.

4 *Dou P., Liu Z.* At-line coupling of magnetic-nanoparticle-based extraction with gel isoelectric focusing for protein analysis // Anal Bioanal Chem. 2011. Vol. 399. № 10. P. 3423–3429.

5 *Xu Y. et al.* Highly specific enrichment of glycopeptides using boronic acid-functionalized mesoporous silica // Anal Chem. 2009. Vol. 81. № 1. P. 503–508.

6 *Zain M.E.* Impact of mycotoxins on humans and animals // Journal of Saudi Chemical Society. 2011. Vol. 15. № 2. P. 129–144.

7 *Zuo H. et al.* Preparation of a novel restricted access material combined to core-shell magnetic molecularly imprinted polymers for determination of dimethyl phthalate in soils // Soil and Sediment Contamination: An International Journal. Taylor & Francis, 2019. Vol. 28. № 6. P. 529–546.

СОЗДАНИЕ БИОСЕНСОРНОЙ СТРУКТУРЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУПРОВОДНИКОВОЙ ПОДЛОЖКИ НА ОСНОВЕ СУЛЬФИДА КАДМИЯ И ТЕХНОЛОГИИ ФОТОСТИМУЛИРОВАННОЙ АДСОРБЦИИ ФЕРМЕНТА

С.В. Стецюра, П.Г. Харитонова, А.В. Козловский
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: haritonovapg@gmail.com

Аннотация: Процесс фотостимулированной адсорбции (ФСА) ферментов впервые исследован на подложках типа сульфида кадмия. Показано существенное увеличение плотности иммобилизованного фермента (более, чем на порядок), произошедшее при фотостимуляции полупроводника во время процесса адсорбции. Подтвержден результат об эффективности ФСА на подложках с электронной проводимостью вне зависимости от вида осаждаемого фермента. Полученный результат перспективен для создания биосенсоров, работающих на полевом эффекте.

Ключевые слова: фотостимулированная адсорбция, пероксидаза хрена, сульфид кадмия.

В настоящее время наноразмерное органическое покрытие используется для создания структур оптоэлектроники, в том числе биодатчиков [1,2]. При этом немало важную роль играет полупроводниковая подложка, свойства которой можно использовать для улучшения получаемого покрытия и управления биосенсорными свойствами структуры в целом. Поэтому исследование свойств и параметров структур «полупроводник - органическое покрытие» является неотъемлемой частью при создании биосенсоров, работающих на полевом эффекте.

Ранее были изучены особенности фотостимулированного осаждения фермента глюкозооксидаза (GOx) из водного раствора на кремниевые подложки *n*- и *p*-типов [3,4]. Было показано увеличение чувствительности к аналиту (глюкозе) от применения фотостимулированной адсорбции (ФСА) для структур, полученных на основе *n*-Si. Поскольку процесс адсорбции зависит не только от электростатических механизмов, стимулированных освещением, то для полного представления о механизмах и возможной эффективности фотостимулированной адсорбции необходимо рассмотреть этот процесс для случая, когда изменены компоненты этого процесса – подложка и осаждаемый фермент.

Сульфид кадмия (CdS) в виду его высокой фоточувствительности представляется перспективным материалом для реализации процесса ФСА. Таким образом, в данной работе в качестве полупроводниковой подложки был использован CdS, в качестве органического покрытия – фермент пероксидаза хрена (HRP), обладающий выраженной амфотерностью и малыми геометрическими размерами молекул (3,6 нм ×6,2 нм ×4,2 нм) по сравнению с молекулами GOx [5]. Перед нанесением фермента пластины

CdS обрабатывались в перекисно-аммиачном растворе в течение 10 минут, после обработки контролировалась фоточувствительность образцов, которая позволила уменьшить сопротивление на 2 порядка величины при выбранном уровне освещенности.

Адсорбция молекул HRP проводилась из водного раствора с концентрацией 0,5 мг/мл в течение 10 минут. Затем образцы промывались в деионизованной воде и сушились в потоке сухого воздуха для удаления незакрепленных молекул. Были получены образцы двух видов. В первом случае адсорбция фермента проводилась в темноте, во втором - во время адсорбции молекул ферментов образцы освещались с помощью галогенной лампы Motic MLK-150C с интегральной интенсивностью освещения в плоскости образца 20000 лк.

Качество нанесенного покрытия фермента HRP оценивалось методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) в режимах измерения рельефа и фазового контраста. Также для сравнительного анализа полученных результатов указанным методом исследовалась подложка CdS, не модифицированная ферментным покрытием из молекул HRP. Для АСМ измерений использовалась зондовая нанолаборатория «NTEGRA-Spectra» (NT-MDT, Россия). Сканирование осуществлялось в полуконтактном режиме на воздухе с помощью кантилевера FMG01/Pt с платиновым напылением. Для анализа полученных данных использовалось программное обеспечение Gwyddion 2.61.

На рисунке 1 (а,б,в) представлен рельеф поверхности исследуемых образцов: CdS, CdS после нанесения HRP в темноте и при освещении. Также на рисунке 1(г) представлены распределения высот неровностей для соответствующих АСМ-изображений.

Анализ общего вида АСМ-изображений и статистических параметров, характеризующих эти изображения, показал, что процесс адсорбции произошел и освещение существенно повлияло на его результат. Наиболее информативными параметрами изображения являются среднее значение, средняя шероховатость S_a и среднеквадратичная шероховатость S_q, которые изменились после нанесения фермента пероксидаза хрена. При этом для образцов, у которых адсорбция молекул HRP происходила в темноте, относительное изменение средней шероховатости S_a составило 12% и средней квадратичной шероховатости S_q —7%, а при нанесении фермента HRP при освещении относительное изменение S_a составило 63% и S_q —58%. Среднее значение высот неровностей поверхности подложки с нанесенным ферментом, также изменилось более значительно при фотостимулированном нанесении – «темновая» адсорбция привела к незначительному сглаживанию неровностей (на 20 нм), что коррелирует с закреплением молекул HRP лишь во впадинах на поверхности полупроводника и отсутствием сплошного ферментного слоя, а при ФСА среднее значение высот неровностей увеличилось на 245 нм, что возможно только за счет

большого количества иммобилизованных молекул. Кроме того, появление «изрезанности пика» и «плато» на зависимости распределения высот неровностей для образца, полученного с помощью ФСА (рис 1г), также свидетельствует об увеличении результативности адсорбции фермента при ФСА. Данные результаты также подтверждаются измерениями фазового контраста. Среднее значение фазового контраста после адсорбции молекул HRP увеличилось в обоих случаях, поскольку адсорбция органических молекул на неорганической подложке привела к большей дифференциации её свойств, но после адсорбции в темноте фазовый контраст увеличился лишь на 20 %, а при ФСА – в 2 раза.

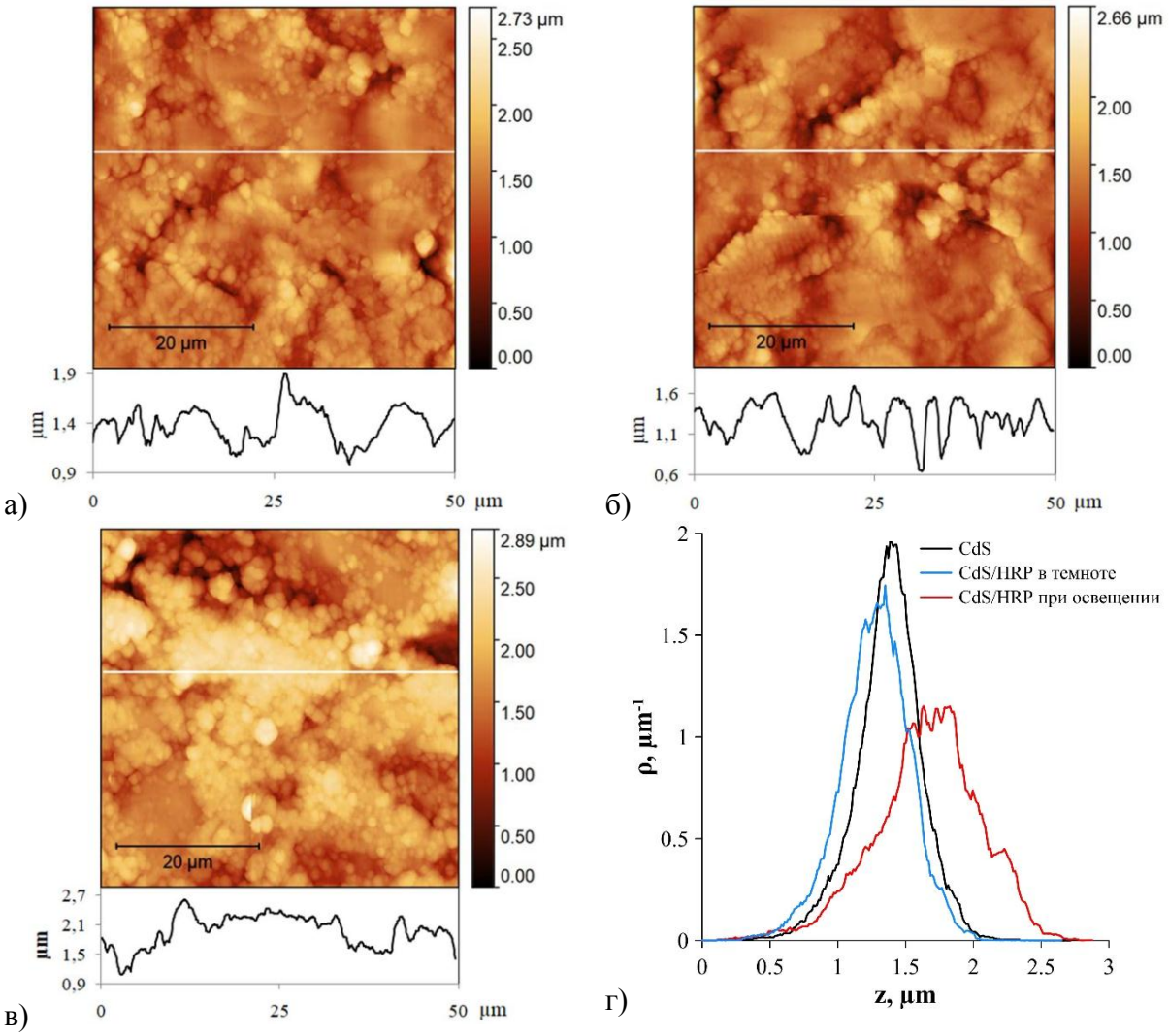


Рис. 1. АСМ-изображения с выделенной линией профиля поверхности CdS (а), CdS после нанесения HRP в темноте (б) и при освещении (в). Распределение высот неровностей полученных образцов (г)

Таким образом, использование освещения способствует более интенсивному закреплению молекул HRP на полупроводниковой подложке типа CdS. Поскольку сульфид кадмия имеет проводимость n-типа, то подтвержден результат об эффективности ФСА на подложках с электронной проводимостью [3,6] вне зависимости от вида осаждаемого

фермента. Этот феномен укладывается в рамки теории, ранее изложенной нами в [3,7] о существенном влиянии на процесс ФСА дрейфа неравновесных электронов в поле приповерхностной области пространственного заряда, изменяемой освещением и адсорбцией заряженных молекул фермента из раствора.

Поскольку качество адсорбированного ферментного слоя непосредственно влияет на чувствительность ферментативного биосенсора, то можно ожидать улучшения биосенсорных свойств при применении ФСА и использовании полупроводника на основе CdS в качестве электронного преобразователя.

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

Библиографический список

1. *Shavronskaya D.O., Nazarova E.A., Krivoshapkina E.F.* Optical bi-enzyme-titania biosensor system: A new way to detect lactose // Biosensors and Bioelectronics: X. 2023. V.14. P. 100347.
2. *Sadani K., Nag P., Thian X. Y., Mukherji S.* Enzymatic optical biosensors for healthcare applications // Biosensors and Bioelectronics: X. 2022. V.12. P. 100278.
3. *Стецюра С.В., Козловский А.В.* Влияние фотоэлектронных процессов в полупроводниковой подложке на адсорбцию поликатионных и полианионных молекул // Письма в ЖТФ. 2017. Т.43. Вып. 6. С.15–22.
4. *Kozlowski A.V., Stetsyura S.V.* Kinetics of photo-stimulated adsorption of enzyme molecules onto n- and p-type silicon // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2019. V.699. P. 012022.
5. *Григоренко В.Г., Андреева И.П., Рубцова М.Ю., Егоров А.М.* Рекомбинантная пероксидаза хрена: получение и использование в аналитических целях // Биохимия. 2015. Т.80, № 4. С. 480-488
6. *Стецюра С.В., Козловский А.В., Маляр И.В.* Влияние типа проводимости кремниевой подложки на эффективность метода фотостимулированной адсорбции полиэлектролитов // Письма в ЖТФ. 2017. Т.43. Вып. 8. С. 26-33.
7. *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.

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ КАРБОНИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ НА ЭЛЕКТРОННО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ДЫРЧАТОГО ГРАФЕНА

П.В. Барков, М.М. Слепченков, О.Е. Глухова
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: barkovssu@mail.ru

Аннотация: В рамках теории функционала плотности в приближении сильной связи проводятся расчёты электронно-энергетических параметров плёнки дырчатого графена с почти круглыми отверстиями диаметром 1.2 при функционализации карбонильными группами. Выявлены закономерности распределения плотности электронного заряда и изменения уровня Ферми исследуемой структуры.

Ключевые слова: дырчатый графен, функционализация, карбонильные группы, энергия связи, уровень Ферми, теория функционала плотности в приближении сильной связи, парциальный заряд по Малликену.

Разработка биосенсоров с высокой чувствительностью и низким пределом обнаружения является одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в современной медицине. Перспективными материалами для изготовления биосенсоров является графен и его производные благодаря их большой удельной площади поверхности, превосходной гибкости и прочности, а также высокой электропроводности [1,2]. В последние годы в центре внимания исследователей находится дырчатый графен, характеризующийся наличием запрещенной зоны, что важно для его успешного применения в биосенсорике [3]. Результаты проведенных расчётно-теоретических и экспериментальных исследований свидетельствуют об открывающихся многообещающих перспективах применения дырчатого графена в наносенсорике и медицине [4,5]. Из экспериментальных данных известно, что свободные края отверстий в структуре дырчатого графена содержат функциональные группы, в том числе карбонильные группы [6]. В связи с этим, актуальной задачей является оценка влияния функциональных групп на электронные и электропроводные свойства дырчатого графена. Цель данной работы заключалась в установлении закономерностей влияния функционализации карбонильными группами C=O на электронно-энергетические параметры дырчатого графена.

Объектом исследования в данной работе являлась плёнка дырчатого графена с почти круглыми отверстиями диаметром 1.2 нм. Такие плёнки успешно синтезируются с помощью технологии ионного пучка [7]. Построенная суперъячейка исследуемой графеновой структуры показана на рис. 1а. Она состоит из 186 атомов углеродов и имеет векторы трансляций по осям X и Y L_x=24.79 Å и L_y=25.77 Å, соответственно. Важным метрическим параметром дырчатого графена является ширина шейки, т.е. минимальное расстояние между соседними отверстиями. Для

построенной суперъячейки оно составляет 0.74 нм в правлении zigzag гексагональной решетки и 0.99 нм в направлении armchair, что также отвечает данным эксперимента [7].

Все расчёты, проводимые в рамках данного исследования, выполнялись с помощью квантового метода функционала плотности в приближении сильной связи с самосогласованным вычислением заряда (SCC DFTB) в программном пакете открытого доступа DFTB+ [8] при температуре 300 К. Для описания парных взаимодействий использовался набор параметров Слэтера-Костера pbc-0-3. Выбор метода SCC-DFTB обусловлен многоатомностью суперъячеек исследуемых атомных конфигураций функционализированного дырчатого графена, содержащих несколько сотен атомов, что увеличивает трудоёмкость квантовых расчётов таких объектов. Данный метод хорошо зарекомендовал себя при исследовании углеродных наноструктур различной топологии [9].

В ходе моделирования процесса функционализации дырчатого графена группами C=O применялся оригинальный алгоритм посадки функциональных групп на краевые атомы отверстия. Критерием выбора мест посадки функциональных групп является величина избыточного отрицательного заряда на атомах суперъячейки дырчатого графена. Известно, что именно атомы с наибольшей величиной избыточного заряда выступают в качестве активных центров при формировании ковалентных связей с абсорбирующимими химическими соединениями.

На первом шаге вычислительного эксперимента осуществлялся расчёт распределения плотности электронного заряда по всем атомам исходной суперъячейки дырчатого графена согласно схеме Малликена [10]. На рис. 1а показана рассчитанная карта парциальных зарядов по Малликену, по которой был определён атом с наибольшей величиной избыточного заряда. Далее к этому атому ковалентно присоединялась первая C=O группа. Для того чтобы избежать образования ненужных ковалентных связей между C=O группой и углеродными атомами, являющими ближайшими соседями атома, на который села функциональная группа, эти соседние атомы насыщались атомами водорода. После этого выполнялся поиск равновесной атомной конфигурации суперъячейки и рассчитывалась новая карта парциальных зарядов по Малликену. Результаты расчётов приведены на рис. 1б. Сравнивая между собой карты двух распределений, можно отметить, что доля избыточного заряда в исследуемой системе выросла после добавления даже одной функциональной группы. Далее, согласно описанному выше алгоритму, осуществлялась пошаговая посадка следующих восьми C=O групп. Промежуточный случай с пятью посаженными C=O группами и соответствующая ему карта распределения парциальных зарядов показаны на рис. 1в. Видно, что величина избыточного заряда ещё подросла и составляет ~ -0.42*e*.

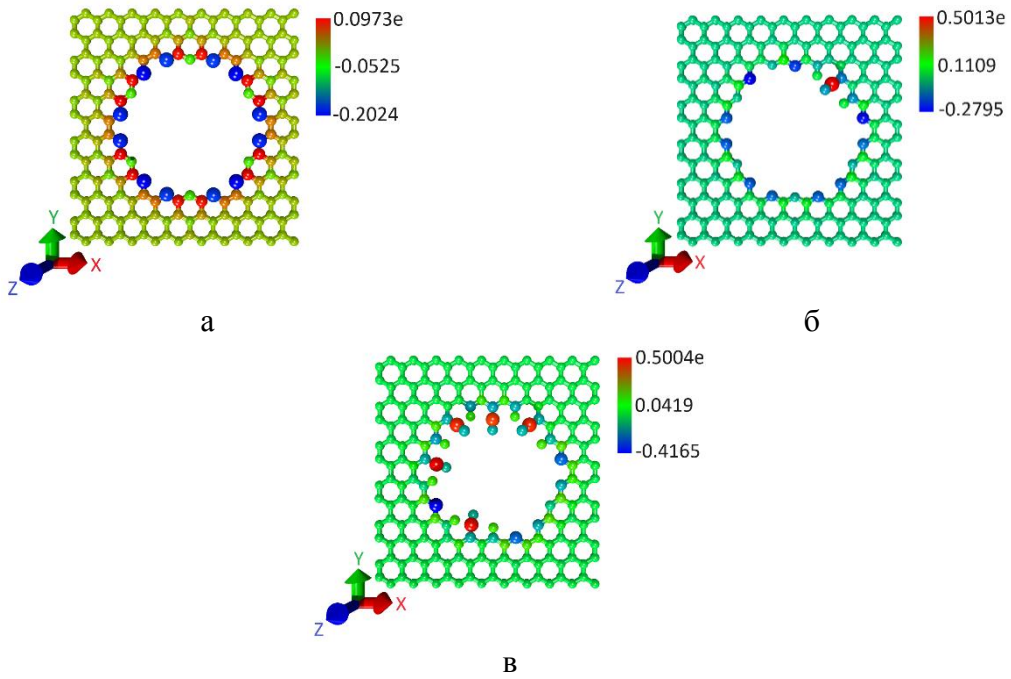


Рис. 1. Карты распределений парциальных зарядов по Малликену для атомов суперъячейки дырчатого графена: а) в отсутствие C=O групп; б) с одной C=O группой; в) с пятью C=O группами. Цветная шкала показывает величину парциального заряда.

Полное насыщение краевых атомов отверстия рассматриваемой суперъячейки дырчатого графена достигнуто при посадке девяти C=O групп. Этот случай изображён на рис. 2.

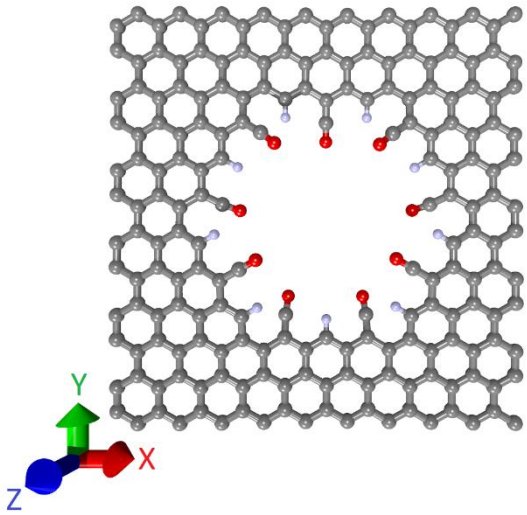


Рис. 2. Суперъячейка дырчатого графена с девятью C=O группами.
Красным цветом показаны атомы кислорода, фиолетовым цветом – атомы водорода.

В ходе проведения пошаговой функционализации дырчатого графена важно было убедиться в том, что процесс присоединения каждой следующей C=O группы является выгодным по энергии, а, значит, исследуемый объект сохраняется свою структурную стабильность. В связи

с этим на каждом шаге функционализации рассчитывалась величина энергии связи E_b с использованием следующей формулы:

$$E_b = E_{G+nC=O} - E_G - E_{nC=O}, \quad (1)$$

где $E_{G+nC=O}$ – энергия суперъячейки дырчатого графена с посаженными группами C=O (n – число C=O групп), E_G и $E_{nC=O}$ – энергии изолированных дырчатого графена и C=O групп, соответственно. Результаты расчёта представлены в таблице 1. Поскольку число атомов в рассчитываемой суперъячейке на каждом шаге функционализации было разным, в таблице приводятся значения энергии связи на атом. Согласно полученным результатам, в каждом из рассмотренных случаев присоединения C=O группы к атомам по краям отверстия дырчатого графена параметр E_b принимал отрицательные значения, что свидетельствует о сохранении энергетической стабильности структуры.

Таблица 1. Электронно-энергетические параметры суперъячейки функционализированного дырчатого графена.

Тип структуры	**E_F, эВ**	**E_b, мэВ/атом**	**Парциальный заряд на C=O группах, *e***
дырчатый графен (G)	-5.24		
G+1CO+2H	-5.03	-66.3	0.380
G+2CO+4H	-4.98	-65.1	0.738
G+3CO+4H	-4.90	-8.7	0.938
G+4CO+5H	-4.67	-36.5	1.276
G+5CO+7H	-4.46	-63.0	1.623
G+6CO+7H	-4.39	-8.0	1.801
G+7CO+8H	-4.25	-32.4	2.068
G+8CO+9H	-4.11	-33.3	2.364
G+9CO+9H	-4.05	-7.9	2.518

Процесс присоединения C=O групп сопровождался и изменениями электронного строения дырчатого графена, которые оценивались по величине уровня Ферми E_F. Рассчитанные на каждом шаге функционализации значения уровня Ферми приведены в таблице 1. Видно, что уровень Ферми по абсолютной величине уменьшается по мере добавления новых C=O групп. В случае полного насыщения краевых атомов отверстия он смещается на 1 эВ по сравнению со своим исходным положением в направлении дна зоны проводимости. Подобные изменения можно объяснить с позиции перераспределения плотности электронного заряда между атомами дырчатого графена и функциональными группами. В таблице 1 показана суммарная величина парциального заряда, перетекающего с дырчатого графена на атомы C=O групп, на каждом шаге функционализации. Можно отметить, с увеличением количества функциональных групп пропорционально увеличивается и значение E_F.

Учитывая изложенные данные, можно сделать вывод о высокой чувствительности электронно-энергетических параметров дырчатого графена к функциональным группам, что важно учитывать при работе сенсорных устройств на его основе.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-72-01122, https://rscf.ru/project/23-72-01122/.

Библиографический список

1. *Lazăr A.-I., Aghasoleimani K., Semertsidou A., Vyas J., Roșca A.-L., Ficai D., Ficai A.* Graphene-Related Nanomaterials for Biomedical Applications // *Nanomaterials*. 2023. V. 13. P. 1092.
2. *Bai Y., Xu T., Zhang X.* Graphene-Based Biosensors for Detection of Biomarkers // Micromachines. 2020. V. 11. P. 60.
3. *Li F., Li Y., Zhao Y., Liu M., Kan E., Li Q., Wan Y.* Synthesis of graphene nanomesh with symmetrical fractal patterns via hydrogen-free chemical vapor deposition // Nanotechnology. 2022. V. 34. P. 045601.
4. *Qiao Y., Li X., Wang J., Ji S., Hirtz T., Tian H., Jian J., Cui T., Dong Y., Xu X., Wang F., Wang H., Zhou J., Yang Y., Someya T., Ren T.L.* Intelligent and Multifunctional Graphene Nanomesh Electronic Skin with High Comfort // Small. 2021. V. 18. P. e2104810.
5. *Yang Y., Chen Z., Wang Q., Wang Q., Zhang Y.* Electrochemical Sensors Based on Reduced Holey Graphene for Detection of Carbendazim // Phys. Status Solidi A. 2022. V. 219. P. 2100412.
6. *Zakaria A.B.M., Vasquez E.S., Walters K.B., Leszczynska D.* Functional holey graphene oxide: a new electrochemically transformed substrate material for dopamine sensing // RSC Adv. 2015. V. 5. P. 107123–107135.
7. *Rajput N.S., Zadjali S.A., Gutierrez M., Esawi A.M.K., Teneiji M.A.* Synthesis of holey graphene for advanced nanotechnological applications // RSC Adv. 2021. V. 11. P. 27381–27405.
8. *Elstner M., Seifert G.* Density functional tight binding // Phil. Trans. R. Soc. A. 2014. V. 372. P. 20120483.
9. *Zobelli A., Ivanovskaya V., Wagner P., Suarez-Martinez I., Yaya A., Ewels C.* A comparative study of density functional and density functional tight binding calculations of defects in graphene // Phys. Status Solidi B. 2012. V. 249. P. 276–282.
10. *Mulliken R.S.* Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions // J. Chem. Phys. 1955. V. 23. P. 1833.

МОНИТОРИНГ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ С БИОАКТИВНЫМИ ФОРМАМИ

А.А. Масленникова, О.И. Гуслякова, Д.П. Зайцев, О.Я. Белобровая, В.П. Полянская, Д.В. Терин
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: arina.maslennikova.99@mail.ru

Аннотация: В настоящее время пористый кремний (por-Si) вызывает большой интерес для различных биомедицинских применений благодаря своим уникальным свойствам, среди которых регулируемый диаметр пор и большая площадь поверхности. Также к физико-химическим характеристикам por-Si, влияющим на выбор области его применения, относят биоразлагаемость и биосовместимость. Поэтому в данной работе осуществлялся мониторинг биосовместимости пористого кремния с клеточной линией L-929, для определения его дальнейшей применимости в биофабрикации.

Ключевые слова: пористый кремний, клеточная линия L-929, биосовместимость, металл-стимулированное химическое травление.

Несмотря на многочисленные исследования, вопрос о взаимодействии микро- и наноструктурированного кремния с биологически активными формами остается дискуссионным [1-2]. В ряде работ [3-4] было показано, что нанокристаллы пористого кремния демонстрируют низкую токсичность *in vitro* по отношению к некоторым клеточным культурам. Однако, в зависимости от размеров кристаллов свойства пористого кремния могут сильно отличаться.

В сочетании с биоразлагаемостью пористый кремний может стать перспективным материалом, направленным на применение в биофабрикации. Биоразлагаемость пористого кремния основана на растворении кремниевых частиц в условиях, соответствующих живым системам. Продуктом растворения является кремниевая кислота, которая в соответствующих концентрациях нетоксична и легко и быстро выводится из организма почками.

Поэтому целью данной работы являлся мониторинг биосовместимости пористого кремния с клеточными культурами. В качестве объекта для апробации результатов исследования была выбрана клеточная линия *L-929*.

Пористый кремний (рисунок 1) был получен двухэтапным химическим методом травления с помощью металла [5-6]. В качестве подложек нами использовались пластины монокристаллического кремния *p*-типа, легированные бором, с удельным сопротивлением 1-5 Ом·см и кристаллографической ориентацией <100>. Предварительно пластины обрабатывались в перекисно-аммиачном растворе в течение 10 минут при 74°С, после промывались в деионизированной воде. На первом этапе образцы погружались в раствор HF + $AgNO_3$, время погружения составляло 60 секунд. На втором этапе осуществлялось травление в

растворе HF+ H_2O_2 в течение 20, 40 или 60 минут. Для удаления частиц Ag образцы погружались в HNO_3 на 1 час и промывались деионизированной водой. Перед культивированием клеточной линии проводилось ультрафиолетовое обеззараживание подложек в течение 15 минут с каждой стороны, при этом на часть подложек наносился буферный полимерный слой полилизина.

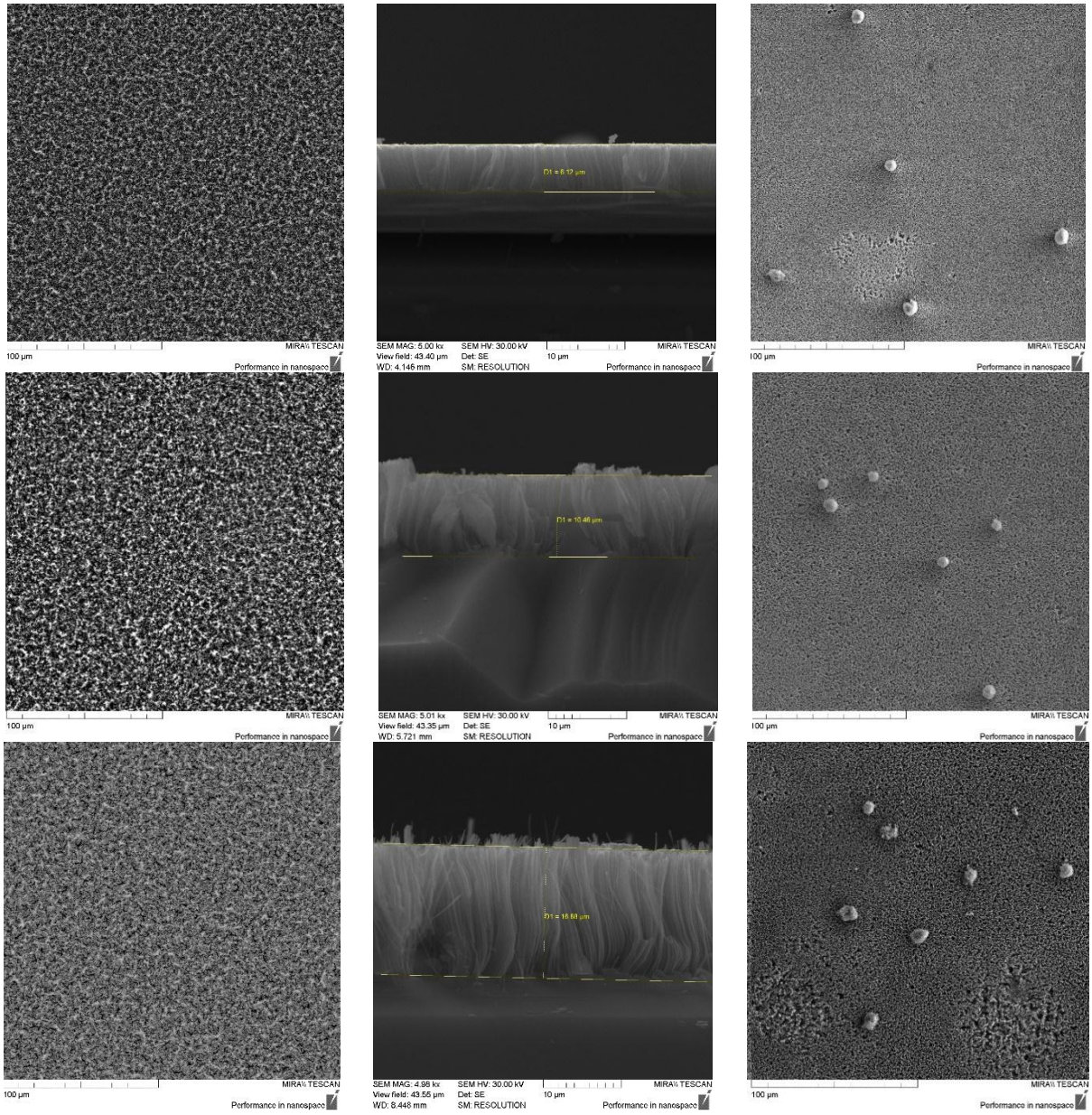


Рис. 1. СЭМ-изображения поверхности образцов пористого кремния (левый ряд), сколов образцов пористого кремния (центральный ряд) и клеток *L-929* на поверхности пористого кремния (правый ряд). Пористый кремний был получен при различном времени травления: 20 минут (верхний ряд), 40 минут (средний ряд) и 60 минут (нижний ряд)

Клетки *L-929* высевались на 12-луночный культуральный планшет по $50 \cdot 10^3$ клеток на лунку и инкубировались в течение 72 часов при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO_2. Предварительно в лунки помещались

подложки пористого кремния. Дополнительно оценивался рост клеточной линии *L-929* на подложках после каждого технологического этапа получения пористого кремния.

Морфология поверхности полученных образцов контролировалась с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) Tescan MIRA, предназначенного для получения изображений с высоким пространственным разрешением.

Толщина пористого кремния (по данным электронной микроскопии) в зависимости от времени травления составила порядка 6 мкм (20 минут), 10 мкм (40 минут) и 16 мкм (60 минут) соответственно.

Обнаружено, что полученная поверхность пористого кремния неблагоприятна для роста клеточной линии *L-929*. Дополнительная модификация поверхности пористого кремния полилизином также не привела к росту клеток. Однако замечено, что рост клеточной линии *L-929* на подложках спутниках, не подвергшихся травлению, существенен.

Библиографический список

1. *Huang Z., Geyer N., Werner P., Boor J.S., Gösele U.* Metal-Assisted Chemical Etching of Silicon: A Review // Adv. Mater. 2010. V.23. №2. P.285–308.

2. *Gongalsky M.B., Pervushin N.V., Maksutova D.E., Tsurikova U.A., Putintsev P.P., Gyuppenen O.D., Evstratova Y.V., Shalygina O.A., Kopeina G.S., Kudryavtsev A.A., Zhivotovsky B., Osminkina L.A.* Optical Monitoring of the Biodegradation of Porous and Solid Silicon Nanoparticles // Nanomaterials. 2021. V.11. P.2167.

3. *Ksenofontova O.I., Vasin A.V., Egorov A.V., Bobyl A.V., Soldatenkov F.Yu., Terukov E.I., Ulin V.P., Ulin N.V., Kiselev O.I.* Porous Silicon and Its Applications in Biology and Medicine // Tech. Phys. 2014. V.59. №1. P.66–77.

4. *Mares J.W., Fain J.S., Beavers K.R., Duvall C.L., Weiss S.M.* Shape-Engineered multifunctional porous silicon nanoparticles by direct imprinting // Nanotechnology. 2015. V.26. №27. P.271001.

5. *Биленко Д.И., Белобровая О.Я., Галушка В.В., Карсакова Я.Д., Мельникова Т.Е., Мысенко И.Б., Полянская В.П., Терин Д В.* Влияние воды и биологически активной среды на наноструктуры кремния // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2014. Т.14. №2. С.42–46.

6. *Белобровая О.Я., Галушка В.В., Карагайчев А.Л., Жаркова Э.А., Полянская В.П., Сидоров В.И., Терин Д.В., Манцуров А.А.* Формирование слоев наноструктурированного пористого кремния при облучении малыми дозами γ-радиации // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2019. Т.19. №4. С.312–316.

ИММОБИЛИЗАЦИЯ ДВУХ ТИПОВ ФЕРМЕНТОВ НА ПОЛУПРОВОДНИКОВЫЙ ТРАНСДЬЮСЕР В УСЛОВИЯХ ФОТОСТИМУЛИРОВАННОЙ АДСОРБЦИИ

А.В. Козловский, С.В. Стецюра
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: kozlowsky@bk.ru

Аннотация: В работе сообщается о способе создания биосенсорной структуры с двумя типами ферментов: глюкозооксидаза и пероксидаза хрена. Полученные структуры обладают достаточно высокой чувствительностью как к глюкозе, так и к перекиси водорода. Для формирования мультиферментного покрытия использовали особенности адсорбции ферментов при освещении и гетерофазную структуру подложки.

Ключевые слова: фотостимулированная адсорбция, глюкозооксидаза, пероксидаза хрена, кремний, биосенсор.

Разработка технологических приемов и физических основ работы активных приборов с нанометровыми размерами и адаптивными характеристиками, способствующих развитию компонентной базы биосенсорики, является актуальной задачей настоящего времени. В частности, существует все возрастающий интерес к разработке новых форматов надежных, универсальных и, в то же время, дешевых биосенсорных ферментативных электронных систем. Для многих применений таких систем особенно важна возможность мультиферментного анализа с высокой степенью селективности обнаружения исследуемого аналита.

Одним из перспективных направлений решения обозначенной проблемы является создание устройств на основе гибридных структур, совмещающих органические и неорганические компоненты, в частности, полупроводник и органическое покрытие. Полимерный слой в такой структуре способствует эффективной иммобилизации био- и нанообъектов, увеличению чувствительности и селективности к различных химическим реагентам. Полупроводник является электронным преобразователем и позволяет встраивать биодатчик в любую электронную систему.

Поскольку при сопряжении органических и неорганических компонентов в единую структуру зачастую применяют дорогостоящие и трудоемкие технологии, то используя предлагаемый нами новый концептуальный подход, основанный на одновременном применении фотостимулированной адсорбции (ФСА) и гетерофазных преобразователей сигнала, возможно существенно повысить чувствительность, воспроизводимость и надежность результатов при производстве биосенсорных электронных систем, одновременно снизив трудоемкость их изготовления.

Предпринятое нами ранее изучение ФСА в применении к иммобилизации разных нано- и биообъектов [1-3] на различные по химическому составу и типу проводимости подложки [3-5] показало перспективность предлагаемого метода.

Исследования, результаты которых представлены в наших работах [1-5], а также исследования других ведущих специалистов в биосенсорике [6-10] позволили описать и реализовать в данной работе алгоритм иммобилизации двух типов ферментов на полупроводниковый преобразователь с использованием фотостимулированной адсорбции полиэлектролитов.

Опишем и проиллюстрируем шаги предлагаемого алгоритма:

1) Пластина монокристаллического *n*-Si или CdS обрабатывается в перекисно–аммиачном растворе. Соотношение $NH_4OH/H_2O_2/H_2O$ = 1/1/4. Время обработки: 10 минут при температуре 74 ^{0}C.

2) На подготовленную полупроводниковую пластину методом магнетронного напыления наносится слой аморфного кремния толщиной 50 нм.

3) Полученные пленки подвергаются локальной кристаллизации при лазерной обработке, в результате которой на поверхности структуры образуются аморфные и кристаллические фазы, отличающиеся фоточувствительностью и распределением потенциала.

4) Далее необходимо нанести катионный полиэлектролит - полиэтиленимин (ПЭИ), используя для локализации ширины полос гетерофазную структуру на основе полупроводника с тонким слоем аморфного кремния с кристаллизованными микро-областями. ПЭИ адсорбируется из водного раствора с концентрацией молекул 1 мг/мл.

5) Первый вид фермента (в нашем эксперименте глюкозооксидаза) наносится на подготовленную гетерофазную подложку без дополнительной фотостимуляции адсорбции. Фермент осаждается на места, покрытые ПЭИ, за счет положительного заряда и высокой неспецифической адсорбционной способности ПЭИ, а на отрицательно заряженную поверхность полупроводника иммобилизуются только единичные молекулы глюкозооксидазы из-за электростатического отталкивания. Результат реализации данного шага представлен на рис. 1.

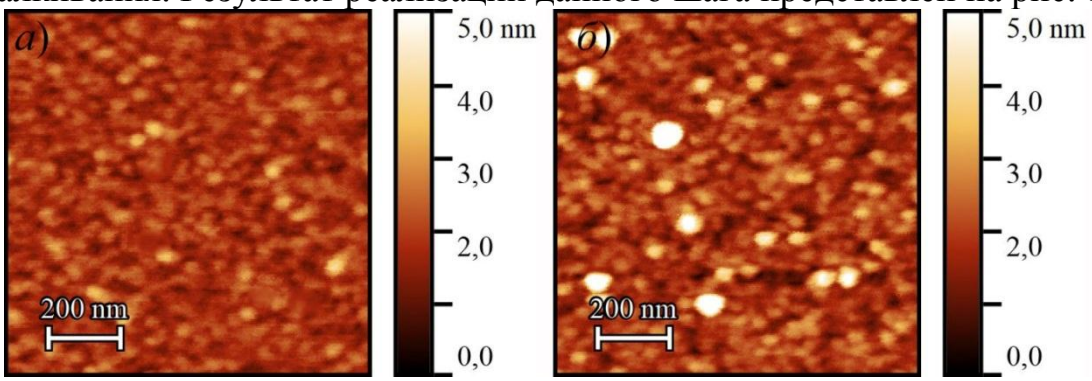


Рис. 1. АСМ-изображения поверхности *n*-Si со слоем аморфного кремния после нанесения GOx на участки аморфной (а) и кристаллической (б) фазы

6) Далее наносится второй тип фермента (в нашем эксперименте это пероксидаза хрена) с использованием ФСА, при проведении фотостимуляции подложки светом из области чувствительности полупроводника. Необходимо использовать максимально возможный уровень освещенности и конструкцию осветителя, не приводящие к нагреву облучаемой подложки, но изменяющие её сопротивление и поверхностный потенциал. В наших экспериментах использовался галогенный осветитель Motic при уровне освещенности 22000 лк.

7) Заключительным этапом является проверка сенсорных свойств. Для этого подложки последовательно помещают в растворы сначала глюкозы, а затем перекиси водорода с концентрациями 1-10 мМ, проводя регистрацию вольт-фарадных характеристик (ВФХ) системы раствор аналита/ гибридная гетерофазная структура, полученная при выполнении пунктов 1 -6 (рис. 2). ВФХ измерялись с помощью анализатора полупроводниковых приборов B1500a. При измерении один электрод (Ag/AgCl) погружался в раствор, а другой был в контакте с обратной стороной сенсорной структуры, изолированной от раствора. Чувствительность к аналиту определялась по сдвигу ВФХ вдоль оси напряжений при изменении концентрации аналита в растворе. Чувствительность к глюкозе и к перекиси водорода составила 3,9 и 2,2 мВ/мМ, соответственно.

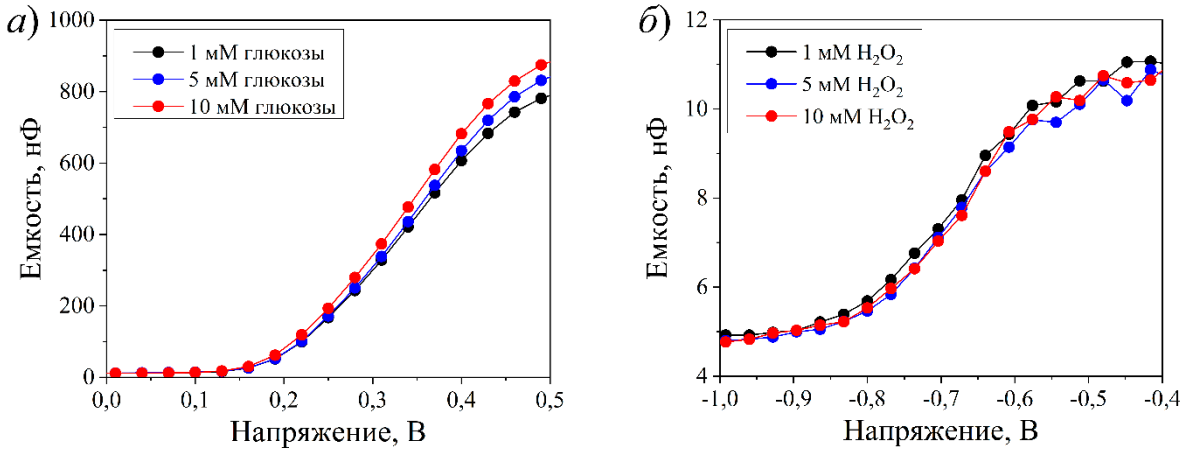


Рис. 2. Типичные ВФХ сенсорных структур на основе *n*-Si, измеренные в растворах глюкозы (*а*) или перекиси водорода (*б*) с концентрациями от 1 до 10 мМ

Таким образом, разработан и реализован алгоритм создания биосенсорной структуры с двумя типами ферментов, показана достаточно высокая чувствительность к разным концентрациям глюкозы и перекиси водорода, сохраняющаяся при повторных измерениях.

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

Библиографический список

1. *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.

2. *Маляр И.В., Гуслякова О.И., Митин Д.М., Стецюра С.В.* Управляемая электрическим полем адсорбция микрокапсул при создании планарных структур // Письма в ЖТФ. 2018. том 44. вып. 4. С. 9-16.

3. *Kozlowski A.V., Stetsyura S.V.* Kinetics of photo-stimulated adsorption of enzyme molecules onto n- and p-type silicon // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2019. V.699. P. 012022.

4. *Стецюра С. В., Маляр И. В., Харитонова П. Г., Глуховской Е.Г.* Свинецсодержащие островковые покрытия для модификации свойств полупроводниковых структур // Нано- и микросистемная техника. 2018. №12. С.745-756.

5. *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.

6. *Григоренко В.Г., Андреева И.П., Рубцова М.Ю., Егоров А.М.* Рекомбинантная пероксидаза хрена: получение и использование в аналитических целях // Биохимия. 2015. Т.80. № 4. С. 480-488.

7. *Ferrand-Drake del Castillo G., Koenig M., Müller M., Eichhorn K.-J., Stamm M., Uhlmann P., Dahlin A.* Enzyme Immobilization in Polyelectrolyte Brushes: High Loading and Enhanced Activity Compared to Monolayers // Langmuir. 2019. Vol. 35. P. 3479−3489.

8. *Poghossian A., Katz E., Schoning M.J.* Enzyme logic AND-Reset and OR-Reset gates based on a field-effect electronic transducer modified with multi-enzyme membrane // Chem. Commun. 2015. Vol. 51. P. 6564—6567.

9. *Hwang E.T., Lee S.* Multienzymatic Cascade Reactions via Enzyme Complex by Immobilization // ACS Catalysis. 2019. Vol. 9. P. 4402−4425.

10. *Richardson J.J., Cui J., Björnmalm M., Julia A. Braunger J.A., Ejima H., Caruso F.* Innovation in Layer-by-Layer Assembly // Chemical Reviews. 2016. Vol. 116. P. 14828−14867.

КСАНТАН И ПОЛИАКРИЛАМИД В НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

А.К. Смирнов, Д.Ф. Пелипенко, А.Б. Шиповская
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
Email: anton.smirnov.98@yandex.ru

Аннотация: В работе рассматривается применение ксантана, полиакриламида и привитого сополимера на их основе в нефтедобывающей промышленности. Ксантан и полиакриламид получили наибольшее распространение в технологии добычи нефти в качестве добавок к буровым растворам и флокулянтов. Привитой сополимер позволяет объединить положительные качества природного и синтетического полимеров, расширяет круг их функциональных свойств и производственных задач в технологии добычи нефти. Исследование сорбционных свойств подтверждают перспективность разработки материалов на основе сополимера ксантана и полиакриламида и его применение в качестве многофункционального материала в нефтедобывающей промышленности.

Ключевые слова: ксантан, полиакриламид, сополимеры, нефтедобывающая промышленность, водоочистка.

Нефтедобыча – технологический процесс со множеством осложняющих факторов, включающих поглощение жидкости при бурении, необходимость укрепления стенок скважин, низкую устойчивость буровых растворов к изменению pH и повышению концентрации неорганических солей, сравнительно невысокую нефтеотдачу пласта, образование стойких водно-нефтяных эмульсий [1-3]. Для решения указанных задач применяют полимерные реагенты [4]. При этом, для каждой отдельной задачи требуется подбирать разные вариации полимеров и их модификаций. Это накладывает дополнительные трудности на персонал, поскольку в зависимости от решаемой задачи компонентный состав бурового раствор сильно варьируется.

Наибольшее применение в нефтедобывающей промышленности нашли такие полимеры, как ксантан, водорастворимые производные целлюлозы, полиакриламид, сополимеры полиакриламида и полиакриловой кислоты [5].

Полиакриламид – синтетический полимер, получаемый радикальной полимеризацией из акриламида. Его производство хорошо налажено в РФ. Полимер характеризуется высокой термической устойчивостью и высокими водопоглощающими свойствами, находит применение в качестве добавок к буровым растворам для увеличения вязкости, облегчения выброса выбуренной породы, создания защитного слоя на срезах и стенках скважины, смазывания бура, вытеснения нефти из пластов [1, 6].

Возможность частичного гидролиза амидных групп полиакриламида позволяет получать сополимер полиакриламида и полиакриловой кислоты.

Материал используется в качестве анионного флокулянта отработанных буровых растворов и дестабилизатора коллоидных дисперсий [7].

Марки полиакриламида и его сополимеров имеют относительно невысокую цену и производятся в крупных масштабах. Однако, неустойчивость в солевых средах снижает эффективность их применения. Также полиакриламид относится к классу не биоразлагаемых полимеров, что оказывает нагрузку на экосистему над нефтяным пластом.

Ксантан – природный полисахарид, продуцируемый бактериями *Xanthomonas campestris*. Полимер обладает высокой растворимостью в воде, хорошей загущающей способностью и прочностью на сдвиг. Ксантан не изменяет вязкостные характеристики в присутствии кислот, вследствие чего находит применение в процессах повышения нефтеотдачи пласта (кислотный гидравлический разрыв), в качестве добавки к буровым растворам с целью улучшения их вязкостных и реологических свойств, укреплению стенок скважины, а также анионной флокуляции [3, 8]. Экологичность и биоразлагаемость ксантана делает его применение в технологии добычи нефти благоприятным для экосистемы. Однако ксантан обладает слабыми механическими свойствами, низкой устойчивостью к высоким температурам и является дорогим реагентом, требующим его экономичное применение.

Описанные выше материалы используются при решении разных проблем нефтедобычи в качестве индивидуальных реагентов, что подразумевает повышенные расходы данных веществ. Поэтому, актуальна разработка высокоэффективных (со)полимеров для комплексного устранения проблемных ситуаций при одновременном повышении эффективности процессов добычи нефти.

Мы предлагаем новый многофункциональный привитой сополимер ксантана и полиакриламида, сочетающий в себе положительные свойства природного полисахарида и синтетического полимера.

Сополимер синтезируется простым и экономически доступным способом (в сравнении с синтезом полиакриламида) из крупнотоннажного отечественного сырья: акриламид производства ООО «АКРИПОЛ» г. Саратов, ксантан – ООО «Успех» г. Санкт-Петербург (дистрибьютор).

Варьируя соотношением исходных реагентов, этапом введения сшивающего реагента и другими условиями синтеза возможно получать как водонабухающие, так и водорастворимые сополимеры ксантана и полиакриламида. Проведённые исследования сорбционных свойств нескольких образцов сополимера показали их высокое водопоглощение и способность сорбции катионных модельных загрязнителей из водных сред [9]. Это свидетельствует о перспективности применения данного материала в нефтедобывающей промышленности.

Библиографический список

1. *Петров Н.А., Кореняко А.В., Давыдова И.Н., Комлева С.Ф.* Исследование водонабухающего полимера с целью расширения области применения реагента // Электронный научный журнал Нефтегазовое дело. 2007. №. 1. С. 85–85.

2. *Маслин А.И., Новиков А.С., Сериков Д.Ю.* Повышение эффективности нефтепромыслового оборудования // Оборудование и технологии для нефтегазового комплекса. 2018. №. 4. С. 9–15.

3. *Хисаметдинов М.Р., Ганеева З.М., Нуриев Д.В., Каримова А.Р.* Определение перспективности применения полисахаридов для увеличения нефтеотдачи пластов // Сборник научных трудов ТатНИПИнефть. Вып. № LXXXVII. М.: ЗАО «Издательство «НЕФТЯНОЕ ХОЗЯЙСТВО». 2019. С. 176–182.

4. *Ашейчик А.А., Полонский В.Л.* Экспериментальное исследование эластомеров и полимеров для нефтяной промышленности. // Издательство Политехн. ун-та, 2015. 236 с.

5. *Jain R., Mahto V., Mahto T. K.* Study of the effect of xanthan gum based graft copolymer on water based drilling fluid // Journal of macromolecular science, Part A. 2014. Т. 51. №. 12. С. 976–982.

6. *Гумерова Г.Р., Яркеева Н.Р.* Технология применения сшитых полимерных составов // Электронный научный журнал Нефтегазовое дело. 2017. №. 2. С. 63–79.

7. *Барахнина В.Б., Фаттахова Э.З., Азнабаев И.Р., Моисеева Н.Г.* Изучение биостойкости отработанных буровых реагентов на акриловой основе // Электронный научный журнал Нефтегазовое дело. 2015. №. 6. С. 1–17.

8. *Силин М.А., Магадова Л.А., Пономарева В.В., Давлетшина Л.Ф., Мухин М.М.* Исследование ксантановых загустителей, применяемых в технологиях кислотного гидравлического разрыва пласта // Технологии нефти и газа. 2010. №. 2. С. 25.

9. *Пелипенко Д.Ф., Смирнов А.К., Шиповская А.Б.* Сорбционные свойства привитого сополимера ксантана и акриламида // Сборник трудов Международной конференции «Физика и технология перспективных материалов–2023» 2023. С. 270–271.

МАНДЕЛЬШТАМ-БРИЛЛЮЭНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАГНИТНЫХ И ЖЕСТКОСТНЫХ СВОЙСТВ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ *IN VITRO*

Ф.Е. Гаранин, А.Б. Хутиева, М.В. Ломова, А.В. Садовников
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: garaninfedorwork@mail.ru

Аннотация: В данной работе будет рассматриваться микроволновод с магнитными минеральными микросферами, влияние этих микросфер на распространение спиновой волны (СВ) в микроволноводе, также будет рассмотрена Мандельштам-Бриллюэновская спектроскопия как метод неинвазивного определения магнитных и жесткостных свойств клеток.

Ключевые слова: спиновая волна, магнитные минеральные микросферы, микроволновод, магноника. Мандельштам-Бриллюэновская спектроскопия.

В настоящее время развитие идей магноники [1-2], направленных на исследование процессов переноса магнитного момента или спина электрона вместо переноса заряда, открывает новые возможности применения спиновых волн (СВ) для построения элементной базы приборов обработки, передачи и хранения информации в микроволновом и терагерцевом диапазоне на новых физических принципах [3-4]. Использование железо-иттриевого граната (ЖИГ) при создании нового класса устройств обусловлено рекордно низким затуханием СВ [1].

Применение магнитных материалов в науке и технике довольно широко исследовано. В настоящее время большое внимание уделяется возможности использования магнитных носителей в биомедицине. Помимо диагностических целей, наночастицы магнетита хорошо контрастируют при МРТ, магнитные материалы используются для систем адресной доставки лекарств при лечении опухолевых заболеваний, восстановлении тканей.

Мандельштам-Бриллюэновская спектроскопия (МБС), позволяет безметочно оценить жесткость клеточных линий in vitro, не разрушая клетки или сфероиды. Данный подход позволяет построить карту жесткостей по поверхности клетки и оценить их изменение во времени. Предполагается, что только попадание носителей в клетки будет влиять на выживаемость клеток, а поскольку носители магнитные, можно нацелить частицы конкретно на опухолевые клетки. Как следствие, такая система может быть чрезвычайно полезной для уменьшения количества активного вещества и улучшения местной терапии рака. В связи с этим, исследование механизма разрушения клеток под действием магнитных полей с/без инкапсулированных форм противоопухолевых веществ является перспективной технологией будущего для лечения социально значимых заболеваний.

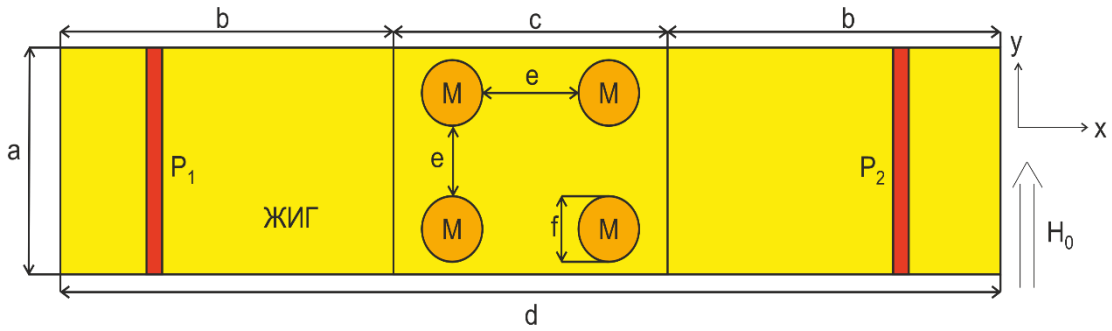


Рис. 1. – структура с магнитными минеральными микросферами; a = 300 мкм – ширина ЖИГ-волновода; b = 1500 мкм – длина области ЖИГ-волновода, в которой не были наложены микросферы; c = 1000 мкм – длина области ЖИГ-волновода, в которой были наложены микросферы; d = 4000 мкм – длина ЖИГ-волновода; e = 10 мкм – расстояние между микросферами; f = 10 мкм – диаметр микросферы.

Рассмотрим принцип работы исследуемой структуры: на входную антенну P_1 подается микроволновой сигнал. Возбуждение структуры было реализовано путем создания области с внешним магнитным полем H_0. Поле направлено вдоль оси y. Величина внешнего магнитного поля равна 1200 Э. Также на структуре присутствует выходная антенна P_2 для снятия амплитудно-частотной характеристики (АЧХ).

В данной работе мы исследовали влияние магнитных минеральных микросфер на распространение СВ в ЖИГ-волноводе. Для исследования динамики распространения СВ в системе ЖИГ-волновода использовался метод связанных волн [5]. С помощью микромагнитного моделирования были исследованы режимы распространения СВ в микроволноводе.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 23-17-00373).

Библиографический список

1. *Gurevich A.* Magnetic resonance in ferrites and antiferromagnets.– Moscow, Nauka Publ., 1973. 220 p.
2. *Chumak A.* Advances in Magnetics Roadmap on Spin-Wave Computing // J. IEEE Transactions on Magnetics. 2022. V.58. I.6.
3. *Stancil D.D., Prabhakar A.* Spin Waves: Theory and Applications.– New York, Springer Publ., 2009. 348 p.
4. *Wang Q., Kewenig M., Schneider M., Verba R. et al* A magnonic directional coupler for integrated magnonic half-adders // J. Nature Electronics. 2020. V.3. P.765–774.
5. *Хутиева А.Б., Бегинин Е.Н. и др.* Линейная динамика спиновых волн в массив ЖИГ-волноводов // Физика твердого тела. 2021. Т.63. №12. С.2116-2118.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИИ МИКРОЧАСТИЦ ВАТЕРИТА, ВЫРАЩЕННЫХ НА ВОЛОКНАХ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА

И.С. Великанов, Н.В. Короневский,
А.А. Андреев, И.В. Хайрушев, Б.В. Сергеева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: kaskad_94@mail.ru

Аннотация: Представлен метод минерализации нановолокон поликапролактона микрочастицами карбоната кальция (ватерита). Предложенный материал может быть использован в качестве тканеинженерного каркаса для регенеративной медицины и средства адресной доставки лекарственных средств. Полное время перекристаллизации для микрочастиц ватерита со средним диаметром 1,2 ± 0,4 мкм составляет 24 часа, а эффективное время их использования в качестве контейнера для адресной доставки лекарственных средств ограничено 18 часами.

Ключевые слова: микрочастицы карбоната кальция, волокна поликапролактона, регенеративная медицина, сканирующая электронная микроскопия, рентгеноструктурный анализ.

Разработка новых композитных материалов является одним из приоритетных направлений развития медицинского материаловедения [1]. Особый интерес представляют нетканые полимерные материалы, изготовленные методом электроформования (электроспининга), структурно, механически и химически имитирующие оригинальный внеклеточный матрикс.

Разработан материал [2–5] для использования в регенеративной медицине не только в качестве тканеинженерного каркаса, но и для адресной доставки лекарственных средств [6, 7]. Микрочастицы ватерита не стабильны и со временем перекристаллизовываются в термодинамически стабильную полиморфную модификацию – кальцит, теряя при этом пористость структуры, вследствие чего биологически активные вещества, внедренные в поры ватеритных матриц, могут высвобождаться [8, 9].

Для проведения количественного анализа поверхности образца на полученных СЭМ изображениях в исследуемых временных точках проводился подсчет числа микрочастиц ватерита сферической формы и кальцита кубической формы относительно общего числа микрочастиц карбоната кальция, искомое отношение выражалось в процентах. Анализ массовой доли микрочастиц ватерита/кальцита от общей массы карбоната кальция проведён методом Ритвельда (Таблица 1).

Для анализа качественного фазового состава регистрацию дифрактограмм проводили в интервале углов 2θ 20 ÷ 70º. На полученных дифрактограммах наблюдали характерные пики, соответствующие

поликапролактону – 21,3º и 23,6º [10], кальциту – 29,3º и 36º [11] и ватериту – 32,8º [12].

Таблица 1. Массовые и количественные доли микрочастиц ватерита и кальцита относительно карбоната кальция

Время эксперимента, ч	Количественная доля ватерита, %	Количественная доля кальцита, %	Массовая доля ватерита, %	Массовая доля кальцита, %
0	98	2	70,7	29,3
3	95,5	4,5	69,2	30,8
6	88,5	11,5	66	34
9	79,7	22	51,4	48,6
12	73,5	27	47,3	52,7
15	26,3	73,5	25,1	74,9
18	-	-	24,6	75,4
21	3	97	15,1	84,9
24	0	100	7	93

На 18 часу эксперимента происходит распад микрочастиц ватерита на фрагменты размером менее 100 нм, площадь их поверхности многократно увеличивается, что приводит к ускорению процесса перекристаллизации.

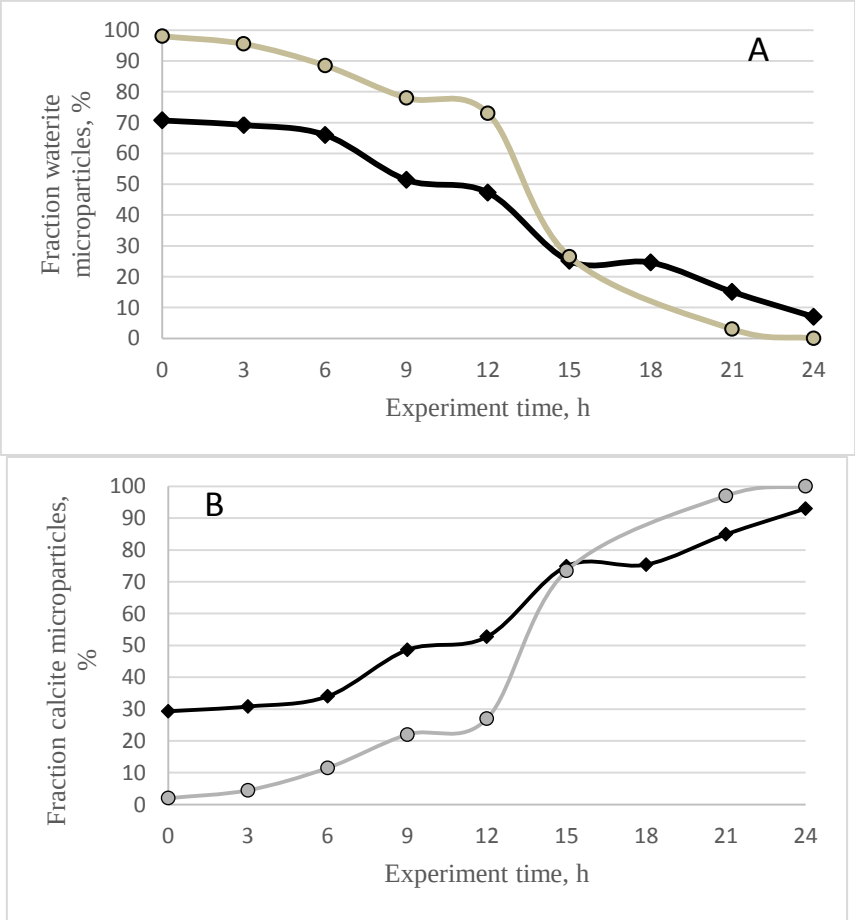


Рис. 1. Зависимость массовых (чёрная линия) и количественных (серая линия) долей микрочастиц ватерита (A) и кальцита (B) относительно микрочастиц карбоната кальция от длительности эксперимента

На рисунке 1 представлены зависимости массовых и количественных долей микрочастиц ватерита и кальцита относительно микрочастиц карбоната кальция в исследуемых временных точках.

Полученные в результате проведённых исследований зависимости позволяют сделать вывод, что полная перекристаллизация микрочастиц ватерита, сформированных на волокнах поликапролактона, в кальцит занимает 24 часа. Эффективное время использования композитного материала для доставки и высвобождения инкорпорированных биоактивных соединений ограничено 18 часами, после чего происходит перекристаллизация всех микрочастиц ватерита на поверхности образца. Методика оценки объёмной доли сформированных на поверхности волокон поликапролактона микрочастиц карбоната кальция с помощью анализа результатов сканирующей электронной микроскопии подтверждается результатами рентгенодифракционного анализа.

Библиографический список

1. *Yang J., Deng C., Shafiq M., Li Z., Zhang Q., Du H., Li S., Zhou X.* Localized delivery of FTY-720 from 3D printed cell-laden gelatin/silk fibroin composite scaffolds for enhanced vascularized bone regeneration // Smart Materials in Medicine. 2022. V. 3. P. 217–229.

2. Патент 2761321 РФ, МПК D01F 11/04, D01F 11/12, A61F 2/00 / *Короневский Н.В., Сергеев С.А., Ломова М.В., Савельева М.С. Сергеева Б.В., Козлова А.А.* Способ минерализации органических волокон поликапролактона микрочастицами карбоната кальция; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО "СГУ имени Н.Г. Чернышевского". № 2021101913; заявл. 28.01.2021; опубл. 07.12.2021 Бюл. № 34. 7 с.

3. *Koronevskiy N.V., Savelyeva M.S., Lomova M.V., Sergeeva B.V., Kozlova A.A., Sergeev S.A.* Composite mesoporous vaterite-magnetite coatings on polycaprolactone fibrous matrix // Izvestiya of Saratov University. Physics. 2022. V. 22 (1). P. 62–71. DOI: 10.18500/1817-3020-2022-22-1-62-71.

4. *Koronevskiy N.V., Inozemtseva O.A., Sergeeva B.V., Ushakov A.V., Sergeev S.A.* Investigation of the process of recrystallization calcium carbonate microparticles grown on polycaprolactone nanofibers using scanning electron microscopy and X-ray diffraction // Izvestiya of Saratov University. Physics. 2023. V. 23 (2). P. 179–187. DOI: 10.18500/1817-3020-2023-23-2-179-187.

5. *Короневский Н.В., Сергеев Р.С., Савельева М.С., Сергеев С.А.* Синтез и исследование свойств микрочастиц $CaCO_3$, выращенных на неорганических волокнах и модифицированных наночастицами Fe_3O_4 // «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2017»: Материалы. Всерос. школы-семинара / под ред. проф. Д.А. Усанова. Саратов: Саратовский источник, 2017. С. 120–123.

6. *Yahaya S., Ibrahim T., Ibrahim A.R.* Template-Free Synthesis and Control Drug Release of Calcium Carbonate-Hydroxylapatite Composite // American Journal of Multidisciplinary Research and Innovation. 2022. V. 1(2). P. 56–62.

7. *Parakhonskiy B.V., Yashchenok A.M., Donatan S., Volodkin D.V., Tessarolo F., Antolini R., Möhwald H., Skirtach A.G.* Macromolecule Loading into Spherical, Elliptical, Star-Like and Cubic Calcium Carbonate Carriers // ChemPhysChem. 2014. V. 15. P. 2817–2822.

8. *Sergeeva A., Sergeev R., Lengert E., Zakharevich A., Parakhonskiy B., Gorin D., Sergeev S., Volodkin D.* Composite Magnetite and Protein Containing $CaCO_3$ Crystals. External Manipulation and Vaterite→Calcite Recrystallization-Mediated Release

Performance // ACS Applied Materials & Interfaces. 2015. V. 7 (38). P. 21315–25. DOI: 10.1021/acsami.5b05848.

9. *Сергеев Р.С., Сергеева А.С., Ленгерт Е.В., Сергеев С.А.* Формирование и исследование сферических пористых микрочастиц карбоната кальция, обладающих магнитными свойствами // Наноматериалы и нанотехнологии: проблемы и перспективы: сборник материалов III Международной заочной научной конференции для молодых ученых, студентов и школьников. – Москва: Прондо, 2014. С. 275–283.

10. *Trakoolwannachai V., Kheolamai, P., Ummartyotin S.* Characterization of hydroxyapatite from eggshell waste and polycaprolactone (PCL) composite for scaffold material // Composites Part B: Engineering. 2019. V. 173. P. 106974.

11. *Yaseen S.A., Yiseen G.A., Li Z.* Elucidation of calcite structure of calcium carbonate formation based on hydrated cement mixed with graphene oxide and reduced graphene oxide // ACS omega. 2019. V. 4(6). P. 10160–10170.

12. *Chong K.Y., Chia C.H., Zakaria S., Sajab M.S.* Vaterite calcium carbonate for the adsorption of Congo red from aqueous solutions // Journal of Environmental Chemical Engineering. 2014. V. 2(4). P. 2156–2161.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БИОСЕНСОРНЫХ ПЛЕНОЧНЫХ СТРУКТУР, ПОЛУЧЕННЫХ НА ГИБКОЙ ПОДЛОЖКЕ

А.В. Козловский, Л.Д. Волковойнова, А.А. Сердобинцев
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: kozlowsky@bk.ru

Аннотация: В работе исследовались вольт-амперные характеристики тонких пленок поликристаллического Si на гибкой полимерной подложке, измеренные при изгибе пленки как в режиме растяжения, так и сжатия. Образцы создавались с помощью лазер-стимулированной металл-индуцированной кристаллизации пленок аморфного Si, предварительно нанесенных методом магнетронного распыления на гибкую полиимидную пленку. Получено, что сопротивление пленки поликристаллического Si зависит от степени и вида деформации.

Ключевые слова: биосенсоры, кристаллизация аморфного кремния, полимерные подложки, гибкая электроника.

«Умная» одежда и «носимая» электроника играют решающую роль в персонализированной медицине, поскольку они позволяют непрерывно контролировать физическую активность и состояние здоровья человека. Для этого носимые электронные устройства должны иметь возможность изгиба, поэтому «гибкая электроника» может служить идеальной платформой для разработки будущих персонализированных носимых устройств, таких как, например, датчики температуры или pH [1].

Однако внедрение на практике гибкой электроники сдерживается отсутствием как прочных гибких электродов, способных обеспечить надежную электропроводность между активными электронными компонентами при различных деформациях [2], так и отсутствием электронных компонентов, обладающих требуемой механической гибкостью с сохранением своей функциональности.

Поскольку большинство активных электронных компонентов и датчиков на их основе состоят из кристаллических полупроводниковых материалов, в частности кремния, то важной проблемой гибкой электроники является нанесение поликристаллических полупроводниковых тонких пленок на гибкие полимерные подложки, так как у таких подложек температура плавления ниже, чем температуры кристаллизации полупроводниковых материалов. В работе [3] сообщается о новом методе кристаллизации тонких пленок кремния, сочетающем в себе преимущества технологий лазерной и металл-индуцированной кристаллизации, благодаря которому стало возможно создать пленку поликристаллического кремния на гибкой полиимидной подложке. Однако стабильность электрофизических характеристик синтезированных таким методом поликристаллических пленок на полиимидной пленке при её деформации ранее не изучалась.

Поэтому целью данной работы является исследование вольт-амперных характеристик (ВАХ) тонких пленок поликристаллического кремния, полученных методом лазер-стимулированной металл-индуцированной кристаллизации, измеренных при изгибе пленки как в режиме растяжения, так и сжатия.

Пленки аморфного кремния и алюминия наносились на поверхность полиимидных подложек толщиной 0,5 мм с использованием системы вакуумного магнетронного напыления Nexdep (Angstrom Engineering Inc., Канада). В процессе напыления обе плёнки наносились последовательно, без промежуточного развакуумирования камеры. Мощность кремниевого магнетронного источника в процессе напыления стабилизировалась на уровне 500 Вт, алюминиевого – на уровне 300 Вт. Толщина контролировалась с помощью кварцевого датчика и составила 1 мкм для кремния и 100 нм для алюминия. Полученные структуры были обработаны на станке «МиниМаркер-2» (Лазерный центр, Россия), снабжённым импульсным волоконным лазером YAG:Nd с длиной волны 1064 нм. Лазерная обработка проводилась при мощности лазерного излучения 0,2 Вт, частоте следования импульсов 100 кГц и скорости движения лазерного луча 1500 мм/с, длительность воздействия импульса составляла 100 нс. Таким образом, металлическая пленка служила одновременно слоем поглощения лазерного излучения и индуктором кристаллизации. При лазерном облучении металлическое покрытие нагревалось и подвергалось абляции, передавая часть тепла пленке аморфного кремния. Формирование кристаллической фазы кремния подтверждено методом спектроскопии комбинационного рассеяния на спектрометре Renishaw inVia (Великобритания).

Для реализации изгиба полученных пленок на заданный угол как в режиме растяжения пленки, так и сжатия, с помощью фотополимерной 3D-печати была изготовлена оснастка, позволяющая закрепить два зажима. При этом один зажим был неподвижен, а второй можно было передвигать по окружности (рис. 1).

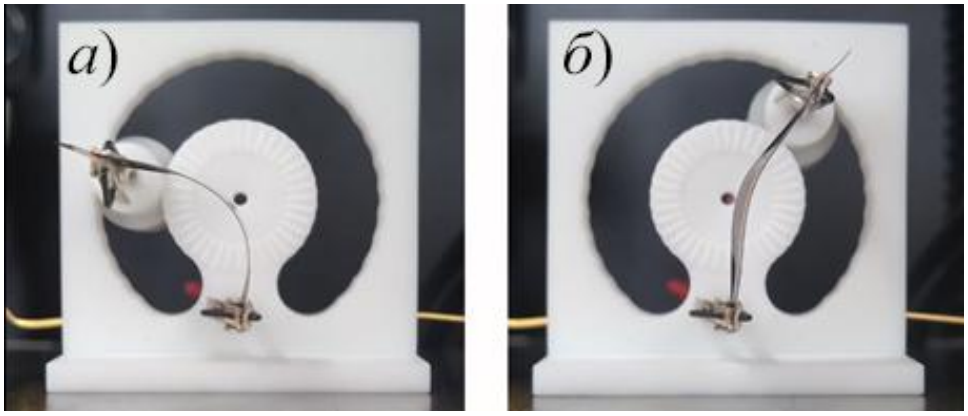


Рис. 1. Реализация режимов растяжения (а) и сжатия (б) тонкой пленки поликристаллического кремния на гибкой подложке при её изгибе на заданный угол

Вольт-амперные характеристики (ВАХ) измерялись при помощи зондовой станции и анализатора полупроводниковых приборов Agilent B1500a (рис. 2). ВАХ у пленок аморфного кремния имеют линейный вид, а у пленок поликристаллического кремния - нелинейный. При изгибе пленки в режиме растяжения её проводимость снижается, а при изгибе в режиме сжатия – увеличивается. Причем у пленок аморфного кремния сопротивление с увеличением угла изгиба изменяется немонотонно.

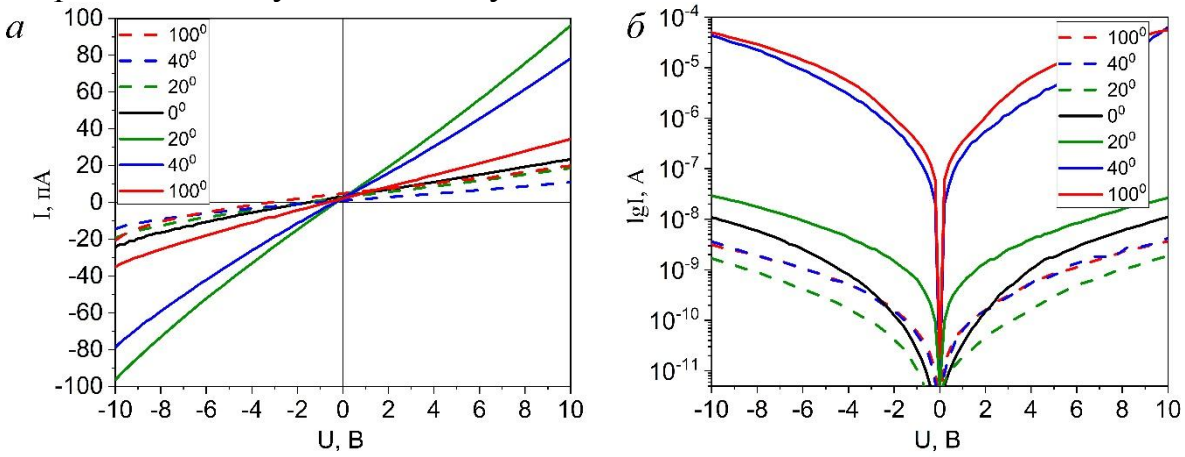


Рис. 2. Типичные вольт-амперные характеристики (ВАХ) тонких пленок аморфного (а) и поликристаллического (б) кремния, изогнутых под углами от 0 до 100°, как в режиме растяжения (пунктирные линии), так и сжатия (сплошные линии)

На рис. 3 показано влияние изгиба пленки на её сопротивление при прохождении 4-х циклов растяжения-сжатия. При растяжении пленки её сопротивление в среднем составляет $1{,}57\times10^{10}$ Ω, а при сжатии $5{,}26\times10^{8}$ Ω. Такие изменения могут быть связаны с увеличением и уменьшением межзеренного расстояния при растяжении и сжатии пленки, соответственно.

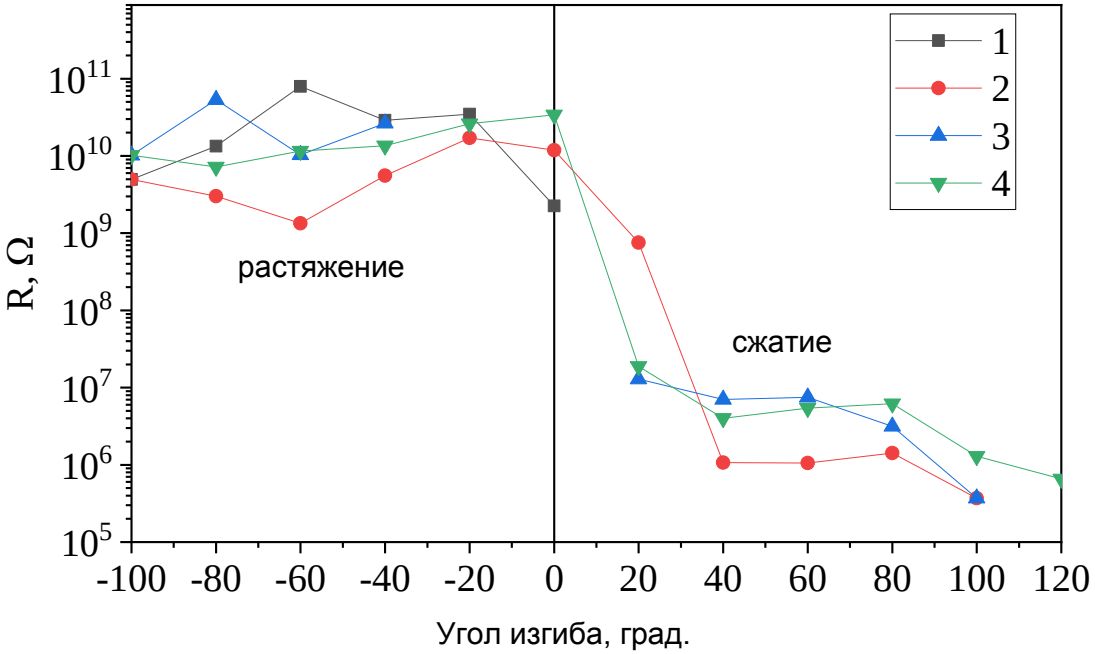


Рис. 3. Влияние изгиба на сопротивление тонких пленок Si после лазер-стимулированной металл-индуцированной кристаллизации

Таким образом, были получены тонкие пленки поликристаллического кремния на гибкой подложке. Получено, что сопротивление пленки зависит от степени и вида деформации, поэтому данные пленки перспективны для создания полупроводниковых тензометрических датчиков и активных элементов гибкой электроники.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-22-00047, https://rscf.ru/project/23-22-00047/.

Библиографический список

1. *Митин Д.М., Волкова Н.В., Герман С.В., Маркин А.В., Вениг С.Б., Сердобинцев А.А.* Применение тонкопленочных структур на основе аморфного кремния для измерения pH растворов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2016. Т. 16. № 1. С. 24-26.

2. *Gao W., Ota H., Kiriya D., Takei K., Javey A.* Flexible Electronics toward Wearable Sensing. // Accounts of Chemical Research. 2019. Vol. 52. №3. P. 523–533

3. *Serdobintsev A.A., Luzanov V.A., Kozhevnikov I.O., Ryabukho P.V., Mitin D.M., Bratashov D.N., Starodubov A.V., Pavlov A.M.* Thin amorphous silicon films crystallization upon flexible substrates // J. Phys. Conf. Ser. 2019. Vol. 1400. P. 055034.

ПРИМЕНЕНИЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ МОДЕЛИ БИОСЕНСОРНОЙ СТРУКТУРЫ С ГЕТЕРОФАЗНЫМ ПРЕОБРАЗОВАТЕЛЕМ СИГНАЛА

П.Г. Харитонова, А.А. Сердобинцев, С.В. Стецюра
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: haritonovapg@gmail.com

Аннотация: Были получены и исследованы методами энергодисперсионного анализа и вторично-ионной масс-спектрометрии образцы монокристаллического сульфида кадмия с наноразмерным покрытием на основе арахината железа до и после высокотемпературного отжига. Результаты экспериментальных исследований подтвердили возможность формирования биосенсорной структуры с гетерофазным преобразователем сигнала на основе полумагнитного материала CdS:Fe с использованием технологии Ленгмюра-Блоджетт.

Ключевые слова: сульфид кадмия, арахинат железа, вторично-ионная масс-спектрометрия, энергодисперсионный анализ, диффузия

В настоящее время в области биомедицинских исследований и медицинской диагностики перспективным направлением является создание устройств для биохимического анализа. К таким устройствам можно отнести биосенсоры, характеристики которых зависят напрямую от компонентов, составляющих их структуру [1,2]. Одним из основных элементов биосенсорной структуры является преобразователь сигнала. Поэтому, очевидно, что модифицируя характеристики и параметры полупроводникового преобразователя, возможно улучшить чувствительность и надежность биосенсорной системы в целом. Использование в качестве преобразователя сигнала гетерогенной структуры на основе фоточувствительного полупроводника типа CdS позволит повысить стабильность и деградационную стойкость биосенсоров за счет модуляции потенциального рельефа на границах фаз и диффузии дефектов под действием освещения.

В данной работе были получены и исследовались образцы монокристаллического сульфида кадмия с железосодержащим покрытием на основе органической матрицы - покрытие представляло собой наноразмерный слой арахината железа (ArchFe), нанесенный на поверхность CdS по методу Ленгмюра-Шеффера. Для получения структурированных железом органических пленок была использована установка KSV-Nima LB Through Medium KN 2002 (KSV-Nima, Finland). В качестве источника Fe использовалась соль FeCl3 (производство Sigma Aldrich, класс чистоты - химически чистый) с концентрацией в водном растворе 10-3 моль/л. Для получения монослоев арахиновая кислота разводилась в хлороформе до концентрации 10-3 моль/л и вводилась в объёме 50 мкл на поверхность водного раствора FeCl3 с pH 4,2±0,05.

Указанные концентрации, количество и pH раствора арахиновой кислоты и водного раствора FeCl3 обеспечивали формирование плотноупакованного монослоя ArchFe на поверхности водной субфазы [3]. После монослой сжимали подвижным барьером со скоростью 25 мм/мин до образования плотноупакованного слоя, регистрируемого по π-A изотерме с последующим переносом монослоя на поверхность полупроводниковой подложки CdS. Для увеличения поверхностной плотности Fe на поверхности CdS было перенесено последовательно 25 монослоев. Далее полученные образцы CdS/ArchFe подвергались высокотемпературному отжигу на воздухе при температуре 545 5 °C в течение 60 минут. Во время отжига происходило окисление и разложение органики с образованием летучих соединений и диффузия атомов железа вглубь CdS с образованием материала, условно обозначаемого CdS: Fe. Как известно, атомы Fe способны замещать атомы Cd, но FeS имеет ограниченную растворимость в CdS [4], поэтому наряду с парамагнитным твердым раствором образуются феррамагнитные нановключения фаз FeS и Fe2O3, что было показано нами в [5].

Для характеризации состава полученных образцов использовались методы энергодисперсионного анализа и вторично-ионной масс-спектрометрии. При проведении энергодисперсионного анализа использовался автоэмиссионный сканирующий электронный микроскоп MIRA 2 LMU (производство фирмы Tescan). Исследования полученных образцов до и после высокотемпературного отжига проводилось сканированием двух участков образца размером 50 на 50 мкм при ускоряющем напряжении первичных электронов 15 кэВ. Данные о химическом составе приповерхностного слоя исследуемых образцов до и после отжига представлены в таблице 1. Ввиду малости ускоряющего напряжения можно говорить, что исследовался химический состав поверхности полученной структуры.

Таблица 1. Химический состав поверхности структуры CdS/ArchFe

Химический элемент	**До высокотемпературного отжига**		**После высокотемпературного отжига**	
	Участок 1, атом. %	**Участок 2, атом. %**	**Участок 1, атом. %**	**Участок 2, атом. %**
O	22.98	25.78	41.03	41.28
S	35.66	34.41	23.49	22.82
Fe	1.09	1.42	0.86	0.93
Cd	40.27	38.39	34.61	34.96
Всего	100.00	100.00	100.00	100.00

Так как исходное (до отжига) железосодержащее покрытие нанометровой толщины, то первичные электроны достигают поверхности CdS, о чем свидетельствует большая доля атомов кадмия и серы. Из таблицы видно, что процентное соотношение железа на разных участках

подложки примерно одинаковое, что указывает на равномерное распределение железа по поверхности до и после отжига. После отжига количество железа на поверхности уменьшилось, что может указывать на диффузию атомов железа в объем CdS. Значительное увеличение доли кислорода обусловлено окислением поверхности в процессе отжига с образованием Fe_2O_3 и CdO.

Для масс-спектрометрических исследований использовался масс-спектрометр Perkin-Elmer PHI 4300. Измерения проводились в динамическом режиме, который позволил исследовать распределение концентрации различных химических элементов по глубине образца. Для измерений в качестве рабочего газа использовался аргон с энергией ускоренных ионов 4 кэВ при токе пучка 500 нА. Распыление проводилось под углом 30°. На рисунке 1 представлены профили распределения основных химических элементов в полученной структуре CdS:Fe после высокотемпературного отжига.

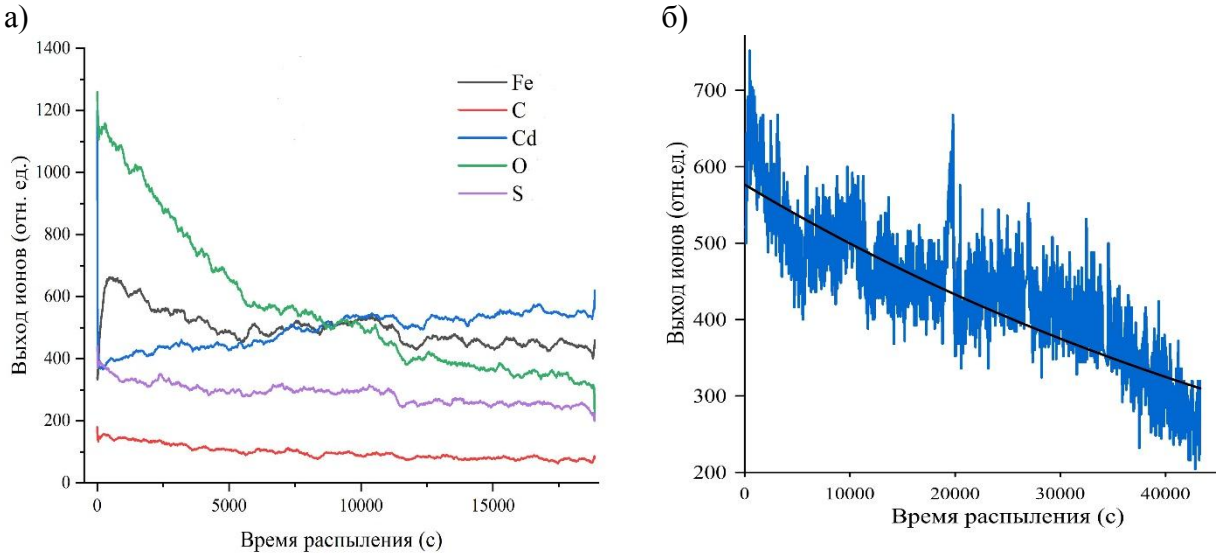


Рис. 1. Профили распределения элементов в образцах CdS:Fe после высокотемпературного отжига (а). Профиль распределения атомов железа с аппроксимирующей функцией в виде экспоненты (б)

Измерения показывают, что в результате отжига атомы железа продиффундировали вглубь образца – атомы Fe регистрируются на глубине до 2 мкм. При этом концентрация атомов железа на поверхности остается выше, чем в приповерхностной области, что свидетельствует о возможности увеличения времени отжига.

Слой арахината железа ввиду наноразмерной толщины и дозированного количества атомов Fe можно считать ограниченным источником примеси с отражающей границей. Поэтому для описания процесса диффузии атомов железа можно использовать уравнение (1) в соответствии с [6]:

$$N(x,t) = \frac{N_S}{\sqrt{\pi Dt}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) \qquad (1)$$

где *N(x, t)* – линейная концентрация примеси на глубине *x* от поверхности, полученная в результате диффузии атомов Fe в течение времени отжига *t*, N_s – поверхностная концентрация атомов Fe на поверхности CdS до отжига, *D* – коэффициент диффузии атомов Fe в CdS.

Расчетное значение коэффициента диффузии D составило $0{,}16 \cdot 10^{-10}$ см^2/с. Возможность проведения моделирования процессов диффузии и преципитации ограниченно растворимого железосодержащего компонента в CdS для оптимизации строения гетерофазной пленки было показано нами ранее в [7]. Данное исследование на основе полученных экспериментальных данных подтвердило возможность формирования биосенсорной структуры с гетерофазным преобразователем сигнала на основе полумагнитного материала CdS:Fe с использованием технологии Ленгмюра-Блоджетт для создания ограниченного дозированного источника Fe.

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

Библиографический список

1. *German N., Popov A., Ramanaviciene A.* The Development and Evaluation of Reagentless Glucose Biosensors Using Dendritic Gold Nanostructures as a Promising Sensing Platform // Biosensors. 2023. V.13. № 7. P.727.
2. *Poghossian A., Schöning M.J.* Capacitive Field-Effect EIS Chemical Sensors and Biosensors: A Status Report // Sensors. 2020. V.20. №19. P. 5639.
3. *Stetsyura S.V., Kharitonova P.G., Glukhovskoy E.G.* Langmuir-Blodgett technology to obtain semi-magnetic photosensitive materials // St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics. 2022. V.15. №3.3. P. 250–254.
4. *Mycielski A.* Fe- based semimagnetic semiconductors (invited) // J. Appl. Phys. 1988. V.63. №8. P. 3279–3284.
5. *Stetsyura S.V., Kharitonova P.G.* Magnetic properties of heterophase film coatings based on a solid solution of cadmium sulfide and iron // St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics. 2023. V.16. №1.2. P. 236–240.
6. *Пичугин И.Г., Таиров Ю.М. Технология полупроводниковых приборов.* – М.:Высшая школа, 1984. 288 с.
7. *Стецюра С.В., Харитонова П.Г.* Применение моделей диффузии из ограниченного источника и преципитации ограниченно растворимых компонентов для оптимизации строения гетерофазной пленки // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: сб. статей десятой Всероссийской научной школы-семинара. – Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2023. С. 162-166.

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ЛАЗЕРНОГО ОТЖИГА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОФАЗНЫХ СТРУКТУР С ПЕРИОДИЧЕСКИ РАСПОЛОЖЕННЫМИ КРИСТАЛЛИЗОВАННЫМИ ОБЛАСТЯМИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БИОСЕНСОРИКЕ

А.В. Козловский, Л.Д. Волковойнова, С.В. Стецюра, А.А. Сердобинцев
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: kozlowsky@bk.ru

Аннотация: Работа направлена на оптимизацию режимов лазерного отжига для кристаллизации аморфного кремния и формирования на его основе гетерофазных структур с периодически расположенными кристаллизованными областями. Установлены оптимальные параметры (частота импульсного излучения, мощность излучения, скорость движения лазерного луча) для создания периодических кристаллизовавшихся областей. Полученные результаты позволяют реализовать матричные биосенсорные системы без применения методов фотолитографии.

Ключевые слова: кристаллизация аморфного кремния, гетерофазные полупроводники, биосенсоры.

Структуры «электролит-диэлектрик-полупроводник» (ЭДП) перспективны для создания потенциометрических био- и хемосенсоров [1]. Для создания чувствительных слоев в таких биосенсорах применяется технология последовательной адсорбции полиэлектролитных молекул из раствора. Эта технология также позволяет создавать ферментативный слой, или многослойные мультиферментные покрытия на поверхности твердотельного преобразователя [2, 3]. Однако ЭДП-сенсоры чувствительны к изменению заряда только в пределах длины дебаевского экранирования от поверхности полупроводника [4], поэтому увеличение количества молекул фермента путем увеличения числа слоев на поверхности сенсора не приводит к существенному увеличению его чувствительности. Также у ЭДП-биосенсоров существуют проблемы мультиплексного анализа различных химических аналитов.

Поскольку адсорбция молекул фермента и буферных слоев на поверхность полупроводника во многом обусловлена силами электростатических взаимодействий, то поверхностная плотность заряда полупроводниковой подложки будет влиять на адсорбцию полиэлектролитных молекул. В работе [5] сообщается о фотоиндуцированном изменении поверхностной плотности заряда подложек монокристаллического кремния, а также влиянии этих изменений на адсорбцию молекул глюкозооксидазы. В отличие от монокристаллов, гетерофазные подложки перспективны для создания на них рельефа электрического потенциала с помощью освещения. Однако исследований фотостимулированной адсорбции полиэлектролитных молекул на гетерофазный полупроводник, состоящий из аморфной и

кристаллических фаз, ранее не проводилось, так как создание такой структуры на основе аморфного кремния является нетривиальной задачей.

Целью данной работы была оптимизация режимов лазерной обработки тонких пленок аморфного кремния (*a*-Si) и формирования на его основе гетерофазных структур с периодически расположенными микронными кристаллизованными областями.

Пленки *a*-Si в нашей работе были получены методом магнетронного напыления на постоянном токе с помощью установки Angstrom Nexdep. Базовое давление в камере поддерживалось ниже $2 \cdot 10^{-5}$ Торр, температура подложки в процессе напыления была на уровне 150 °C. В качестве рабочего газа использовался аргон, давление в камере в ходе напыления составляло 3,5 мТорр. Плёнки формировались в режиме постоянной мощности магнетронного источника, которая поддерживалась на уровне 500 Вт. Толщина слоя аморфного кремния составила 50 нм. В качестве подложки использовали пластины монокристаллического кремния. Такие структуры (монокристаллический кремний с аморфным наноразмерным слоем на поверхности) уже являются гетерофазными и имеют новые функциональные возможности, проявляющиеся при фотостимулированной адсорбции на них полиэлектролитов [6]. В данной работе кристаллические области микронных размеров создаются также в пленках аморфного кремния, что позволяет получить структуру с упорядочено расположенными гетеропереходами между кристаллической и аморфной фазами как поперек, так и вдоль гетерофазной структуры.

С этой целью после нанесения на подложку 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 мм^2. При этом луч лазера перемещался по поверхности образца вдоль прямых линий. Расстояние между линиями было 30 мкм. Поскольку это расстояние превышает диаметр лазерного пятна, данные режимы позволяют получать чередующиеся области кристаллизованного и аморфного кремния. Лазерная обработка проводилась при различных параметрах (частота импульсного излучения, мощность излучения, скорость движения лазерного луча), но во всех случаях поддерживался постоянными диаметр лазерного пятна – 20 мкм. Частота импульсного излучения варьировалась от 2 до 10 кГц; скорость движения лазерного луча: от 20 до 40 мм/с; мощность лазера: от 0,2 до 2 Вт.

Морфология поверхности пленки *a*-Si после обработки лазером (рис. 1) измерялась с помощью методов атомно-силовой микроскопии (АСМ) и фазового контраста на АСМ-микроскопе ИНТЕГРА Спектра (НТ-МДТ Спектрум Инструментс, Россия). Наличие кристаллической фазы после лазерной обработки подтверждалось методом спектроскопии комбинационного рассеяния на спектрометре Renishaw inVia (Великобритания).

Спектр комбинационного рассеяния, снятый на участке, подвергнутом лазерной обработке, показан на рис. 2. Проведена аппроксимация экспериментального спектра двумя распределениями Лоренца, соответствующими фазе аморфного (положение пика 477 см$^{-1}$) и нанокристаллического (517 см$^{-1}$) Si, соответственно. Проведенная обработка спектров комбинационного рассеяния показала наличие незначительного количества фазы аморфного кремния (7%) и значительный процент нанокристаллического Si (93%) в областях, соответствующих кристаллизованным участкам на АСМ-изображениях.

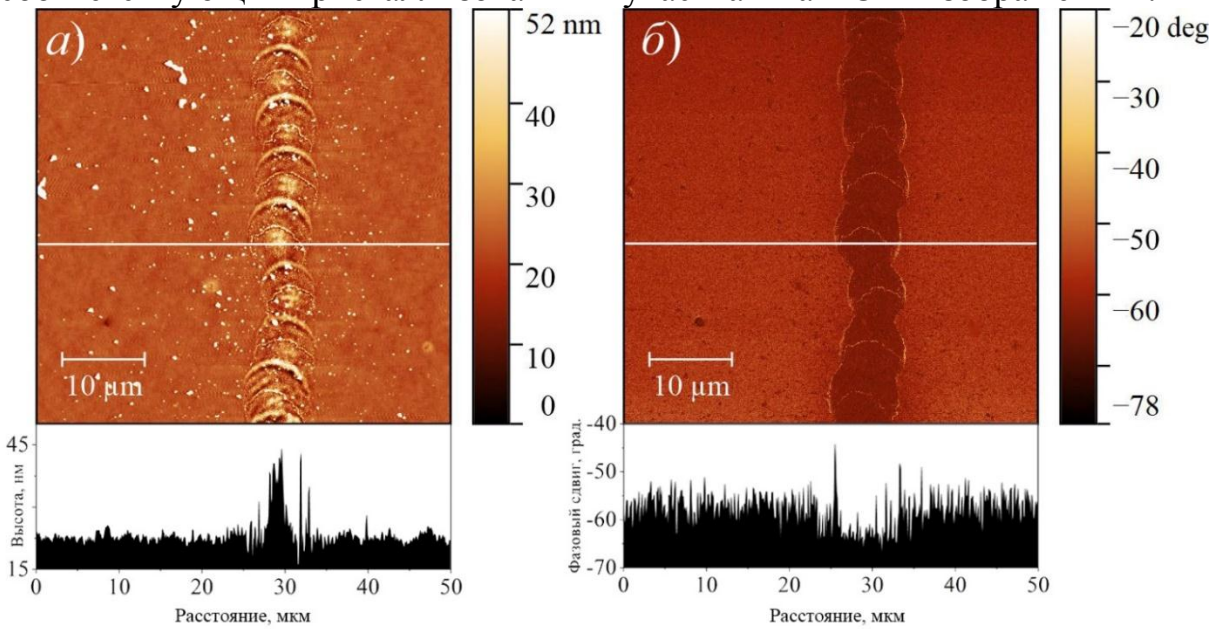


Рис. 1. АСМ-изображение (а) и фазовый контраст (б) пленки аморфного кремния после обработки лазером с частотой импульса 6 кГц и скоростью движения лазерного луча 38 мм/с

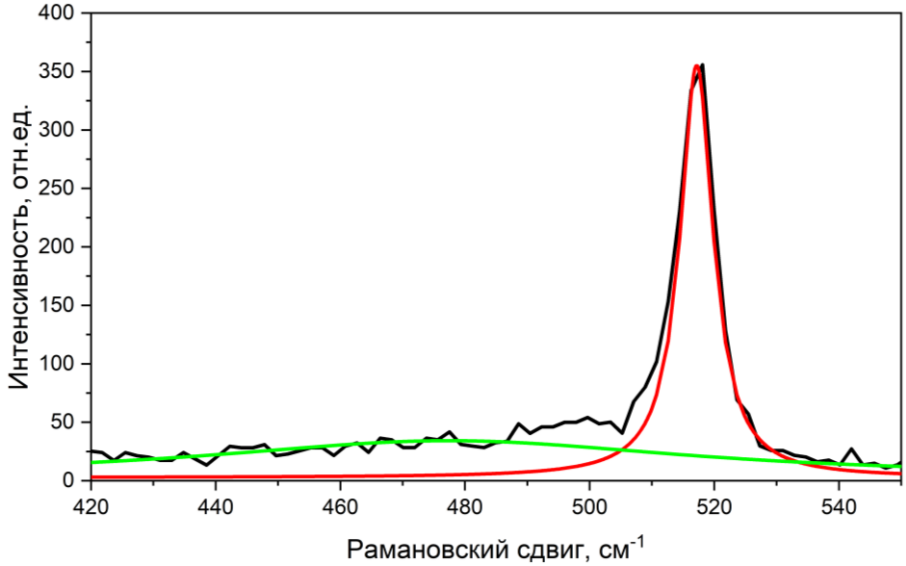


Рис. 2. Экспериментальный спектр (черная линия) комбинационного рассеяния в точке, соответствующей кристаллизованному участку, и его аппроксимация двумя распределениями Лоренца: зеленая линия – положение пика 477 см$^{-1}$; красная линия – пик на 517 см$^{-1}$

На АСМ-изображениях образцов были обнаружены чередующиеся участки, которые по изображениям фазового контраста можно определить как фазы кристаллизовавшегося кремния в окружении исходной аморфной матрицы. Необходимо отметить, что несмотря на неоднородный рельеф кристаллизованной полосы на АСМ-изображении, на рис. 1б отчетливо видна граница между аморфной и кристаллизованной областью, причем последняя является достаточно однородной. Средняя ширина кристаллизовавшихся областей составляет 7,56±0,5 мкм, что гораздо меньше диаметра лазерного пятна. Очевидно, это связано с неоднородностью распределения энергии внутри лазерного пучка что надо учитывать при формировании периодических кристаллизованных областей.

В заключении следует отметить, что фотоэлектрические и адсорбционные свойства поверхности полученных структур тесно коррелируют с профилями топологического и фазового контрастов, показанных на рис. 1, что позволяет использовать такие подложки в качестве твердотельных преобразователей для создания мультиферментных покрытий на их поверхности.

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

Библиографический список

1. *Garyfallou G.Z., de Smet L.C.P.M., Sudhölter E.J.R.* The effect of the type of doping on the electrical characteristics of electrolyte-oxide-silicon sensors: PH sensing and polyelectrolyte adsorption // Sensors and Actuators B: Chemical. 2012. Vol. 168. P. 207-213.
2. *Decher G.* Fuzzy Nanoassemblies: Toward Layered Polymeric Multicomposites // Science. 1997. Vol. 277. P. 1232-1237.
3. *Poghossian A., Yoshinobu T., Simonis A., Eckena H., Lüth H., Schöning M.J.* Penicillin detection by means of field-effect based sensors: EnFET, capacitive EIS sensor or LAPS? // Sensors and Actuators B: Chemical. 2001. V. 78. P. 237-242.
4. *Abouzar M.H., Poghossian A., Siqueira J.R., Jr., Oliveira O.N., Jr., Moritz W., Schöning M.J.* Capacitive electrolyte-insulator-semiconductor structures functionalized with a polyelectrolyte/enzyme multilayer: New strategy for enhanced field-effect biosensing // Phys. Status Solidi A. 2010. Vol. 207. P. 884–890.
5. *Стецюра С.В., Козловский А.В.* Влияние фотоэлектронных процессов в полупроводниковой подложке на адсорбцию поликатионных и полианионных молекул // Письма в «Журнал технической физики». 2017. Т. 43(6). С. 15-22.
6. *Стецюра С.В., Козловский А.В., Митин Д.М., Сердобинцев А.А.* Влияние слоя аморфного кремния на адсорбционные свойства полупроводниковой структуры в условиях фотостимуляции // Письма в «Журнал технической физики». 2019. Т. 45(2). С. 14-17.

ГЛАУКОНИТ КАК ЭНТЕРОСОРБЕНТ – ДЕТОКСИКАНТ ДЛЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

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: Современные выбросы и некомпенсированные загрязнения прошлых лет - угроза для здоровья человека. Глауконит адсорбирует и выводит из организма тяжёлые металлы, токсические метаболиты, патогенную микрофлору (Helicobacter pylori), и др. Способствует лечению ЖКТ, больных, страдающих неалкогольным стеатогепатитом, ИБС сердца и сахарным диабетом II типа. ООО «ЭкоСорбент» разработана технология получения глауконитовых энтеросорбентов в форме суспензий, гранул, таблеток, в т.ч. с иммобилизованными бактериями и лекарством.

Ключевые слова: активированный глауконит, энтеросорбент, тяжелые металлы, детоксикационная терапия.

С развитием технологий и производств растет количество антропогенных загрязнений окружающей среды. Усовершенствование исследовательской базы позволяет выявлять последствия и угрозы для человека от некомпенсированных загрязнений, произведенных промышленностью в прошлые годы.

Один из примеров долгоживущих некомпенсированных загрязнений окружающей среды отходами производств - мкр. Новотроицк г. Балея, Забайкалье. Проведенные исследования почв показали неблагоприятное экологическое состояние почвенно-растительного покрова: источниками загрязнения являлись хвосты отходов фабрики по извлечению монацитового концентрата, хвостохранилища золотоизвлекательных фабрик, ранее существовавший авторемонтный завод, закрытые уже не одно десятилетие. Повышенная концентрация тяжелых металлов (Pb, As, Sb, Ag, Th), свидетельствует о том, что окружающая среда испытывают высокую антропогенную нагрузку - на каждом из исследуемых участков, концентрация элементов Ti, Sr, Sn, La, Ce, Yb, превышает допустимый кларк [Rudnick,Gao, 2003], превышение кларка по следующим элементам: Sc, Ag, Co, Ga, Mo, Ni. *(ГН 2.1.7.12-1-2004. Перечень предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочно допустимых концентраций (ОДК) химических веществ в почве. 2004., ГОСТ 17.4.3.06-86. Охрана природы (ССОП). Почвы. Общие требования к классификации почв по влиянию на них химических загрязняющих веществ.* Стандарт полностью соответствует СТ СЭВ 5301-85*)*.

Зафиксировано превышение предельно допустимой концентрации (ПДК) мышьяка в 30–500 раз, концентрация свинца в пробах почвы колеблется в диапазоне от 53 до 170 мг/кг, что превышает ПДК (32 мг/кг)

на каждом из рассмотренных участков в 1,9–6,3 раза. Наблюдается превышение ПДК сурьмы (4,5 мг/кг) 4 в 51,8 раза (содержание – 230 мг/кг), на некоторых участках концентрация сурьмы составила 33 мг/кг – превышение ПДК в 7,3 раза [1].

Негативное влияние на здоровье человека пяти химических элементов (Pb, As, Sb, Ag, Th) широко известно. Свинец и мышьяк - элементы относятся к первому классу опасности и является одним из наиболее токсичных элементов в природе. (высоко-опасное вещество) и является высокотоксичным. Длительное воздействие мышьяка на организм человека способно приводить к развитию рака мочевого пузыря и легких. Известно наличие негативного влияния на умственное развитие, вызывающее снижение интеллекта и памяти [2]. Более того, мышьяк связан с неблагоприятными исходами беременности, повышает риск детской смертности. Высокие концентрации цинка в организме способствуют развитию патологий органов пищеварения и печени. Более того, цинк обладает канцерогенными свойствами. Так, повышенное содержание цинка в среде обитания (в частности, в почве) увеличивают частоту случаев онкологических заболеваний желудка и пищевода. И такая грустная статистика по всем перечисленным загрязнителям.

Проблема удаления загрязнителей в почве достаточно длительный и затратный процесс еще и восстановления биоценоза, растительного покрова. Защиту и очистку организма человека от вредного воздействия антропогенных факторов способны обеспечить энтеросорбенты связыванием в организме токсических веществ путем адсорбции, абсорбции, ионообмена и комплексообразования [3].

К основным механизмам действия энтеросорбентов относятся: поглощение токсических веществ, попадающих в желудочно–кишечный тракт (ЖКТ) извне и поглощение токсинов из крови; связывание токсических веществ, выделяющихся с пищеварительными соками; поглощение токсических метаболитов, образующихся в ЖКТ (индол, скатол и др.); фиксация и перенос физиологически активных веществ и лекарств, каталитическое действие и др.

Известны кремний содержащие сорбенты, относящиеся к числу наиболее эффективных энтеросорбентов - обладают избирательной сорбционной активностью по отношению к средне молекулярным токсическим метаболитами, болезнетворным микробам и вирусам. Такие сорбенты способны избирательно поглощать в первую очередь повреждающие слизистую оболочку ЖКТ различные токсические вещества, что нормализует процесс восстановления слизистой оболочки ЖКТ и сокращает сроки лечения гастроэнтерологических заболеваний.

Природный глауконит является кремнийсодержащим энтеросорбентом. Должная обработка природного глауконитового песка позволяет получить частицы необходимой формы и размера, с пористой структурой. Что позволяет связывать и выводить из организма токсические

вещества с молекулярной массой малых (<10нм) и средних (10–200 нм) размеров, которые непрочно связаны с белками крови или находятся в свободном состоянии (продукты распада белка, билирубин, холестерин, мочевина, креатинин) [3,4]. В публикациях представлены результаты исследований лечения глауконитом больных, страдающих неалкогольным стеатогепатитом, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа. Под наблюдением находились 40 больных с ИБС, СД II типа, гипертонической болезнью II ст, которые получали только стандартную антиангинальную и гипогликемическую терапию [4].

Условия проведения исследований:

- Средний возраст пациентов — 54,3 ± 5,7 года,
- Индекс массы тела (BMI) — 30,7 ± 7,3 кг/м^2.
- Гиполипидемические препараты не назначались.
- Экспериментальная группа - 25 пациентов (получали Глауконит по 5 г 2 раза в день в течение месяца).
- Контрольная группа - вошли 15 больных.

В таблице 1 наглядно представлены положительные результаты приема больными глауконита.

Таблица 1. Биохимические показатели больных, страдающих неалкогольным стеатогепатитом, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа

		После лечения 1 месяц	
Показатель	До лечения	Группа Глауконита (n = 25)	Контроль (n = 15)
Общий холестерин, ммоль/л	8,05 ± 1,15	6,45 ± 1,18*	7,98 ± 2,16
Триглицериды, ммоль/л	2,82 ± 0,18	1,95 ± 0,17*	2,561 ± 0,64
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,99 ± 1,14	3,54 ± 1,02*	4,87 ± 1,93
Липопротеины очень низкой плотности, ммоль/л	0,91 ± 0,08	0,71 ± 0,04*	0,98 ± 0,07
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,21 ± 0,06	1,89 ± 0,07*	1,18 ± 0,08

Другие исследования проводились по лечению глауконитом заболеваний ЖКТ, глауконит в эрадикации *Helicobacter pylori* [5]. Исследование проведено как открытое, сравнительное, контролируемое. Обследовано 60 больных (37 мужчин и 23 женщины) 18–60 лет с Hp-позитивными пептическими язвами желудка (n = 12) и 12-перстной кишки (n = 48). Болевой и диспепсический синдром наблюдался у всех больных с дуоденальными язвами и у 9 больных (75%) с язвами желудка. У 3 больных с язвами желудка наблюдались только незначительные

диспепсические явления. В исследование включались только Hp-позитивные больные.

В I группу (экспериментальную) вошли 30 больных (25 пациентов с язвами 12-перстной кишки и 5 пациентов с доброкачественными язвами желудка). Глауконит назначали по 1 чайной ложке (5 г) 3 раза в сутки за 1,5 часа до или через 1,5–2 часа после приема еды и лекарств. II группу (контрольную) составили 30 больных (23 больных с язвами 12-перстной кишки и 7 больных с язвами желудка). Распределение пациентов по группам осуществлялось путем случайной выборки.

Изменение концентрации общего альбумина крови и эффективного альбумина крови на фоне терапии Глауконитом: ОКА концентрация г/л: до лечения 43,4 и после лечения 45,2 для группы глауконита и 42,7 и 43,7 для контрольной группы соответственно. Для контрольной ЭКА концентрация, до лечения 28,1 и 33,2 г/л после. Для группы глауконита до 28,3 и 35,2 г/л после лечения. Т.е. имеет место достоверное повышение концентрации эффективного альбумина [4].

Таким образом показано, что глауконит способствует лечению Helicobacter pylori: глауконит сорбирует мочевину, Helicobacter pylori лишается защиты, поскольку выживает в кислой среде желудка благодаря способности расщеплять мочевину и создавать вокруг себя щелочной скафандр.

Глауконитовые материалы, получаемые по технологии ООО «ЭкоСорбент» неоднократно исследовались как сорбенты загрязнений и носители лекарств и бактерий, и результаты широко представлены в публикациях. Разработанная технология ООО «ЭкоСорбент» позволяет получать модифицированные глауконитовые энтеросорбенты в различной форме - от суспензий до гранул и таблеток, в том числе с иммобилизованными бактериями и лекарствами [6-7].

Препаратами глауконита производится адсорбция и выведение из организма тяжёлых металлов и прочих загрязнителей, удаление токсических метаболитов, патогенной микрофлоры и ее токсинов. Нейтрализуется вредное воздействие тяжелых металлов на организм, улучшается состояние слизистой оболочки кишечника, процессы пищеварения, функциональное состояние ЖКТ и иммунной системы, что способствует быстрому купированию и улучшает прогноз заболевания.

Даже при попадании в организм, вредные вещества изолируются глауконитом, оставаясь в пределах ЖКТ. Глауконит как энтеросорбент оказывает мощное воздействие на организм – улучшает функцию внутренних органов, устраняет нарушения липидного обмена, подавляет воспаления, является носителем лекарственных средств.

Для направленного использования глауконита в медицине требуются дополнительные исследования для конкретных случаев техногенных загрязнений в воздухе, почве, воде. Но глауконит - реальный энтеросорбент, который возможно использовать уже сейчас для

профилактики, защиты и восстановления здоровья человека на производстве, в районах с неблагополучной экологической обстановкой, особенно, где невозможно скорое удаление и нейтрализация опасных веществ.

Библиографический список

1. *Маркин Н.С., Корольков А.Т.* Геохимическая характеристика почв наиболее загрязненной части Балея (Забайкальский край) // Известия Иркутского государственного университета, серия «Науки о Земле». 2021. С.71–83.

2. *Xin Wang, Xiaoyan Huang, Lu Zhou, Juan Chen, Xuxiang Zhang, Ke Xu, Zhijun Huang, Meian He, Minxue Shen, Xiang chen, Beisha Tang, Lu Shen, Yafang Zhou.* Association of arsenic exposure and cognitive impairment: A population-based cross-sectional study in China // NeuroToxicology. 2021. V. 82. P. 100-107

3. *Балукова Е.В.* Детоксикационная терапия при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Медицинский Совет. 2018. №14. С.50-55.

4. *Долженко М.Н., Шипулин В.П., Соколова Л.К.* Роль энтеросорбции в гиполипидемической терапии больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующими ИБС и сахарным диабетом II типа // Мистецтво лікування. 2005. №9. С.65–66.

5. *Осадчая О.И., Боярская А.М.* Клиническая эффективность применения энтеросорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с НЯК // Ліки Украіни. 2009. №6. С.132.

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., Вениг С.Б., Сержантов В.Г., Захаревич. А.М.* Активированный глауконит для удаления радионуклидов при заражении людей и животных // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2022: Сборник статей Всероссийской школы-семинара. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2022. С.87-91.

3. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЕ ШУМА НА ДИНАМИКУ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАРШЕГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЛЯПУНОВА

П. В. Купцов[1], Ю.М. Ишбулатов[2], А.С. Караваев[2]
[1] Национальный исследовательский университет
Высшая школа экономики, г. Нижний Новгород
[2]Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: kupav@mail.ru

Аннотация: Для модели сердечно-сосудистой системы человека вычисляется старший показатель Ляпунова и его погрешность по методу доверительного интервала. Это используется для анализа влияния интенсивности и вида шума, присутствующего в модели, на характер её динамики.

Ключевые слова: показатель Ляпунова, доверительный интервал, белый шум, розовый шум, динамика под действием шума.

В работе [1] предложена модель сердечно-сосудистой системы, включающая в себя уравнения для фазы сердечного ритма $\phi(t)$, артериального давления $p(t)$, среднего давления $\bar{p}(t)$ и концентрации норадреналина $c(t)$. Полные уравнения приведены в работе [1], а здесь мы ограничимся описанием их структуры.

$$\begin{gathered}\dot{\phi}(t) = F_{\phi}\left(\phi(t), c(t), p(t-\theta_p), \dot{p}(t-\theta_p), B(t-\theta_p), \xi_1(t-\theta_p), \xi_2(t-\theta_p)\right),\\ \dot{p_d}(t) = F_{pd}\left(p_d(t), \bar{p}(t-\theta_e)\right),\\ \dot{\bar{p}}(t) = F_{\bar{p}}\left(\bar{p}(t), \bar{p}(t-\theta), B(t)\right),\\ \dot{c}(t) = F_c\left(c(t), p(t-\theta_c), \dot{p}(t-\theta_c), B(t-\theta_c), \xi_1(t-\theta_c)\right),\\ p_s(t) = F_{ps}\left(t-t_{i-1}, T_{i-1}, p_d(t_{i-1}), \bar{p}(t), c(t)\right).\end{gathered} \tag{1}$$

Уравнение для фазы $\phi(t)$ имеет форму «накопление и сброс». Фаза начинает нарастать от нуля в момент времени t_{i-1} и при достижении единицы сбрасывается в ноль. Этот момент фиксируется как новое значение t_i и вычисляется длительность очередного сердечного цикла $T_i = t_i - t_{i-1}$. Артериальное давление $p(t)$ на систолической фазе, $t_{i-1} \leqslant t < (t_{i-1} + T_s)$, вычисляется по явной формуле как $p(t) = p_s(t)$, а на диастолической $t_{i-1} + T_s \leqslant t < t_i$ — как решение решение дифференциального уравнения для $p_d(t)$. Функция $B(t)$ моделирует процесс дыхания и задаётся в форме синусоиды. Имеются два источника шума $\xi_1(t)$ и $\xi_2(t)$, причём первый задействован дважды — с

запаздыванием $t-\theta_p$ в уравнении для $\phi(t)$ и с запаздыванием $t-\theta_c$ в уравнении для $c(t)$. Шум $\xi_2(t)$ также присутствует в линии запаздывания на $t-\theta_p$.

В настоящей работе мы анализируем влияние интенсивности и природы шума на характер динамики этой модели используя в качестве индикатора статистические характеристики старшего показателя Ляпунова. В силу сложности системы (1), показатель Ляпунова вычисляется по методу конечных приращений, без использования матрицы Якоби [2]. В начальный момент времени траектория системы получает малое возмущение и две траектории, основная и возмущённая, отслеживаются одновременно. Через некоторое время, которое должно быть небольшим, чтобы возмущение оставалось малым, вычисляется расстояние между траекториями. Логарифм отношения этого расстояния к величине первоначального возмущения запоминается в переменной, а также запоминается интервал времени вычисления. Такая процедура повторяется по мере движения системы по основной траектории с накоплением вычисленных значений. После достаточно длительного времени счёта накопленные значения логарифмов делятся на накопленное время вычисления, что даёт старший показатель Ляпунова системы.

Принято считать, что полученный численно положительный старший показатель говорит о наличии в системе хаоса. Однако этого строго говоря недостаточно для уверенной идентификации хаотической динамики. Математическое определение показателя Ляпунова предполагает усреднение по бесконечно длинной траектории, а вычисление за конечное время содержит погрешность. Кроме того, наличие шума может привести к увеличению интенсивности флуктуаций показателей Ляпунова.

В такой ситуации имеет смысл применить подход, основанный на методе доверительных интервалов, хорошо известных в экспериментальной науке [3]. Экспериментальную величину измеряют N раз, что даёт, вообще говоря, отличающиеся значения x_i, $i=1,\dots,N$. Их среднее $\bar{x}=\sum x_i/N$ есть приближенное значение измеряемой величины. Затем вычисляют несмещённую дисперсию $s^2=\sum(x_i-\bar{x})^2/(N-1)$, задают доверительную вероятность P и находят погрешность по формуле $\Delta x = t\,s/\sqrt{N}$. Величина t в этой формуле называется коэффициентом Стьюдента, который для заданных P и N ищется в таблицах или вычисляется при помощи специализированных численных библиотек. Найденное Δx интерпретируется следующим образом: истинное значение измеряемой величины с вероятностью P принадлежит интервалу $\bar{x}\pm\Delta x$.

Чтобы получить доверительный интервал для показателя Ляпунова, мы предварительно вычисляем его несколько раз, а затем применяем процедуру, описанную выше. Полученная таким образом оценка погрешности $\Delta\lambda$ позволяет судить о наличии в системе хаоса: динамику

можно считать хаотической, если $\lambda - \Delta\lambda > 0$. Исследуя изменение доверительного интервала $[\lambda - \Delta\lambda, \lambda + \Delta\lambda]$ в зависимости от вида и интенсивности шума можно анализировать степень его влияния на динамику системы.

В работе [1] рассматриваются три набора числовых значений параметров, соответствующих трём случаям: HP — здоровый пациент (Healthy Patien), AH — артериальная гипертензия (Arterial Hypertension) и AB — вегетативная блокада (Autonomic Blockade). Для того чтобы проанализировать зависимость динамики системы (1) от уровня шума, мы будем домножать стандартные отклонения переменных $\xi_1(t)$ и $\xi_2(t)$, которые отвечают за шум, на коэффициент ν, изменяющийся в диапазоне от 2^{-4} до 2^{6}. Значение $\nu = 1$ соответствует уровню шума, используемому в работе [1]: для наборов параметров HP и AB стандартное отклонение для шума имеет порядок 10^{-1}, для AH — 10^{-2}.

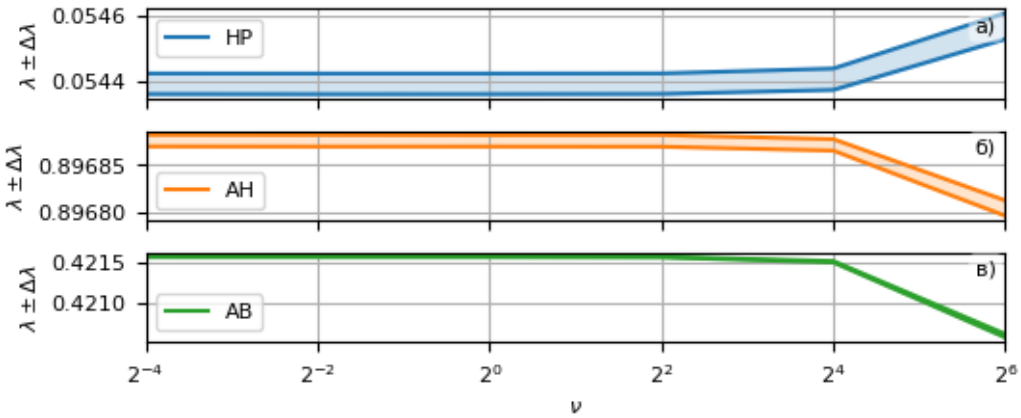


Рис. 1 Зависимость доверительного интервала старшего показателя Ляпунова $\lambda \pm \Delta\lambda$ от интенсивности шума ν для трёх наборов параметров системы (1): *а* — HP, *б* — AH, *в* — AB. Доверительная вероятностью $P = 0.999$.

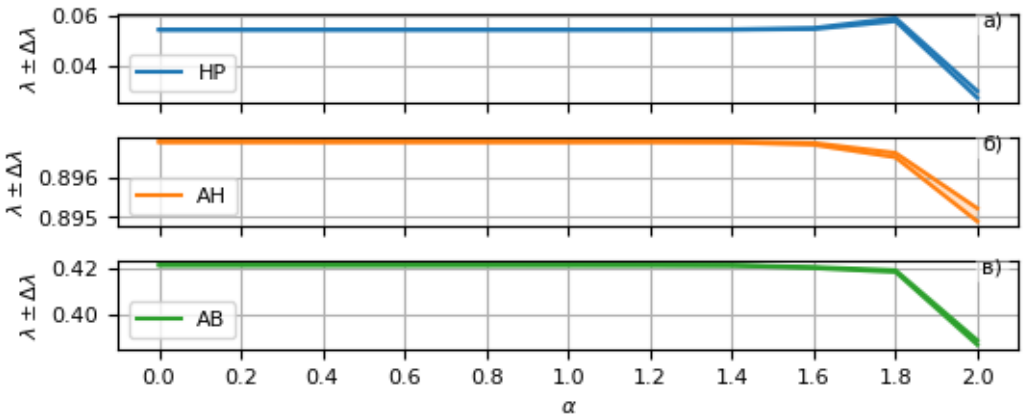


Рис. 2 Доверительный интервал старшего показателя Ляпунова в зависимости от вида шума. По горизонтали отложен параметр α, определяющий форму спектра шума $1/f^{\alpha}$.

Рассмотрим белый шум. На рис. 1 показано как зависит от уровня шума ν доверительный интервал для показателя Ляпунова с доверительной вероятностью $P = 0.999$. Отметим следующие особенности. Во-первых, все три ситуации отвечают хаотической динамике системы, так как нижняя граница доверительного интервала всегда остаются выше нуля. В частности, при $\nu = 1$ получены следующие значения: $\lambda_{HP} = 0.05439 \pm 3.15 \cdot 10^{-5}$, $\lambda_{AH} = 0.896876 \pm 6.09 \cdot 10^{-6}$, $\lambda_{AB} = 0.421568 \pm 4.26 \cdot 10^{-6}$. Во-вторых, мы видим, что вплоть до очень значительных уровней шума, порядка $\nu = 2^6$, система практически нечувствительна к изменению его интенсивности — среднее значение показателя и погрешность остаются постоянными. И, наконец, в-третьих, система по-разному реагирует на сильный шум. Для набора параметров HP при очень сильном шуме показатель Ляпунова растёт, а в двух остальных случаях падает.

Рассмотрим теперь цветной шум, спектр которого имеет форму $1/f^{\alpha}$. Зафиксируем интенсивность шума $\nu = 1$ и будем менять α. Значение $\alpha = 0$ соответствует белому шуму, шум с показателем $\alpha = 1$ называется розовым и при $\alpha = 2$ имеем красный или броуновский шум. В работе [1] использовался розовый шум. Как видно из рис. 2, модель не чувствительна к типу шума пока $\alpha < 2$. Значение показателя начинает заметно меняться при приближении к красному шуму при $\alpha = 2$.

Таким образом, из этих наблюдений можно сделать вывод, что при используемых в работе [1] уровнях шума и его типе, шум не оказывает подавляющего эффекта на динамику. Модель остаётся динамической системой, и её наблюдаемое поведение обусловлено в первую очередь её внутренней структурой.

Работа подготовлена в результате проведения исследования в рамках проекта «Зеркальные лаборатории» НИУ ВШЭ.

Библиографический список

1. *Karavaev A.S. et al.* Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // Journal of the American Society of Hypertension. 2016. V. 10. P. 235-243.
2. *Pikovsky A., Politi A.* Lyapunov exponents – Cambridge Univ. Press, 2016. 285 P.
3. Румшиский Л. З. Математическая обработка результатов эксперимента — М.: Наука, 1971. 192 с.

ДИЗАЙН ИМПРИНТИРОВАННЫХ БЕЛКОВ НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

П.М. Ильичева, К.Ю. Пресняков, П.С. Пиденко, Н.А. Бурмистрова
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: sobpolina@yandex.ru

Аннотация: В работе показана возможность использования молекулярного моделирования для оптимизации процесса синтеза импринтированных белков. Показана возможность применения импринтированных белков для создания специфичных сорбентов на основе частиц SiO_2.

Ключевые слова: 3D-структура белков, молекулярный докинг, молекулярная динамика, лиганд-белковые комплексы, импринтинг белков.

Введение. Специфическое молекулярное распознавание является фундаментальной особенностью природных систем, лежащей в основе большинства биологических процессов. Изучение и имитация биологических процессов лежат в основе множества научных достижений, в частности молекулярного импринтинга, позволяющего создавать супрамолекулярные системы, содержащие области специфического распознавания — сайты связывания, образующиеся при импринтинге. Сайты связывания комплиментарны молекулам шаблона по форме, размеру и функциональным группам. Такие системы уже используются в качестве надежных и эффективных синтетических молекулярных рецепторов в различных типах иммуноанализа [1]. Методика молекулярного импринтинга также применима для создания специфических сайтов в белковых молекулах, с использованием белков в качестве замены полимерной матрицы синтетического происхождения, что значительно повышает биосовместимость таких систем. Процедура импринтинга белковых молекул состоит из нескольких основных этапов [2]: (1) частичное разворачивание белка при низком значении pH, (2) образование комплекса белок–молекула шаблон, (3) закрепление образовавшейся конформации сшивающим мономером, (4) удаление молекул шаблона из полученных сайтов связывания.

Одним из лимитирующих факторов, влияющим на сорбционные характеристики импринтированных белков (ИБ) является установление соотношения белок–молекула шаблон на втором этапе импринтинга. На данный момент для этого необходимо проведение экспериментальных исследований, что увеличивает время и стоимость получаемого рецептора. Перспективным представляется применение методов компьютерной химии для теоретического изучения процесса импринтинга. На сегодняшний день компьютерное моделирование является мощным инструментом изучения механизмов процесса импринтинга, предоставляющим огромные возможности для рационального конструирования ИБ. Основная часть современных исследований использует ИБ только в качестве рецепторных

элементов для проведения конкурентного анализа целевых соединений с использованием в качестве подложки 96-луночного микротитровального планшета (микропланшет). Поскольку ИБ полностью отвечают задачам «зелёной химии», большой интерес представляет создание сорбентов на их основе. Одними из перспективных носителей для решения этой задачи являются коммерчески доступные мезопористые частицы Aerosil 300 (SiO_2), являющиеся инертным, дешёвым и обладающим большой удельной площадью поверхности носителем.

Наша работа направлена на объяснение механизма импринтинга белка и изучения возможности использования ИБ в качестве рецепторов. Нами проведено молекулярно-динамическое моделирование бычьего сывороточного альбумина (БСА) (чтобы смоделировать первый этап процесса импринтинга), чтобы понять, как меняется его конформация при низком значении pH непосредственно перед добавлением молекул-шаблонов. Мы провели слепой докинг в присутствии нескольких лигандов, чтобы идентифицировать и охарактеризовать потенциальные сайты связывания. Для детального изучения механизма связывания мы рассмотрели взаимодействие лигандов с полученной структурой БСА методом молекулярной динамики. Кроме того, изучена эффективность иммобилизации ИБ на поверхности микропланшета (Nunc MaxiSorp), а также на поверхности SiO_2 без модификации и с модификацией 3-аминотриметоксисиланом (АПТЕС).

Материалы и методы исследования. Кристаллографическая структура БСА загружена из базы данных Protein Data Bank. Полноатомное моделирование методом молекулярной динамики выполнено с использованием пакета GROMACS v.4.5.49 с поддержкой MPI в вычислительном кластере УЦИТ СГУ. Параметры белка были получены с использованием силового поля OPLS-AA. Систему сольватировали водой с простым точечным зарядом (модель SPC). Протокол подготовки системы моделирования включал предварительную минимизацию и балансировку компонентов системы. Период моделирования регистрируемой динамики составлял 30 нс.

Расчеты методом слепого докинга проводили с использованием программного пакета AutoDock 4.2.12. Молекулярную динамику лиганд-белковых комплексов проводили с использованием программного пакета Schrodinger Suite (Release 2018-4). Все лиганды перед моделированием были расположены в сайтах связывания, полученных методом слепого докинга.

Определение концентрации иммобилизованного ИБ на поверхности микропланшета проводили с использованием колориметрической реакции по методу Бредфорда. Реактив Бредфорда приготовлен по стандартному протоколу [3]. Методика адаптирована для проведения реакции в микропланшете: сравнивали полученные значения оптической плотности (λ = 595 нм) для растворов ИБ до и после иммобилизации на носителях.

Для оценки степени сорбции ИБ на поверхности SiO_2 и SiO_2@АПТЕС использовали молекулярную абсорбционную спектроскопию: регистрировали значения оптической плотности при 280 нм.

Результаты исследования. Структура БСА при pH 3 имеет высокий положительный заряд. Конформационная перестройка, индуцированная электростатическими взаимодействиями, может приводить к появлению дополнительных областей связывания лигандов. Другими словами, использование кислой среды может увеличить сорбционную способность БСА и, скорее всего, увеличить сродство молекул матрицы к белку.

Выбор оптимальной концентрации матрицы является одним из наиболее важных моментов процедуры импринтинга и осуществляется для достижения максимально возможного специфического связывания. Мы провели моделирование динамики БСА в присутствии нескольких молекул-шаблонов. Молекулярное моделирование показало, что существует как минимум 5 потенциальных мест связывания молекул зеараленона на БСА (рис. 1а).

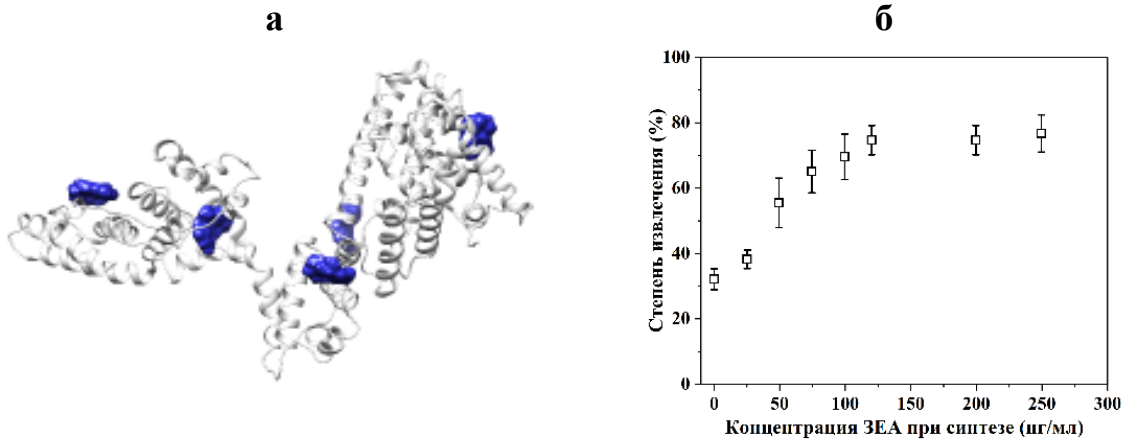


Рис. 1. (**а**) Сайты связывания зеараленона на поверхности БСА при pH 3; (**б**) степень извлечения зеараленона ИБ, полученным в присутствии молекул шаблона с различной концентрацией [4].

Согласно литературным данным [4], оптимальным соотношением белок: молекула-шаблон является 1:24, однако, стоит обратить внимание, что повышение сорбционных характеристик наблюдается при соотношении 1:8, что согласуется с данными, полученными с помощью компьютерного моделирования. Вероятнее всего, достижение оптимальных сорбционных характеристик при соотношении 1:24 вызвано увеличением вероятности взаимодействия белок–зеараленон и, как следствие, увеличением количества ИБ, характеризующегося максимальным количеством сайтов связывания.

Для определения концентрации ИБ, иммобилизированного на поверхности микропланшета, проводили построение градуировочной зависимости интенсивности поглощения от концентрации ИБ, внесённого к реактиву Бредфорда.

Определение концентрации ИБ, иммобилизированного на поверхности микропланшета, проводили методом градуировочного графика (рис. 2а). Для этого готовили исходный модельный раствор ИБ (2,5 мг/мл), валидацию концентраций проводили спектрофотометрически, после чего готовили рабочие растворы (15 мкг–1,0 мг/мл) и регистрировали колориметрический сигнал при $\lambda_{макс}$ = 595 нм после добавления реактива Бредфорда. Полученная градуировочная зависимость (рис. 2а) характеризуется линейным диапазоном 62,5–750 мкг/мл. Полученная градуировочная зависимость использована для определения концентрации ИБ, иммобилизованного на поверхности микропланшета. Установлено, что максимальная концентрация сорбированного ИБ составила 10,8±0,02 мкг/мл. Данная концентрация получена при иммобилизации раствора ИБ (1 мг/мл).

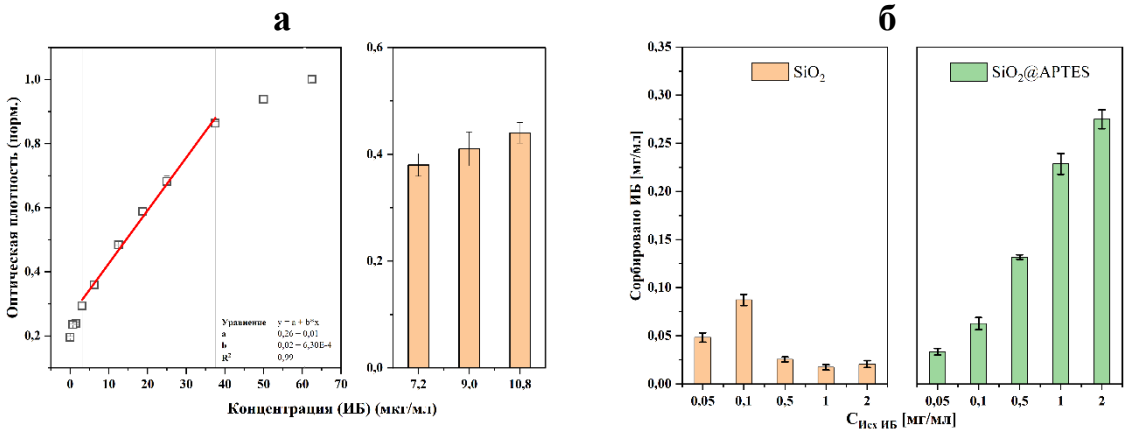


Рис. 2. (**а**) Градуировочная зависимость определения концентрации ИБ по методу Бредфорда, результаты определения концентрации ИБ, иммобилизированного на поверхности микропланшета; (**б**) Эффективность сорбции ИБ с различной концентрацией (0,05–2 мг/мл) на поверхности SiO_2, SiO_2@АПТЕС

На основе полученных значений сорбции ИБ на поверхности SiO_2 (рис. 2б), установлено, что наибольшая концентрация сорбированного ИБ, достигнута при иммобилизации ИБ (2 мг/мл) на поверхности SiO_2@АПТЕС. В то же время, по сравнению с количеством ИБ, иммобилизированном на поверхности микропланшета, носитель на основе немодифицированного SiO_2 позволяет иммобилизировать в 10 раз больше ИБ (0,10±0,01 мг/мл), а SiO_2, модифицированный АПТЕС — в 25 раз больше (0,27±0,01 мг/мл). Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения ИБ для придания специфических сорбционных свойств коммерчески доступным частицам SiO_2.

Выводы. Представленная работа позволяет утверждать, что использование молекулярного моделирования является перспективным для рационального проектирования ИБ. Изменение структуры БСА (с точки зрения структурной химии), как и любого другого белка, может влиять на общую сорбционную способность и эффективность ИБ.

Продемонстрирована возможность создания специфичных сорбентов на основе частиц SiO_2, модифицированных ИБ. Наибольшая степень иммобилизации ИБ получена на поверхности частиц SiO_2@АПТЕС (0,27±0,01 мг/мл).

Библиографический список

1. *Bedwell T.S., Whitcombe M.J.,* Analytical applications of MIPs in diagnostic assays: future perspectives // Anal. Bioanal. Chem. 2016. V.403. P.1735–1751.

2. *Liu J., Zhang K., Ren X., Luo G., Shen J.,* Bioimprinted protein exhibits glutathione peroxidase activity // Anal. Chim. Acta. 2004. V.504. P.185–189.

3. *Ernst O., Zor T.,* Linearization of the Bradford Protein Assay // J. Vis. Exp. 2010. V.38. P. 1918.

4. Pidenko P., Zhang H., Lenain P., Goryacheva I., De Saeger S., Beloglazova N.,

Imprinted proteins as a receptor for detection of zearalenone // Anal. Chim. Acta. 2018.

РАЗРАБОТКА КОРРЕКТИРУЮЩЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ДЛЯ РАСЧЕТА МОДУЛЯ ЮНГА ГУБЧАТОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОДНООСНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА СЖАТИЕ

А.О. Гуляева, А.В. Доль, Д.В. Иванов, А.М. Мулдашева, Д.А. Токарев, Л.В. Бессонов, С.И. Киреев, Л.Ю. Коссович
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: ivanovdv.84@ya.ru

Аннотация: Пациент-ориентированное биомеханическое моделирование требует знания прочностных свойств тканей конкретного пациента. Для этого различные научные группы строят регрессионные зависимости, связывающие модуль Юнга ткани и ее единицы Хаунсфилда, измеренные по компьютерной томограмме. Модули Юнга при этом определяют по результатам натурных экспериментов по сжатию/растяжению, требования к подготовке образцов, для которых описаны в ГОСТ и в инструкциях к испытательным установкам. В то же время, объемы доступных для таких экспериментов тканей не всегда позволяют получать образцы нужной высоты (длины). Поэтому возникает необходимость в построении корректирующих зависимостей, с использованием которых можно будет проводить эксперименты с «короткими» образцами и получать достоверные значения модуля Юнга. В данной работе сделана попытка построить такие зависимости для образцов губчатой кости крупного рогатого скота. Показано, что измеряемый модуль упругости сильно зависит от длины образца, в связи с тем, что при одноосном сжатии «коротких» образцов последние испытывают сложное напряженное состояние и формулы для упрощенного расчета модуля Юнга по стержневой теории дают ошибочные результаты.

Ключевые слова: модуль Юнга, натурный эксперимент, губчатая кость, одноосное сжатие, численное моделирование.

При пациент-ориентированном биомеханическом моделировании необходимо задавать индивидуальные механические свойства исследуемых тканей. С использованием современного диагностического оборудования, такого как компьютерные томографы, становится возможным определение прочностных свойств костной ткани [1] неинвазивным способом посредством пересчета единиц Хаунсфилда в модуль Юнга костной ткани. Однако это требует проведения предварительных натурных испытаний по сжатию костной ткани, которые, в свою очередь, должны проводиться в соответствии с ГОСТ [2, 3] или другими стандартами. Для биологических тканей таких стандартов не существует, однако известно, что для расчета модуля Юнга по стержневой теории из одноосных испытаний на сжатие образцы должны иметь высоту, превышающую размеры поперечного сечения в 5 (для сталей) и более раз (для пластика). В то же время, из объема биологического материала, доступного для экспериментов, не всегда можно изготовить образцы требуемой высоты. В таком случае, при одноосном сжатии «коротких» образцов последние будут находиться не в одноосном напряженном состоянии, и стержневая теория не может быть применена для

определения модуля Юнга. Таким образом, цель работы состояла в получении корректирующих зависимостей, позволяющих использовать в экспериментах по определению модуля Юнга губчатой кости короткие образцы. Здесь и далее под короткими образцами понимаются образцы с относительной высотой (отношение высоты образца к наибольшему линейному размеру поперечного сечения) менее 5 единиц.

В данной работе проведена серия натурных экспериментов по одноосному сжатию образцов губчатой кости крупного рогатого скота (рисунок 1). Образцы изготавливались разной длины так, чтобы отношение их высоты к линейному размеру поперечного сечения варьировалось от 1 до 7.

Рис. 1. Образцы губчатой кости перед экспериментами

Эксперименты проводились в день изъятия материала, подготовка образцов проводилась с помощью ручной ножовки по металлу [1]. Скорость нагружения в рамках одноосного сжатия составила 2 мм в минуту.

В результате были получены зависимости, показанные на рисунках 2 и 3. Рисунок 2 представляет зависимость для 11 образцов, изготовленных из ткани одного животного. На рисунке 3 представлена зависимость для 67 образцов, изготовленных из тканей 10 животных. Отметим, что вид зависимости на обоих рисунках остается единым, а график выходит на «горизонталь» при относительной длине образца, превышающей 5 единиц, что соответствует требованиям ГОСТ [2].

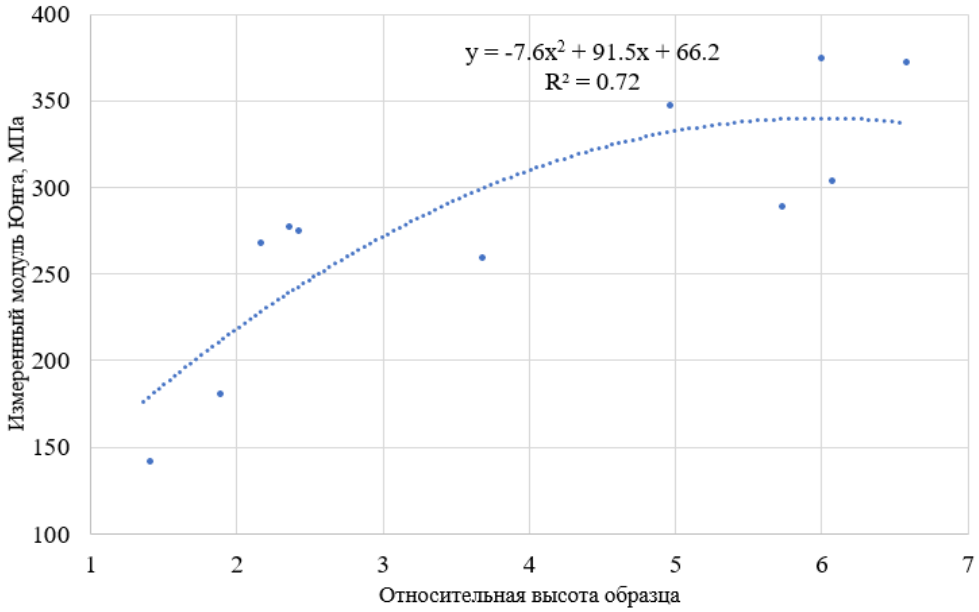


Рис. 2. Корректирующая зависимость для экспериментов с 11 образцами

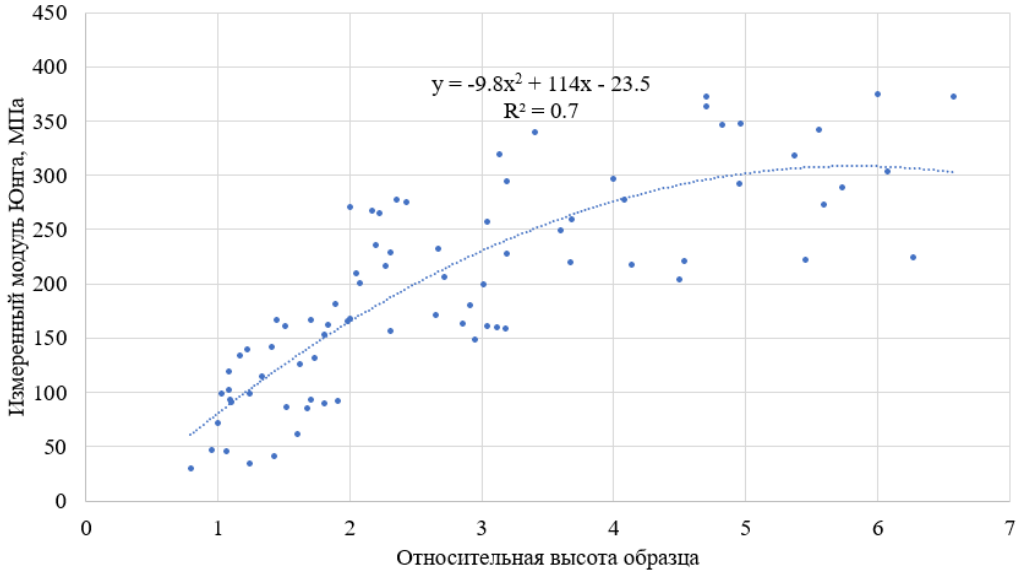


Рис. 3. Корректирующая зависимость для экспериментов с 67 образцами

Предложенная методика позволяет корректировать измеренный модуль Юнга губчатой костной ткани при выполнении экспериментов на сжатие с короткими образцами. Методика может быть применена для пересчета модуля Юнга губчатой кости человека после проведения соответствующих экспериментов и разработки новой корректирующей зависимости.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № FSRR-2023-0009).

Библиографический список

1. *Коссович Л. Ю., Титова Ю. И., Ульянов В. Ю., Харламов А. В.* Построение зависимости между значением модуля Юнга и числами Хаунсфилда губчатой кости

головок бедра // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия : Математика. Механика. Информатика. 2021. Т. 21, вып. 2. С. 182-193.

2. ГОСТ 25.503-97. Расчеты и испытания на прочность. Методы механических испытаний металлов. Метод испытания на сжатие. Введен 21 ноября 1997 г. – Минск: Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации 1997. – 27 с.

3. ГОСТ 4651-2014. Пластмассы. Метод испытания на сжатие. – Введен 27 февраля 2014 г. – М.: Стандартинформ 2014. – 19 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИНОМОВ ЦЕРНИКЕ ПРИ ПОСТРОЕНИИ ГЕОМЕТРИЧЕСКИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ РОГОВИЦЫ С КЕРАТОКОНУСОМ

В. Х. Лэ[1], *И. Н. Захаров*[1], *Е. Г. Солодкова*[2]
[1]Волгоградский государственный технический университет
[2]Волгоградский филиал «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова»
E-mail: Hoangle.vol@gmail.com

Аннотация: В работе рассматриваются особенности применения полиномов Цернике для построения трехмерных моделей роговицы, персонализированных по основным геометрическим и биомеханическим параметрам, устанавливаемым в ходе приборного клинического обследования пациента. Такие модели используются для уточненной расчетной диагностики размеров, формы, положения зоны кератоконуса и степени снижения жесткости ткани в данной области на основе сопоставления расчетных и экспериментальных профилей роговицы при внешних воздействиях.

Ключевые слова: моделирование роговицы, кератоконус, полиномы Цернике, диагностика.

Карты кривизны передней поверхности роговицы является одним из важнейших показателей диагностики различных заболеваний роговицы и аномалий рефракции. В современных диагностических приборах (кератотопографах) сканирование координат высоты роговицы сопровождается их аппроксимацией с использованием полиномов Цернике для анализа характерных аберраций роговицы, сглаживания картин кривизны, фильтрации «шумов», затрудняющих диагностику. Целью работы является обоснование использования полиномов Цернике при анализе расчетных результатов, полученных на базе трехмерной конечно-элементной модели роговицы с кератоконусом, обеспечивающих соответствие приборных и численных данных.

Полиномы Цернике представляют собой последовательность многочленов, непрерывных и ортогональных на единичной окружности. По сути, полиномы Цернике могут соответствовать любой поверхности, определенной в круговой области. Полиномы Цернике делятся на четные и нечетные. Четные полиномы представляются функцией вида:

$$Z_n^m(\rho,\varphi) = R_n^m(\rho)\cos(m\varphi), \tag{1}$$

нечетные имеют вид:

$$Z_n^m(\rho,\varphi) = R_n^m(\rho)\sin(m\varphi), \tag{2}$$

при этом $|Z_n^m(\rho,\varphi)| \leq 1$, m и n — целые неотрицательные числа с $n \geq m \geq 0$ ($m = 0$ для сферических полиномов Цернике), φ — азимутальный угол, ρ — относительное радиальное расстояние, $0 \leq \rho \leq 1$,

$$\rho = \frac{\rho_g}{\rho_{\max}}, \tag{3}$$

ρ_{max} — максимальный радиус для расчета, ρ_g — геометрический радиус в данной точке поверхности,

$$\rho_g = \sqrt{X_g^{\ 2} + Y_g^{\ 2}}, \tag{4}$$

R_n^m — радиальные полиномы, определенные как

$$R_n^m(\rho) = \sum_{k=0}^{\frac{n-m}{2}} \frac{(-1)^k (n-k)!}{k!(\frac{n+m}{2}-k)!(\frac{n-m}{2}-k)!} \rho^{n-2k}, \tag{5}$$

для четного числа (n – m), а для нечетного числа (n – m) он равен 0, при этом $R_n^m\ (1) = 1$.

При построении карт кривизны роговицы с использованием полинома Цернике устанавливаются значения отклонения по высоте между стандартной сферой («Best-fit sphere») и поверхностью роговицы (передней или задней) по следующему уравнению:

$$Z_{sphere} = \frac{\rho_g^{\ 2}}{R_s(1+\sqrt{1-(\frac{\rho_g}{R_s})^2})}, \tag{6}$$

где: R_s — радиус «стандартной» сферы, полученный по данным кератотопографии.

В таком случае форма передней и задней поверхностей роговицы задается многочленом из полиномов Цернике:

$$z(\rho,\varphi) = Z_{sphere} + \sum_1^N A_i Z_i(\rho,\varphi), \tag{7}$$

где: N — количество функции полиномов Цернике различных степеней, Z_i — функции полиномов Цернике, A — коэффициенты полиномов Цернике определяемые интегралами вида:

$$A_i = \int_0^1 \int_0^{2\pi} (Z_g - Z_{sphere}) \frac{R_i}{S} d\rho d\varphi, \tag{8}$$

Z_g — координаты высоты поверхности роговицы, полученные при сканировании на кератотопографе, R_i — радиальные полиномы, S — площадь поверхности роговицы в зоне радиусом R_{max} = 5.5мм.

Тангенциальная кривизна поверхности роговицы определяется по формуле:

$$K_t = 0.3375 \frac{d^2 z(\rho,\varphi) / d\rho_g^{\ 2}}{(1+(dz(\rho,\varphi)/d\rho_g)^2)^{\frac{3}{2}}}, \tag{9}$$

Расчетные профили роговицы, построенные по результатам моделирования действия внутриглазного давления, аппроксимировались полиномами Цернике различных степеней: 6-й степени, 8-й степени, 10-й степени и 14-й степени. В таблице 1 приводится сопоставление экспериментальных и расчетных данных о максимальной кривизне исследуемой поверхности роговицы с оценкой степени их отклонения, а также соответствующее каждому расчетному случаю количество функций

в полиноме Цернике. Для роговиц с кератоконусом различных стадий наилучшее соответствие расчетных карт кривизны достигается при использовании полиномов 8-й и 10-й степени (рис. 1). Сравнительный анализ, проведенный на примере 50 пациентов с кератоконусом, в том числе 15 пациентов после лечения кросслинкингом, показал удовлетворительное качественное и количественное согласование расчетных и экспериментальных карт кривизны (максимальное отклонение значений геометрических параметров не превышало 5%).

Таблица 1. Сопоставление экспериментальных и расчетных данных о максимальной кривизне поверхности роговицы, степени их отклонения и количество функций в полиноме Цернике различных степеней

Метод	Прибор Pentacam	без Цернике	6-ой степень	8-ой степень	10-ой степень	14-ой степень
Каличество функции	-	-	27	47	65	119
Макс. кривизна	60.8	81.3	59.1	60.7	60.6	61.9
Δ%	-	33.72	2.80	0.16	0.32	1.81

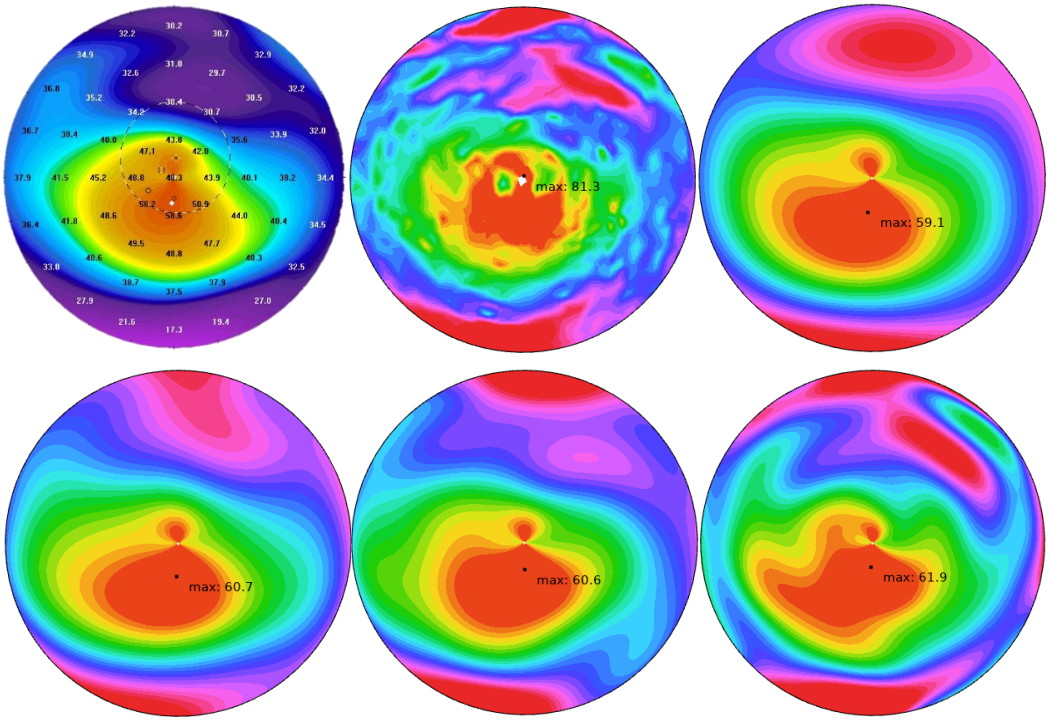


Рис. 1. Карты тангенциальной кривизны передней поверхности роговицы: а) по данным кератотопографии; б) по результатам моделирования без использования полинома Цернике; в) с использованием полиномов Цернике 6-й степени; г) 8-й степени; д) 10-й степени; е) 14-й степени

Применение полиномов Цернике при представлении результатов математического моделирования роговицы позволило добиться

согласования приборных и расчетных карт кривизны поверхностей роговицы с точностью, достаточной для практических применений разрабатываемых моделей. При этом установлены значения максимального радиуса R_{max}, (в диапазоне 5,3–5,5 мм) и степени полинома Цернике (8-я и 10-я степень) обеспечивающих наилучшее соответствие указанных результатов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-21-20085).

Библиографический список

1. *Guang-ming D., Charles E. C., Li C., Huawei Z., Dimitri C.,* Wavefront propagation from one plane together with the use of Zernike polynomials and Taylor monomials // Applied optics. 2009. Vol.48. No. 3. P.447-488.
2. *Vasudevan L., Andre F.,* Zernike polynomials: A guide // Journal of Modern Optics. 2011. Vol.58, No. 7. P.545–561.
3. *Qican Z., Zhiyun W.,* A carrier removal method in Fourier transform profilometry with Zernike polynomials // Optics and Lasers in Engineering. 2013. Vol.51. P.253–260.
4. *Shiyu Z., Kai L., Hongsong L., Lu L.,* A single-pixel high-precision imaging technique based on a discrete Zernike transform for high-efficiency image reconstructions // Electronics. 2023. 12. 530.
5. *Mohamed B., Jessica M., Bernardo T. L., Richard W., FangJun B., XiaoBo Z., Alejandra C., Ahmed A.,* Limitations of reconstructing pentacam rabbit corneal tomography by Zernike polynomials // Bioengineering. 2023. 10. 39.

ВЛИЯНИЕ МАЛЕИМИДА НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИПТОФАНА С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ АМИНОКИСЛОТАМИ

Е.В. Назарьев, И.Л. Пластун, А.А. Захаров
Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.,
E-mail: agexxxecute@gmail.com

Аннотация: Используя методы теории функционала плотности, было проведено исследование взаимодействия триптофана с другими азотсодержащими аминокислотами и влияния на него малеимида. На основе рассчитанных структур, ИК спектров и параметров водоролдных связей были сделаны выводы об усилении комплексообразования при добавлении малеимида

Ключевые слова: молекулярное моделирование, ИК спектр, малеимид, аминокислоты, теория функционала плотности, водородные связи

Аминокислоты являются структурной единицей белков. Аминокислоты содержат аминогруппу ($-NH_2$), карбоксильную группу (-COOH), атом водорода и боковую цепь, связанную с α-углеродным атомом. Пролин является иминокислотой (содержит иминогруппу -NH-), остальные 19 являются а-аминокислотами. Для исследования были выбраны азотсодержащие аминокислоты: триптофан, гистидин, аргинин и лизин как наиболее активные.

Триптофан является одной из незаменимых для человеческого организма аминокислот. Он входит в состав белков РНК, а также является предшественником серотонина, мелатонина и гормона роста. Дефицит триптофана ведет к снижению серотонина, что имеет ряд негативных последствий: депрессия, состояние тревоги, повышенная раздражительность, бессонница [1].

Взаимодействие аминокислот как структурных единиц белков играет важную роль в том числе в таргетной терапии на основе белковых капсул доставки. Для анализа эффективности доставки можно рассмотреть взаимодействие пар аминокислот, одна из которых принадлежит капсуле, а другая – веществу-мишени. Чтобы усилить данное взаимодействие, белковую капсулу доставки можно обогатить малеимидом.

Малеимид (имид малеиновой кислоты) является важным «строительным блоком» в органическом синтезе. Благодаря возможности протекания реакции тиол-малеимид при физиологических условиях, капуслы, модифицированные функциональными группами малеимида, показывают высокую способность к адгезии к слизистым тканям. При соединении аминокислот, предварительно обогатив одну из них малеимидом, можно добиться более сильного взаимодействия [2,3].

Ранее нами было исследовано влияние малеимида на взаимодействие полиэлектролитной капсулы адресной доставки на основе полиаргинина и декстран сульфата [4].

Целью данной работы является исследование взаимодействия триптофана как одной из самых активных азотосодержащих аминокислот

из состава белковых капсул достаки с другими азотосодержащими аминокислотами, а также влияние на их комплексообразование малеимида. Моделирование межмолекулярного взаимодействия проводилось методами теории функционала плотности с функционалом B3LYP и базисом 6-31G(d) при помощи программного комплекса Gaussian, предварительная оптимизация молекул проводилась в программных комплексах Avogadro и GaussView.

На рисунке 1 изображена рассчитанная структура молекулы малеимида, а также экспериментальный ИК спектр (обозначен римской цифрой I) и рассчитанный ИК спектр (обозначен римской цифрой II).

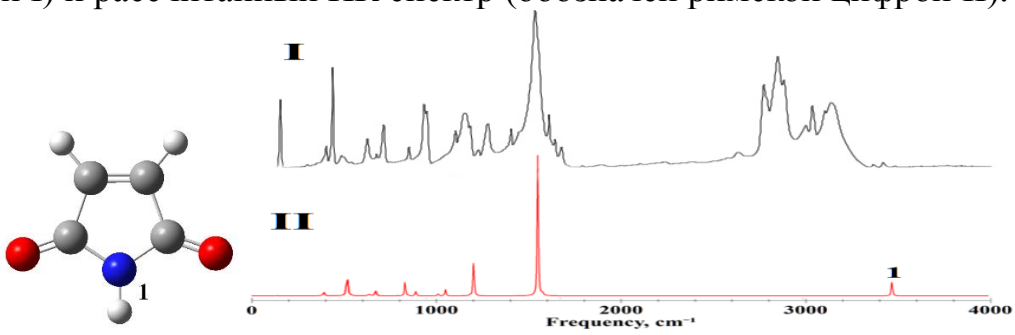


Рис. 1. Структура и ИК спектр молекулы малеимида. I – экспериментальный ИК спектр, II – рассчитанный ИК спектр.

Рассмотрим комплексы, полученные в результате присоединения к обогащенному малеимидом триптофану гистидина, аргинина, лизина и еще одной молекулы триптофана. На рисунках 2-5 приведены структуры комплексов, а также ИК спектры. Красным цветом изображен спектр тройного комплекса, а синим – комплекса только из двух аминокислот, без малеимида. Результаты приведены в таблице 1.

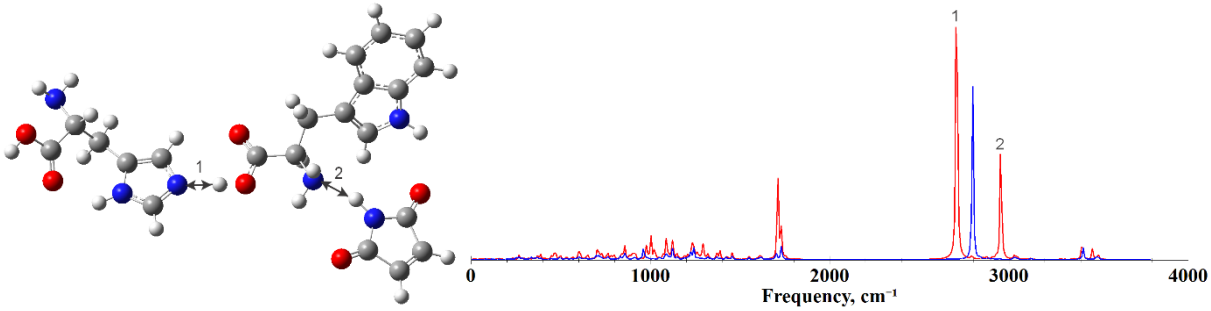


Рис. 2. Рассчитанные структура и ИК спектр (красный) соединения малеимид-триптофан-гистидин и ИК спектр (синий) соединения триптофан-гистидин.

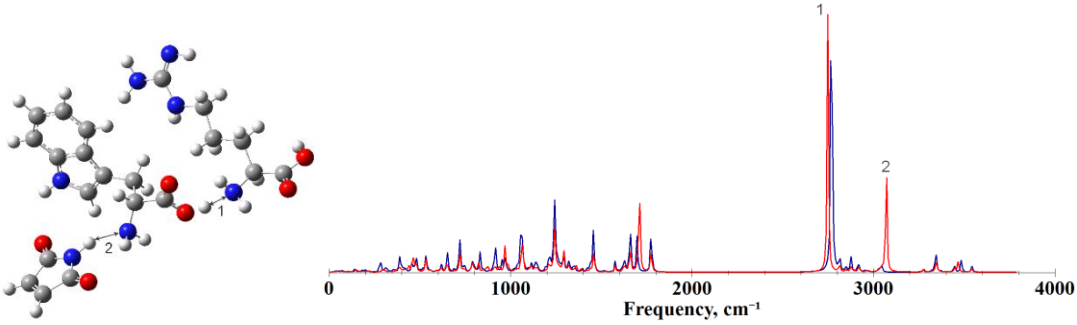


Рис. 3. Рассчитанные структура и ИК спектр (красный) соединения малеимид-триптофан-аргинин и ИК спектр (синий) соединения триптофан-аргинин.

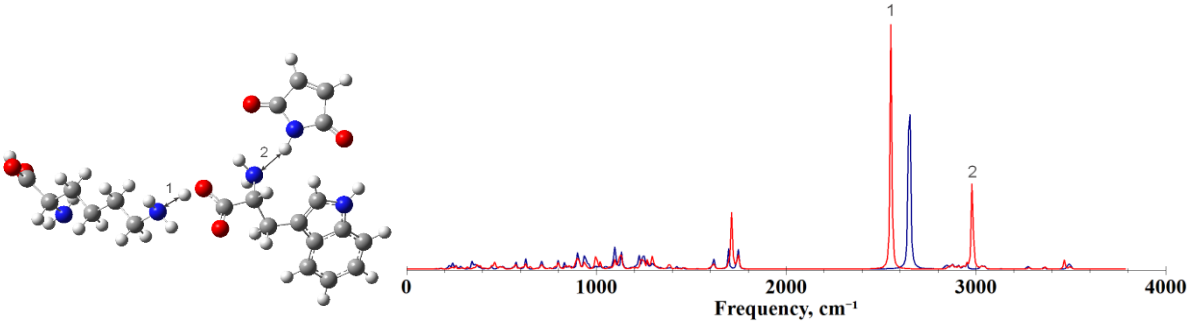


Рис. 4. Рассчитанные структура и ИК спектр (красный) соединения малеимид-триптофан-лизин и ИК спектр (синий) соединения триптофан-лизин.

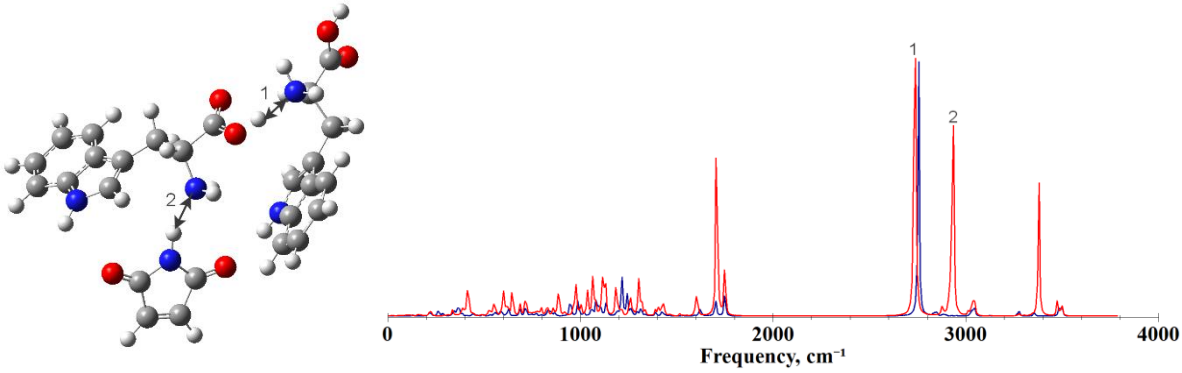


Рис. 5. Рассчитанные структура и ИК спектр (красный) соединения малеимид-триптофан-триптофан и ИК спектр (синий) соединения триптофан-триптофан.

Таблица 1

Комплекс	Тип связи	Длина H- связи R, Å	Длина водородного мостика R_b, Å	Частота ν, cm^{-1}	Частотный сдвиг Δν, cm^{-1}	Энергия связи ΔH, kkal/mol	Интенсивность I_{IR}, km/mol
T+H	O-H···N	1.72	2.73	2799	699	7.7	3247
M+T+H	O-H···N	1.69	2.71	2709	789	8.2	4036
T+A	O-H···N	1.73	2.75	2769	729	7.9	1962
M+T+A	O-H···N	1.73	2.75	2748	750	8.0	2262
T+L	O-H···N	1.69	2.71	2651	847	8.5	2752
M+T+L	O-H···N	1.66	2.69	2553	945	9.0	3174
T+T	O-H···N	1.73	2.75	2756	742	7.9	2229
M+T+T	O-H···N	1.72	2.74	2736	762	8.1	1972

Проанализировав полученные результаты, представленные в таблице 1, можно сделать вывод, что малеимид усиливает взаимодействие триптофана с другими азотосодержащими аминокислотами. Наибольшая интенсивность (4036 km/mol) наблюдается в комплексе триптофан-гистидин, а самая высокая энергия связи (9.0 kkal/mol) – в комплексе триптофан-лизин. Это подтверждает целесообразность обогащения белковой капсулы малеимидом для усиления её взаимодействия с белком-мишенью.

Библиографический список

1. *Разумович А. Ф.* Клиническое применение триптофана // Вестник фармации. 2006. Т. 4. №34. С. 1-4.

2. *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.

3. *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.

4. *Пластун И. Л.* Спектральные проявления механизмов межмолекулярного взаимодействия модифицированных малеимидом полиэлектролитных капсул, используемых в таргетной терапии / И. Л. Пластун, А. А. Захаров, А. А. Наумов. // Оптика и спектроскопия. 2023. Т. 131. № 6. С. 717-725.

ИК СПЕКТР И СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ АНГАРМОНИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ КОНФОРМЕРОВ 2-БЕНЗИЛФЕНОЛА

М.Д. Москвитин[1], Л.М. Бабков[2], Н.А. Давыдова[3]
[1]Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.
[2]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[3]Институт физики НАН Украины, г. Киев
E-mail: moskvitinmixail@mail.ru

Аннотация: В работе представлены результаты комплексных исследований структуры и колебательного ИК спектра 2-бензилфенола. С помощью метода теории функционала плотности B3LYP/6-31g(d) построены структурно-динамические модели двух конформеров молекулы 2-бензилфенола в гармоническом и ангармоническом приближениях. Рассчитаны частоты и формы нормальных колебаний конформеров молекулы 2-бензилфенола и их интенсивности в ИК спектре. Установлено, что ИК спектр, рассчитанный в ангармоническом приближении, в большей степени согласуется с измеренным, по сравнению со спектром, рассчитанным в рамках гармонической модели. На основе сравнения и анализа рассчитанных и измеренных ИК спектров 2-бензилфенола дана их интерпретация.

Ключевые слова: 2-бензилфенол, ИК-спектр, структурно-динамическая модель, молекулярное моделирование, водородная связь

2-бензилфенол ($C_{13}H_{12}O$), относящийся к классу одноатомных спиртов, на протяжении ряда лет является объектом теоретических и экспериментальных исследований, предмет которых разнообразен. Для примера, его вводят в состав супрамолекулярных ансамблей, с помощью которых распознают цезий [1].

В данной работе задача построения структурно-динамических моделей молекулы 2-бензилфенола решена в гармоническом и ангармоническом приближениях с целью оптимизации результатов моделирования и предложена интерпретация измеренного ИК спектра этого соединения. Исследования носили комплексный характер и основывались на методах квантовой химии и колебательной ИК спектроскопии (эксперимент, теория).

ИК спектры 2-бензилфенола измерены в области 400 – 4000 см$^{-1}$ в интервале температур 11 – 335 К. В моделировании использован метод теории функционала плотности B3LYP/6-31G(d) [2, 3], реализованный в программных пакетах GAUSSIAN [4].

На рис.1 представлено строение первого рассчитанного конформера молекулы 2-бензилфенола. В данном конформере бензольное кольцо с соединением O-H, повернуто на 90° относительно остальной части молекулы по оси, проходящей через C3-C12.

Минимизированная энергия конформера молекулы составила – 577,831463 Хартри, дипольный момент равен 1,27 D. Геометрические

параметры конформера молекулы находятся в пределах, принятых в структурной химии, и согласуются с данными работы [5].

Строение 1 конформера молекулы, соответствующее этой энергии приведено на рис. 1.

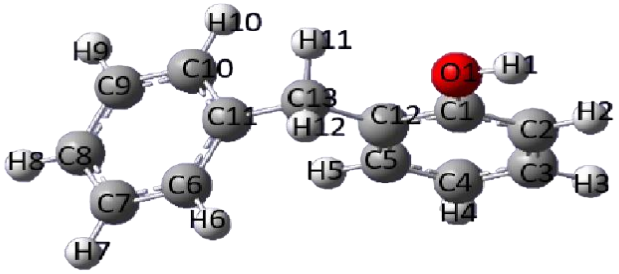


Рис. 1. Строение 1 конформера молекулы 2-бензилфенола. Нумерация атомов в молекулах всех конформеров сохраняется

Измеренный и рассчитанные ИК спектры 2-бензилфенола приведены на рис. 2. Их предварительный анализ указывает в целом, как и ожидалось, на значительное улучшение согласия измеренного спектра с рассчитанным при учете ангармонизма колебаний.

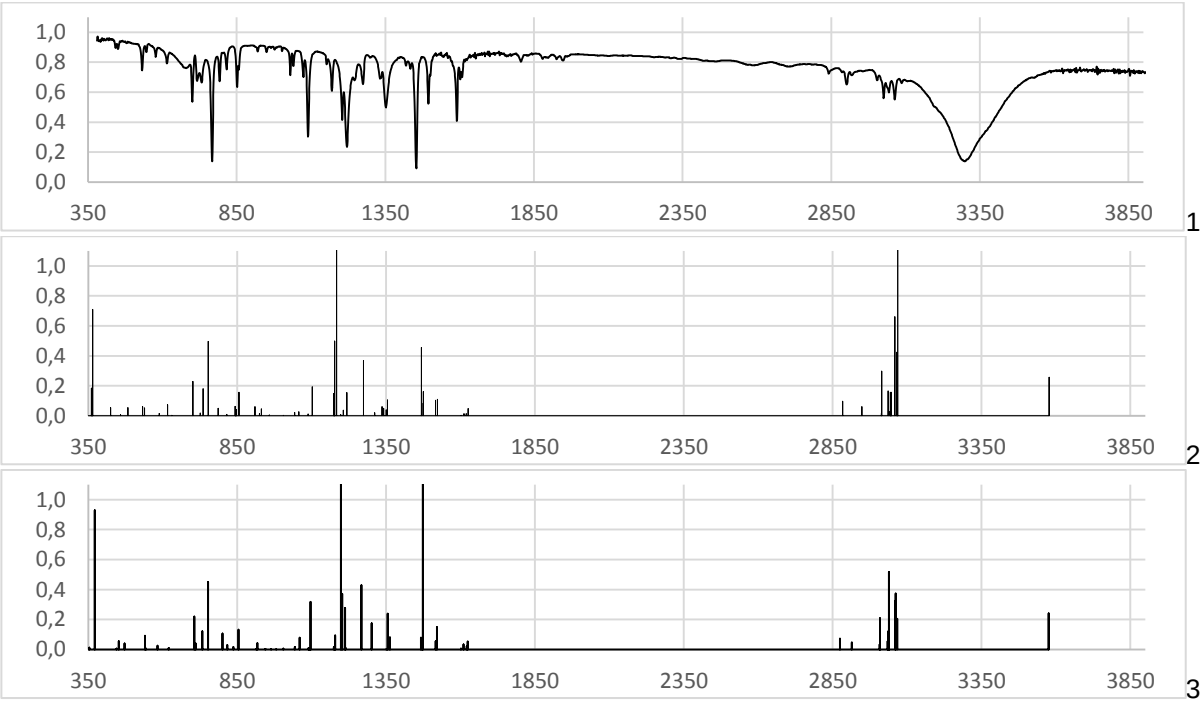


Рис. 2. ИК спектры 1 конформера 2-бензилфенола: измеренный -1; рассчитанные в гармоническом – 2 и ангармоническом – 3 приближениях

На рис.3 представлено строение второго рассчитанного конформера молекулы 2-бензилфенола. В данном случае бензольное кольцо без

соединения O-H, повернуто на 30° относительно остальной части молекулы по оси, проходящей через C8-C11.

Минимизированная энергия 2 конформера молекулы составила –-577.831523 Хартри, дипольный момент равен 1.6 D. Строение 2 конформера молекулы, соответствующее этой энергии приведено на рис. 3.

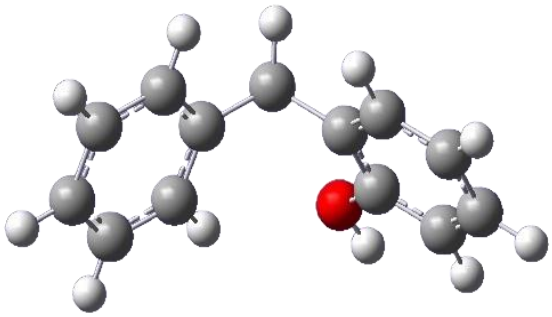


Рис.3. Строение конформера 2

На рис.4 изображены ИК-спектры второго конформера соединения. Измеренный в твердокристаллической стабильной фазе в области 400 - 4000 см$^{-1}$ - 1, рассчитанный в гармоническом – 2 и в ангармоническом – 3 приближениях.

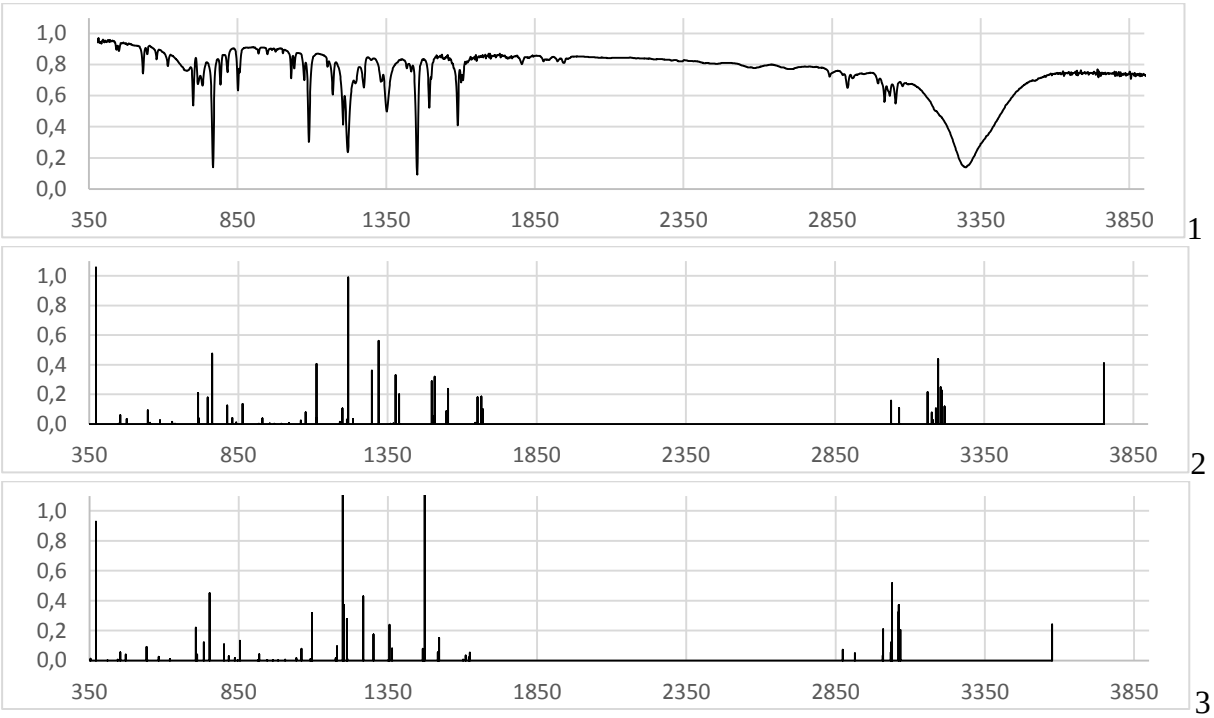


Рис.4 - ИК спектры 2-го конформера. Измеренный – 1, рассчитанные: в гармоническом приближении - 2, в ангармоническом приближении – 3

Основной вывод, следующий из результатов проведенных исследований, заключается в том, что построение структурно-динамической модели 2-бензилфенола в ангармоническом приближении оказалось возможным и весьма эффективным. Оно приблизило рассчитанный ИК спектр молекулы к измеренному спектру образца и позволило избежать часто используемой при моделировании колебательных спектров многоатомных молекул процедуры масштабирования рассчитанных частот, улучшающей их согласие с измеренными частотами, весьма полезной при интерпретации спектров, но лишенной физического смысла по сравнению с учетом ангармонизма.

Библиографический список

1. *Bryan J.C., Delmau L.H., Hay B.P., Nicholas J.B., Rogers L.M., Rogers R.D., Moyer B.A.* Cesium Recognition by Supramolecular Assemblies of 2-Benzylphenol and 2-Benzylphenolate. Structural Chemistry, 1999, vol. 10, no. 3, p. 187-203.

2. *Кон В.* Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности. УФН, 2002, том 172, ном. 3, с. 336–348.

3. *Попл Дж. А.* Квантово – химические модели. УФН, 2002, том 172, ном. 3, с. 349–356.

4. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Vreven Jr.T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M. Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin, A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong W., Gonzalez C., and Pople J.A.* Gaussian03, Revision B.03; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA. 2003. 302 p.

5. *Katsyuba S., Chernova A., Schmutzler R.* Vibrational spectra and conformational isomerism of calixarene building blocks: 2-benzylpheno. Org. Biomol. Chem., 2003, no. 1. p. 714-719.

АНАЛИЗ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА С ПОЛЯРНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ

П.Д. Филин, П.А. Жулидин, И.Л. Пластун
Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.
E-mail: filinbox98@gmail.com

Аннотация: Исследуется межмолекулярное взаимодействие бактериохлорофилла с полярными растворителями, такими как вода, метанол, изопропанол и этанол, с использованием квантовохимических методов теории функционала плотности. Рассчитаны ИК спектры и структуры молекулярных комплексов и проанализированы параметры образующихся водородных связей между бактериохлорофиллом и растворителями. Обнаружено, что сила водородных связей, определяющая способность к комплексообразованию бактериохлорофилла, для разных растворителей будет существенно отличаться, что представляет интерес для подбора наиболее оптимальных растворителей.

Ключевые слова: бактериохлорофилл, вода, метанол, этанол, изопропанол, ИК спектр, водородная связь, теория функционала плотности.

Бактериохлорофилл (рис. 1) является фотосинтетическим пигментом зеленых серных бактерий и его оптические характеристики широко используются в различных областях, включая мониторинг физиологического состояния растений [1], и биодиагностику [2], производные бактериохлорофилла изучаются в контексте их потенциального применения в фотодинамической терапии рака (ФДТ).

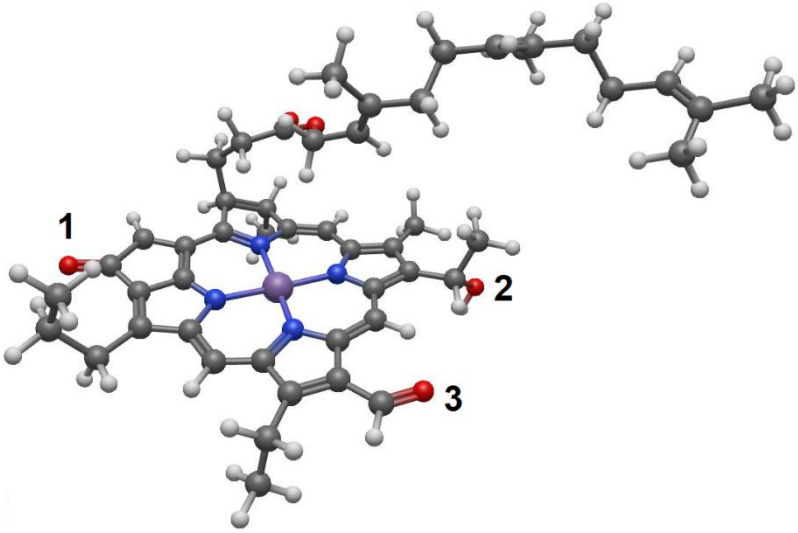


Рис. 1. Рассчитанная молекулярная структура бактериохлорофилл e. Цифрами 1,2,3 отмечены места связывания с полярными растворителями.

Необходимо отметить, что спектральные свойства бактериохлорофилла c, d, e, и их влияние на фотобиологию и наномедицину в настоящее время изучены мало.

В полярных растворителях, таких как метанол, бактериохлорофилл подвергается алломеризации [3], при которой выделяется мономерная

форма пигмента. Это вызывает изменение спектральных свойств молекул пигмента. Исследования спектров поглощения бактериохлорофилла с разными растворителями показали, что они значительно отличаются по интенсивности [4], что свидетельствует о влиянии водородного связывания в этих мультикомпонентных смесях.

Молекулярное моделирование и расчет спектров молекул и их комплексов проводились на основе методов теории функционала плотности (ТФП) [5] с использованием функционала B3LYP [5] и базисного набора 6-31G(d).

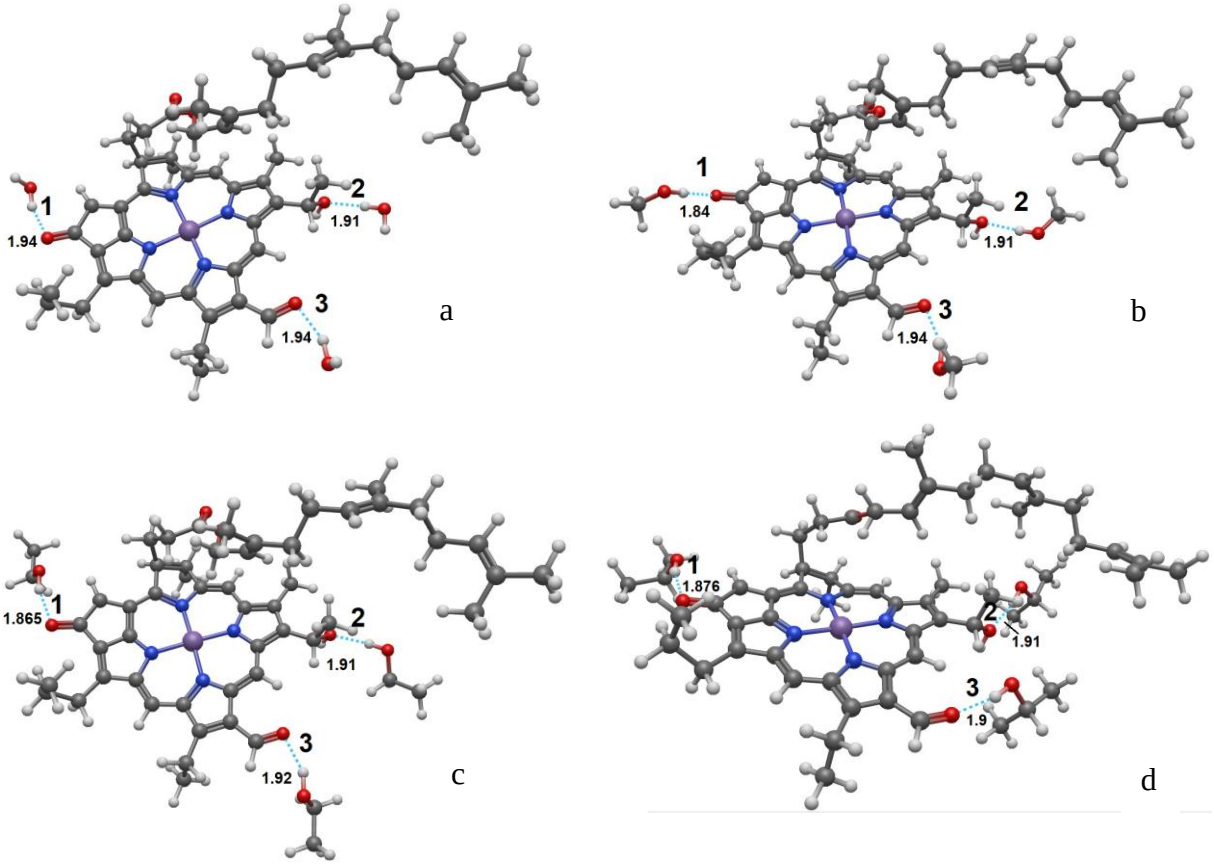


Рис. 2. Рассчитанные структуры молекулярных комплексов бактериохлорофилл e с полярными растворителями (a-вода, b-метанол, c-этанол, d-изопропанол). Места связи с растворителями пронумерованы и обозначены длины водородных связей, Å.

На рисунке 3 представлены рассчитанные ИК спектры бактериохлорофилла с различными растворителями (высокочастотная область). В области от 2800 cm^{-1} до 3200 cm^{-1} расположены пики, соответствующие одинарным C-H связям. Пики в области от 3400 cm^{-1} до 3600 cm^{-1} соответствуют OH-O связям бактериохлорофилла с полярными растворителями.

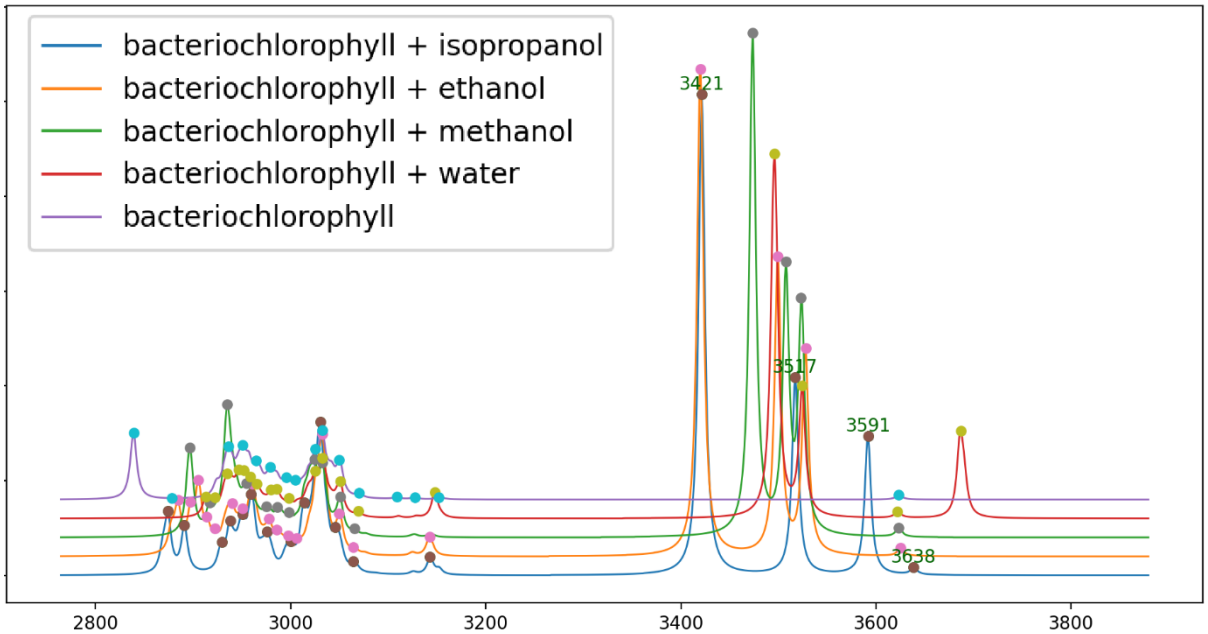


Рис. 3. Рассчитанные ИК спектры бактериохлорофилла (фиолетовый) с различными растворителями (красный - вода, зеленый - метанол, желтый - этанол, фиолетовый - изопропанол)

Таблица 1. Рассчитанные параметры водородных связей бактериохлорофилла с растворителями (вода, метанол, этанол, изопропанол)

Номер связи	*Частота ν, см$^{-1}$*	*Интенсивность, I_R, km/mol*	*Длина H-связи R, Å*	*Длина водородного мостика R_b, Å*	*Частотный сдвиг, Δν, см$^{-1}$*	*Энергия связи, -ΔE, kkal/mol*
Вода						
1	***3603.22***	***756***	***1.94***	***2.88***	***247***	***4.32***
2	***3605.25***	***417***	***1.91***	***2.83***	***245***	***4.3***
3	***3633.21***	***385***	***1.94***	***2.89***	***217***	***4***
Метанол						
1	***3580.89***	***1528***	***1.84***	***2.82***	***172***	***3.45***
2	***3616.04***	***785***	***1.91***	***2.82***	***137***	***2.96***
3	***3632.54***	***688***	***1.97***	***2.87***	***121***	***2.67***
Этанол						
1	***3525.59***	***1501***	***1.865***	***2.82***	***223***	***4.06***
2	***3607.43***	***911***	***1.91***	***2.82***	***146***	***3.09***
3	***3636.64***	***623***	***1.92***	***2.87***	***117***	***2.63***
Изопропанол						
1	***3527.11***	***1470***	***1.875***	***2.83***	***211***	***3.92***
2	***3702.64***	***427***	***1.91***	***2.86***	***35***	***0.00***
3	***3625.91***	***601***	***1.9***	***2.87***	***112***	***2.55***

Необходимо отметить, что в ИК спектре бактериохлорофилла в области от 3400 cm^{-1} до 4000 cm^{-1} практически отсутствуют спектральные пики, характерные для водородный связей, в то время как в молекулярной комплексах бактериохлорофилла е с растворителями в этой области наблюдается достаточно большое количество пиков, что говорит о возникновении большого количества водородных связей.

В таблице 1 приведены следующие параметры связей: номер связи, R, Å - исходная длина H- связи, R_b, Å - длина водородного мостика, I_{IR}, km/mol - интенсивность пика спектральной линии, Δν, cm^{-1} – величина сдвига частоты валентных колебаний связей в ИК спектрах молекулярного комплекса относительно ИК спектра отдельных молекул, необходимая для оценки энергии водородной связи. Как видно из таблицы 1, наиболее сильные связи показывают этанол и метанол.

Таким образом, результаты расчетов позволяют сделать вывод, что сила водородного связывания меняется в зависимости от растворителя, усиливаясь в следующем порядке: изопропанол, этанол, метанол, вода. Все водородные связи можно классифицировать по силе как средние, близкие к слабым. Имея дело с множеством молекул бактериохлорофилла и растворителей, можно предположить супрамолекулярное взаимодействие с большим количеством водородных связей, что подтверждает эффективность использованных растворителей. Это исследование вносит вклад в наше понимание механизмов взаимодействия бактериохлорофилла с различными растворителями, что может быть полезным для дальнейших исследований в области фотобиологии и наномедицины.

Библиографический список

1. *Mishanin V.I., Trubitsin B.V., Patsaeva S.V., Ptushenko V.V., Solovchenko A.E., Tikhonov A.N.* Acclimation of shade-tolerant and light-resistant tradescantia species to growth light: chlorophyll a fluorescence, electron transport, and xanthophyll content // Photosynthesis Research. 2017. Vol. 133. Iss. 1–3.

2. *Terekhova V.A., Gladkova M.M.* Engineered nanomaterials in soil: Problems in assessing their effect on living organisms // Eurasian Soil Science. 2013. Vol. 46. № 12. P. 1203–1210.

3. *Keely B. J.* Chlorophylls and Bacteriochlorophylls: Biochemistry, Biophysics, Functions and Applications: 25. ed. // Springer, 2006. p. 535-561.

4. *Zhiltsova A.A., Krasnova E.D., Voronov D.A., Losyuk G.N., Kokryatskaya N.M., Patsaeva S.V.* Simultaneous detection of chlorosomal bacteriochlorophylls from green sulfur bacteria and phycobilins from cyanobacteria using synchronous fluorescence scans // Proc. SPIE 12192, Optical Technologies for Biology and Medicine, 2022.

5. *Кон В.* Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Успехи физических наук. 2002. Т.172, No 3. С. 336–348.

ВЛИЯНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЛИЦИНА

П.А.Жулидин[1], П.Д.Филин[1], И.Л. Пластун[1], Р.Ю. Яковлев[2],
[1]Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.
[2] ООО «Научный центр РТА»
E-mail: zhulidin@mail.ru

Аннотация: На основании комплексного подхода (эксперимент, теория) исследовано влияние структуры комплекса глицина на энергетические характеристики модифицированного глицина. В области 600-4000 см $^{-1}$ измерены ИК спектры глицина. Методом теории функционала плотности были рассчитаны структуры и ИК спектры комплекса из 8 молекул глицина. 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, 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.

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 «Научный центр РТА», 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.

Спектры инфракрасного излучения (рис. 1) регистрировались на ИК Фурье спектрометре Spectrum Two с приставкой диффузного отражения в диапазоне 4000-600 cm^{-1} с разрешением 2 cm^{-1}при температуре 20 C^{o}.

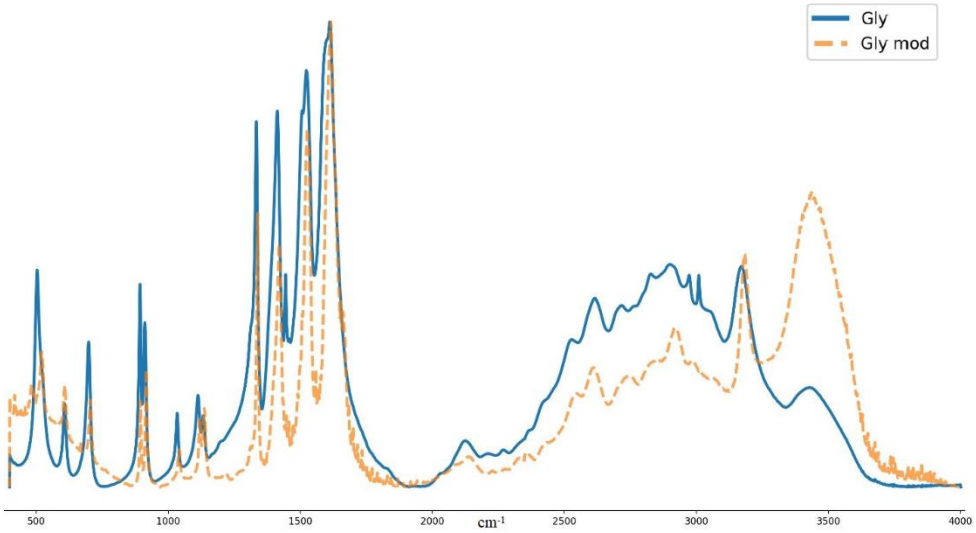


Рис. 1. Экспериментальные спектры глицина (синий – стандартная форма, желтый – модифицированная форма)

Молекулярное моделирование и расчет спектров молекул и их комплексов проводились на основе методов теории функционала плотности (ТФП) [2] с использованием функционала B3LYP [2,3] и базисного набора 6-31G(d).

Как отмечается в статье [4], глицин обычно существует в виде полимерных цепочек, структура которых может различаться. В качестве примера межмолекулярного комплексообразования из восьми молекул глицина рассмотрим два варианта: «Сетка», «Кольцо».

Целью данной работы является сравнительный анализ экспериментальных ИК спектров с рассчитанными ИК спектрами различных молекулярных конфигураций.

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

На рис. 2в и 2г представлено попарное сравнение рассчитанных ИК спектров комплекса из 8 молекул глицина, имеющих структуру «Сетка» (рис. 2а) и «Кольцо» (рис. 2б) с экспериментально измеренными ИК спектрами основной формы глицина и модифицированного глицина. Цифрами отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты.

Вычисленные параметры водородных связей комплекса из 8 молекул глицина, структуры «Сетка» и «Кольцо» представлены в таблице 1. В таблице представлены наиболее сильные водородные связи.

Как показал анализ водородных связей из таблицы 1, наиболее сильные водородные связи образуются между молекулами глицина в варианте «Сетка», чем между аналогичными молекулами в варианте «Кольцо». Попарное сравнение ИК спектров рассчитанных вариантов

«Кольцо» и «Сетка» с экспериментальными ИК-спектрами показало, что наилучшее согласие представлено в варианте «Сетка». Из чего можно предположить, что данный вариант комплексообразования является более оптимальным.

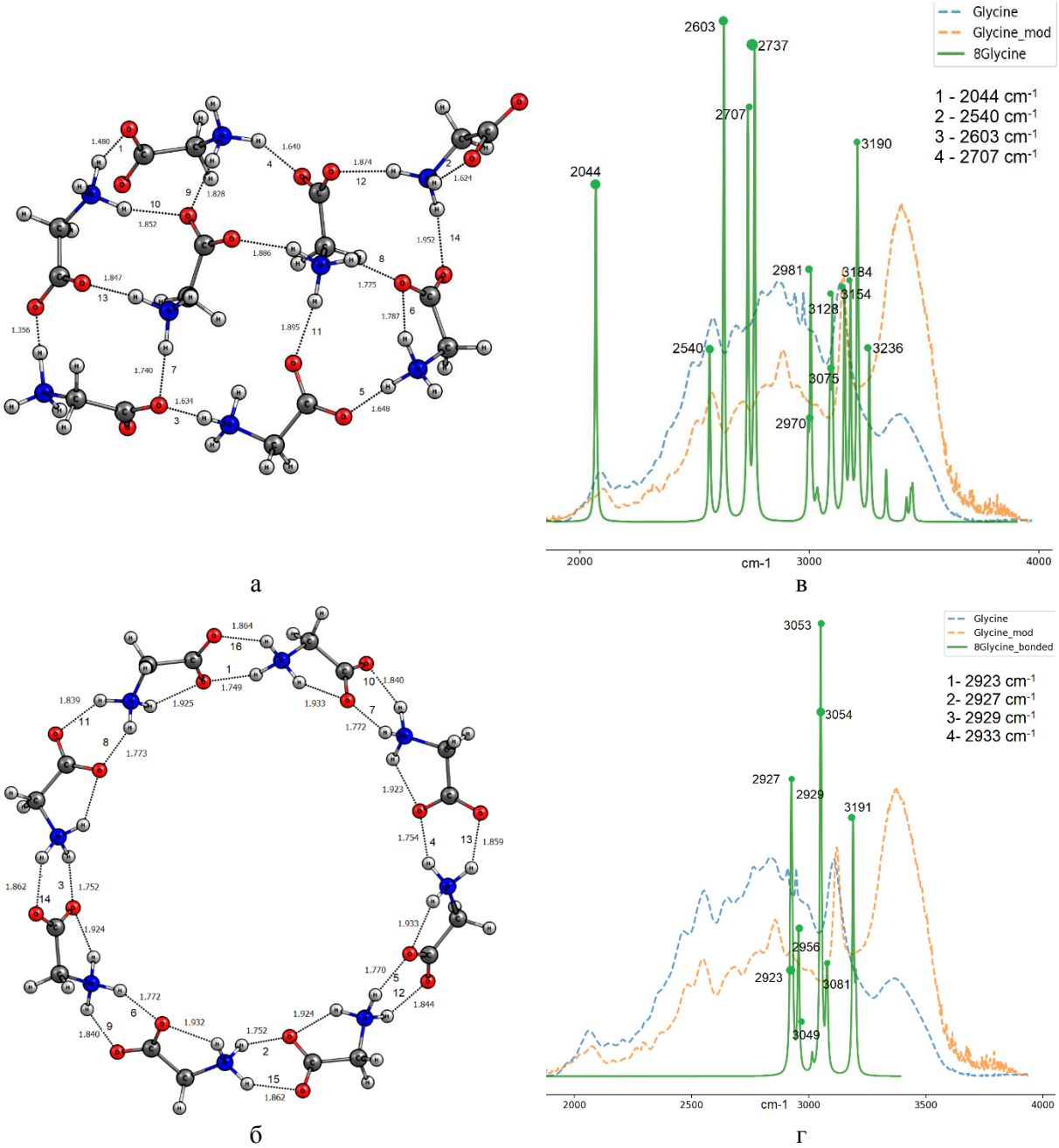


Рис. 2. Структура комплекса из 8 молекул глицина – вариант «Сетка» (а) и её рассчитанный ИК спектр (в – зеленый) с экспериментальным ИК спектром глицина (в – синий) и экспериментальным ИК спектром модифицированного глицина (в – желтый). Структура комплекса из 8 молекул глицина – вариант «Кольцо» (а) и её рассчитанный ИК спектр (в – зеленый) с экспериментальным ИК спектром глицина (в – синий) и экспериментальным ИК спектром модифицированного глицина (в – желтый). Цифрами отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты в ИК спектре

Таблица 1. Рассчитанные параметры водородных связей

Номер связи	Тип связи	Длина H-связи R,Å	Длина водородного мостика $R_в$, Å	Частота ν, cm^{-1}	Частотный сдвиг Δν, cm^{-1}	Энтальпия -ΔH, kkal/mol	Интенсивность I_{IR}, km/mol
8 Глицин «Сетка». E= -2275.529519 a.u;							
1	N-H···O	1,48	2,54	2044	1264	10,49	1203
2	N-H···O	1,62	2,48	2540	768	8,09	615
3	N-H···O	1,63	2,69	2603	705	7,74	1786
4	N-H···O	1,64	2,61	2707	601	7,11	1440
8 Глицин «Кольцо». E= -2275.566153 a.u;							
1	N-H···O	1,75	2,69	2923	385	5,57	516
2	N-H···O	1,75	2,69	2927	381	5,54	1277
3	N-H···O	1,75	2,69	2929	379	5,52	1110
4	N-H···O	1,75	2,69	2933	375	5,49	762

Необходимо отметить, что спектральный пик в области 3400-3500 cm^{-1} является пиком, характерным для ИК спектра молекул воды, что было ранее подтверждено в работе [5], где исследовалось влияние единичных молекул воды на ИК-спектр модифицированного глицина.

Таким образом, исходя из сравнения экспериментальных и рассчитанных ИК спектров, можно сказать, что модифицированный глицин содержит в своем составе связанные молекулы глицина, а также единичные молекулы воды.

Библиографический список

1. *Нельсон Д., Кокс М.* Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. М.: Лаборатория знаний. 2020. Т.1. С. 693.

2. *Кон В.* Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Успехи физических наук. 2002. Т.172. №3. С. 336–348

3. *Попл Дж.А.* Квантово-химические модели // Успехи физических наук. 2002. Т. 172. № 3. С. 349–356.

4. *Boldyreva E., Ivashevskaya S., Sowa H., Ahsbahs H., Weber, H.-P.* Effect of hydrostatic pressure on the γ-polymorph of glycine 1. A polymorphic transition into a new δ-form. // Z KRISTALLOGR. 2005. V.220. P. 50-57

5. *Пластун И.Л., Жулидин П.А., Филин П.Д., Яковлев Р.Ю.* Влияние перекристаллизации на инфракрасный спектр модифицированного глицина // Оптика и спектроскопия. 2023. Т.131. №6. С. 832-840

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИК СПЕКТРА МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДО[1,2-а]ПИРИМИДИНОВЫХ СИСТЕМ

И.В. Ивлиева, А.А. Мещерякова, Л.М. Бабков, В.В. Сорокин
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: Irine09@yandex.ru

Аннотация. Впервые синтезированы метилзамещенные пиридо[1,2-а]пиримидиновые соединения в составе двухкомпонентной смеси. При комнатной температуре в диапазоне 400—3800 см$^{-1}$ измерены их ИК спектры. С целью идентификации компонент смесей методом функционала плотности B3LYP/6-31G(d) построены структурно-динамические модели молекул, входящих в состав смеси: минимизированы энергии, оптимизированы их геометрии, вычислены силовые постоянные и дипольные моменты, в гармоническом приближении рассчитаны частоты, формы и интенсивности нормальных колебаний в ИК спектрах. Выявлены спектрально-структурные признаки молекул, по которым проведена идентификация компонент смесей. Интерпретированы ИК спектры.

Ключевые слова: двухкомпонентные системы, молекулярное моделирова-ние, структура, ИК спектр, частота, интенсивность, спектрально-структурные признаки

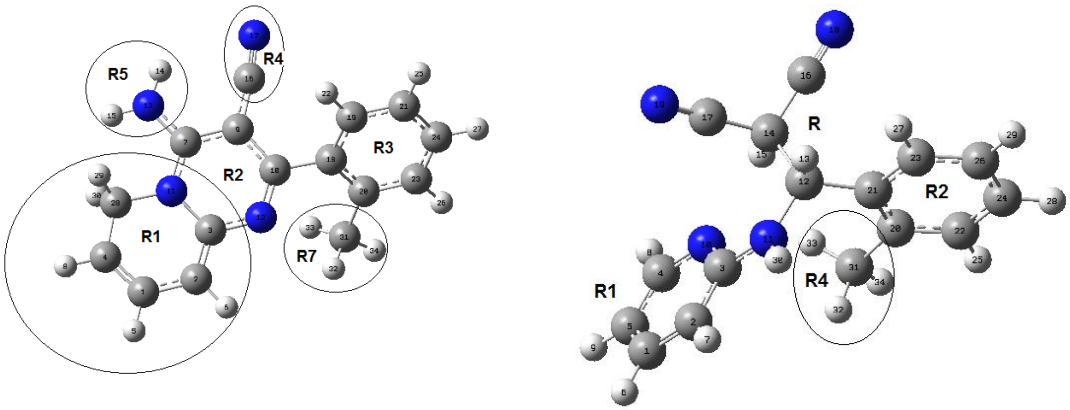
Пиридо[1,2-а]пиримидиновые системы обладают широким спектром биологической и фармакологической активности, такой как противогрибковая, противовоспалительная, антибактериальная, противоаллергенная, противоопухолевая, анти-ВИЧ [1-5], и широко изучаются в последнее время.

Нами проведено исследование цитотоксической активности полученной смеси в сравнении с исходным 2-аминопиридином invitro на линии клеток Vero (культуре клеток почки Африканской зеленой мартышки) с помощью МТТ-теста. Исходный 2-аминопиридин не проявлял существенного влияния на изменение метаболической активности клеток, в то время как синтезированные вещества обладает относительно высокой цитотоксической активностью и уже спустя 24 часа инкубации (IC50 = 50 мкг/мл) [6].

Исследуемый образцы пиридо[1,2-а]пиримидиновых систем получены нами методом синтеза путём одностадийной трехкомпонентной реакции аминопиридина, малононитрила и ароматических альдегидов. Полученные таким образом продукты реализовывались в виде смеси 2-(2-метилфенил(пиридин-2-иламино)метил-малонитрилов (I) и их незациклизованных форм 4-амино-2-(2-метилфенил)-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбинитрилов (II) [7]. Образование изомерных незациклизованных продуктов 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)малононитрилов вероятно вызвано слабой нуклеофильностью эндоциклического атома азота пиридина. Бициклическая форма молекулы (I) устойчива за счет более длинной цепи сопряжения.

ИК-спектр исследуемой смеси записан на ИК фурье-спектрометре IRAFFINITY-1 Производитель: Shimadzu (Япония) в таблетках KBr (Potassium bromidefor IR spectroscopy CAS: 7758-02-3, Merck Germany) при комнатной температуре.

Методом теории функционала плотности B3LYP/6-31g(d) [8,9], реализованным в программном пакете GAUSSIAN'03 [10] проведено моделирование геометрической структуры и ИК спектров соединений в гармоническом приближении. Рассчитаны геометрические параметры исследуемых соединений. Их строение дано на рис.1 (атомы азота, N, выделены синим, углерода, C - серым цветом).



I II

Рис. 1. Геометрическое строение молекул I и II

Масштабирование частот не проводилось. Интерпретированы ИК спектры смесей соединений и установлено наличие этих соединений в смеси. В частности, интенсивным полосам 2205 см$^{-1}$ измеренного спектра (рис.2) соответствуют колебания связей Q_{R4}(C≡N) и Q_{R2R4}(CC) - с рассчитанной частотой 2205[1] соединения I, а полосе 1648 и – плоские деформационные колебания группы R5 соединения I с рассчитанной частотой 1614 см$^{-1}$ соединения I. Интенсивным полосам 2205 см$^{-1}$ измеренного спектра (рис.2) соответствуют колебания связей Q_{R4}(C≡N) и Q_{R2R4}(CC) - с рассчитанной частотой 2205[1] соединения I, а полосе 1648 и плоские деформационные колебания группы R5 соединения I с рассчитанной частотой 1614 см$^{-1}$ соединения I. Интенсивной полосе 1313см$^{-1}$ измеренного спектра соответствуют неплоские колебания группы R с рассчитанной частотой 1344 см$^{-1}$ соединения II, а полосам 795 см$^{-1}$ - неплоские колебания кольца R1 с рассчитанной частотой 779 см$^{-1}$ соединения II. Перечисленные полосы измеренных ИКС являются спектрально-структурными признаками соединений смеси.

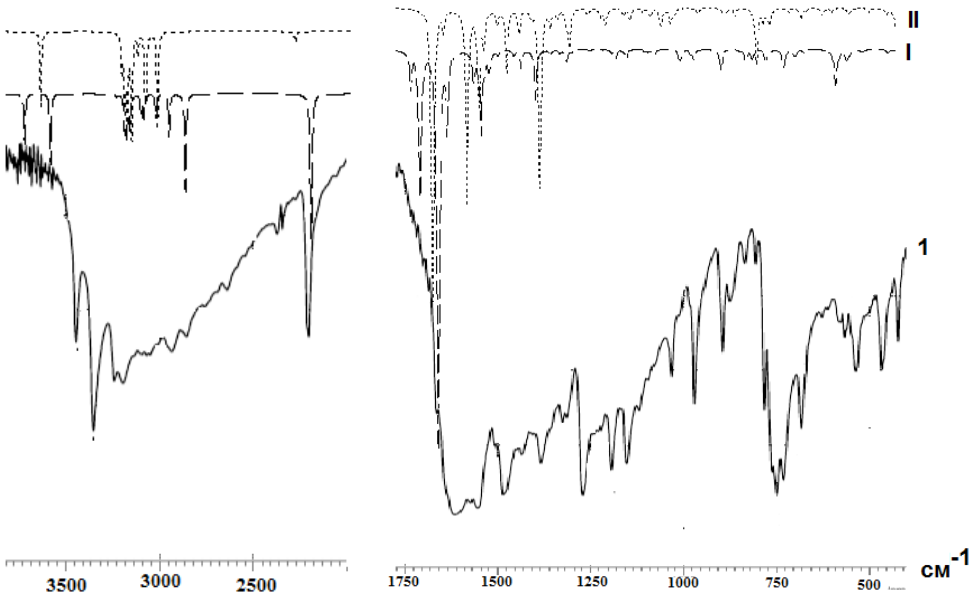


Рис.2. ИК спектры: экспериментальный (1) и теоретические (I, II)

Таким образом установлена геометрическая структура молекул соединений, составляющих смесь 2-(2-метилфенил(пиридин-2-иламино)метил-малонитрилов и 4-амино-2-(2-метилфенил)-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбинитрилов. Рассчитаны их ИК спектры. Подтверждено наличие соединений, молекулы (I) и (II), в смеси, которые были идентифицированы по их спектрально-структурными признаками. Дана интерпретация измеренных ИК спектров.

Библиографический список

1. *Hese S. V. et al.* Synthesis of 2-phenyl-3H-dipyrimido [1, 2-a] pyrimidin-4 (5H)-one derivatives and their antifungal activity //Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015. V. 7. №. 7. P. 784-790.

2. *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.

3. *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.

4. *Rashad A. E., Mahmoud A. E., Ali M. M.* Synthesis and anticancer effects of some novel pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine derivatives by generating reactive oxygen species in human breast adenocarcinoma cells //European journal of medicinal chemistry. 2011. V. 46. №. 4. P. 1019-1026.

5. *Hajimahdi, Z., Zarghi, A., Zabihollahi, R., &Aghasadeghi, M. R.* (2012). 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. No.5. P. 2467–2475.

6. *Ивонин М.А., Бурыгин Г.Л., Мещерякова А.А., Тюлькина И.Р., Сорокин В.В.* Цитотоксическая активность некоторых представителей ряда бензимидазоло[1,2-α]хиназолина, пиридо[1,2-α]пиримидина и пиразолокарбонитрилов // Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всероссийской конференции молодых ученых с межд. участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2018. С. 37-39.

7. *Ивонин М. А., Тюлькина И. Р., Мещерякова А. А., Бурыгин Г. Л., Сорокин В. В.* Трехкомпонентный синтез новых аминоцианов ряда пиридопиримидина Химия биологически активных веществ. 2019. Р. 134-135.

8. *Кон В.* Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности// УФН. 2002. Т.172. №3. С. 336–348.

9. *Попл Дж. А*. Квантово – химические модели // УФН. 2002, Т.172. №3. С. 349–356.

10. *Frisch J., Trucks G.W., Schlegel H.B.* Gaussian03, Revision B.03; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA. 2003. 302 p.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИК СПЕКТРА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АНАЛИЗ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ

К.А. Брыксин [1], И.Л. Пластун [1], О.А. Майорова [2], Л.М. Бабков [2]
[1]Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.
[2]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
e-mail: kir.bryksin@yandex.ru

Аннотация: Методами теории функционала плотности проведен анализ молекулярной структуры и ИК спектров гиалуроновой кислоты. Проведена интерпретация экспериментально измеренного и рассчитанного ИК спектра, а также анализ межмолекулярного комплексообразования гиалуроновой кислоты.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, гиалуроновая кислота, ИК спектр, межмолекулярное взаимодействие, теория функционала плотности, валентные колебания.

Гиалуроновая кислота - линейный полисахарид, состоящий из повторяющихся звеньев D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных между собой гликозидными связями.

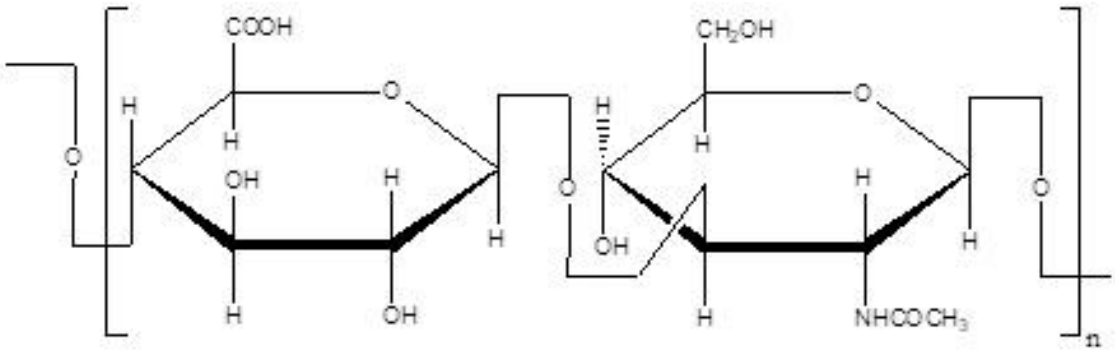


Рис. 1. Фрагмент гиалуроновой кислоты.

Гиалуроновая кислота (ГК) является важным компонентом в организме человека, выполняя защитные и другие биологически активные функции. Ее уникальные физико-химические и биологические свойства, в том числе биосовместимость и высокая гидрофильность, позволяют использовать ГК в различных областях медицины в виде гелей и пленок. Нативная ГК или лекарственные системы с ГК применяются в хирургии, офтальмологии, дерматологии и косметологии, входят в состав противоспаечных и раневых пленок, заменителей синовиальной жидкости суставов, в качестве среды при проведении глазных операций, сохранении и транспортировки клеток.

Измерения ИК спектра гиалуроновой кислоты были проведены в лаборатории биомедицинской фотоакустики Научного Медицинского Центра Саратовского государственного университета. Методом теории функционала плотности с функционалом B3LYP и базисом 6-31G(d) с

использованием программного комплекса Gaussian проведено моделирование молекулярной структуры и ИК спектров мономера и димера гиалуроновой кислоты. Предварительная оптимизация геометрии молекул проводилась в программных комплексах Avogadro и GaussView. Масштабирования частот на данном этапе не проводилось.

На рисунке 2 представлены рассчитанные структуры мономера и димера гиалуроновой кислоты, на которых цифрами показаны молекулярные связи, колебания которых находят свое отражение в ИК спектре. Цифрой 1 обозначена С-О связь, цифрой 2 - С-О и С-С связи группы кольца, цифрой 3 – связь С=О карбоксильной группы, цифрой 4 – С-Н связь, цифрой 5 – N-H связь, цифрой 6 – О-Н связь, атом водорода которой обобществляется при образовании димерного комплекса.

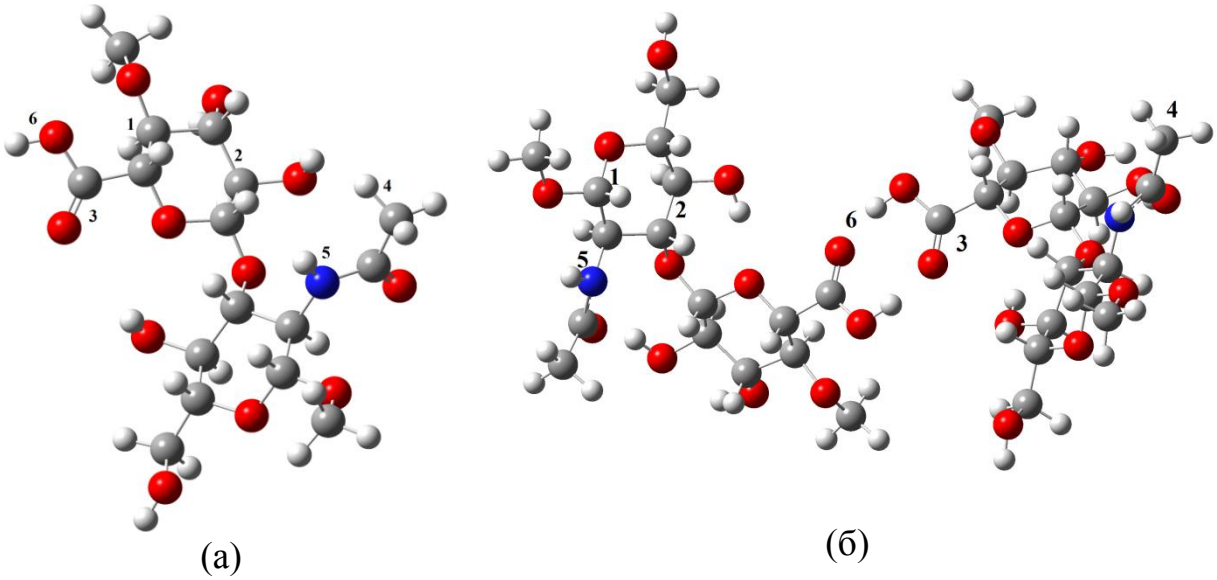


Рис. 2. Рассчитанные структуры мономера (а) и димера (б) гиалуроновой кислоты.

На рисунке 3 представлены ИК спектры гиалуроновой кислоты: экспериментальный (I) и рассчитанные для мономера (II) и димера (III). На всех спектрах хорошо видны пики, соответствующие валентным колебаниям группы С-О на частоте 1200 см$^{-1}$ (обозначен цифрой 1), валентным колебаниям связей С-О и С-С в кольце (цифра 2), валентным колебаниям связи С=О карбоксильной группы на частоте 1600см$^{-1}$ (цифра 3), валентным колебаниям связей С-Н (цифра 4) и валентным колебаниям связей О-Н (цифра 6), одна из которых принадлежит карбоксильной группе и участвует в образовании димерного кольца. Наличие широкой и аномально интенсивной полосы в области 3000-3650 см$^{-1}$ свидетельствует об образовании водородной связи.

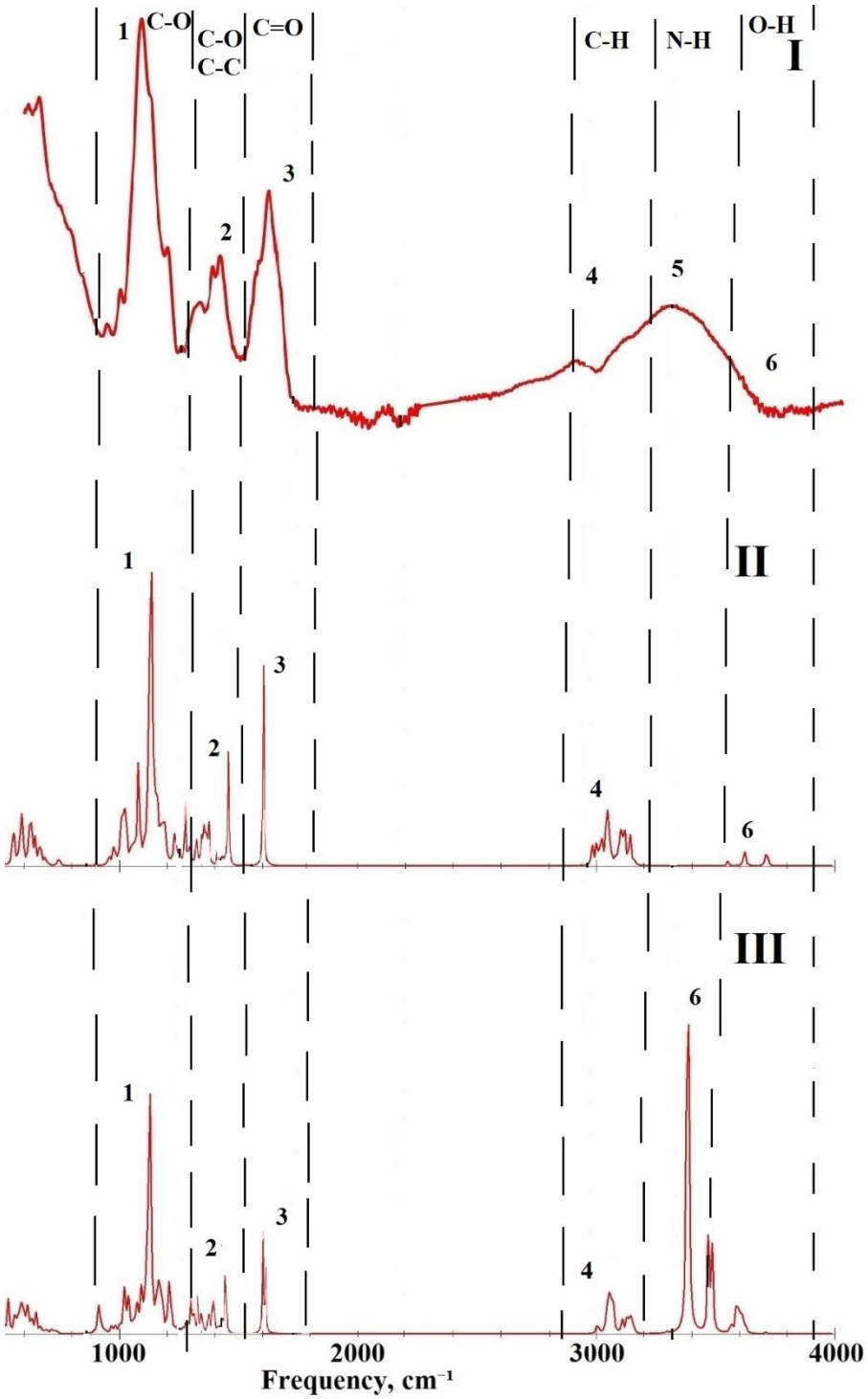


Рис. 3. Экспериментальный (I) и рассчитанный ИК спектры мономера (II) и димера (III) гиалуроновой кислоты.

Сравнения частот колебаний экспериментального спектра и рассчитанных спектров мономера и димера, являющихся спектрально-структурными признаками гиалуроновой кислоты приведены в таблице 1.

Из анализа данных рассчета ИК спектров мономера и димера гиалуроновой кислоты следует, что в спектре димера интенсивность валентных колебаний связей C=O, проявляющихся в диапазоне 1600 - 1640 см$^{-1}$ (3), уменьшается. Валентные колебания связей O-H, проявляющиеся

в диапазоне 3600-3700 см$^{-1}$ в мономере при обобществлении протона карбоксильной группы убывают по частоте на ~240 см$^{-1}$ и аномально возрастают по интенсивности. Валентные колебания связей N-H, проявляющиеся в диапазоне 3300 – 3450см$^{-1}$ оказываются в зоне проявления водородной связи и в измеренном спектре не видны.

Таблица 1. Измеренные и рассчитанные частоты валентных колебаний связей

Связь	**$\nu_{экс}$, cm^{-1}**	**$\nu_{мон}$, cm^{-1}**	**$\nu_{дим}$, cm^{-1}**
C-O	1125	1127	1129
C-C	1400	1410	1409
C=O	1600	1602	1605
C-H	2920	3065	3075
N-H	~3400	3400	3400
O-H	2960-3620	3621	3383

Результаты анализа параметров водородных связей в димере приведены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры водородных связей

Фрагмент димерного кольца	Длина связи H… O, Å	Длина водородного мостика O-H…O, Å	Частота ν, cm^{-1}	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm^{-1}	Энергия связи -ΔH, kkal/mol	Интенсивность I_{IR}, km/mol
O-H…O	1,72	2,75	3383	238	4,22	3259

На основании результатов построения структурно-динамических моделей мономера и димера гиалуроновой кислоты можно сделать следующие выводы. При образовании димера частота валентного колебания связи OH (3621 см$^{-1}$) уменьшилась до 3383 см$^{-1}$. Частотный сдвиг составил 238 см$^{-1}$ и соответствует водородной связи средней силы. Энергия связи и интенсивность спектрального пика равны 4,22 kkal/mol и 3259 km/mol, соответственно. Длина H-связи равна 1,72 Å, и длина водородного мостика - 2,75 Å. Указанные параметры свидетельствуют об устойчивом комплексообразовании на основе водородного связывания.

Библиографический список

1. *Aggarwal, B.* Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. // Nat Rev Immunol3. 2003. С.745–756.
2. *Попл Дж. А.* Квантово-химические модели // Успехи физических наук. 2002. Т. 172. No 3. С. 349–356.
3. *Meyer K.* Chemical structure of hyaluronic acid //Federation proceedings. 1958. Т. 17. №. 4. С. 1075-1077.
4. *Garg H. G., Hales C. A.* (ed.). Chemistry and biology of hyaluronan. – Boston: Elsevier, 2004. С. 1-21.

ВЛИЯНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ АРГИНИНА И МАЛЕИМИДА НА ИК СПЕКТР

Е.В. Назарьев, И.Л. Пластун, А.А. Захаров, Д.О. Верин
Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.
e-mail: agexxxecute@gmail.com

Аннотация: Используя методы теории функционала плотности, было проведено исследование комплексообразования одиночной молекулы и димера аргинина и их взаимодействие с малеимидом. На основе рассчитанных структур, ИК спектров и параметров водородных связей были сделаны выводы об усилении комплексообразования при добавлении малеимида.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, ИК спектр, малеимид, аргинин, теория функционала плотности, водородные связи.

Аргинин относится к группе условно незаменимых аминокислот. А ограниченном количестве он вырабатывается в организме естественным путём. Аргинин важен для обеспечения нормального функционирования организма. Наиболее существенный вклад вносит его способность повышать выработку оксида азота, который благотворно влияет на кровоток, расширяя и делая кровеносные сосуды эластичными. Аргинин необходим для осуществления ряда функций, таких как восстановление поврежденных тканей, стимуляция работы иммунной системы, поддержка работы почек. Также аргинин участвует в создании жизненно важных соединений.

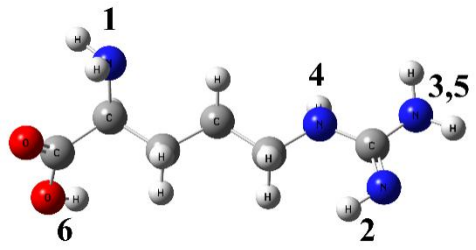
Изучение условий комплексообразования молекул лекарств с молекулами контейнеров адресной доставки и биомолекулами мишени поможет определить механизмы взаимодействия и позволит улучшить реализацию механизмов адресной доставки.

Малеимид (имид малеиновой кислоты) является важным «строительным блоком» в органическом синтезе. Благодаря возможности протекания реакции тиол-малеимид при физиологических условиях, капсулы, модифицированные функциональными группами малеимида, показывают высокую способность к адгезии к слизистым тканям. При соединении аминокислот, предварительно обогатив одну из них малеимидом, можно добиться более сильного взаимодействия [1,2].

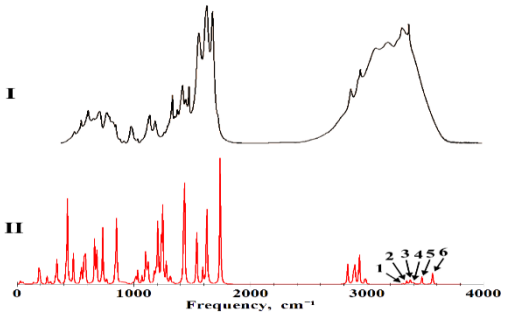
Целью данной работы является исследование комплексообразования аргинина и малеимида и его влияние на ИК спектр. Моделирование межмолекулярного взаимодействия проводилось методами теории функционала плотности с функционалом B3LYP и базисом 6-31G(d) при помощи программного комплекса Gaussian, предварительная оптимизация молекул проводилась в программных комплексах Avogadro и GaussView.

Проанализируем молекулярную структуру и ИК спектр аргинина. На рисунке 1 продемонстрированы структура и ИК спектр аргинина, который включает экспериментальные данные, полученные из международной базы

данных химических соединений и смесей PubChem [3], и расчётные данные.



(а)



(б)

Рис. 1. Рассчитанная структура (а) и ИК спектры аргинина
(б (I) – экспериментальный [3], (II) – рассчитанный)

В высокочастотной области спектра аргинина на частотах 3311 см-1 и 3372 см-1 (рис. 3.2 б №1,3 симметричные колебания), 3342 см-1, 3403 см-1, 3579 см-1 (рис. 3.2 б №2,4,6 валентные колебания), и 3472cm-1 (рис. 3.2 б №5 антисимметричные колебания) наблюдаются колебания связей с участием -NH и -OH групп [4].

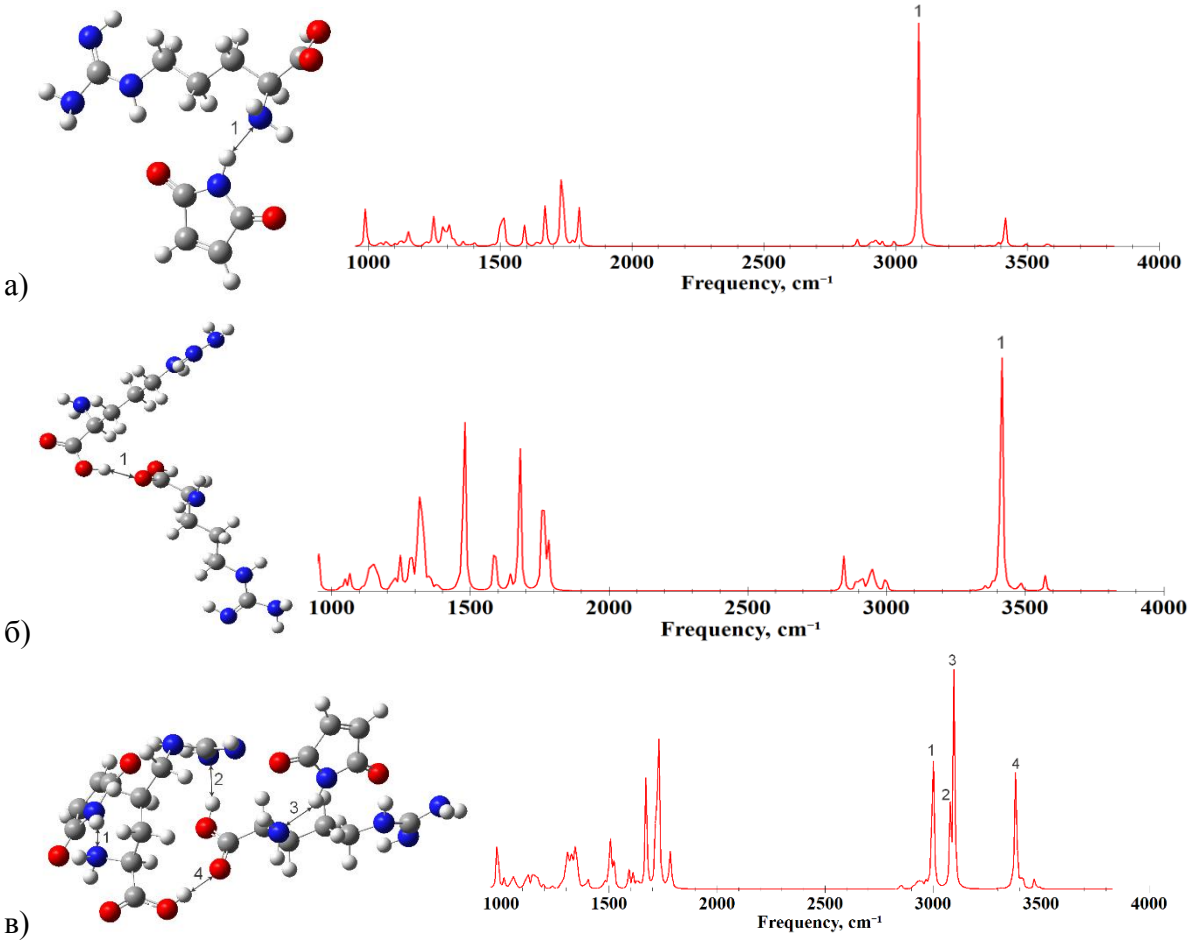


Рис. 2. Рассчитанные структуры и ИК спектры малеимида и аргинина (а), димера аргинина (б), димера аргинина и двух молекул малеимида (в).

На рисунке 2 приведены рассчитанные структуры и ИК спектры соединений аргинина и малеимида, димера аргинина и димера аргинина с двумя молекулами аргинина. Результаты приведены на рисунке 3 и в таблицах 1-2.

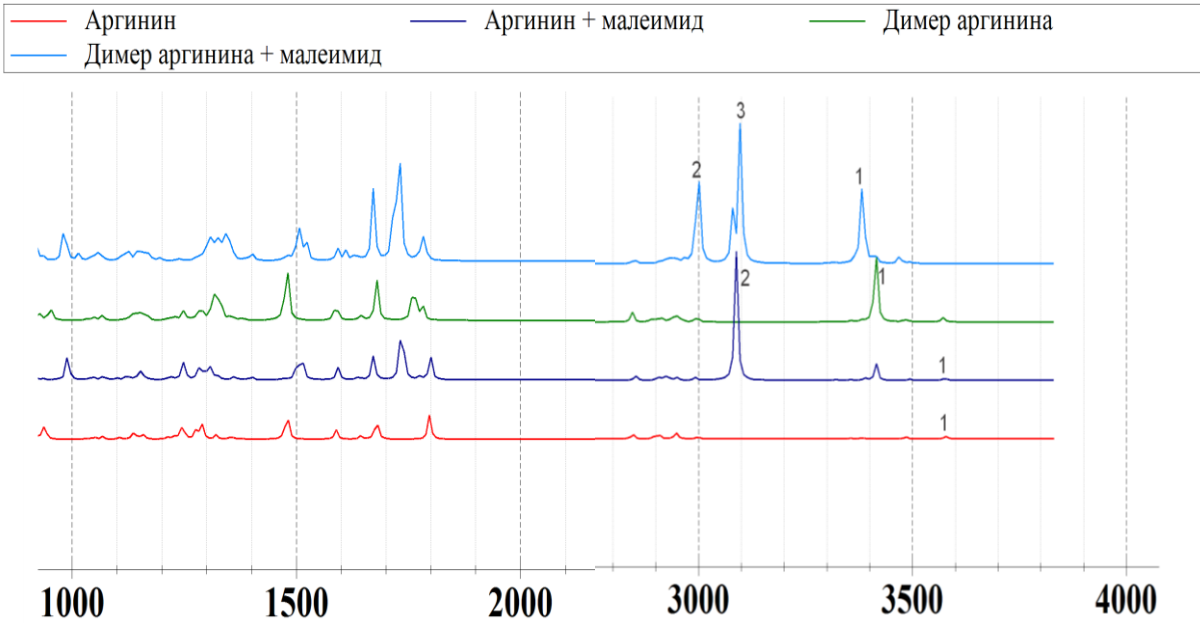


Рис. 3. ИК спектры соединений аргинина и малеимида (1 – спектральный пик, соответствующий колебанию O-H связи карбоксильной группы молекулы аргинина. 2 – спектральный пик, соответствующий колебанию N-H группы первой молекулы малеимида, присоединенного к димеру аргинина. 3 – спектральный пик, соответствующий колебанию N-H группы второй молекулы малеимида, присоединенного к димеру аргинина).

Таблица 1. Параметры водородных связей между молекулами аргинина

Комплекс	Тип связи	Длина H-связи R, Å	Длина водородного мостика R_b, Å	Частота ν, cm^{-1}	Частотный сдвиг Δν, cm^{-1}	Энергия связи ΔH, kkal/mol	Интенсивность I_{IR}, km/mol
A+A	O-H···O	1.87	2.85	3415	164	3.3	715
M+A+A+M	O-H···O	1.87	2.85	3409	170	3.4	615

Таблица 2. Параметры водородных связей между молекулами аргинина и малеимида

Комплекс	Тип связи	Длина H-связи R, Å	Длина водородного мостика R_b, Å	Частота ν, cm^{-1}	Частотный сдвиг Δν, cm^{-1}	Энергия связи ΔH, kkal/mol	Интенсивность I_{IR}, km/mol
A+M	N-H···N	1.93	2.96	3088	361	5.4	1213
M+A+A+M	N-H···N	1.92	1.96	2999	450	6.1	1127

На основании полученных данных можно сделать вывод о влиянии малеимида на спектр аргинина:

В области 3100 см$^{-1}$ возникает пик, соответствующий колебанию N-H группы малеимида. При присоединении его к димеру аргинина, он смещается на 111 см$^{-1}$, а также спектральный пик, соответствующий колебанию O-H связи карбоксильной группы аргинина, смещается влево, что свидетельствует о наличии более сильного комплексообразования и водородного связывания.

Библиографический список

1. *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.

2. *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.

3. FreeSpectralDatabase [Электронныйресурс]. Режим доступа: https://spectrabase.com/spectrum/1E2d4WwETI5

4. *Наумов, А. А.* Анализ механизмов межмолекулярного взаимодействия полиэлектролитных капсул с митоксантроном в ходе его адресной доставки / А. А. Наумов, А. А. Захаров, И. Л. Пластун // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами : Сборник статей восьмой Всероссийской научной школы-семинара, Саратов, 24 мая 2021 года / Под редакцией Ал.В. Скрипаля. – Саратов: Издательство "Саратовский источник", 2021. С. 130-134.

4. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ОЧИСТКИ ИМПРИНТИРОВАННЫХ БЕЛКОВ

К.Ю. Пресняков, В.Л. Куприянова, П.М. Ильичева, П.С. Пиденко
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E–mail: kirillpresnyakov1999@ya.ru

Аннотация: Импринтированные белки представляют собой более дешёвую и стабильную альтернативу природных рецепторных систем. Ключевым этапом получения импринтированных белков является удаление молекул шаблона из белковой матрицы. В работе предлагается использование трёхмерной флуоресцентной спектроскопии, с представлением данных в виде матриц возбуждения–испускания для комплексной оценки успешности процедуры удаления молекул шаблона. Установлено, что полное удаление молекул шаблона для глюкозооксидазы происходит после 24 часов диализа, для бычьего сывороточного альбумина — после 70 часов.

Ключевые слова: импринтированный белок, глюкозооксидаза, бычий сывороточный альбумин, зеараленон

Молекулярный импринтинг является универсальной техникой создания сайтов специфического молекулярного распознавания в полимерных матрицах, характеризующихся наличием специфических участков распознавания после проведения импринтинга. Определённый интерес представляет использование белков в качестве матричных молекул для формирования участков распознавания, что обуславливается набором уникальных структурных свойств белков, в частности, конформационными изменениями, происходящими во время образования комплекса белок–молекула шаблона [1]. Получение импринтированных белков (**ИБ**) включает несколько основных этапов, представленных на рис. 1. Для ИБ характерно наличие уникальных свойств, присущих белковым молекулам, в частности более высокая биосовместимость по сравнению с рецепторными элементами на основе органических полимеров, что делает возможным их применение для создания средств целевой доставки лекарств, аналитических систем, высокоселективных катализаторов и сорбентов, отвечающим требованиям «зелёной» химии [2].

Сорбционные свойства получаемого рецепторного элемента зависят от множества факторов, но лимитирующим фактором является стадия удаления молекул шаблона. Наличие молекул шаблона в рецепторном элементе уменьшает количество мест для повторного связывания, снижая эффективность извлечения. Помимо этого, спонтанное высвобождение

молекул шаблона в ходе проведения эксперимента приводит к возникновению случайных погрешностей и появлению ложноположительных результатов. Полное удаление молекул шаблона в большинстве случаев невозможно [2], однако, оптимизация стадий очистки и проведения контроля удаления молекул шаблонов позволяют улучшить характеристики рецепторных элементов.

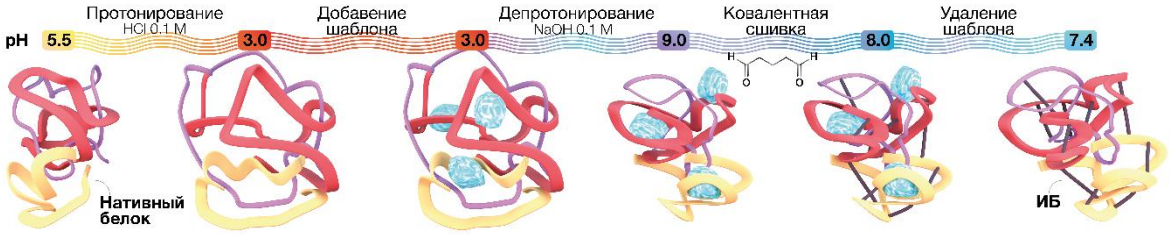


Рис. 1. Схема получения импринтированных белков

В работе разработан подход к контролю процесса очитки ИБ, на основе глюкозооксидазы (**ГО**) и бычьего сывороточного альбумина (**БСА**), от низкомолекулярного шаблона — зеараленона (**ЗЕА**) с использованием трёхмерной флуоресцентной спектроскопии. Изучено влияние времени и количества циклов диализа на эффективность очистки ИБ.

Процедуру получения ИБ проводили по методике [3] с незначительными изменениями: к водному раствору белка (1 мл, 15 мкМ) порционно добавляли раствор HCl (0,1 М до достижения pH = 3), перемешивали (10 мин) и вносили раствор, содержащий молекулы шаблона (0,1 мл, 640 мкМ), реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Для закрепления получившейся конформации в смесь добавляли раствор NaOH (0,1 М, до достижения pH 9,0) и вносили водный раствор глутарового альдегида (0,1 мл, 1 %). Смесь перемешивали (30 мин) при 4 °С и выдерживали 18 ч. Удаление молекул шаблона осуществляли проведением диализа против фосфатного буферного раствора (pH 6.5, 10 мМ и pH 7.4, 10 мМ). По аналогичной методике, проводили синтез неимпринтированных белков (**нИБ**), вместо раствора молекул шаблона вносили аналогичный объём этанола.

К самым быстрым и дешёвыми методами контроля удаления молекул шаблона относятся спектрофотометрические методы (инфракрасная и рамановская спектроскопия, молекулярная абсорбционная спектроскопия, флуоресцентная спектроскопия), а также возможно использование качественных, в частности колориметрических реакций [4]. Однако, в зависимости от природы используемых молекул шаблона, а также их количества некоторые методы могут оказаться недостаточно эффективными. В случае ЗЕА наиболее перспективным методом является флуоресценция, что позволяет проводить его определение на уровне низких концентраций без необходимости концентрирования образца. При этом, использование трёхмерной флуоресцентной спектроскопии — рис. 2

и рис. 3 позволяет получить значительно больший объём данных, что открывает возможность более детального изучения изменений в системе.

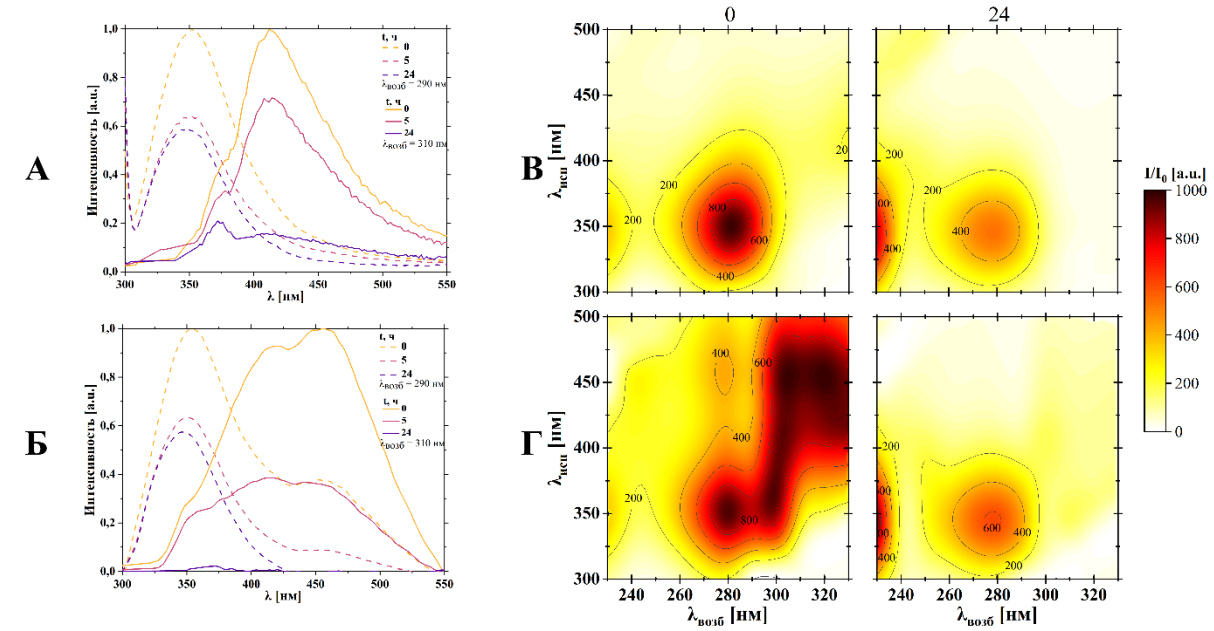


Рис. 2. Спектры флуоресценции (А, Б) и проекция трёхмерных спектров флуоресценции в виде матриц возбуждения–испускания (В, Г) для растворов нИБ ГО и ИБ ГО–ЗЕА в зависимости от времени диализа (часы)

Установлено (рис. 2 Б), что через 5 часов после начала диализа в фосфатном буферном растворе (pH 6,5) происходит стабилизация интенсивности сигнала флуоресценции ГО. Это может быть обусловлено полной заменой окружения флуоресцентных аминокислотных остатков ГО, а также уменьшением интенсивности максимума флуоресценции при $\lambda_{исп}$ = 425–550 нм, на спектре флуоресценции белковой молекулы ($\lambda_{возб}$ = 290, 310 нм) — рис. 2 Б. Полное удаление молекул шаблона наблюдается только после смены кислотности диализата (pH 7,4) и дополнительного диализа в течение 18 часов, что подтверждается схожестью матриц возбуждения–испускания после 24 часов диализа для нИБ ГО (рис. 2 В) и ИБ ГО–зеараленон (рис. 2 Г).

В качестве метода обработки и представления экспериментальных результатов нами выбрана проекция трёхмерных спектров флуоресценции в виде матриц возбуждения–испускания, являющаяся наиболее наглядным и простым способом представления данных по сравнению с обычными спектрами, позволяющим комплексно оценивать процедуру очистки.

Для растворов ИБ БСА изменения, происходящие в процессе диализа, отличаются от ИБ ГО (рис. 3). Полное удаление молекул шаблона происходит в течение 70 часов и сопровождается изменением положения (360 → 325 нм) и интенсивности максимума флуоресценции ($\lambda_{исп}$) при $\lambda_{возб}$ = 290 нм.

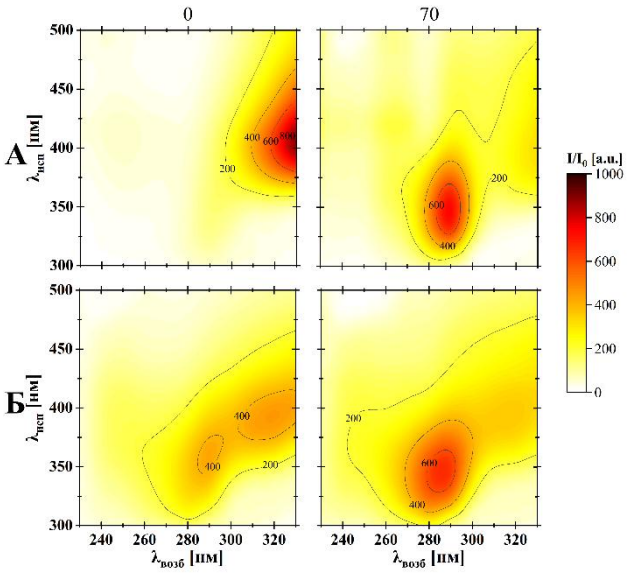


Рис. 3. Проекция трёхмерных спектров флуоресценции в виде матриц возбуждения–испускания для растворов нИБ БСА (А) и ИБ БСА–ЗЕА (Б) в зависимости от времени диализа (часы)

В работе проведено сравнение процедуры очистки ГО и БСА от молекул шаблона — ЗЕА с использованием трёхмерной флуоресцентной спектроскопии в процессе диализа. Установлено, что удаление ЗЕА из структуры ГО происходит в течение 24 часов, а из структуры БСА — в течение 70 часов, что свидетельствует о большей перспективности использования ГО для синтеза ИБ, позволяя значительно сократить время получения рецепторов. Использование трёхмерной флуоресцентной спектроскопии с представлением результатов в виде матриц возбуждения–испускания применимо для более детального изучения процессов, происходящих в системах, содержащих белковые молекулы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, в рамках проекта № 22–16–00102.

Библиографический список

1. *Piletsky S.* Molecular Imprinting of Polymers — CRC Press, 2006. 220 p.
2. *Pidenko P.S., Presnyakov K.Yu., Burmistrova N.A. Proteins:* Templates and Matrices in Molecular Imprinting // J Anal Chem. 2023. Vol. 78. № 8. P. 953–964.
3. *Lorenzo R.A. et al.* To remove or not to remove? The challenge of extracting the template to make the cavities available in molecularly imprinted polymers (MIPs) // International Journal of Molecular Sciences. 2011. Vol. 12. № 7. P. 4327–4347.
4. *Liu J. et al.* Bioimprinted protein exhibits glutathione peroxidase activity // Analytica Chimica Acta. 2004. Vol. 504. № 1. P. 185–189.
5. *Pidenko P. et al.* Imprinted proteins for determination of ovalbumin // Analytical and Bioanalytical Chemistry. Springer Berlin Heidelberg, 2022.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ УЗИ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ

А.А. Дмитричева, И.Ю. Демин
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
E-mail: nastyadm2001@gmail.com

Аннотация: Метод ультразвукового исследования легких является одним из наиболее безопасных методов диагностики заболеваний легких. Целью данного исследования является разработка и обучение сверточной нейронной сети для упрощения диагностики заболеваний, а также ее оценка.

Ключевые слова: УЗИ изображения легких, артефакты на УЗИ изображении, машинное обучение.

В настоящее время диагностика заболеваний легких крайне важна. УЗИ легких в отличие от компьютерной томографии и флюорографии, основанных на ионизирующем излучении безопасен и может использоваться как для диагностики, так и для отслеживания хода заболевания без ограничения в частоте применения. С помощью УЗИ легких можно распознать и отслеживать течение таких заболеваний как: пневмония, Covid-19, туберкулез, инфаркт легкого, новообразования (опухоли, кисты), скопление жидкостей и/или тип данных жидкостей, а также многих другое.

Но проведение процедуры осложняет наличие воздуха в легких, из-за которого невозможна визуализация тканей в глубине легкого, а также наличие барьера в виде грудной клетки. В силу данных особенностей диагностика производится исходя из так называемых артефактов — искажений изображения, вызванных физическими явлениями при прохождении звукового луча. Различные артефакты и то, как именно они выглядят может быть признаком наличия или отсутствия патологических состояний в легких [1]. Артефакты на УЗИ изображениях легких довольно разнообразны, к ним относятся А-линии, В-линии, консолидации и др [2]. В связи с количеством и сложностью признаков интерпретация результатов УЗИ может требовать от специалиста значительных временных затрат. Одним из вариантов упрощения диагностики может служить создание системы на базе искусственного интеллекта, которая будет предлагать врачу наиболее вероятный диагноз на основании имеющейся обучающей базы.

С учетом работы с изображениями, а также наличия большого числа признаков оценить важность каждого из которых, не будучи специалистом является затруднительным оптимальным вариантом обучающейся интеллектуальной системы оказалась сверточная нейронная сеть.

Цель данной работы — создать и оценить сверточную нейронную сеть для задачи трехклассовой классификации УЗИ изображений легких.

Обучение и проверка модели проводились с помощью изображений, полученных с помощью конвексного датчика. Данные были взяты из открытых библиотек, ссылки на которые, а также количество изображений и видеофайлов в них, указаны в таблице 1.

Таблица 1. Открытые библиотеки и количество изображений и видеофайлов в них, полученных при помощи конвексного датчика

№	*Ссылка на библиотеку*	*Количество изображений*	*Количество видеофайлов*
1	github.com/jannisborn/covid19_ultrasound/tree/master/data	29	122
2	github.com/jannisborn/covid19_ultrasound/blob/master/data/get_and_process_web_data.sh	31	44

Для создания нейросети в данном исследовании использовались библиотеки tensorflow и keras языка Python. Наборы данных для сети также генерировались с использованием функций данных библиотек. Пример получаемого набора данных представлен на рисунке 1.

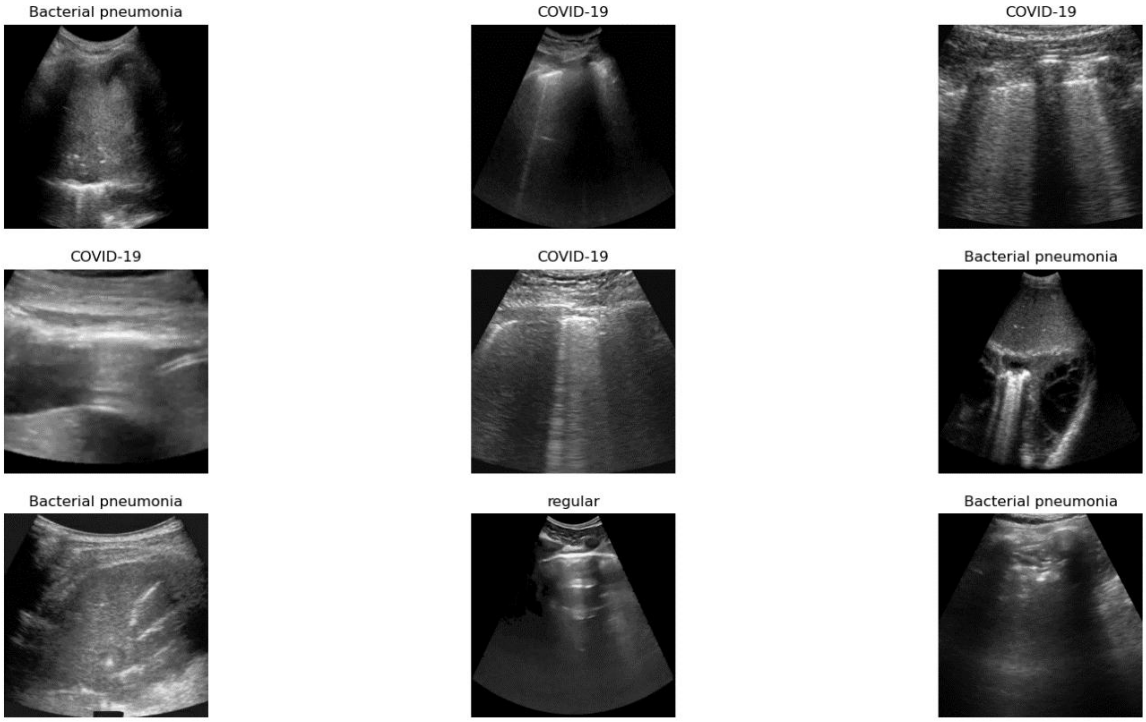


Рис. 1. Пример изображений из обучающего набора

Была создана сверточная нейронная сеть глубиной 12 слоев. Проводилось обучение нейронной сети на трех классах УЗИ изображений легких: УЗИ людей больных бактериальной пневмонией, УЗИ людей больных вирусной пневмонией Covid-19, УЗИ здоровых людей. Приведение используемых изображений к одинаковому разрешению является необходимым условием для работы с ними с помощью нейронной сети. Но разрешение, к которому будут приведены изображение также повлияет на качество обучения нейронной сети. В связи с этим были

проведены тесты для определения оптимального размера обрабатываемого изображения для используемой модели нейронной сети. На рисунке 2 представлен график зависимости точности модели на тестовом наборе (не учувствовавшем в обучении) от разрешения, к которому были приведены изображения обучающего набора.

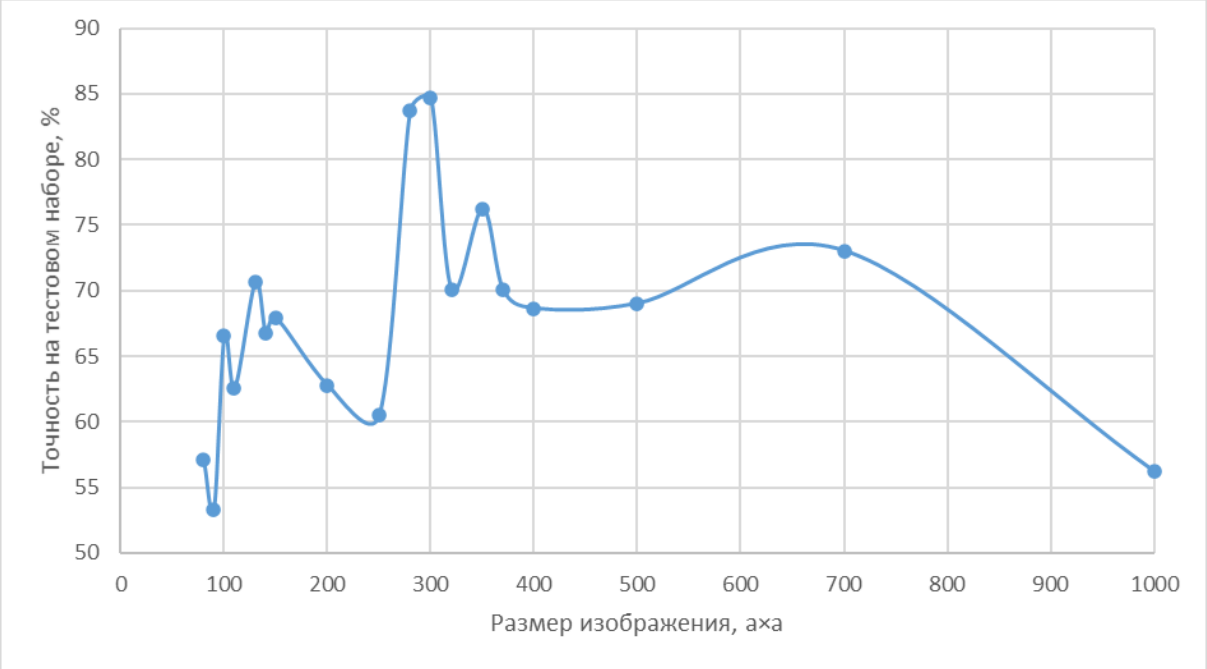


Рис. 2. Точность обученных моделей на тестовом наборе в зависимости от размеров обрабатываемого изображения

В ходе тестов была обучена модель, точность которой на тестовом наборе составила 84,7% при значении функции потерь 0,5743. С помощью данной модели были получены предсказания для изображений тестовой выборки.

В таблице 2 показано полученное с помощью нейросети разделение изображений по классам. Количество правильно определенных изображений для каждого класса можно увидеть по главной диагонали.

Таблица 2. Разделение изображений по классам нейросетью

Предсказанный класс (горизонталь) / Истинный класс (вертикаль)	Бактериальная пневмония	Covid-19	Здоров
Бактериальная пневмония	1128	39	473
Covid-19	404	1634	94
Здоров	114	40	3706

Исходя из результатов в данной таблице можно сформировать первичные медицинские метрики качества моделей на базе искусственного интеллекта: чувствительность и специфичность.

Для Бактериальной пневмонии чувствительность модели составила ≈ 69%, а специфичность ≈ 91%. Для Covid-19 чувствительность составила ≈ 77%, специфичность составила 98,56%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № FSWR-2023-0031).).

Библиографический список

1. *Праскурничий Е.А., Стефаненкова Ю.В., Тураева М.А.* Ультразвуковое исследование легких: актуальный метод в условиях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. // Пульмонология. 2020. Т. 30. №5. С. 671.

2. *Wang J., Yang X., Zhou B., Sohn J.J., Zhou J., Jacob J.T., Higgins K.A., Bradley J.D., Liu T.* Review of machine learning in lung ultrasound in COVID-19 pandemic // J. Imaging. 2022. № 8. P. 65.

ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ ДАННЫХ ДЛЯ АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ СНИМКОВ

И.А. Батраева[1], А.В. Беликов[2], И.А. Ионкина[2],
М.В. Забоев[1], С.В. Миронов[1], Д.С. Пантелеев[1], Ю.Г. Шапкин[2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Email: batraevaia@info.sgu.ru, dr.belikov@ya.ru, dr.ionkina@yandex.ru,
zaboevmv@mail.ru, mironovsv@info.sgu.ru, panteleevds@info.sgu.ru, shapkinyurii@mail.ru

Аннотация: В статье рассматриваются проблемы, возникающие при решении задач автоматизации анализа медицинских снимков с точки зрения обнаружения заболеваний. Так как использование большинства алгоритмов машинного обучения требует огромного количества данных, то информации, предоставляемой сотрудниками лечебного учреждения, становится недостаточно. В статье рассматриваются методы обработки исходных данных, позволяющие получить информацию, имеющую смысл с медицинской точки зрения

Ключевые слова: нейронные сети, генетические алгоритмы, компьютерное зрение, внутреннее кровотечение, снимки

Одной из основных проблем внедрения информационных технологий в медицине является количественная и качественная нехватка наборов данных, необходимых для разработки алгоритмов автоматической обработки информации.

Если информация представляется в виде текстовых описаний и или результатов анализов, проблема становится очень сложной, так как произвольно добавлять данные, имеющие смысл с точки зрения медиков, практически не представляется возможным, в случае же, если информация представлена в виде изображений или видео, проблема имеет некоторые пути решения.

Для работы с изображениями основными методами являются алгоритмы машинного обучения, связанные с разработкой нейронных сетей различного типа или использованием алгоритмов компьютерного зрения.

Основным способом решения проблемы является генерация данных максимально приближенных к реальным, так называемый процесс «создания синтетики». Такой подход позволяет сгенерировать практически неограниченное количество данных, но здесь возникает другая проблема – их качество. Чем больше оригинальных данных используется для генерации, тем более «правдоподобной» является синтетика. Существуют ресурсы, предлагающие услуги генерации, но в большинстве своем они платные и/или недоступные обычным исследователям.

Так как в наших исследованиях по детекции гастроэнтерологических заболеваний [1,2] снимков было не очень много, и они сильно различались

по качеству, то было принято решение создать свою систему «мультипликации» изображений [3].

В системе используется два подхода:

- трансформирование и «скрещивание» схожих изображений слизистой желудка. Сначала подбираются схожие по цветовому набору изображения и далее, при необходимости, к изображениям применяются операции отзеркаливания по горизонтали и/или вертикали. После чего изображения накладываются друг на друга с определенным процентом перекрытия (от 20 до 100 процентов). При перекрытии соседствующие пиксели усредняются. Получившееся изображение сравнивается с уже имеющимися оригинальными и искусственными снимками на «схожесть». Параметр схожести считается на основе цветовых дистанций и вычисления хэш-суммы превалирующих цветов в снимках. Если получившееся изображение недостаточно уникально, оно отторгается. Эта система применяется для всех уникальных пар оригинальных снимков и позволяет в лучшем случае увеличить на порядок изначальных набор данных.

- прямая трансформация изображений, когда изменяются цветовые параметры изображения (например, меняется контраст или яркость снимка), изображения сжимается или растягивается по одной из осей, добавляются шумы, блики или вырезается часть изображения.

Первый вариант подхода выгодно использовать, когда важна не форма распознаваемого объекта, а его цветовые параметры, второй вариант выгодно использовать, когда в результате должен получиться не набор объектов произвольной формы, а множество вариантов одного и того же объекта.

Стоит также сказать, что существуют и другие способы решения задач обучения, детекции и классификации при небольшом объеме входной информации, которые не требуют создания дополнительных наборов данных. Одним из таких способов является обучение посредством генетического алгоритма. Суть данного способа сводится к решению частного случая задачи оптимизации. В рамках вышеописанных задач данный метод используется в связке с готовыми, уже обученными моделями компьютерного зрения. Как правило такие модели обучены определять объекты, образы или фигуры на снимках, в зависимости от входных параметров. Эти параметры и подбираются генетическим алгоритмом таким образом, чтобы точность определения объектов предметной области была наивысшей. Для этого ему вполне достаточно пары десятков различных, уже размеченных примеров входных данных, с которыми производится сравнение, в так называемой фитнесс функции. Это количество информации несравнимо меньше, чем требуется для того, чтобы обучить минимально качественную модель компьютерного зрения самостоятельно.

Библиографический список

1. *Беликов А.В.* Ранняя диагностика рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук. 14.01.17. Волгоград, 2016. 22 с.

2. *Батраева И.А., Пантелеев Д.С.* Методы анализа медицинских снимков // Компьютерные науки и информационные технологии. Материалы Международной научной конференции. Саратов, 2021. С. 20-23.

3. *Батраева И.А., Беликов А.В, Ионкина И.А., Миронов С.В., Пантелеев Д.С., Шапкин Ю.Г.* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023669572. Программа для определения заболеваний желудка «MetWork».

АЛГОРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ СЛОЯ ПОЛОВИННОГО ОСЛАБЛЕНИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ РЕНТГЕНОВСКИХ АППАРАТОВ

М.Г. Петрушанский
Оренбургский государственный университет
E-mail: pmg74@inbox.ru

Аннотация: Выявлено условие соответствия диагностического рентгеновского аппарата требованиям стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 к величинам первого слоя половинного ослабления. Предложен алгоритм принятия решения о соответствии или несоответствии конкретного рентгеновского аппарата требованиям стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 и расчете величин первого слоя половинного ослабления при заданных значениях анодного напряжения по результату измерения первого слоя половинного ослабления этого рентгеновского аппарата всего при одном значении анодного напряжения.

Ключевые слова: диагностический рентгеновский аппарат, защита от рентгеновского излучения, первый слой половинного ослабления, анодное напряжение рентгеновского аппарата.

Важной составляющей мер защиты от излучения в диагностических рентгеновских аппаратах является выполнение требований стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] к величинам первого слоя половинного ослабления (СПО) [2], которые должны быть не меньше минимально допустимых этим стандартом значений при соответствующих величинах анодного напряжения.

Указанные минимально допустимые величины первого СПО приведены в стандарте ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] для дискретного ряда значений анодного напряжения в диапазоне от 50 до 150 кВ с шагом 10 кВ. Поэтому измерение реальных величин первого СПО и сравнение их с заявленными требованиями должны проводиться в виде серии испытаний при разных выбранных из заданного диапазона данного рентгеновского аппарата значениях анодного напряжения. В случае отличия действительных значений анодного напряжения от дискретных стандартных ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] предлагает применять линейную интерполяцию неизвестных значений первого СПО по ближайшим известным.

Сократить количество измерений до одного и тем самым уменьшить облучение персонала и трудоемкость проверки выполнения требований стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] к величинам первого СПО позволяет применение предложенного в работе [3] метода, основанного на использовании линейной зависимости величины первого СПО Δ от значения анодного напряжения U_a:

$$\Delta = k \cdot U_a, \tag{1}$$

где k – коэффициент пропорциональности, постоянный для конкретного рентгеновского аппарата.

Для расчета коэффициента k должна быть известна всего одна величина первого СПО Δ_0, измеренная для данного рентгеновского аппарата при некоторой выбранной величине анодного напряжения U_{a0}:

$$k = \frac{\Delta_0}{U_{a0}}. \quad (2)$$

С помощью формулы (2) можно рассчитать значения коэффициента k, соответствующие приведенным в стандарте ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] минимально допустимым величинам первого СПО. Исходные данные и результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Минимально допустимые величины первого СПО и рассчитанные значения коэффициента k

Анодное напряжение, кВ	Первый СПО, мм Al	Коэффициент k, (мм Al)/кВ
50	1,8	0,036
60	2,2	0,037
70	2,5	0,036
80	2,9	0,036
90	3,2	0,036
100	3,6	0,036
110	3,9	0,035
120	4,3	0,036
130	4,7	0,036
140	5,0	0,036
150	5,4	0,036

Из представленных в таблице 1 данных видно, что для большинства значений анодного напряжения коэффициент k является постоянной величиной и только для значений анодного напряжения 60 и 110 кВ изменяется менее чем на 3 %. Это дает возможность оценить соответствие конкретного рентгеновского аппарата требованиям стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] сразу после расчета коэффициента k по формуле (2), даже не переходя к вычислению с использованием формулы (1) первых СПО для всех табличных значений анодного напряжения и сравнению их со стандартными минимально допустимыми величинами. Очевидно, что условием соответствия рентгеновского аппарата требованиям стандарта является выполнение следующего неравенства:

$$k \geq 0{,}036 \text{ (мм Al)/кВ}. \quad (3)$$

До 2015 года требования к минимально допустимым величинам первого СПО были изложены в отмененном уже ГОСТ Р 50267.0.3–99 [4], для которого различие значений коэффициента k для приведенного в таблице 1 ряда величин анодного напряжения достигало 10 % [5]. Такой существенный разброс не мог соответствовать реальному рентгеновскому аппарату [6] и не позволял выявить условие, подобное (3).

Таким образом, алгоритм измерения первого СПО рентгеновского аппарата для заданного рабочего диапазона изменения величины анодного напряжения должен содержать следующую последовательность действий:

1) выбрать некоторую величину анодного напряжения U_{a0}, входящую в заданный рабочий диапазон рентгеновского аппарата;

2) измерить в соответствии с пунктом 7.6 ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] первый СПО Δ_0 при выбранной в пункте 1 величине анодного напряжения U_{a0};

3) рассчитать с использованием формулы (2) значение коэффициента k для найденного в пункте 2 первого СПО Δ_0, соответствующего анодному напряжению U_{a0};

4) в случае ложности условия (3) признать данный рентгеновский аппарат не соответствующим требованиям стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] к минимально допустимым величинам первого СПО и завершить выполнение алгоритма, в противном случае – перейти к следующему пункту;

5) рассчитать с использованием формулы (1) значения первого СПО Δ для найденного в пункте 2 коэффициента k и заданных значений анодного напряжения U_a;

6) признать данный рентгеновский аппарат соответствующим требованиям стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] в части минимально допустимых величин первого СПО и завершить выполнение алгоритма.

Итогом выполнения приведенного алгоритма является заключение о соответствии или несоответствии конкретного диагностического рентгеновского аппарата требованиям стандарта ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [1] и сведения о величинах первого СПО при заданных значениях анодного напряжения, полученные по результату измерения первого СПО этого рентгеновского аппарата всего при одном значении анодного напряжения.

Библиографический список

1. 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.

2. *Блинов Н.Н., Костылев В.А., Наркевич Б.Я.* Физические основы рентгенодиагностики. – М.: АМФ-Пресс, 2002. 74 с.

3. *Петрушанский М.Г.* Метод измерения величины слоя половинного ослабления излучения рентгеновских аппаратов. // Медицинская техника. 2013. №6. С. 18–20.

4. ГОСТ Р 50267.0.3–99 (МЭК 60601–94) Изделия медицинские электрические. Часть 1. Общие требования безопасности. 3. Общие требования к защите от излучения в диагностических рентгеновских аппаратах.

5. *Петрушанский М.Г.* Оценка изменений требований государственного стандарта к защите от излучения в диагностических рентгеновских аппаратах. // Медицинская техника. 2023. № 2. С. 48–51.

6. *Петрушанский М.Г.* Вариант взаимного согласования требований государственного стандарта к защите от излучения рентгеновских аппаратов. // Медицинская техника. 2015. №5. С. 49–51.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОШИБОК, ДОПУСКАЕМЫХ ПРИ НАПИСАННИИ СТАТЕЙ МЕДИЦИНСКОГО И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

М.В. Пригородов, Д.Ю. Потапов, С.В. Капралов
Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: potapovmed@rambler.ru, sergejkapralov@yandex.ru, intensiv74@yandex.ru

Аннотация: в статье предложена оригинальная классификация ошибок, допускаемых при публикации статей медицинского и медико-биологического профиля. Каждая ошибка иллюстрирована актуальным примером из научной медицинской литературы.

Ключевые слова: научные статьи, методология написания научных работ

Ошибки являются, к сожалению, неотъемлемой частью научных работ. Допущенные по разным мотивам, они вводят читателей в заблуждение. Причины, по которым допускаются ошибки, варьируют от простых типографских опечаток до значительного искажения данных в фундаментальных сегментах научной работы. В нашей работе делается попытка классификации ошибок на примерах медицинских статей из известного международного медицинского журнала свободного доступа JAMA Netw Open за 2021 год. Особенностью данного источника литературы является возможность просмотра предварительных версий статей с подробным разбором ошибок при их написании.

По результатам обзора литературы считаем целесообразной следующую классификацию ошибок:

1. Ошибки в авторах статьи. Содержат в себе как неправильное написание фамилии автора, так и неправильный порядок перечисления авторов публикации и неточности перечисление соавторов [1].

2. Ошибки в аннотации. Включают в себя: ошибки в указании сведений, не являющихся достоверными или не соответствующих действительности [2]; ошибки в неточности указанной информации [3]; ошибки в неправильной дате проведения исследования [4].

3. Ошибки в описании методов исследования [5].

4. Ошибки в разделе «Результаты исследования». Включают в себя ошибки в таблицах. Таблицы - важная часть в любом исследовании. Они помогают структурировать большой объём информации в научной работе и наглядно представить его читателям. К наиболее типичным ошибкам при построении таблиц относятся неправильная группировка по столбцам, наличие пустых ячеек [6]. Ошибки в рисунках: ошибки в неправильной интерпретации результатов исследования, изложенных в рисунках [7]; ошибки в неверном составлении рисунков [8]. Ошибки в неправильной интерпретации статистических данных [9]. Таким образом, ошибки в разделе

«Результаты исследования» могут играть решающую роль в восприятии работы и формирования у читателя цельного представления о статье.

Заключение: Структурированный аналитический разбор каждой из приведенных в данной работе ошибок доказывает необходимость серьёзного подхода к организационно-формальному аспекту любого научного труда. Каждая публикация содержит информационную составляющую, полученную в ходе исследования, которая в обязательном порядке должна быть грамотно изложена в соответствии с нормами. Неточность формулировки в последующем станет нарушением логической согласованности этапов поиска ответов на главный вопрос исследования. Таким образом, важность неоднократного детального просмотра и перепроверки конечного варианта статьи неоспоримо велика.

Важнейшим этапом научно-исследовательской работы является поиск и структурирование экспериментальных данных, которые в дальнейшем послужат материалом для предстоящего анализа. Для рационального суммирования этих сведений, необходима работа со статистическими таблицами, схемами и другими наглядными инструментами, где допускается максимальное число ошибок, относительно всех аспектов работы.

Библиографический список

1. *Green-McKenzie J., Shofer F.S. et al.* Factors Associated With COVID-19 Vaccine Receipt by Health Care Personnel at a Major Academic Hospital During the First Months of Vaccine Availability // JAMA Netw Open. 2021 Dec 1. V.4. №12. P. e2136582.
2. *Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Perdue L.A. et al.* Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // JAMA Netw Open. 2022 Apr 26. V. 327. №16. P. e1585-1597.
3. *Rustagi A.S., Byers A.L., Keyhani S.* Likelihood of Lung Cancer Screening by Poor Health Status and Race and Ethnicity in US Adults, 2017 to 2020 // JAMA Netw Open. 2022 Mar 1. V. 5. №3. P. e225318.
4. *Hedderson M.M., Badon S.E., Pimentel N. et al.* Association of Glyburide and Subcutaneous Insulin With Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes // JAMA Netw Open. 2022 Mar 1. V. 5. №3. P. e225026.
5. *Peterson J., Densley J., Erickson G.* Presence of Armed School Officials and Fatal and Nonfatal Gunshot Injuries During Mass School Shootings, United States, 1980-2019 // JAMA Netw Open. 2021 Feb 1. V. 4. №2. P. e2037394.
6. *Huynh K.A., Jayaram M., Wang C. et al.* Factors Associated With State-Specific Medicaid Expansion and Receipt of Autologous Breast Reconstruction Among Patients Undergoing Mastectomy // JAMA Netw Open. 2021 Aug 2. V. 4. №8. P. e2119141.
7. *Usichenko T.I., Henkel B.J., Klausenitz C. et al.* Effectiveness of Acupuncture for Pain Control After Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial // JAMA Netw Open. 2022 Feb 1. V. 5. №2. P. e220517.
8. *Degli Esposti M., Wiebe D.J., Gasparrini A., Humphreys D.K*. Analysis of "Stand Your Ground" Self-defense Laws and Statewide Rates of Homicides and Firearm Homicides // JAMA Netw Open. 2022 Feb 1. V. 5. №2. P. e220077.
9. *Sidney S., Lee C., Liu J. et al.* Age-Adjusted Mortality Rates and Age and Risk-Associated Contributions to Change in Heart Disease and Stroke Mortality, 2011-2019 and 2019-2020 // JAMA Netw Open. 2022 Mar 1. V. 5. №3. P. e223872.

Научное издание

**МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2023**

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора Ан.В.Скрипаля

Подписано в печать 09.11.23.
Формат 60×84 1/16.
Усл.печ.л.12,5. Тираж 100 экз. Заказ №275

Издательство “Саратовский источник”.
410012, Саратов, Кутякова 138б.
Типография “Саратовский источник”.
410012, Саратов, Кутякова 138б.
.