

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

МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2019

Сборник статей Всероссийской школы-семинара, посвященной
110-летию Саратовского государственного университета имени
Н.Г. Чернышевского

Под редакцией профессора *А.В. Скрипаля*

Саратов

Издательство «Саратовский источник»
2019

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

Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2019 :
Сборник статей Всероссийской школы-семинара, посвященной
110-летию Саратовского государственного университета имени
Н.Г. Чернышевского / под ред. проф. Ан.В. Скрипаль. – Саратов: Изд-во
Саратовский источник, 2019. – 196 с.: ил.
ISBN 978-5-91879-997-0

Приведены результаты научных исследований по проблемам биоинформатики, компьютерной диагностики 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 биоинформатики, компьютерной диагностики в биомеханике, биофизике, биоинженерии и медицинской физике, аспирантов и студентов соответствующих специальностей.

Редакционная коллегия:
Ан.В. Скрипаль (отв. редактор),
В.М. Аникин, И.Э. Рабичев

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

ISBN 978-5-91879-997-0

© Саратовский источник, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	9
<i>В.М. Аникин</i>	
ФИЗИК В. И. КАРМИЛОВ – ПИОНЕР ПРАКТИЧЕСКОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ	10
1. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ	15
<i>А.С. Караваев, Ю.М. Ишбулатов, Е.И. Боровкова, В.В. Сказкина, В.И. Пономаренко, М.Д. Прохоров, А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, Б.П. Безручко</i>	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ	15
<i>А.В. Скрипаль, Н.Б. Бриленок, С.Ю. Добдин, А.П. Аверьянов, А.С. Бахметьев, Р.Т. Баатыров</i>	
ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ У СПОРТСМЕНОВ ПО ФОРМЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ	18
<i>Д.Э. Постнов</i>	
УМНЫЕ СОСУДЫ И НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА	22
<i>А.А. Гаранин</i>	
СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОСРЕДСТВОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ РЕОВАЗОГРАФИИ	24
<i>А.Е. Спивак, А.А. Лисин, И.Ю. Демин, А.В. Иванова, А.Е. Симонов</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАНТОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ФИРМЫ BLUE PHANTOM МЕТОДАМИ ЭЛАСТОГРАФИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ	27
<i>О.В. Семячкина - Глушковская, Н.А. Новолокин, А.А. Широков, В.В. Тучин, Ю. Кури, А.И. Дубровский, А.С. Абдурашитов, В.В. Винник, А.П. Хороводов, М.М. Климова, А.Т. Мамедова, А.В. Терсков</i>	
ГРОМКАЯ МУЗЫКА ОТКРЫВАЕТ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: НОВЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА	30
<i>Е.М. Зинченко, Н.А. Наволокин, А.А. Широков, Б. Хлебцов, А.С. Дубровский, Е.И. Саранцева, А.С. Абдурашитов, А.П. Хороводов, А.В. Терсков, А.Т. Мамедова, М.М. Климова, И.М. Агранович, В.В. Тучин, О.В. Семячкина-Глушковская, Ю. Курти</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ОЧИСТКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОТ В-АМИЛОИДА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ	33

<i>И.А. Дубровская, А.В. Скрипаль, А.В. Джафаров, С.Ю. Добдин</i>	
МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ ПРОИЗВОДНОЙ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ В АРТЕРИИ ПО СПЕКТРУ АВТОДИННОГО СИГНАЛА ЛАЗЕРНОГО ИНТЕРФЕРОМЕТРА.....	38
<i>И.С. Залетов, А.А. Сагайдачный, Д.И. Майсков, А.В. Скрипаль</i>	
ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ПОТОВЫХ КАНАЛОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ.....	42
<i>Ю.М. Ишбулатов, Е.И. Боровкова, А.С. Караваев, О.М. Посненкова</i>	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРОСС-РЕКУРРЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СВЯЗИ МЕЖДУ КОНТУРАМИ АВТОНОМНОГО КОНТРОЛЯ В МОДЕЛИ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	45
<i>А.Н. Храмков, А.Д. Мартынов, Д.М. Ежов, Е.В. Навроцкая, Т.В.Поварова</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СВЯЗАННОСТИ МЕДЛЕННЫХ РИТМОВ ЭЭГ И КОНТУРОВ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ ШТАНГЕ.....	47
<i>А.Н. Храмков, Е.В. Навроцкая, М.В. Синкин, Б.П. Безручко</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В КОМЕ.....	49
<i>А.В. Скрипаль, И.Э. Рабичев, С.Ю. Добдин, Т.Б. Усанова, М.П. Щедринов</i>	
МЕТОД ДИАГНОСТИКИ БИНОКУЛЯРНОГО ЗРЕНИЯ ПО ХАРАКТЕРУ ТРАЕКТОРИЙ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ.....	52
<i>И.Э. Рабичев, В.А. Атаева, К.В. Кузьмина, Д.А. Маслобойщиков</i>	
ХАРАКТЕРИСТИКА БИНОКУЛЯРНЫХ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ПРИ РАССМАТРИВАНИИ ПЛОСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ БИНОКУЛЯРНОГО ЗРЕНИЯ.....	56
<i>О.Л. Ахремчик, М.Р. Крылов</i>	
ДИАГНОСТИКА СТЕПЕНИ УТОМЛЕНИЯ ОБУЧАЕМОГО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРАКТИКУМА ПО ЭЛЕКТРОНИКЕ.....	59
<i>Д.К. Тучина, А.Н. Башкатов, Н.А. Наволокин, В.В.Тучин</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКОГО ПРОСВЕТЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ <i>IN VITRO</i> С ПОМОЩЬЮ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ.....	61
<i>В.И. Жабская, Д.И. Майсков, И.С. Залетов, И.Ю. Волков, А.А. Сагайдачный, А.В. Скрипаль, А.Ф. Тараскин, Н.В. Островский</i>	
ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ СПОСОБ МОНИТОРИНГА ПРИЖИВЛЕНИЯ ЛОСКУТОВ КОЖИ ПРИ ОЖОГАХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	64

<i>А.С. Фомин, А.А. Широков, О.В. Семячкина-Глушковская, А.П. Рытик, Н.А. Бабкина</i>	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ГЛИОМЫ КРЫСЫ (С6) ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА.....	67
<i>М.В. Сысоева</i>	
ПЕРЕСТРОЙКА АРХИТЕКТУРЫ СВЯЗЕЙ В МОЗГЕ У КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ АГОНИСТА СВ ₁ -РЕЦЕПТОРОВ WIN55,212-2	70
<i>Е.П. Чернец, Е.И. Боровкова, В.С. Хорев, В.В. Кудряшова, А.С. Караваев</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРА АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ И ДЫХАНИЯ В АКТИВНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	73
<i>О.П. Александрова, А.Н. Клёнов</i>	
МОДЕЛИ ИДЕНТИФИКАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА РФП (¹³¹ I) В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕПОЛНЫХ СЦИНТИГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ.....	77
<i>С.М. Босяков, М.А. Афанасьева, И.Э. Шпилевский</i>	
ОЦЕНКА ПРОЧНОСТИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ОПУХОЛЕПОДОБНОГО ПОРАЖЕНИЯ.....	81
2. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ.....	85
<i>Ю.Д. Гудова, А.А. Скатцов</i>	
ЦВЕТ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ И ИХ СМЕСЕЙ.....	85
<i>К.Н. Бардакова, П.С. Тимашев</i>	
ТРЕХМЕРНЫЕ МАТРИКСЫ, СФОРМИРОВАННЫЕ МЕТОДОМ ОДНОФОТОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ СТЕРЕОЛИТОГРАФИИ.....	87
<i>О.М. Цивилева, Д.Н. Ибрагимова, О.В. Кофтин, А.А. Аниськов</i>	
ВКЛАД СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БИОМАТЕРИАЛА ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.....	89
<i>Н.А. Светлицына, А.В. Козловский, С.В. Стецюра</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУР ДЛЯ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ БИОСЕНСЕРОВ, РАБОТАЮЩИХ НА ПОЛЕВОМ ЭФФЕКТЕ.....	92
<i>И.Н. Дашевский</i>	
АВ ИНИЦИО МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭНЕРГИИ СВЯЗИ БИОАКТИВНЫХ НАНОПОКРЫТИЙ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТАХ.....	95

3. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ	99
<i>Н.А. Захаров, М.А. Орлов, Е.В. Шелехов, А.Д. Алиев, М.Р. Киселев, В.В. Матвеев, Е.М. Коваль, Т.В. Захарова</i>	
МОДЕЛИРОВАНИЕ БИМИНЕРАЛИЗАЦИИ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ АЛЬБУМИНА ЯИЧНОГО БЕЛКА.....	99
<i>С.В. Шилько, Ю.Г. Кузьминский</i>	
ГЕМОДИНАМИКИ В РЕАЛЬНОМ МАСШТАБЕ ВРЕМЕНИ ПРИ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТИРОВАНИИ.....	102
<i>А.А. Лисин, А.Е. Спивак, И.Ю. Демин, Е.М. Калинин, М.А. Петрова, Е.В. Останин</i>	
ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ СДВИГОВЫХ ВОЛН В МЯГКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ УПРУГИХ ХАРАКТЕРИСТИК)	106
<i>П.Г.П. Анвар, В.И. Борисов</i>	
РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РАДИОЯРКОСТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ МОДЕЛЬНЫХ ДАННЫХ.....	110
<i>М.А. Басова, Э.Н. Денисова, И.М. Меджидов, А.С. Снегирёв, Г.И. Козьмин, Ю.А. Кураченко</i>	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ¹³¹ I ПРИ ВНУТРЕННЕМ ОБЛУЧЕНИИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА	114
<i>М.В. Чирков</i>	
МОДЕЛИРОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ В УСЛОВИЯХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В	116
<i>А.А. Захаров, И.Л. Пластун</i>	
МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕЖМЕМОКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭЛЕМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПРОЦЕССЕ ОДНОМОЛЕКУЛЯРНОГО ДНК-СЕКВЕНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРАЗЫ РН129	120
<i>С.О. Усталков,¹ А.Х.М. Мохаммед,¹ И.Ю. Янина,^{1,2} В.И. Кочубей,^{1,2} А.А. Скацов¹</i>	
НАНОТЕРМОМЕТРИЯ АЛЬБУМИНА ПРИ ЕГО ФОТОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АПКОНВЕРСИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ NAUF ₄ :YB,ER	124
<i>И.В. Галушка, Д.В. Терин, О.Ю. Кондратьева, Е.В. Кондратьева</i>	
МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫМИ РЕАКЦИОННЫМИ ГРУППАМИ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ	127
<i>Д.И. Астахова¹, М.В. Сысоева^{2,3}, И.В. Сысоев^{1,3}</i>	
РЕКОНСТРУКЦИЯ СВЯЗЕЙ В НЕЙРООСЦИЛЛЯТОРАХ ПО ИХ ВРЕМЕННЫМ РЯДАМ МЕТОДОМ ЧАСТНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ КОГЕРЕНТНОСТИ	130

<i>И.Н. Дашевский</i>	
О ДВУХ ПОДХОДАХ ПРИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ БИОМЕХАНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ИМПЛАНТАЦИИ НА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ	133
<i>И.Н. Дашевский</i>	
ЭЛЕМЕНТАРНАЯ МОДЕЛЬ ВЛИЯНИЯ НАПРАВЛЕНИЯ НАГРУЗКИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ДЕНТАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА	136
4. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ, НАУЧНОЕ ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ	140
<i>А.Н. Корольков</i>	
ОЦЕНКА ВИБРАЦИЙ ПЛЕЧА ПРИ СОВЕРШЕНИИ СВИНГА В ГОЛЬФЕ.....	140
<i>Д.А. Миков</i>	
ЗАЩИТА БАЗЫ ДАННЫХ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ.....	144
<i>В.А. Разуваев¹, С.М. Бурков², С.З. Савин²</i>	
МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ОБРАБОТКЕ МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ.....	148
<i>Л.Р. Григорьян, С.Д. Шабанов</i>	
МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИОНИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА ГЛАЗА С НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ.....	151
<i>Ю.М. Брумштейн, Б.Ю. Мучкаева</i>	
ТЕСТИРОВАНИЕ И ТРЕНИНГ КОНЦЕНТРАЦИИ ВНИМАНИЯ И ЕГО УСТОЙЧИВОСТИ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ТЕСТОВ РЕЯ.....	154
<i>Ю.М. Брумштейн, А.С. Тишкова</i>	
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОЧНОСТИ ВОСПРИЯТИЯ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ИСПЫТУЕМЫМИ ПРОМЕЖУТКОВ ВРЕМЕНИ И ИХ СОВОКУПНОСТЕЙ	158
<i>И.М. Меджидов, Э.Н. Денисова, М. А. Басова, А.Н. Павлов, Ю.А. Кураченко</i>	
ОПТИМИЗАЦИЯ УСТАНОВКИ ГУР – 120 ПУТЕМ СОЗДАНИЯ ИНТЕРАКТИВНОГО ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ	162
<i>М.Т. Нгуен, Э.А. Даминова, А.А. Томчук</i>	
ФОРМИРОВАНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕЗЕРВА СПОРТСМЕНА.....	166
<i>Ю.М. Брумштейн, А.И. Кривенко, Р.И. Нежников, Д.А. Молимонов, Д.А. Захаров</i>	
ВИЗУАЛЬНЫЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ В ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ.....	169

<i>Ю.М. Брумштейн, Н.И. Мавлюдова, Н.И.Кабачек, Б.-А. Г. Юлушев, Д.А. Молимонов</i> ДИНАМИЧЕСКИЕ ЗВУКОВЫЕ СТИМУЛЫ В ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ.....	174
<i>А.Д. Мартынов, Е.И. Боровкова, А.С. Караваев</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ХАРАКТЕРНОЙ ЧАСТОТОЙ КОЛЕБАНИЙ ОКОЛО 0.1 ГЦ.....	179
<i>А.А. Грищенко, М.В. Сысоева, И.В. Сысоев</i> ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ЗАПАЗДЫВАНИЯ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ - ГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	182
<i>И.О. Аюпова, М.В. Лебедева, А.В. Гайдель, К.С. Добратулин, А.И. Ивлева</i> АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОИСК АНАТОМИЧЕСКИХ ОРИЕНТИРОВ НА ДВУХМЕРНЫХ РЕНТГЕНОВСКИХ СНИМКАХ ПРИ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ	186
<i>В.О. Пластун, А.Н. Бокарев, И.Л. Пластун, Н.А. Дурнова</i> МЕХАНИЗМЫ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ	189
<i>Е.В. Солодкая, И.П. Логинов, С.З. Савин</i> МЕТОД ИНФОРМАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ.....	193

ВВЕДЕНИЕ

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

В ее работе принимают участие ученые, научные сотрудники, инженеры, преподаватели, аспиранты и студенты, представляющие новейшие разработки компьютерных медицинских комплексов, систем и приборов для функциональной диагностики, а также исследования по биоинформатике и математическому моделированию в биологии и медицине. В 2019 году 144 участниками представлено 50 докладов из 16 городов России.

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

Впервые на школе-семинаре организуется круглый стол по актуальным проблемам диагностики в биологии и медицине, в частности по теме «Методы диагностики дисфункции кровеносных сосудов».

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.

ФИЗИК В. И. КАРМИЛОВ – ПИОНЕР ПРАКТИЧЕСКОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ

В.М. Аникин

Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: AnikinVM@info.sgu.ru

Аннотация: В 1930-х – 1940-х годах в Пермском государственном медицинском институте были проведены первые в стране и мире комплексные исследования действия магнитного поля на биологические объекты и сконструированы первые магнитотерапевтические устройства. Инициатором и руководителем работ был заведующий кафедрой физики института Владимир Иванович Кармилов (1889–1954), уроженец Аткарского уезда Саратовской губернии, выпускник Казанского университета, учитель будущего нобелевского лауреата Николая Николаевича Семёнова в Самарском реальном училище.

Ключевые слова: магнитотерапия, Пермский медицинский институт, Владимир Иванович Кармилов.

В 1948 г. в г. Перми (Молотове¹) вышла книга [1], в которые были представлены впервые в истории науки систематизированные результаты комплексного изучения действия магнитных полей на биологические объекты, в том числе в контексте применения магнитного воздействия на организм человека в лечебных целях. Редакторами и авторами книги были сотрудники Пермского государственного медицинского института (ПГМИ): физик, конструктор первых магнитотерапевтических устройств, доцент Владимир Иванович Кармилов, профессор-физиолог Михаил Романович Могендович и профессор-клиницист Алексей Владимирович Селезнёв. М. Р. Могендович с 1945 г. более четверти века проработал заведующим кафедрой нормальной физиологии медицинского института; А. В. Селезнёв заведовал кафедрой факультетской терапии ПГМИ в 1932–1954 гг.

В.И. Кармилов с 1938 г. по 1954 г. проработал заведующим кафедрой физики ПГМИ. Он пришел в институт из Пермского государственного университета с уже наработанным научным «багажом». В архиве Пермского государственного медицинского университета им. академии Е. А. Вагнера (ПГМУ) сохранилось заявление В. И. Кармилова в Учёный совет медицинского института с просьбой предоставить ему «чтение курса и заведование кафедрой физики»: «... Моя научная работа по измерению напряжённости поля токов ультравысокой частоты тесно связана с применением поля УВЧ в лечебной практике. Я уже имею связь в этом направлении с физиотерапевтическим отделением 1-й Клинической больницы и предполагаю установить её с другими клиниками».

В предисловии к книге [1] В. И. Кармилов отмечал:

«Кафедра физики Молотовского медицинского института начала наблюдения над биологическим и лечебным действием магнитного поля в 1938 г. <...> Наш первоначальный эксперимент носил характер широкой

¹ Город Пермь с 1940 г. по 1957 г. носил название Молотов.

разведки, поскольку предшествующими опытами не был достаточно ясно установлен тот участок биологических явлений, на котором бы применение магнитного поля оказалось бы наиболее действенным. Конечной нашей целью было лечебное применение магнитного поля. Естественно, что при проведении описываемых далее экспериментов нам пришлось обращаться к содействию ряда специалистов – научных работников, врачей и т. д. Однако организационная работа и физико-техническая часть во всех случаях осуществлялась нами. Экспериментальная часть работы проводилась при нашем непосредственном участии, методика применения поля во всех случаях была предложена также нами» [1, с. 11,14].

В. И. Кармилов написал для сборника [1] цитируемые до настоящего времени статьи «К истории вопроса о биологическом и лечебном действии магнитного поля» [2, с. 5–23], «Аппаратура, методика лечебного применения магнитного поля и дозировка» [2, с. 25–33] и «Электромагнитный вибратор» [2, с. 35–42]. Уже сами названия статей говорят о том, что в книге представлена целостная, логически выстроенная работа: обоснована её актуальность, проанализировано состояние проблемы, выверены оптимальные характеристики магнитного поля, дано конструкторское решение магнитотерапевтических устройств.

В первой части статьи «К истории вопроса о биологическом и лечебном действии магнитного поля» Владимир Иванович приводит исторические сведения о «врачебной силе магнита». Далее кратко излагает существовавшие на то время «теории, объясняющие биологическое действие магнитного поля». А в разделе «Наши наблюдения» приводит полученные им обнадёживавшие результаты применения с 1938 г. магнитного поля для лечения кожных заболеваний, воздействия на рост растений и других экспериментов, а также результаты разрешённого лечения магнитным полем некоторых заболеваний в эвакогоспиталях в годы Великой Отечественной войны (снятие болевых ощущений, заживление ран и травм).

В январе 1943 г. Владимир Иванович Кармилова выступил с докладом по итогам работы в эвакогоспиталях на научной конференции Молотовского медицинского института. Учёный совет института поддержал его обращение в Учёный медицинский совет Наркомздрава РСФСР «о внесении магнитного поля в число физиотерапевтических агентов». В полученном ответе председателя совета Наркомздрава профессора Анатолия Иннокентьевича Нестерова от 7 июня 1943 г. говорилось, что «имеются некоторые основания считать целесообразным использование магнитного поля для лечебных целей», «необходимы дальнейшие экспериментальные исследования», а «что же касается изучения лечебного действия магнитного поля при некоторых заболеваниях, то оно может проводиться лишь в условиях тщательного клинического наблюдения» [1, с. 20, 21].

В этой связи В. И. Кармилов для расширения работ по проблеме лечебного воздействия магнитного поля привлёк клинику факультетской терапии, возглавляемую профессором А. В. Селезнёвым, в которой в 1944 г. испытывалось действие магнитного поля при различных заболеваниях (результаты этих работ представлены [1]). Создание теории воздействия магнитного поля на организм было поручено кафедре физиологии института во главе с профессором М. Р. Могендовичем. Блок работ сотрудников этой кафедры также помещён в сборник [1]. Поскольку, как заметил В. И. Кармилов, «вопросы физиологии часто переходят в вопросы физической химии», «в орбиту общей работы был вовлечён руководитель курса физической химии доцент Колташов Н. Г. со своими сотрудниками». Эти исследования тоже помещены в сборник.

Во второй статье В. И. Кармилова «Аппаратура, методика лечебного применения магнитного поля и дозировка» последовательно раскрываются содержание ключевых понятий, вынесенных в заголовок статьи.

В третьей своей статье «Электромагнитный вибратор» В. И. Кармилов анализирует «благоприятное лечебное действие переменного магнитного поля, включающего в себя элементы механических вибраций», и представляет созданный им «набор для электромагнитной сеймотерапии». Свидетельством пропаганды использования электромагнитных устройств может служить общение В. И. Кармилова с выпускниками медицинского института, опубликованное в 1953 г. в газете «Медик Урала», с призывом использовать при проведении физиотерапевтических процедур и электромагнитные вибраторы.

В заключение своей статьи «К истории вопроса о биологическом и лечебном действии магнитного поля» в сборнике [1] В. И. Кармилов делает общее заключение по итогам работ по выявлению лечебного действия постоянного и переменного магнитного поля и созданию соответствующих магнитотерапевтических устройств в Пермском (Молотовском) медицинском институте:

«Таким образом, мы можем сказать, что вопрос о биологическом и лечебном действии магнитного поля, поднятый нами в 1938 г., в настоящее время приобрёл характер комплексной темы, над которой в тесном содружестве работают кафедры физики, химии, физиологии и внутренних болезней. Насколько нам известно, работа по магнитному полю в указанных направлениях и рамках ведётся только в Молотовском медицинском институте. <...> Необходимо ещё много работать, чтобы магнитное поле заняло должное место среди других физико-терапевтических агентов. Привлечение широкого круга врачей и научных работников к данной проблеме является главной целью настоящего сборника» [1, с. 21].

Новую книгу по вопросам магнитотерапии В. И. Кармилов планировал выпустить в самом начале 1950-х годов в Москве, в издательстве медицинской литературы. Смерть помешала осуществлению этого плана. Но его заслуги в деле становления практической

магнитотерапии отмечались впоследствии неоднократно. В 1945 г. В. И. Кармилов был награжден медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941 – 1945 гг.», в 1951 г. – орденом Трудового Красного Знамени.

Приоритет В. И. Кармилова признан функционировавшей с 1983 г. Проблемной комиссией Министерства здравоохранения СССР «Магнитобиология и магнитотерапия в медицине» во главе с заведующим кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, профессором Витебского медицинского института А. М. Демецким (1921–2002). Задачами комиссии ставились координация деятельности 67 научных центров страны в познании механизмов лечебного действия магнитных полей в зависимости от формы, стадии и тяжести патологических процессов в организме человека, разработка научно обоснованных рекомендаций по использованию магнитных полей для профилактики, диагностики и лечения.

На основе изучения архивных материалов ПМГУ и семейного архива Кармиловых [2–4], публикаций в научных, научно-популярных и общественно-политических изданиях, отмечающих пионерский вклад В. И. Кармилова в становление практической магнитотерапии [5–16], нами опубликован ряд статей в научных журналах [17–19] и монография [20]; создана страница «Кармилов, Владимир Иванович» в интернет-энциклопедии «Википедия»; в 2018 г. издана книга «Кармилов Владимир Иванович (выдающийся физик-магнитчик)» (г. Пермь) [21]. В 2019 г. в Санкт-Петербурге выходит наша новая книга о В. И. Кармилове – «Пионер практической магнитотерапии Владимир Иванович Кармилов (1889–1954)», включающая документальные материалы.

В декабре 2019 г. Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера будет отмечать 130-летие со дня рождения Владимира Ивановича Кармилова. Ученый совет университета рассмотрит наше ходатайство (оно опубликовано в газете «Медик Урала», № 9 (3359), октябрь 2018 г.) о присвоении его имени руководившей им кафедре, которая сегодня носит название кафедры медицинской и биологической физики.

Библиографический список

1. Биологическое и лечебное действие магнитного поля и строго-периодической вибрации (экспериментальные и клинические материалы): сб. статей / под ред. доц. В. И. Кармилова, проф. М. Р. Могендовича и проф. А. В. Селезнева // [Молотов]: Молотовгиз. 1948. 168 с.

2. *Мизгулин Д.А., Дроздова М. Г.* Семейный архив. Письма, воспоминания. // СПб : АПИ, 2016. 368 с.

2. Письмо Л. В. Кармиловой к писателю В. И. Вардугину, 5–7 сентября 1983 г. (архив В. И. Вардугина).

3. *Вардугин В.И.* Тайна огня: Повесть о Н.Н. Семёнове. Саратов: Приволжск. кн. изд-во, 1986. 144 с. URL : <http://ru.calameo.com/read/001277039f2eed14aa42d>.

4. Семёнов Н.Н. Избранные труды: в 4 т. / отв. ред. А. Е. Шилов, Г. Б. Сергеев // М.: Наука, 2006. Т. 4: О времени и о себе. 611 с.
5. Воспоминания об академике Николае Николаевиче Семёнове / отв. ред. А. Е. Шилов // М.: Наука, 1993. 302 с. (Сер. Ученые России. Очерки, воспоминания, материалы).
6. Николай Николаевич Семёнов. Иллюстрированная монография о жизни и научной деятельности лауреата Нобелевской премии академика Н.Н. Семёнова. // М.: ПАЛЬМА пресс, 2006. 80 с.
7. Семёнов Н.Н. Дорога к творчеству // Семья и школа. 1985. № 1. С. 21–23.
8. Альтишулер Н.С., Ларионов А.Л. Физическая школа Казанского университета с конца 20-х до 40-х годов XX века: История развития и научные достижения выпускников // Казань: Изд-во Казан. ун-та. 2002. 150 с.
9. Сорокин М.П. Физический факультет Пермского государственного университета (история становления и развития): [электронный ресурс]. Пермь. 2006. URL: <http://www.psu.ru/files/docs/ob-universitete/smi/knigi-ob-universitete/sorokin2006.pdf> (дата обращения: 01.03.2017).
10. Холодов Ю.А. Мозг в электромагнитных полях. // М.: Наука. 1982. 123 с.
11. Соловьева Г.Р. Аппаратура и области применения низкочастотной магнитотерапии // Медицинская техника. 1974, № 3. С. 41–46.
12. Жизнь и магнитное поле // Наука и жизнь. 1961. № 7. С. 76–90.
13. Мирлис А. Магнит врачующий // Наука и жизнь. 1975. № 3. С. 65–68.
14. Материалы о работе Проблемной комиссии Минздрава СССР Министерства здравоохранения СССР «Магнитобиология и магнитотерапия в медицине». URL: http://www.surgery.by/pdf/full_text/2011_6_23_ft.pdf (дата обращения: 26.02.2017).
15. Демецкий А.М. Загадки «волшебного камня» // Советская культура. 1984. 24 марта. № 36(5824).
16. Аникин В.М. Физик-инноватор, земляк, учитель и друг Н.Н. Семёнова Владимир Иванович Кармилов // Известия Саратовского университета. Нов. сер. Сер. Физика. 2016. Т. 16, вып. 1. С. 44–54. Вариант статьи доступен на сайте журнала «Успехи физических наук» в разделе «Трибуна УФН». URL : <https://ufn.ru/tribune/trib128.pdf>.
17. Аникин В. М., Усанов Д. А. Николай Николаевич Семёнов: волжские сюжеты жизни // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2016. Т. 16, вып. 2. С. 109 – 121. Вариант статьи: Наука и технологии в промышленности: науч.-технич. ж. 2017. № 1–2. С. 170–175.
18. Аникин В.М. Наши первые учителя: страницы биографий П. Н. Лебедева и Н. Н. Семёнова // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2016. Т. 24, № 1. С. 75–83.
19. Аникин В.М. Николай Николаевич Семёнов: фрагменты научной биографии // Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2017. 80 с.
20. Аникин В.М., Шевчук В.В. Кармилов Владимир Иванович (выдающийся физик-магнитчик) // Пермь: Изд-во «Гармония». 2018. 72 с.

1. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.С. Караваяв^{1,2,3}, Ю.М. Ишбулатов³, Е.И. Боровкова^{2,3}, В.В. Сказкина³,
В.И. Пономаренко^{1,3}, М.Д. Прохоров¹, А.Р. Киселев², В.И. Гриднев², Б.П. Безручко^{1,3}

¹Саратовский филиал института радиотехники и
электроники им В.А. Котельникова РАН

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

³Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

E-mail: karavaevas@gmail.com

Аннотация: В работе делается обзор известных результатов об особенностях индивидуальной и коллективной динамики контуров вегетативной регуляции кровообращения. Обсуждаются особенности устройства и взаимодействия этих контуров, их роль в поддержании состояния здоровья и развития патологий сосудов и сердца. Представлены результаты исследования синхронизации контуров регуляции и математического моделирования их взаимодействия.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, кровообращение, синхронизация, связь, математическое моделирование, сложная система.

Контур вегетативной (автономной) регуляции кровообращения играют важную роль в работе сердечно-сосудистой системы [1]. Их динамика является чувствительным маркером развития патологий кровообращения [2].

Структурная схема рассматриваемой системы представлена на рисунке 1.

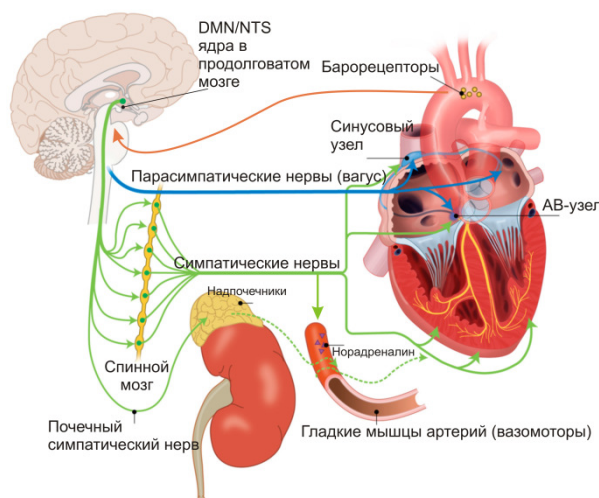


Рис. 1. Структурная схема элементов регуляции кровообращения.

В работе [3] нами было показано, что контуры вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов

могут синхронизоваться сигналом дыхания заданной частоты и с точки зрения нелинейной динамики представляют собой взаимодействующие автоколебательные системы.

В работе [4] было показано в экспериментах и исследовано важное влияние высших центров вегетативного контроля, расположенных в головном мозге и обеспечивающих существенный вклад в формирование сверхмедленных колебаний потенциала электроэнцефалограммы (колебания ЭЭГ с характерными частотами <0.5 Гц).

Исследование динамики этих контуров продемонстрировало, что они могут синхронизоваться друг с другом при спонтанном дыхании [3], причем степень такой синхронизации может выступать в качестве критерия при решении задач медицинской диагностики [5]. Было разработано и используется при проведении клинических исследований специализированное программное обеспечение, реализующее развиваемые подходы. Разрабатываются диагностические аппаратно-программные системы биомедицинской инженерии, реализующие анализ контуров регуляции. Методики используют анализ сигналов кардиоинтервалограммы (последовательности интервалов между сердечными сокращениями), выделенной из электрокардиограммы [6], а также сигнал фотоплетизмограммы (объемное кровенаполнение сосудов конечности, регистрируемое оптическим датчиком инфракрасного диапазона) [7].

Полученные результаты продемонстрировали свое важное фундаментальное и прикладное значение. Для объяснения и более детального исследования наблюдающихся эффектов и явлений был разработан комплекс математических моделей сердечно-сосудистой системы.

Модели построены на основе известных экспериментальных результатов по моделированию барорецепторов [8], стохастической динамике нервных сигналов [9], математическому моделированию и экспериментальному исследованию контуров вегетативной регуляции [10], на базе известных модельных представлений [11, 12].

Предложенные модели описывают: автоматизм основного сердечного ритма, формирование артериального давления, барорефлекс, работу контуров симпатической и парасимпатической регуляции частоты, силы сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов, влияние на перечисленные процессы дыхания, воздействие других явно неучтенных факторов и элементов организма через стохастические члены.

В ходе проведенных исследований было показано, что предложенные модели благодаря учету сложного нелинейного автоколебательного характера динамики контуров регуляции кровообращения позволяют качественно и количественно улучшить точность моделирования сигналов сердечно-сосудистой системы здоровых испытуемых, объяснить развитие некоторых патологических состояний, в отличие от других моделей качественно и количественно воспроизвести наблюдающиеся в

экспериментах эффекты синхронизации контуров регуляции под воздействием сигнала дыхания, частота которого изменяется во времени и друг с другом при спонтанном дыхании [13].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант № 19-12-00201).

Библиографический список

1. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3-х томах / Пер. с англ. - 3-е изд. // М.: Мир, 2005. Т.2. 314с.
2. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*. 1996. V. 93. P. 1043-1065
3. Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Ruban E.I. and Bezruchko B.P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // *CHAOS*. 2009. V. 19. P. 033112.
4. 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.
5. Kiselev A.R., Mironov S.A., Karavaev A.S., Kulminskiy D.D., Skazkina V.V., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from earlobe and fingers // *Physiological Measurement*. 2016. V. 37. P. 580-595.
6. Бавеский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестник аритмологии*. 2001. Т. 24 С. 65-87.
7. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // *Physiol. Meas.* 2007. V. 28. P. R1-R39.
8. Warner H.R. The Frequency-Dependent Nature of Blood Pressure Regulation by the Carotid Sinus Studied with an Electric Analog // *Circulation Research*. 1958. V. 6. P. 35-40.
9. Bunde A., Havlin S., Kantelhardt J.V., Penzel T., Peter J.-H., Voigt K. Correlated and Uncorrelated Regions in Heart-Rate Fluctuations during Sleep // *Physical Review Letters*. 2000. V. 85. P. 3736.
10. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001. V. 280. P. R1105-R1115.
11. Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu K., Stanley H.E., Yamamoto Y. Model for Complex Heart Rate Dynamics in Health and Disease // *Physical Review E*. 2005. V. 72. P. 041904.
12. Seidel H., Herzel H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1998. V. 115. P. 145-160.
13. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R. 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. №3. P. 235-243.

ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ У СПОРТСМЕНОВ ПО ФОРМЕ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

*А.В. Скрипаль¹, Н.Б. Бриленок¹, С.Ю. Добдин¹,
А.П. Аверьянов², А.С. Бахметьев², Р.Т. Баатыров¹*

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

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

E-mail: skripalav@info.sgu.ru

Аннотация: Существующие в настоящее время методы диагностики функционального состояния артериальных сосудов основаны на анализе амплитудных значений пульсовой волны. Предложенный в работе метод диагностики функционального состояния артериальных сосудов и аппаратура для его реализации основаны на диагностике формы пульсовой волны. Показано, что у группы спортсменов наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к уменьшению второй производной изменения амплитуды пульсовой волны, а у контрольной группы наблюдалась реакция на окклюзию артерии, приводящая к ее увеличению.

Ключевые слова: диагностика сосудистой системы, пульсовая волна, скрининговая диагностика, окклюзионная проба.

Современные представления о состоянии сердечно-сосудистой системы спортсменов основаны на том факте, что сердце и сосудистая система у элитных спортсменов отличается от нормы [1,2]. Для диагностики функционального состояния артериальных сосудов у спортсменов могут быть использованы различные методы, основанные на определении генетической предрасположенности спортсменов к выполнению различных физических нагрузок [1], на измерении концентрации иммуноглобулинов основных классов [3], методах дуплексного сканирования артерий [4], на измерениях индекса реактивной гиперемии (RHI) и индекса аугментации (AI) [5].

Одним из перспективных методов скрининг-диагностики состояния артериальных сосудов у спортсменов является анализ формы пульсовой волны, регистрируемой осциллометрическим методом [5]. Основными конкурентными методами диагностики сосудистой системы являются методы ультразвукового наблюдения динамики скорости кровотока, изменения диаметра артерии [6], лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [7], тепловизионной диагностики сосудистого русла [8,9], фотоплетизмографии [10].

Однако развитие методов диагностики артериальной сосудистой системы, требующих технически сложной и дорогостоящей системы визуализации и измерения сосудистого русла вступает в противоречие с принципами развития скрининговой диагностики.

Развитие скрининговых методов диагностики артериальной сосудистой системы сдерживается недостаточным уровнем анализа механизма формирования пульсовой волны в различных инструментальных

методах ее регистрации, зависимостью этого механизма от большого числа факторов. В связи с этим известные инструментальные методы диагностики состояния артериальной сосудистой системы часто носят качественный характер и не позволяют оперативно выявлять особенности той или иной патологии сосудистой системы.

Целью работы явилось обоснование метода анализа состояния артериальной сосудистой системы по форме пульсовой волны у спортсменов, регистрируемой осциллометрическим методом, и проведение скрининговой диагностики состояния артериальной сосудистой системы на примере группы спортсменов, занимающихся греблей и имеющих высокие спортивные разряды.

Для определения показателей функции артериальных сосудов используются методики оценки эластических свойств магистральных сосудов на фоне проведения функциональных проб. Наиболее информативной функциональной пробой является метод окклюзионной пробы периферических сосудов [11].

В работе [12] для определения эластичности сосудов используются индексы, определяемые в результате контурного анализа пульсовой волны: индекс отражения (ИО), индекс жесткости (ИЖ), и показан характер их изменения у групп лиц разного возраста. Для определения артериальной жесткости предложен метод объемной сфигмографии [13], который позволяет проводить контурный анализ пульсовой волны с использованием сфигмографа VaSera VS1000 (фирма Fukuda Denshi, Япония).

Для проведения скрининговой диагностики нами предложен метод оценки функционального состояния сосудистой системы по второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени, с помощью которого оценивался риск развития сердечно-сосудистой недостаточности при стрессовых нагрузках. Для регистрации кривизны формы пульсовой волны в [5,14] было предложено использовать параметр P_3 , пропорциональный второй производной изменения амплитуды пульсовой волны от времени.

Общий вид установки для регистрации пульсовой волны приведен на рис. 1. В состав программно-аппаратного комплекса входят: настольная рабочая станция NI ELVIS (National Instruments, США); аналого-цифровой преобразователь (АЦП) NI USB DAQmx-устройство; манжета; резиновая груша; манометр; датчик давления MPX5050GP (Freescale Semiconductor, США); персональный компьютер или ноутбук, комплект программного обеспечения (LabView 8.5).

Процедура диагностики включала 10-минутный отдых обследуемого, измерение параметров давления, фиксацию окклюзионной манжеты на плечевой артерии, нагнетание воздуха в манжете до величины диастолического давления и регистрацию формы пульсовой в течение 15 секунд до окклюзионного теста. На следующем этапе испытуемому в манжете нагнеталось давление на 30-40 мм.рт.ст. выше систолического и

поддерживалась окклюзия продолжительностью в три минуты. Затем давление в манжете сбрасывалось до диастолического, и с помощью программного-аппаратного комплекса на базе станции NI ELVIS и датчика давления MPX5050GP производилась регистрация формы пульсовой волны в течение 15 секунд.

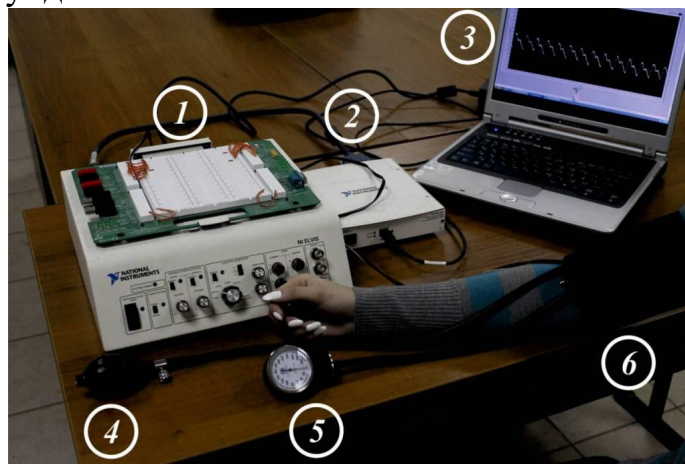


Рис.1. Общий вид установки для регистрации пульсовой волны: 1 – лабораторная настольная станция NI ELVIS; 2 – DAQmx (6225); 3 – ноутбук; 4 – резиновая груша; 5 – манометр; 6 – манжета со встроенным датчиком давления.

Для обследования были выбраны две группы 16-летних пациентов: группа из 10 спортсменов, занимающихся греблей на байдарках и каноэ, имеющих высокие спортивные разряды, и контрольная группа, включающая 10 обследуемых, не страдающих сердечно-сосудистой патологией. Измерения параметров пульсовой волны проводилось с помощью программного-аппаратного комплекса на базе станции NI ELVIS (National Instruments, USA).

Для анализа формы пульсовой волны использовался амплитудный параметр P_3 , вычисляемый по модулю второй производной от времени d^2A/dt^2 [5]. Результаты обработки сигнала пульсовой волны и расчета показателя P_3 выводились на экран программным обеспечением National Instruments LabVIEW 8.5.

После проведения окклюзионного теста у группы спортсменов среднее значение показателя P_3 уменьшалось на величину 2,8, в то время как у контрольной группы среднее значение показателя P_3 увеличилось на величину 2,1, что свидетельствует об измененном функциональном состоянии тонуса сосудистой системы спортсменов, имеющих высокие разряды.

Проведенные исследования свидетельствуют, о том, что разработан метод скрининг-диагностики эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов по изменению формы пульсовой волны до и после окклюзии артериальных сосудов. С учетом возможности реализации предложенной методики для проведения скрининговой диагностики, перспективным является ее применение для оценки риска развития коллапсоидной реакции организма на стрессовые состояния и физические нагрузки.

Библиографический список

1. *Green D.J., Spence A., Halliwill J.R., Cable N.T. & Thijssen D.H.J.* Exercise and vascular adaptation in humans // *Exp Physiol.* 2011. №96, P. 57–70.
2. *Green D.J., Spence A., Rowley N, Dick H. J. Thijssen D.H.J. and Naylor L.H.* Vascular adaptation in athletes: is there an ‘athlete’s artery’? // *Exp Physiol.* 2012. V. 97. №3. P. 295–304.
3. *Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Поляков С.Д., Сорокина Т.Е., Бершова Т.В., Баканов М.И.* Медиаторы эндотелиальной дисфункции при физическом перенапряжении миокарда у юных спортсменов // *Российский педиатрический журнал.* 2015. №5. С. 21-25.
4. *Cioni G., Berni A., Gensini G.F., Abbate R. and Boddi M.* Impaired Femoral Vascular Compliance and Endothelial Dysfunction in 30 Healthy Male Soccer Players: Competitive Sports and Local Detrimental Effects // *Sports Health: A Multidisciplinary Approach.* 2015. V. 7. №4.
5. *Усанов Д.А., Протопопов А.А., Бугаева И.О., Скрипаль А.В., Аверьянов А.П., Вагарин А.Ю., Сагайдачный А.А., Кацавцев Е.О.* Устройство оценки риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке // *Медицинская техника.* 2012. №2. С. 34-37.
6. *Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *Journal of the American College of Cardiology.* 2002. V. 39. №2. P. 257-265.
7. *Федорович А.А.* Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2013. Т. 12. №2. С. 15-25.
8. *Дунаев А.В. Егорова А., Жеребцов Е., Макаров Д.С.* Исследование возможностей тепловидения и методов неинвазивной медицинской спектродетекции в функциональной диагностике // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* 2010. Т. 2. №6. 284 с.
9. *Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Протопопов А.А., Сагайдачный А.А. и др.* Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзионную пробу // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009. №4. С. 554-558.
10. *Elgendi M.* On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals // *Current Cardiology Reviews.* 2012. V. 8. №1. P. 14-25.
11. *Парфенов А.С.* Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // *Мир измерений.* 2008. №6. С.74-82.
12. *Калакутский Л.И., Федотов А.А.* Диагностика дисфункции сосудистого эндотелия методом контурного анализа пульсовой волны // *Известия ЮФУ. Технические науки.* 2009. Т. 98. № 9. С. 93-98.
13. *Zhixiong Zhou, Zan He, Minshao Yuan, Zenong Yin, Xinhua Dang, Jiahua Zhu, Weili Zhu.* Longer rest intervals do not attenuate the superior effects of accumulated exercise on arterial stiffness // *European Journal of Applied Physiology.* 2015. V. 115, №10, P. 2149–2157|
14. *Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Аверьянов А. П., Добдин С. Ю., Кацавцев Е. О.* Метод оценки риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке с использованием лазерной автодинной интерферометрии // *Компьютерные исследования и моделирование.* 2017. Т. 9 № 2. С.311-322.

УМНЫЕ СОСУДЫ И НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА

Д.Э. Постнов

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

E-mail: postnovdmitry@googlemail.com

Аннотация: Настоящая работа делает акцент на необходимость учета механизмов регуляции сосудистого тонуса при разработке методов неинвазивного определения артериального давления. Подчеркивая значимость накопленных теоретических знаний о клеточных процессах, мы обращаем внимание на важность построения специализированных математических моделей и их оптимальное взаимодействие с практическими задачами диагностики. Таким образом, задачей является выделение тех модельных представлений, которые можно использовать как связующее звено между «физиологическим» и «физическим» подходами к описанию процессов распространения пульсовых волн.

Ключевые слова: регуляция сосудистого тонуса, моделирование, скорость распространения пульсовой волны.

Уже более ста лет никого не удивляет, что можно узнать свое артериальное давление (АД), не вскрывая кровеносный сосуд и не вставляя туда датчик. Изобретенный в 1905 году Н.С. Коротковым звуковой (аускультативный) метод измерения АД, можно считать эталоном неинвазивной диагностики сердечно-сосудистой системы (ССС), когда воздействие на организм минимально (нужно всего лишь наложить и накачать манжету). Этот метод до сих пор остается одним из самых точных, несмотря на очевидную субъективную составляющую (оценка оператором момента появления или исчезновения звука), так как опирается на надежный физический эффект, появление звуков при частичном сдавлении артерии, который практически не зависит от особенностей организма. Интересно, что внедрение более объективного (не требующего оператора) осциллометрического метода на практике не дало увеличения точности измерений, что отмечено в ряде исследований [1–5]. Причина этого, по сути, конфуза – в попытке опереться на более тонкие, менее изученные и более переменные по популяции характеристики, а именно – на форму зависимости амплитуды шумов от величины давления в манжете.

В чем-то сходная ситуация сегодня имеет место в области разработки различных методов диагностики ССС на основе измерения скорости пульсовой волны (СРПВ). Этот – также неинвазивный – метод дает возможность получать значимые количественные значения, в отличие от амплитудных показателей, так как интервал времени между событиями может быть измерен гораздо точнее, чем, например, величина механического смещения датчика.

Скорость распространения пульсовой волны чаще всего рассчитывают по времени запаздывания от начала волны, зарегистрированной в одной точке (на правой общей сонной артерии) до начала другой (правой бедренной) (метод «foot-to-foot»). Существуют

различные чрезкожные варианты регистрации волн, использующие пьезодатчики [6,7], оптические датчики пульса, в том числе основанные на доплеровском эффекте – доплеровские флоуриметры [8]. Путь, пройденный волной, обычно приравнивается к поверхностному расстоянию между двумя участками регистрации. СРПВ вычисляется как отношение пути, пройденного волной (поверхностное расстояние между двумя точками регистрации) к времени прохождения волны по этому пути. Очевидно, что расстояние должно быть измерено достаточно точно [9], причем ошибка возрастает по мере сближения регистрационных точек. Однако, основным препятствием на пути широкого использования основанных на СРПВ методов является не ограниченная точность оценки измерительной базы, а большой разброс показаний при измерении на одном и том же испытуемом.

Если при интегральной оценке сосудистой жесткости (что признано значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний) этот разброс не так существенен, так как можно усреднить результаты ряда измерений, то разработка методов безманжетного мониторинга АД на основе измерения СРПВ испытывает значительные трудности. Главная причина этих трудностей в том, что живой организм не соответствует физической модели, лежащей в основе идеи мониторинга АД по СРПВ. А именно, неадекватно представление фрагмента сосудистой системы как набора эластичных трубок с постоянными во времени параметрами. Тонус (степень упругости) стенки артериальных сосудов постоянно меняется в ответ на самые различные регуляторные сигналы, такие, как степень насыщенности тканей кислородом, активность симпатической системы, температурный комфорт или эмоциональное состояние. Более того, существуют клеточные механизмы передачи информации о локальной величине сосудистого тонуса на заметные расстояния. Таким образом, вместо относительно простого соотношения между величиной СРПВ и модулем Юнга сосудистой стенки, выраженного широко известной формулой Моэнса-Кортевега, разработчик средств измерений вынужден иметь дело с гораздо более сложной системой, живущей по своим законам. В то время как сами клеточные механизмы регуляции сосудистого тонуса неплохо изучены, «проекция» этих знаний на область разработки средств диагностики представляет собой важную задачу, которая, в числе прочего требует и разработки специализированных математических моделей.

Библиографический список

1. *Рогоза А.Н.* К вопросу о точности измерения АД автоматическими приборами // *Функциональная диагностика.* 2003. № 1.
2. *O'Brien E., Waeber B. et al.* Blood pressure measuring devices: recommendations of European Society of Hypertension // *BMJ.* 2001. V. 322. P. 531–536.
3. *Arlington V.A.* Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American national standard. Electronic or automated sphygmomanometers // USA: AAMI, 1993.
4. *O'Brien E., Petrie J., Littler W.A. et al.* The British Hypertension Society

Protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices // J. Hypertens. 1993. V. 11. Suppl. 2. P. S43–63.

5. O'Brien E., Pickering Th. et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults // Blood Press. Monit. 2002. V. 7. P. 3–17.

6. Asmar R., Benetos A., Topouchian J., et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies // Hypertension. 1995. V. 26. P. 485–490.

7. Van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H., et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study // Hypertension. 2000. V. 35. P. 637–642.

8. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? // Circulation. 2002. V. 106. P. 2085–2090.

9. Chiu Y.C., Arand P.W., Shroff S.G., et al. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms // Am Heart J. 1991. V. 121. P. 1460–1470.

СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОСРЕДСТВОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ РЕОВАЗОГРАФИИ

А.А. Гаранин

Самарский государственный медицинский университет
e-mail: sameagle@yandex.ru

Аннотация. Цель работы: создание способа оценки функции эндотелия и разработка диагностических критериев его дисфункции. Выполняя компьютерную реовазографию верхней конечности, сосудистый цикл разделяли на 2 периода – систолу и диастолу, включающие 7 фаз. Рассчитывали градиент сосудистого сопротивления по значениям скорости изменения сопротивления в покое и на фоне реактивной гиперемии. При значении градиента $\geq 50\%$ диагностировали нормальную функцию эндотелия, при значении $< 50\%$ – его дисфункцию.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, компьютерная реовазография.

Актуальность изучения различных аспектов эндотелиальной дисфункции (ЭД) не вызывает сомнений. ЭД рассматривается в настоящее время как один из основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3].

Поскольку, целостность эндотелия и его нормальное функционирование являются залогом адекватной реакции организма на различные стрессовые воздействия, возникает необходимость своевременного выявления ранних, доклинических признаков ЭД, поиск способов целенаправленной ее коррекции и контроля адекватности проводимого лечения с целью профилактики сердечно-сосудистых проблем [4, 5].

В наши дни наиболее широко используемым инструментальным методом оценки ЭФ является изучение поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией с помощью ультразвука высокого разрешения по Selermajer

D.S.(1992) [6]. Оценку состояния вазомоторной функции эндотелия проводят по показателю ПЗВД, рассчитываемому по формуле: $\text{ПЗВД} = [(D_{\text{реакт.гип.}} - D_{\text{исх.}}) / D_{\text{исх.}}] \times 100 \%$, где $D_{\text{реакт.гип.}}$ – диаметр плечевой артерии через 60-90 с после декомпрессии манжеты, $D_{\text{исх.}}$ – исходный диаметр плечевой артерии. Указанный метод имеет определенные ограничения: обучение высококвалифицированных специалистов, большая трудоемкость и затратность, необходимость дорогостоящей УЗ-аппаратуры экспертного класса, что делает возможным использование способа лишь в исследовательских целях в условиях крупных научных центров.

Цель работы: создание способа оценки ЭФ, доступного для широкого применения, с разработанными четкими диагностическими критериями дисфункции эндотелия.

Способ оценки ЭФ, включает регистрацию реограммы верхней конечности в исходном состоянии и после выполнение пробы с созданием постокклюзионной реактивной гиперемии, осуществляемой нагнетанием воздуха в манжету на 3 мин до давления, превышающего систолическое артериальное давление на 50 мм рт.ст., с последующей декомпрессией. С целью унификации методики исследования рассчитывают градиент сосудистого сопротивления (ГСС) – изменение электропроводности тканей исследуемой конечности по формуле: $\text{ГСС} = (\Delta v_M / \Delta v_0 - 1) \times 100 \%$, где Δv_0 – исходное значение средней скорости изменения электропроводности, Δv_M – значение средней скорости изменения электропроводности на 60 секунде реактивной гиперемии; при значении $\text{ГСС} \geq 50 \%$ в фазу мышечного компонента оттока диагностируют нормальную функцию эндотелия, при значении $\text{ГСС} < 50 \%$ диагностируют ЭД.

Исследования проводили в экранированной кабине с постоянной температурой окружающего воздуха 22-24° С. После отдыха в течение 10 минут в комфортных условиях испытуемого укладывали на кушетку на спину. На левую руку на область запястья и в верхней трети плеча накладывали электроды на расстоянии 400 мм друг от друга, чтобы минимизировать погрешности при измерениях у людей с различными антропометрическими данными. На уровне средней трети предплечья справа накладывали окклюзионную манжету. Проводили регистрацию исходной компьютерной реографии левой верхней конечности; сосудистый цикл по данным компьютерной реографии делили на 2 периода, периоды подразделяли на 7 фаз, анализ ЭФ проводили в фазу сосудистого цикла, которая обеспечивается сокращением мышечных элементов меди – МКО. Оценку ЭФ проводили по динамике изменения средней скорости изменения сопротивления, которую рассчитывали в ходе выполнения компьютерной реографии. Выполняли пробу с созданием постокклюзионной реактивной гиперемии. В окклюзионную манжету на 3 минуты нагнетали давление на 50 мм рт.ст., превышающее систолическое АД. В течение 3 минут окклюзии проводили контроль уровня АД исследуемого (3 измерения). После быстрой

декомпрессии непрерывно в течение 3 минут продолжали регистрацию реовазограммы и контролировали уровень АД (3 измерения).

Результатом использования данного способа исследования ЭФ является получение четких критериев ЭД у больных с ранними ее проявлениями. Введен новый показатель ЭФ – градиент сосудистого сопротивления (ГСС), который позволяет по специально разработанной формуле рассчитать относительные изменения сопротивления сегмента верхней конечности в фазы, деятельность которых обеспечивается сокращением гладких миоцитов меди, что наиболее точно отражает функцию эндотелия и его влияние на динамику тонуса сосудов. Данные критерии нарушения ЭФ получены в результате обследования 130 человек. Были вычислены медианы изменения средней скорости изменения сопротивления до и после выполнение пробы с созданием постокклюзионной реактивной гиперемии по данным компьютерной реографии. Способ апробирован у лиц мужского и женского пола различных возрастов и на разных этапах оказания медицинской помощи, что позволяет использовать его широко как скрининговый метод, в том числе для диагностики ранних нарушений ЭФ еще на стадии становления факторов риска ССЗ.

Разработанный способ выявления нарушения ЭФ по данным реографии верхней конечности показал достаточную для скринингового метода точность при обследовании больных с наиболее распространенной патологией эндокринной системы – СД и вместе с тем одного из значимых факторов риска развития ССЗ. Возможности нового метода продемонстрированы у пациентов с СД 1 типа и у пациентов с СД 2 типа без сопутствующих ангиопатий, что дает в будущем возможность раннего выявления нарушения ЭФ с последующей ее коррекцией.

Потенциально это открывает новые возможности для обследования пациентов кардиологического и эндокринологического профиля и выявления нарушений ЭФ в лечебных учреждениях, в том числе и на уровне первичного звена здравоохранения.

Библиографический список:

1. *Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др.* Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. 2006. Т. 7. №1. С. 112-115.
2. *Furchgott R.F.* The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // Nature. 1980. V. 288. P. 373-376.
3. *Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. et al.* The clinical implications of endothelial dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. V.42. P.1149-1160.
4. *Небиеридзе Д.В.* Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии // Системные гипертензии. Consilium Medicum. 2005. Т. 7. №1.
5. *Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.* Физиология и патофизиология эндотелия / Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н.Петрищева // Издательство СПбГМУ. 2003. С. 4-38.

6. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1994. № 340. P. 1111-1115.*

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАНТОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ФИРМЫ BLUE PHANTOM МЕТОДАМИ ЭЛАСТОГРАФИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ

А.Е. Спивак, А.А. Лисин, И.Ю. Демин, А.В. Иванова, А.Е. Симонов
Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
E-mail: strigino831@gmail.com

Аннотация: В работе представлены результаты исследования фантома молочной железы фирмы Blue Phantom методами эластографии сдвиговой волны. В эксперименте принимали участие УЗ-томограф Supersonic Aixplorer и акустическая система Verasonics с реализованными на ней методами SWEI и SSI. Приведено сравнение полученных результатов при измерении фантома разными системами.

Ключевые слова: эластография сдвиговой волной, Supersonic Shear Imaging, SSI, Blue Phantom, рак молочной железы, модуль Юнга, фантом, Verasonics.

Сегодня рак молочной железы остается серьезной проблемой для здоровья женщин во всем мире. Появляющиеся методы эластографии представляют большой интерес в качестве дополнения к сонографии молочной железы, чтобы улучшить ее чувствительность и специфичность для диагностики рака [1]. Эластографии на сдвиговых волнах уделяется в последние годы все большее внимание в качестве нового способа различение грудных образований. В связи с этим представляет большой интерес изучение коммерческих фантомов, которые представляют собой макет молочной железы с различными вложениями. В работах, посвященные диагностики с помощью эластографии рака молочной железы, все большую популярность набирают экспертные ультразвуковые системы фирмы Supersonic (Aixplorer, Aixplorer Mach 30), в которых используется методика определения упругих характеристик исследуемой среды, Supersonic Shear Imaging (SSI) [2].

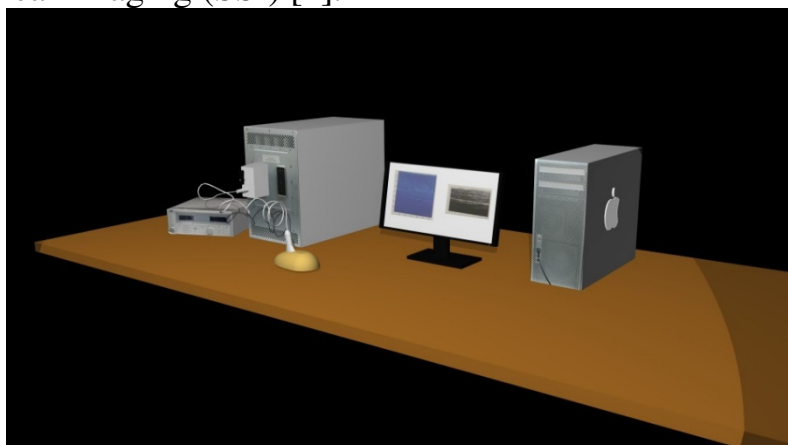


Рис. 1 Акустическая система Verasonics

В лаборатории «МедЛаб» Радиофизического факультета Нижегородского государственного университета имеется акустическая система Verasonics с открытой архитектурой (рис. 1). На данной установке был реализован метод Supersonic Shear Imaging в дополнении к уже имеющемуся в системе методу Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI) [3–4]. В отличие SWEI в новом методе в среду последовательно запускается несколько фокусирующих импульсов, отличающиеся смещением точки фокусировки по глубине, создавая движущийся источник сдвига. Главным условием создания данного источника является его перемещение с большей скоростью, чем скорость сдвиговой волны в среде. Сдвиговые волны, получившиеся из источников, интерферируя между собой вдоль образующегося конуса Маха, формируют две квазиплоские волны, распространяющиеся в разные стороны (рис. 2).

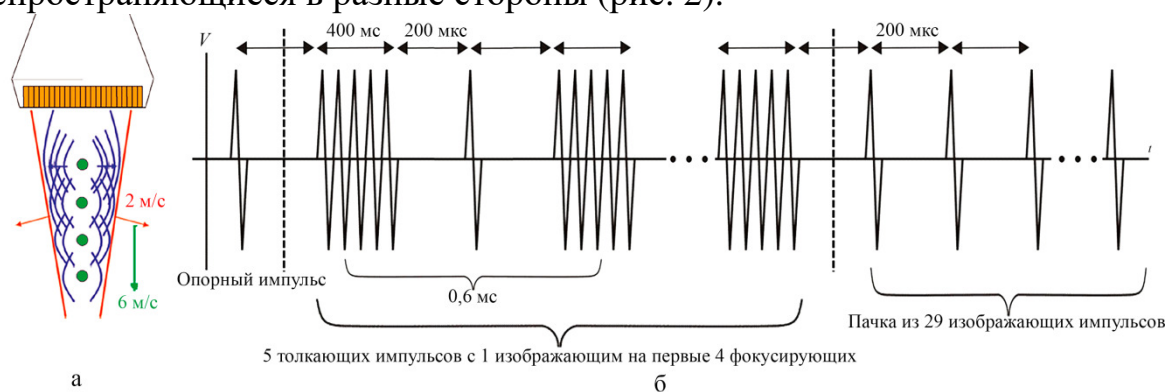


Рис. 2 а) Схема формирования квазиплоской сдвиговой волны б) Схема реализации метода SSI на акустической системе Verasonics

Исследования на предмет диагностирования образований в молочной железе проводились на фантоме Elastography Ultrasound Breast Phantom фирмы Blue Phantom с помощью УЗ-томограф Supersonic Aixplorer и исследовательской системе Verasonics с использованием метода SWEI и SSI. Внутри данного фантома размещены 11 искусственных неоднородностей, которые по итогам измерений можно разделить на несколько групп: гиперэхогенные неоднородные объекты, гиперэхогенные объекты в жесткой оболочке, гипоэхогенные неоднородные объекты, изоэхогенные неоднородные объекты и объекты, имитирующие кисту. В ходе исследования наблюдалась сходимость между измерениями, сделанными на УЗ-томограф Supersonic Aixplorer и исследовательской системе Verasonics с использованием метода SSI при исследовании гиперэхогенные объектов (1, 5 и 11), что можно объяснить высокой контрастностью данных объектов с точки зрения упругих характеристик на фоне среды. При измерении гипоэхогенных и изоэхогенных объектов наблюдается большая сходимость с результатами, получаемыми при измерении методом SWEI, что можно объяснить, как программными, так и аппаратными особенностями реализации УЗ-томографа (рис. 3).

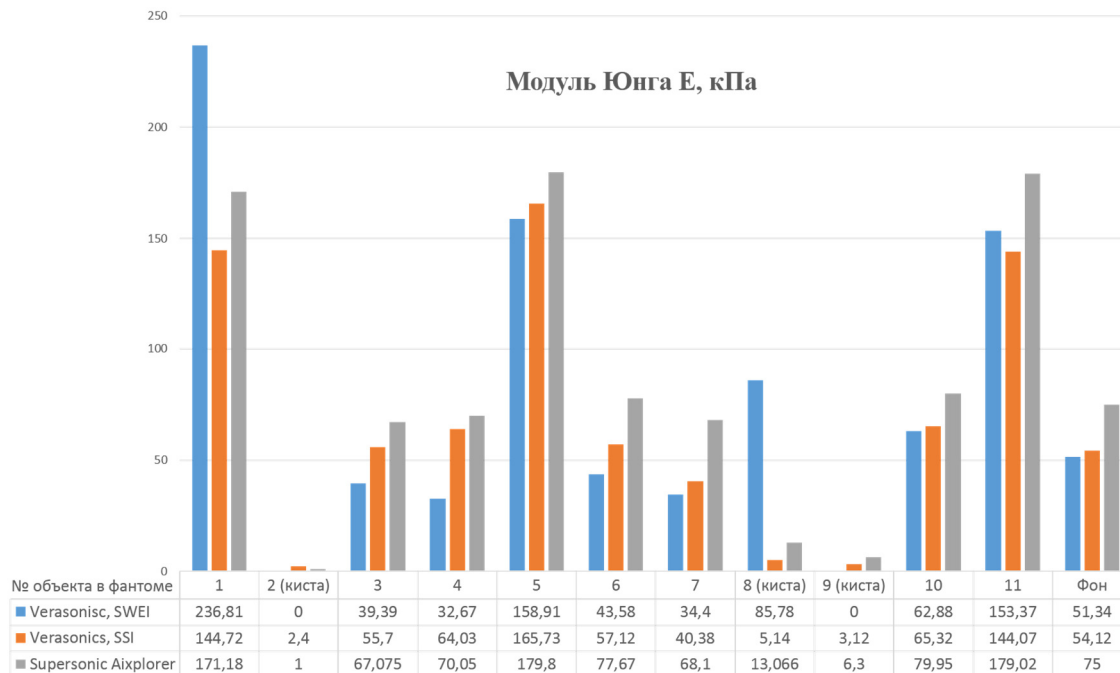


Рис. 3 Сравнение результатов измерения калиброванного фантома Elastography Ultrasound Breast Phantom фирмы Blue Phantom

По итогам работы можно сделать вывод о хорошей сходимости между измерениями, сделанными с помощью методов SWEI и SSI (как реализованный на системе Verasonics, так и на УЗ-томографе). В связке с ультразвуковым изображением (B-scan) оба метода позволяют определить, к какому типу относится исследуемый объект. Однако была отмечена особенность измерения кисты методом SSI. На обеих установках, при измерении включений данного типа (2, 8, 9) было получено некое значение модуля Юнга. При реальном исследовании пациента такой результат может быть причиной неправильного определения типа объекта, что в свою очередь может привести к постановке неверного диагноза.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, проект 18-42-520056.

Библиографический список

1. *Alizad A.* Breast Shear Wave Elastography // *Ultrasound Elastography for Biomedical Applications and Medicine.* 2019. V. 35/ P. 545-556.
2. *Bercoff J., Tanter M., Fink M.* Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping // *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control.* 2004. V. 51. P. 396-409.
3. *Sarvazyan A.P., Rudenko O.V., Swanson S.D.* Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics // *Ultrasound Med. Biol.* 1998. V. 24. P. 1419–1435.
4. *Демин И.Ю., Спивак А.Е., Лисин А.А.* Моделирование диагностического метода эластографии сдвиговой волной в акустической системе Verasonics с открытой архитектурой // *Проектирование и технология электронных средств.* 2019. №1. С.50-56

ГРОМКАЯ МУЗЫКА ОТКРЫВАЕТ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: НОВЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О.В. Семячкина - Глушковская¹, Н.А. Новолокин^{1,2}, А.А. Широков^{1,3}, В.В. Тучин^{1,5}, Ю. Куриц^{1,6}, А. И. Дубровский⁴, А.С. Абдурашитов⁴, В.В. Винник¹, А.П. Хороводов¹, М.М. Климова¹, А.Т. Мамедова¹, А.В. Терсков¹.

¹ Саратовский национальный исследовательский

государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

³ Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов

⁵ Национальный исследовательский Томский государственный университет

⁶ Университет Гумбольдта, Берлин, Германия

E-mail: ler.vinnick2012@yandex.ru

Аннотация: Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является препятствием для поступления большинства лекарственных препаратов в мозг. Это объясняет трудность, а иногда и невозможность лечения неврологических расстройств у миллиарда людей во всем мире. В этой работе предлагается инновационный метод открытия ГЭБ для низко- и высокомолекулярных веществ, обладающих широкими перспективами для применения в повседневной медицинской практике. Метод основан на 2-х часовом воздействии громкого звука/музыки (100 дБ 100-10000 Гц), воспроизводимого через различные аудиоустройства. Это открытие дает новые возможности по неинвазивной доставке лекарств в мозг, а так же позволяет установить этимологию нервных расстройств, возникающих в результате преднамеренного/ непреднамеренного воздействия громких звуков на мозг.

Ключевые слова: Гематоэнцефалический барьер, неинвазивное лечение, заболевания ЦНС.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является высокоселективным барьером, который формируется микрососудистыми эндотелиальными клетками. ГЭБ играет жизненно важную роль в здоровье центральной нервной системы, т.к. контролирует проникновение переносимых кровью агентов в мозг, защищая его от патогенов и токсинов. Несмотря на то, что этот механизм необходим для нормальной работы ЦНС, он также создает препятствие для поступления лекарств в мозг. В этом контексте неудивительно, что болезни ЦНС составляют 28% от общего числа заболеваний [1]. При этом из 39 лекарственных препаратов, одобренных Управлением по контролю над продуктами и лекарствами США, только два новых были предназначены для лечения заболеваний ЦНС [2]. Это является веской причиной, по которой подходам к преодолению ГЭБ следует уделять значительное внимание.

В недавнем прошлом было предложено более 70 различных стратегий обхода ГЭБ, но все эти методы имеют ограничения для клинического применения. Из них только два подхода к открытию ГЭБ изучены на людях. Первый - внутриартериальное введение маннитола для химиотерапии с помощью открытия ГЭБ у пациентов с первичной лимфомой ЦНС [3]. Второй - открытие ГЭБ у пациентов с болезнью Альцгеймера с помощью

МР-направленного фокусированного ультразвука [4]. Однако эти методы инвазивны и могут быть выполнены только высокопрофессиональными врачами всего в нескольких неврологических центрах. Таким образом, развитие неинвазивных и доступных подходов к безопасной доставке препаратов в ткани мозга в повседневной клинической практике по-прежнему являются важной и актуальной проблемой, решение которой послужит прогрессом в терапии заболеваний головного мозга.

В этом исследовании мы демонстрируем нетрадиционный и безопасный подход к обратимому открытию ГЭБ у грызунов, путем 2-х часового воздействия громкой музыки/звука, воспроизводимыми обычными громкоговорителями или другими коммерческими аудиоустройствами. Варьируя факторы звука и продолжительность его воздействия, наш метод может стать одним из самых значимых в практике лечения человека.

В серии предварительных экспериментов мы изучали продолжительность и время длительности открытия ГЭБ после воздействия музыки/звука. Открытие ГЭБ устанавливалось по содержанию альбуминового комплекса Evans Blue.

Громкими музыкой или звуком воздействовали в прерывистом режиме: 60 секунд звук и 60 секунд пауза, в течение 30 минут, 1 часа и 2 часов при диапазоне интенсивности 70, 90 и 100 дБ. Так мы установили, что наибольшая проницаемость ГЭБ устанавливается при 2-х часовом воздействии звука мощностью 90-100дБ (увеличение скорости в 18,6 раз по сравнению с контрольной группой мышей). При интенсивности в 70дБ или коротком воздействии в течение 30 минут никаких изменений проницаемости ГЭБ обнаружено не было.

Но наиболее важным открытием этих экспериментов было то, что через 4 ч и 24 ч после любого типа стимуляция проницаемость ГЭБ для ЕВАС вернулась к уровням, близким к нормальному состоянию.

Таким образом, эта серия экспериментов показала, что громкая музыка / звук (100 дБ) обратимо открывает ГЭБ у всех тестируемых мышей.

Чтобы оценить потенциал индуцированного звуком открытия ГЭБ для доставки лекарственных средств, мы проводили *ex vivo* и *in vivo* исследование проницаемости ГЭБ флуоресцентно мечеными липосомами (100нм) на основе яичного фосфатидилхолина с добавлением ганглиозида. Так, через час после воздействия звука мы наблюдали заметный выход липосом из капилляров головного мозга в ткани, причем выход не наблюдался до воздействия и по прошествии 4 ч и 24 ч после.

In vivo выход флуоресцентных липосом подтвердил наши конфокальные данные *ex vivo*. В интактном мозге выход липосом не наблюдался. Таким образом, наши данные *ex vivo* и *in vivo* показывают, что проницаемость ГЭБ для липосомы 100 нм значительно увеличивается через 1 ч после звукового воздействия.

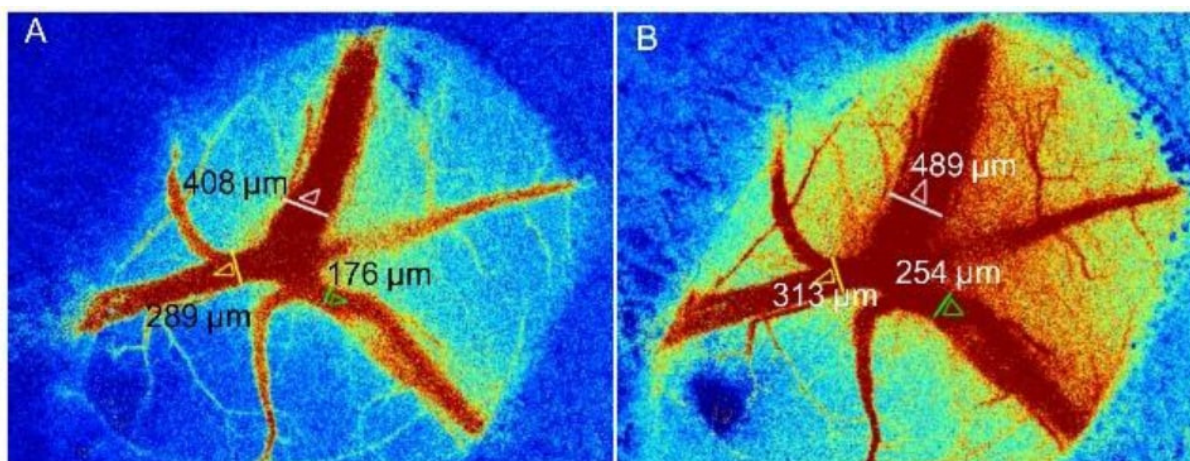


Рис. 1. In vivo двухфотонная лазерная сканирующая микроскопия. А - микроциркуляторное русло теменной коры через 1 ч после звукового воздействия сразу после внутривенного введения липосомы; В - та же зона через 20 минут, стрелками показаны зоны выхода липосом в периваскулярную ткань.

Для выяснения, открывает ли звуковое воздействие ГЭБ напрямую или через механизмы стресса, мы проанализированы проницаемость ГЭБ для ЕВАС у наркотизированных мышей. Наши данные показывают, что проницаемость была 7,3 раза меньше в анестезированных мышах в сравнении с мышами, подвергнутыми воздействию звука без анестезии. При этом уровня адреналина в крови повысился в 7,0 раза (сразу после звука) по сравнению с нормальным состоянием. Также увеличилась скорость мозгового кровотока. Оба показателя пришли в норму по прошествии 4 часов. Эти данные свидетельствуют о том, что индуцированное звуком открытие ГЭБ связано с постстрессовым периодом, когда уровень адреналина в крови нормализуется.

Для определения безопасности воздействия, нами были проанализированы слуховые или когнитивные функции, морфологические изменения в тканях и сосудах головного мозга, а также появление апоптотических клеток во временном интервале полного раскрытия ГЭБ (через 1 ч после воздействия звука).

Гистологическое исследование не выявило никаких изменений в тканях и сосудах головного мозга после временного звукового открытия ГЭБ, воздействие звука не вызывает чрезмерный апоптоз в тканях мозга мыши, звук не повлияет на слух или когнитивные функции.

Разработка неинвазивных методов по доставке лекарственных препаратов в мозг, которые могут быть выполнены в ежедневной клинической практике, продолжает быть одной из самых критических проблем в терапии заболеваний мозга. Наши in vivo и ex vivo результаты впервые показывают, что такие повседневные для человеческой жизни факторы, как громкая музыка / звук (90-100 дБ, независимо от частоты), могут стать эффективным методом для решения этой проблемы. Также результаты указывают на важную роль стресса в открытие ГЭБ

индуцируемого громким звуком. Данные свидетельствуют о том, что оба фактора – сам звук, и стресс могут быть вовлечены в открытие ГЭБ.

Применение громкой музыки и звуков (100 дБ, 100-100 000 Гц) имеет большой потенциал для клинического применения, как простой в реализации, неинвазивный и эффективный метод, с низкой стоимостью. Это может стать совершенно новым подходом в лечении заболеваний головного мозга.

Библиографический список

1. Silberberg D., Anand N., Michels K., Kalaria R. Brain and other nervous system disorders across the lifespan — global challenges and opportunities. // Nature. 2015. V. 527. P. 151-154.
2. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. // Nat Rev Drug Discov. 2013. V. 12 №2. P. 87–90.
3. Kiviniemi V., Korhonen V., Kortelainen J., Rytty S., Keinänen T., Tuovinen T., Isokangas M., Sonkajärvi E., Siniluoto T., Nikkinen J., Alahuhta S., Tervonen O., Turpeenniemi-Hujanen T., Myllylä T., Kuittinen O., Voipio J. Real-time monitoring of human blood-brain barrier disruption. // PLoS One. 2017. V. 12. №3.
4. Lipsman N., Meng Y., Bethune A., Huang Y., Lam B., Masellis M., Herrmann N., Heyn C., Aubert I., Boutet A., Smith G.S., Hynynen K., Black S.E.. Blood–brain barrier opening in Alzheimer’s disease using MR- guided focused ultrasound. // Nat. Commun. 2018. P. 23-36.

ИЗУЧЕНИЕ ОЧИСТКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОТ В-АМИЛОИДА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Е.М. Зинченко^{1,9}, Н.А. Наволокин^{1,2}, А.А. Широков^{1,2,3}, Б. Хлебцов³, А.С. Дубровский¹, Е.И. Саранцева¹, А.С. Абдурашитов¹, А.П. Хороводов¹, А.В. Терсков¹, А.Т. Мамедова¹, М.М. Климова¹, И.М. Агранович¹, В.В. Тучин^{1,4,5}, О.В. Семячкина-Глушковская^{1,8}, Ю. Куртц^{1,6,7}.

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

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

³Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов

⁴Национальный исследовательский Томский государственный университет,

⁵Институт проблем управления РАН, г. Москва

⁶Университет Гумбольдта, г. Берлин, Германия

⁷Потсдамский институт изучения климатических изменений, Германия

E-mail: mari-1997@mail.ru

Аннотация: В рамках нового направления были проанализированы эффекты воздействия низкоинтенсивного транскраниальной лазерной терапии (НТЛТ, 1267 нм, 32 Дж/см²) на процессы очистки головного мозга мыши от токсичного белка - β-амилоида, лежащего в основе развития болезни Альцгеймера (БА). Данные иммуногистохимии (ИГХ) и конфокальной микроскопии показали значительное уменьшение амилоидных бляшек в мозге мышей с БА, получавших НТЛТ, в отличие от нелеченых мышей. Поведенческие тесты показали улучшение когнитивных показателей и неврологического статуса мышей с БА, а также лимфатического дренирования тканей мозга после применения 10-ти дневного курса НТЛТ. Полученные результаты с

применением НТЛТ открываются принципиально новые возможности нефармакологического лечения БА за счет стимуляции лимфатических очистительных и восстановительных процессов мозга.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера, β -амилоид, низкоинтенсивная транскраниальная лазерная терапия, менингеальная лимфатическая система, оптическая когерентная томография, золотые наночастицы, когнитивные тесты, неврологический статус.

Болезнь Альцгеймера (БА) – самое часто встречающееся нейродегенеративное заболевание, распространенное среди пожилых людей по всему миру. В ВОЗ подсчитали, что к 2050 году число жителей планеты старше 60 лет достигнет 2 млрд. (сейчас 605 млн.), а людей возрастной группы старше 80 лет увеличится почти в 4 раза до 395 млн. Соответственно, количество страдающих болезнью Альцгеймера к 2050 году станет равным 115 млн. Это в три раза больше по сравнению со статистикой, приведенной в 2008/2009 годах [1]. Среди причин смертности болезнь Альцгеймера занимает четвертое место, а по признакам экономического ущерба обществу третье [2].

В 1991 году была предложена «амилоидная гипотеза» [3, 4]. Ее суть в том, что причиной развития БА являются внеклеточные образования – бляшки аномального β -амилоида. Эти образования более характерны для соматодендритической части нейронов, и являются причиной уменьшения числа синапсов и, вследствие, развития когнитивной недостаточности [5, 6].

В настоящее время не существует фармакологических препаратов, оказывающих эффективное лечение БА и способных остановить когнитивные нарушения [7]. Более того, такие компании, как Biogen, Johnson & Johnson, Pfizer объявили об отмене финансирования синтеза антител для лечения БА вследствие их неэффективности по результатам клинических испытаний [8]. Таким образом, очевидно, что для последующих десятилетий главными методами по борьбе с БА будут неинвазивные методы стимуляции выведения токсичного белка β -амилоида из тканей головного мозга. Первым шагом в этом направлении стало открытие менингеальной лимфатической системы, которая выполняет очистительные функции в мозге. Снижение активности этой системы приводит к накоплению β -амилоида в его тканях. Повышение лимфодренажной активности менингеальной лимфатической системы рассматривается как профилактика развития возрастных нейродегенеративных заболеваний [9].

Низкоинтенсивная транскраниальная лазерная терапия (НТЛТ) была открыта 50 лет назад и за последние десятилетия стала широко используемой терапией для нейропсихологических болезней, таких как БА, депрессивные расстройства, болезнь Паркинсона, инсульты, травмы головного мозга. Для НТЛТ был выбран лазер с длиной волны 1267 нм, благодаря его способности генерировать синглетный кислород напрямую без использования фотосенсибилизаторов и благодаря его способности

проникать в ткани мозга глубже по сравнению с другими длинами волн «терапевтического окна».

За последние два десятилетия было установлено, что НТЛТ может уменьшать гипокампальную нейродегенерацию и нарушения памяти у грызунов, ингибировать апоптоз клеток головного мозга и уменьшать амилоидные бляшки в коре головного мозга [10]. Исходя из этих фактов, мы предположили, что НТЛТ может явиться эффективным терапевтическим новым методом в лечении БА.

Исследования проводили на белых самцах мышей. Для индуцирования БА у мышей, использовали инъекционную модель БА. Инъекцию растворенного β -амилоида проводили в СА1 зону гипокампа билатерально.

После операции мыши восстанавливались 3 дня и затем подвергались транскраниальному облучению в течение 9 дней. Для НТЛТ использовали лазерный диод, излучающий на длине волны 1267 нм, пучок составлял 5 мм в диаметре. Путем случайного экспериментального подбора была выявлена оптимальная доза облучения 32 Дж/см² на поверхности черепа. Критериями являлись: безопасность лазерного воздействия на ткани мозга, степень нагрева поверхности черепа и статистически значимое уменьшение количества амилоидных бляшек в мозге мыши. Температура постоянно отслеживалась с помощью термопары, нагрев поверхности черепа не превышал 2°C.

Для оценки лазерного воздействия на мышей с БА была проведена серия *in vivo* экспериментов, включающая в себя поведенческие тесты и оценку лимфодренажной функции мозга с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и золотых наночастиц в качестве контрастных агентов, а также *ex vivo* экспериментов, основанных на проведении иммуногистохимии и конфокальной микроскопии.

Результаты ИГХ и конфокальной микроскопии мозга мышей с интрагипокампальной инъекцией β -амилоида, представленные на рисунке 1, подтвердили наличие амилоидных бляшек в разных зонах головного мозга, преимущественно к коре и гипокампе. Также конфокальная микроскопия показала, что в мозге одной и той же мыши присутствуют как большие бляшки, так и маленькие. Анализ мозга ложнопериоперированных и интактных мышей выявил отсутствие бляшек у этих групп.

Анализ мозга мышей с болезнью Альцгеймера, получавших регулярное облучение показал уменьшение числа маленьких амилоидных бляшек в тканях головного мозга и присутствие амилоида в глубоких шейных лимфатических узлах – первой анатомической станции выведения токсинов из мозга.

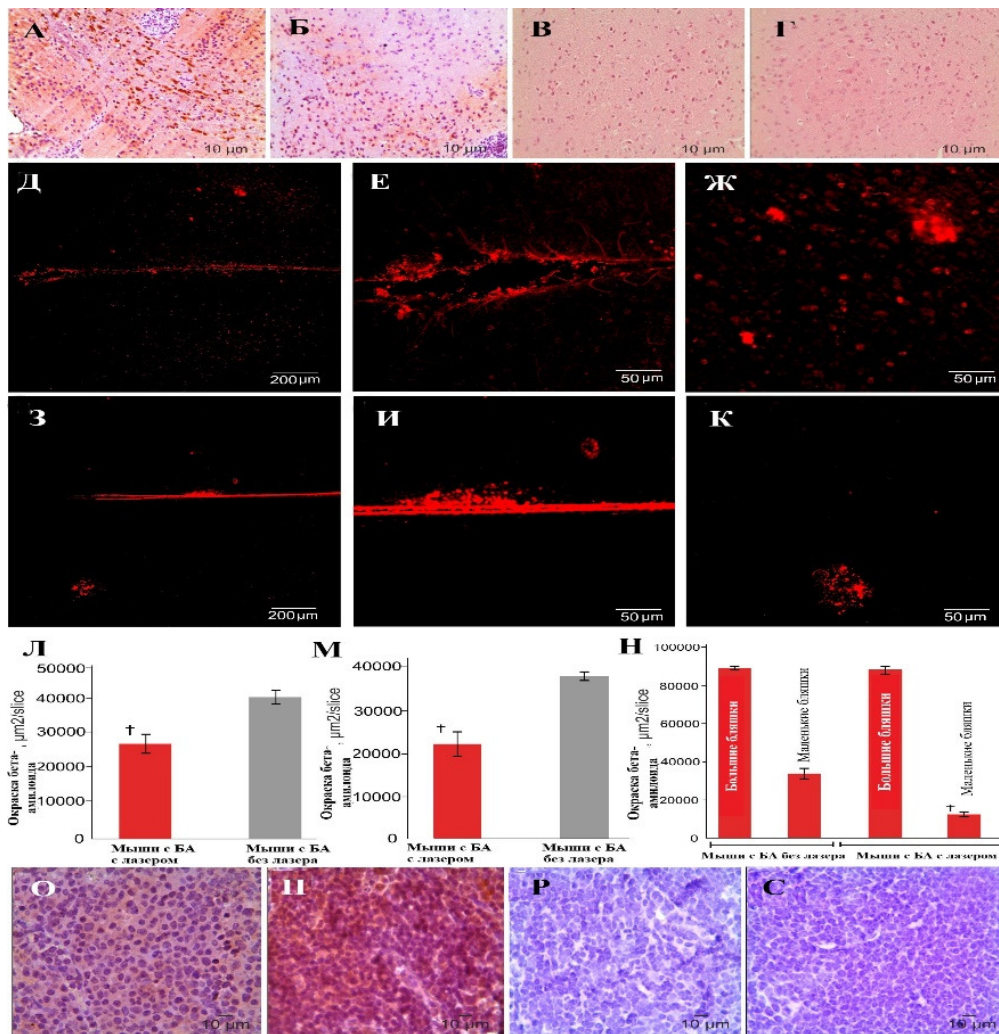


Рис. 1. Эффект воздействия НТЛТ на скопления амилоида в мозге мыши

Поведенческие тесты проводились на всех группах исследования: интактные мыши, мыши с БА, не получающие облучение, мыши с БА, получающие облучение и ложнооперированные мыши. Неврологический статус мышей оценивали с помощью неврологической шкалы, включающей в себя 9 индивидуальных параметров, оценивающих моторные функции, концентрацию внимания и физиологическое поведение. За невыполнение задания животное получает 1 балл, а за выполнение – 0 баллов, таким образом, здоровое животное по всем пунктам должно получить 0 баллов. Также был применен тест «новый предмет», в котором в клетку с животным помещали 2 предмета и вели 10 минутную запись на видео, а затем один предмет заменяли на новый и также фиксировали 10 минут на записи для того, чтобы оценить время принюхивания к новому предмету и уже «знакомому». Результаты представлены на рисунке 2.

Чтобы проверить накопление золотых наночастиц в глубоком шейном лимфатическом узле, мы ввели наночастицы в морфологически разные зоны головного мозга: кору, желудочки, гиппокамп и цистерну magna. С помощью ОКТ удалось оценить скорость выведения наночастиц из разных зон мозга.

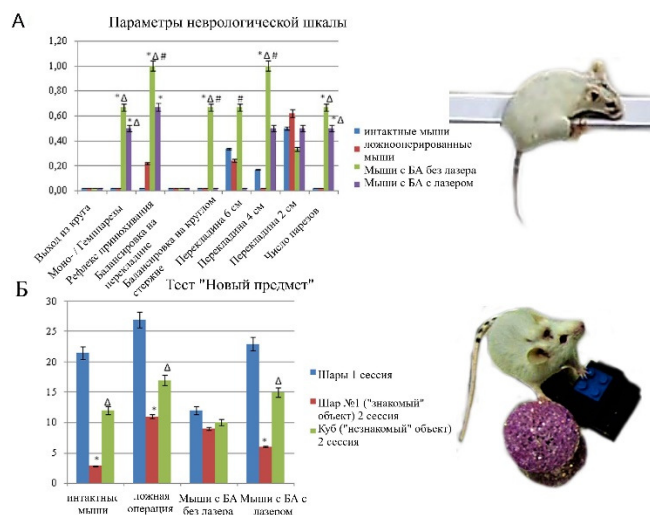


Рис. 2. Оценка неврологического статуса и когнитивных функций мышей

Из рисунка 3 видно, что золотые наночастицы быстрее выводятся из желудочков, коры и цистерны магна, чем из гипокампа. Также мы выяснили, что скорость выведения под действием лазерного облучения выше, чем в обычном состоянии.

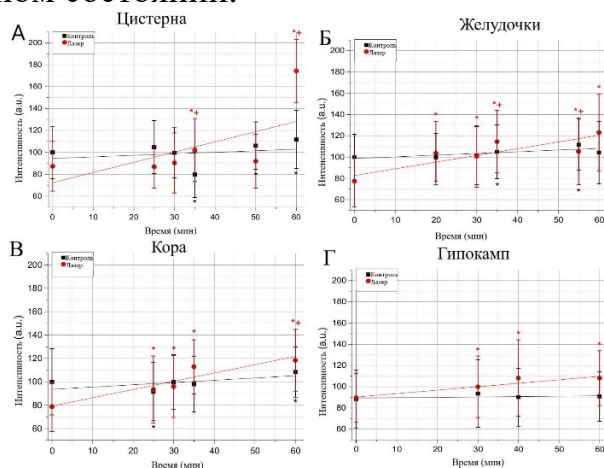


Рис. 3. Данные о скорости выведения золотых наночастиц, введенных в разные зоны мозга мышей, полученные с помощью ОКТ

Результаты атомно-абсорбционной спектроскопии глубоких шейных лимфатических узлов подтвердили данные ОКТ. Уровень накопления золотых наночастиц в узлах была выше в группах мышей, получавших облучение по сравнению с контрольной группой (рисунок 1 Л-Н).

Таким образом, интрагипокампальная инъекция β -амилоида сопровождалась индикаторами болезни Альцгеймера, такими как скопление амилоидных бляшек в разных зонах головного мозга, неврологические, когнитивные расстройства и нарушения памяти.

В нашей предыдущей работе мы показали, что менингеальная лимфатическая система – это путь для очистки мозга от молекул, пересекающих открытый гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Основываясь на этих фактах, в данном исследовании мы проверили идею о том, что транскраниальное облучение может стимулировать

лимфатическую очистку головного мозга для выведения β -амилоида из мозга, восстанавливая таким образом когнитивные функции при болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № 18-75-10033).

Библиографический список

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease Facts and Figures. 2008
2. *Ubhi K., Masliah E.* Alzheimer's disease: recent advances and future perspectives // *J. Alzheimers Dis.* 2012. V 33(Suppl 1), P. S185–S194.
3. *Hardy J., Allsop D.* Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease // *Trends Pharmacol. Sci.* 1991. V. 12. №10. P. 383–388.
4. *Mudher A., Lovestone S.* Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? // *Trends Neurosci.* 2002. V. 25. №1, P. 22–26.
5. *Hardy J., Selkoe D. J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science.* 2002. V. 297. №5580. P. 353–356.
6. *Farooque A. A.* Neurochemical aspects of neurodegenerative disease. Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases // Springer. 2010. A. A. Farooque, ed. P. 249–324.
7. *Dunkel P., Chai C. L., Sperlágh B., Huleatt P. B., Mátyus P.* Clinical utility of neuroprotective agents in neurodegenerative diseases: current status of drug development for Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2012. V. 10. №8. P. 1267–1308.
8. <https://www.alzforum.org/news/research-news/biogeneisai-haltphase-3-aducanumab-trials> Biogen/Eisai Halt Phase 3 Aducanumab Trials.
9. *Mesquita S., Louveau A., Vaccari A., Smirnov I., Cornelison R. C., Kingsmore K. M., Contarino C., Onengut-Gumuscu S., Farber E., Raper D., Viar K. E., Powell R. D., Kipnis J.* Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease // *Nature.* 2018. V. 560. №7717. P. 185–191.
10. *Lu Y., Wang R., Dong Y., Tucker D., Zhao N., Ahmed M. E., Zhu L., Liu T. C., Cohen R. M., Zhang Q., Zhang Q.* Low-level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus // *Neurobiol. Aging.* 2017. V. 49. №1. P. 165–182.

МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ ПРОИЗВОДНОЙ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ В АРТЕРИИ ПО СПЕКТРУ АВТОДИННОГО СИГНАЛА ЛАЗЕРНОГО ИНТЕРФЕРОМЕТРА

И.А. Дубровская, А.В. Скрипаль, А.В. Джафаров, С.Ю. Добдин
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: irinadubrovskaya@mail.ru

Аннотация: Предложен метод исследования состояния сердечно-сосудистой системы с использованием лазерного автодина. Приводится методика определения производной пульсовой волны по спектру автодинного сигнала. Полученная форма производной пульсовой волны на одном периоде сердцебиения может быть использована для анализа возрастных изменений и артеросклерозирования сосудистой системы.

Ключевые слова: лазер, автодины, интерферометрия, диагностика сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний все большее распространение получают неинвазивные методы регистрации формы пульсовой волны. К таким методам относятся фотоплетизмография, сфигмография, доплеровская ультразвуковая диагностика, реография, импедансная плетизмография и др. [1,2]. Последние годы для диагностики эндотелиальной дисфункции артериальных сосудов исследователи предлагают использовать характеристики производной от формы пульсовой волны, поскольку возрастные изменения и значительная степень артеросклерозирования сосудистой системы не позволяют диагностировать ряд сердечно-сосудистых патологий по форме пульсовой волны [3,4].

В ряде работ [5,6] для повышения точности измерений предлагается использовать автодинные системы на полупроводниковых лазерах, так как они позволяют с высокой точностью измерять микросмещения. Лазерные автодинные системы, отличаются компактностью, в них отсутствует разделение светового луча на опорный и измерительный и не требуется юстировка опорного и измерительного плеч, вследствие их совмещенности.

В работах [7,8] лазерные автодинные системы были использованы для измерения производной пульсовой волны.

Известны работы, в которых форма пульсовой волны восстанавливалась по максимумам интерференционного сигнала полупроводникового лазерного автодина, однако недостатками такого метода являются высокая трудоёмкость, и высокая чувствительность к шумам [3,4].

В настоящей работе приводится моделирование автодинного сигнала пульсовой волны и определение формы производной пульсовой волны по спектру сигнала автодинного лазера.

Переменная нормированная составляющая автодинного сигнала при движении объекта может быть записана в виде:

$$P(t) = \cos\left(\theta + \frac{4\pi}{\lambda} \cdot f(t)\right)$$

где θ – стационарный набег фазы, λ - длина волны излучения лазера, $f(t)$ - функция продольных движений отражателя. Один период автодинного сигнала $P(t)$, соответствует изменению расстояния до отражателя на $\lambda/2$. Таким образом, $f(t)$ может быть восстановлена путем подсчетом количества периодов автодинного сигнала при фиксировании их временных координат.

На рисунке 1 приведена блок-схема экспериментальной установки [4]. Излучение полупроводникового лазера 1, стабилизированного источником тока 2, направлялось на поверхность кожи в области запястья, где лучевая артерия расположена ближе к поверхности кожи. Для уменьшения

рассеяния лазерного излучения кожей на ее поверхность наносился косметический препарат “Ruby Rose”. Часть излучения, отраженного от поверхности кожи, возвращалась в резонатор полупроводникового лазера, изменение выходной мощности которого регистрировалось встроенным в корпус лазера фотодетектором 3. Сигнал с фотодетектора поступал через усилитель 4 на аналого-цифровой преобразователь 5. Цифровой сигнал с АЦП для последующей обработки сохранялся в памяти ЭВМ 6.

При измерениях использовался лазерный диод типа RLD-650 на квантоворазмерных InGaAlP структурах с дифракционно-ограниченной одиночной пространственной модой с характеристиками: мощность излучения 5 мВт, длина волны излучения 654 нм.

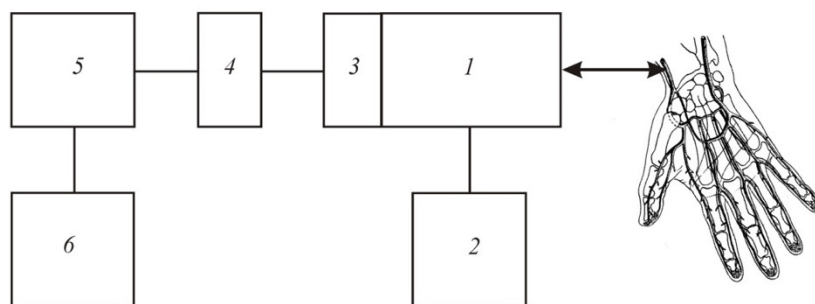


Рис. 1. Блок-схема экспериментальной установки

Автодинный сигнал регистрировался в течение времени, соответствующего нескольким кардиоциклам. На рисунке 2 представлен автодинный сигнал, соответствующий одному кардиоциклу.

Для восстановления функции движения стенки артерии при прохождении пульсовой волны определялись временные координаты всех максимумов автодинного сигнала. Временной интервал между двумя ближайшими максимумами автодинного сигнала соответствует прохождению объектом расстояния равного половине длины волны излучения лазера, т.е. 327 нм.

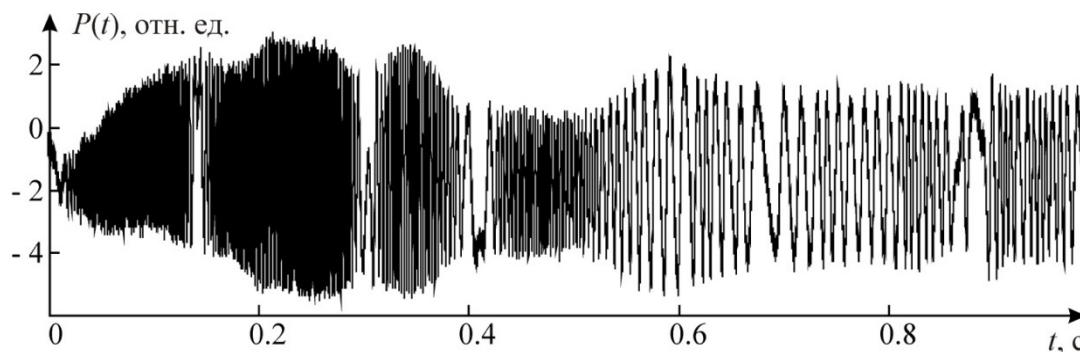


Рис. 2. Измеренный автодинный сигнал $P(t)$ лучевой артерии в области запястья

Нами предложено использовать методику определения формы пульсовой волны по спектру автодинного сигнала. На рисунке 3 приведён спектр автодинного сигнала, показанного на рисунке 2.

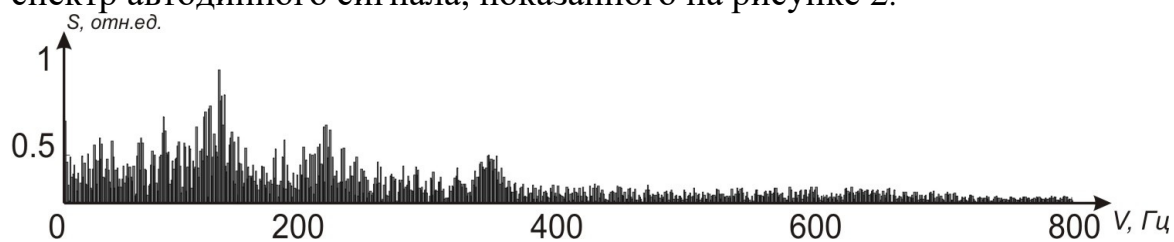


Рис. 3. Спектр Автодинного сигнала

Как видно из этого рисунка, в связи с тем, что частота интерференционного сигнала постоянно изменяется, спектр в данном случае выглядит зашумлённым, и не удобен для анализа. Поэтому было решено использовать оконное Фурье-преобразование. Типом оконной функции было выбрано окно Блэкмана. Было проведено оконное Фурье-преобразование данного сигнала с шириной окна 0.08 секунды. В каждом окне выделялась гармоника с максимальной амплитудой и определялась её частота.

Частоты максимальных гармоник заносились в массив данных, по которому был построен график, представленный на рис.4.

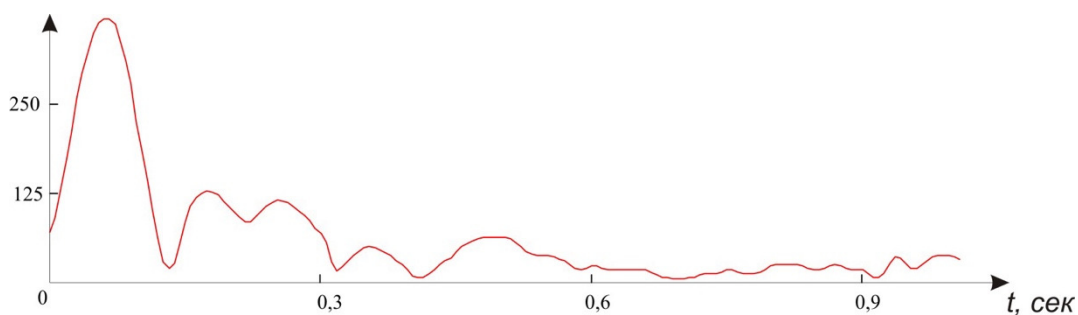


Рис. 4. Зависимость частоты максимальной гармоники от времени

Поскольку каждая гармоника автодинного сигнала отражает скорость движения отражателя, полученный на рисунке сигнал представляет собой производную от формы пульсовой волны.

Полученная зависимость производной от формы пульсовой волны может быть использована для анализа возрастных изменения и атеросклерозирования сосудистой системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание №8.7628.2017/БЧ) и программы УМНИК (№ договора 48713).

Библиографический список

1. Клочков В.А. Современные тенденции в борьбе с сердечно-сосудистыми факторами риска // *Фундаментальные исследования*. 2013. №7. С. 213-217.
2. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // *Артериальная гипертензия*. 2010. Т.16. № 2. С. 134-143.

3. Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Кацавцев Е.О. Определение формы пульсовой волны по сигналу полупроводникового лазерного автодина // Письма в ЖТФ. 2013. Т. 39. №.5. С. 82-87.
4. Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Аверьянов А.П., Добдин С.Ю., Кацавцев Е.О. Метод оценки риска возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке с использованием лазерной автодинной интерферометрии // Компьютерные исследования и моделирование. 2017. Т.9. № 2. С. 311-322.
5. Li D., Huang Z., Mo W., Ling Y., Zhang Z., Huang Z. Equivalent wavelength self-mixing interference vibration measurements based on envelope extraction Fourier transform algorithm // Applied Optics. 2017. 56(31). P.8584-8591.
6. Giuliani G., Norgia M., Donati S., Bosch T. Laser diode self-mixing technique for sensing applications // J. Opt. A: Pure Appl. Opt. 2002. V. 4. P.S283–S294.
7. Хаст Ю., Миллиля Р., Сорвойа Х., Миемтинен Я. Использование автодинного эффекта в диодном лазере для измерения формы артериальной пульсовой волны // Квантовая электроника. 2002. Т. 32. № 11. С. 975 - 980.
8. Donati S. Developing self-mixing interferometry for instrumentation and measurements // Laser Photonics Rev. 2012. V.6. №3. P. 393–417.

ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ ПОТОВЫХ КАНАЛОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

И.С. Залетов, А.А. Сагайдачный, Д.И. Майсков, А.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: izaletov25@gmail.com

Аннотация: В данном проекте решается задача разработки методов визуализации и картирования областей конечностей здоровых испытуемых. Визуализация функции периферических нервов реализуется с использованием метода инфракрасной динамической термографии за счет разработки способа детектирования и количественного анализа активности потовых желез на поверхности кожи человека.

Ключевые слова: термография, потовые железы, полинейропатия, сахарный диабет.

Распространенность сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа приобрела масштаб мировой эпидемии. За последние 18 лет число пациентов с СД увеличилось в 2 раза [1,2]. Сохранение у пациентов повышенного уровня сахара в крови на протяжении многих лет приводит к развитию ряда осложнений, связанных главным образом с поражением мелких и/или крупных сосудов (микро- и макроангиопатий).

В процессе диагностики периферической диабетической нейропатии активно используются вопросники, уточняющие наличие у пациентов онемения, покалывания, неустойчивости при ходьбе. Применение такого способа диагностики позволяет сделать диагностические выводы, однако, они носят скорее качественный, субъективный характер, что затрудняет объективную, количественную оценку динамики лечения. Поэтому

актуальным является разработка количественных способов оценки тяжести нейрогенных осложнений сахарного диабета [3-5].

Целью данной работы стала разработка способа детектирования и количественного анализа активности потовых каналов (ПК) на поверхности кожи методами термографии.

Измерения проводились при помощи охлаждаемой матричной камеры ThermoCam SC 3000, FLIR Systems на основе QWIP(Quantum Well Infrared Photon detector) -структуры с квантовыми ямами. Программное обеспечение данной камеры позволяет сохранять термографические видеозаписи эксперимента. Дальнейшая обработка проводилась в системе компьютерной математики Mathcad.

Алгоритм обработки термограмм включал следующие несколько этапов: считывание изображения; выделение зоны интереса; выделение высокоинтенсивной составляющей и масштабирование яркости; детектирование ПК; построение двумерной карты ПК; подсчет количества ПК; построение графика изменения количества ПК во времени.

Детектирование ПК (Рис. 1а) проводилось следующим образом. Проверялось выполнения двух условий: переменная Dif (разница между максимальным и минимальным значениями в зоне интереса) должно быть меньше порогового значения (например $Dif < 115$), и переменная C_{min} (количество минимумов в зоне) должно быть строго равно единице. Если зона интереса удовлетворяла двум данным условиям, то точка минимума окрашивалась в белый цвет, а все остальные - в черный. После чего формировалась двумерная карта потовых каналов (Рис. 1б)

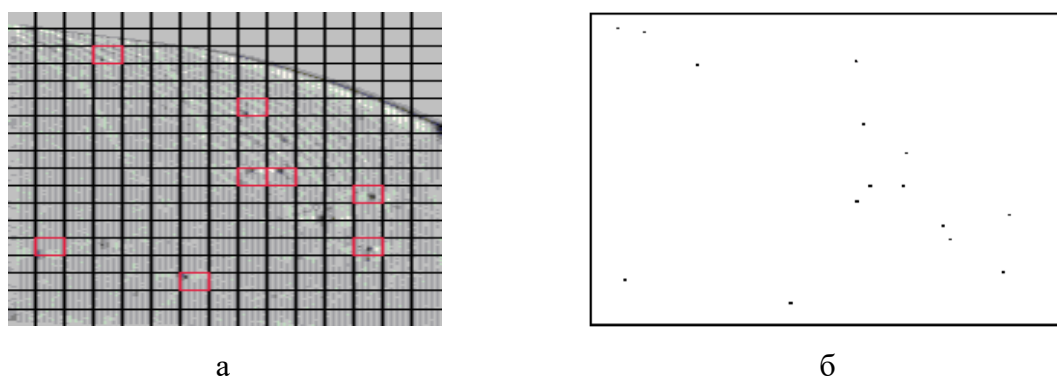


Рис. 1. Визуализация потовых каналов: а – термограмма фаланги пальца; б – двумерная карта потовых каналов.

После проведения процедуры идентификации ПК проводилась численная оценка динамики активности ПК в ответ на дыхательную пробу.

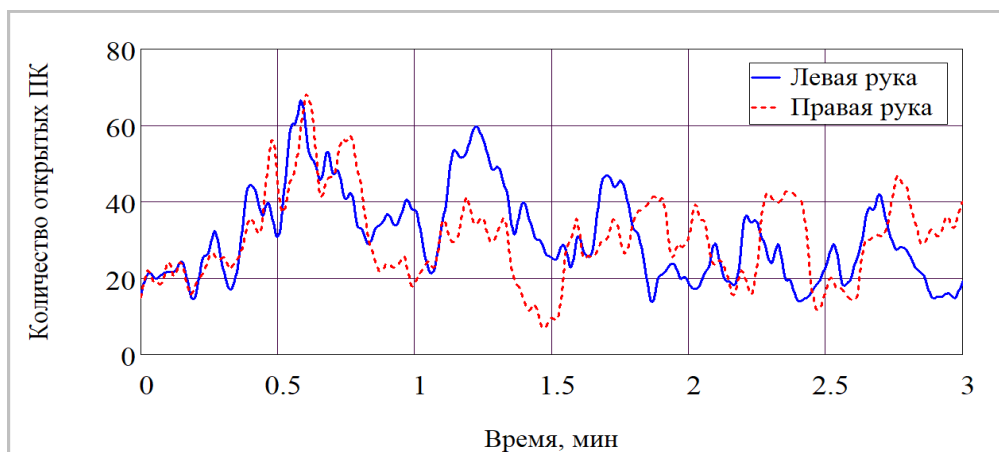


Рис. 2. Результирующий график динамики активности потовых каналов.

Рисунок 2 иллюстрирует изменение количества активных ПК при проведении дыхательной пробы, которая заключалась в серии глубоких вдохов с интервалом 30 секунд в моменты времени 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5. На графике видно, что после каждого вдоха происходит увеличение количества активных ПК, что свидетельствует о наличии стабильного ответа потовых каналов на дыхательную пробу.

В случае диабетической полинейропатии происходит нарушение миелиновой оболочки симпатических нервных волокон, иннервирующих потовых желез. При этом нарушаются их функциональные свойства, что выражается в уменьшении количества активирующихся потовых желез в условиях функциональной нагрузки. Осуществление термографического контроля ПК с помощью, описанного выше алгоритма в перспективе может быть использовано для диагностики диабетической полинейропатии и мониторинга терапии нейрогенных осложнений сахарного диабета.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-32-90072).

Библиографический список

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы // М.: «Медицинское информационное агентство». 2016. 502 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. // М.: «Медицинское информационное агентство». 2016. 571 с.
3. Вайнер Б.Г. Матричное тепловидение в физиологии. // Новосибирск. 2004. 95с.
4. Знаменская И.А., Коротеева Е.Ю., Хахалин А.В., Шишаков В.В. Термографическая визуализация и дистанционный анализ динамических процессов в области лица // Научная визуализация. 2016. Т. 8. № 5. С. 1–8.
5. Krzywicki A.T., Berntson G.G., O'Kane B.L. A non-contact technique for measuring eccrine sweat gland activity using passive thermal imaging. // International Journal of Psychophysiology. 2014. №94. P. 25–34.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРОСС-РЕКУРРЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СВЯЗИ МЕЖДУ КОНТУРАМИ АВТОНОМНОГО КОНТРОЛЯ В МОДЕЛИ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ю.М. Ишбулатов^{1,2,3}, Е.И. Боровкова^{1,2,3}, А.С. Караваев^{1,2,3}, О.М. Посненкова^{1,2}

¹НИИ кардиологии Саратовского государственного медицинского университета
им. В.И. Разумовского

²Саратовский филиал института
радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

³Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н. Г. Чернышевского
E-mail: ishbulatov95@mail.ru

Аннотация: В работе исследуется возможность применения кросс-рекуррентного анализа для диагностики связи между контурами симпатической регуляции тонуса артериальных сосудов и частоты сердечных сокращений. Метод применялся к сигналам математической модели сердечнососудистой системы. Модель исследовалась в условиях полностью работающей автономной регуляции, ослабленной регуляции и при полной блокаде регуляции. Результаты кросс-рекуррентного анализа оказались не связаны с силой взаимодействия.

Ключевые слова: кросс-рекуррентный анализ, связанные системы, автономная регуляция, математическое моделирование, сердечнососудистая система

Заболевания сердечнососудистой системы являются ведущей причиной смерти в развитых странах мира. Развитие новых методов неинвазивной диагностики патологий является важной задачей. Перспективным направлением является разработка методов диагностики взаимодействия автоколебательных контуров регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов. Динамика и сила данного взаимодействия имеет ряд приложений в медицинской диагностике, включая предсказание риска смертности после инфаркта миокарда и подбор тактики лечения при артериальной гипертензии [1-3].

Существующий подход к анализу взаимодействия контуров регуляции основан на поиске фазовой синхронизации и требует введения мгновенных фаз, что является нетривиальной задачей для сложных биомедицинских сигналов, поэтому в данной работе рассматривается возможность применения к данной задаче кросс-рекуррентного анализа, который, согласно [4], обладает высокой чувствительностью к слабым нелинейным взаимодействиям между биологическими системами.

В работе кросс-рекуррентный анализ применяется к данным оригинальной многокомпонентной математической модели [5], которая основана на модели [6], но учитывает современные нелинейные представления об автоколебательной природе контуров симпатической регуляции и позволяет качественно и количественно моделировать их взаимодействие. Связь между контурами оценивалась по модельным сигналам variability сердечных сокращений и артериального

давления. Исследовались четыре случая: математическая модель с полностью активной системой симпатической регуляции, модель с симпатической регуляцией, работающей на 60% и на 30%, а также случай полного отключения симпатической регуляции - автономная блокада. Возможность модели воспроизводить автономную блокаду показана в [7].

Кросс-рекуррентный анализ основан на наблюдении фазовых траектории исследуемых систем в пространстве вложения. Моменты времени, в которые траектории находятся в близкой окрестности ε , откладываются на двумерном графике, что позволяет проводить качественный анализ взаимодействия. Для количественного анализа взаимодействия используется расчет по двумерному графику ряда численных индексов: средняя длина диагональных линий – l , максимальная длина диагональных линий – l_{max} , энтропия Шеннона, полученная для распределения длин диагональных линий – E , средняя длина вертикальных линий – ν и максимальная длина вертикальных линий – ν_{max} .

Результаты применения кросс-рекуррентного анализа к диагностике связей между контурами автономной регуляции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты применения кросс-рекуррентного анализа для поиска взаимодействия между контурами симпатической регуляции в модели. Модель исследовалась при разной степени активности контуров регуляции.

Индекс	Полная регуляция	60% регуляции	30% регуляции	Автономная блокада
l	0.55	0.49	0.55	0.49
l_{max}	11.0	4.2	10.6	5.4
E	1.15	0.91	1.13	0.89
ν	0.58	0.54	0.59	0.59
ν_{max}	2.4	2.4	2.4	2.6

Из общих соображений очевидно, что взаимодействие контуров симпатической регуляции наиболее выражено в случае полностью активной регуляции, и взаимодействие отсутствует в случае автономной блокады. Однако, как видно из таблицы 1, динамика количественных индексов кросс-рекуррентного анализа не отражает снижение силы взаимодействия с развитием блокады. Полученные результаты не позволяют сделать вывод о целесообразности использования кросс-рекуррентного анализа для диагностики взаимодействия между контурами симпатической регуляции.

Работа выполнена при поддержке гранта МД-2202.2019.8.

Библиографический список

1. Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных артериальной гипертензией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6. №1. С.061-072.

2. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Shvartz V.A. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // Ann. Noninvasive. Electrocardiol. 2012. V. 17 №3. P.204-213.
3. Мизева И.А., Думлер А.А., Муравьев Н.Г. Особенности пульсовой волны при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // Российский журнал биомеханики. 2012. Т.16. №2. С. 83-94.
4. Shockley K., Butwill M., Zbilut J.P., Webber C.L. Cross recurrence quantification of coupled oscillators // Phys. Lett. A. 2002. V. 305. №1. P.59-69.
5. Караваяев А.С., Ишбулатов Ю.М., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Миронов С.А., Шварц В.А., Гриднев В.И., Безручко Б.П. Модель сердечно-сосудистой системы человека с автономным контуром регуляции среднего артериального давления // Физиология человека. 2017. Т. 43. №1. С.70-80.
6. Seidel H., Herzog H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // Physica D: Nonlinear Phenomena. 1998. V. 115. P.145-160.
7. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // J. Am. Soc. Hypertens. 2016. V. 10. №3. P. 235-243.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СВЯЗАННОСТИ МЕДЛЕННЫХ РИТМОВ ЭЭГ И КОНТУРОВ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОБЫ ШТАНГЕ

А.Н. Храмов¹, А.Д. Мартынов¹, Д.М. Ежов¹, Е.В. Навроцкая^{1,2}, Т.В.Поварова³

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

²Саратовский филиал институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН

³Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов

E-mail: alesha.hramkov@yandex.ru

Аннотация: В данной работе рассматривается задача выявления дополнительных характеристик связанности ритмов симпатической регуляции кровообращения и медленных ритмов потенциалов головного мозга по записям кардио- и электроэнцефалографических сигналов от здоровых испытуемых при выполнении дыхательной функциональной пробы Штанге.

Ключевые слова: ЭЭГ, сердечно-сосудистая система, вегетативная регуляция, выявление связанности, направление связи, фазовая динамика.

Задача изучения связанности медленных колебательных процессов в организме, в частности в центрально-нервной системе, сердечно-сосудистой системе, двигательной активности человека на сегодняшний день является актуальной как в фундаментальном плане, так и в прикладном. Ряд недавних работ посвящен исследованию связанности низкочастотных ритмов (на частоте около 0.1 Гц.) сердечнососудистой системы и медленных ритмов ЭЭГ как у здоровых испытуемых [1], так и при различных патологиях [2]. В работе [1] показано, что у здоровых людей

при спонтанном дыхании может наблюдаться когерентность медленных компонент отдельных отведений ЭЭГ с ритмами симпатической регуляции кровообращения.

В данной работе рассматривается задача выявления дополнительных характеристик связанности ритмов симпатической регуляции кровообращения и медленных (на частоте <0.5 Гц) ритмов потенциалов головного мозга по записям кардио- и электроэнцефалографических сигналов от здоровых испытуемых при выполнении дыхательной функциональной пробы. В качестве дыхательной пробы использовалась стандартная проба Штанге.

В эксперименте принимали участие добровольцы без патологии сердечнососудистой системы и системы дыхания. В ходе эксперимента проводилась запись 11 отведений электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электрокардиограммы (ЭКГ) во II стандартном отведении, фотоплетизмограммы (ФПГ) с мочки уха и рекурсии дыхания. Длительность записи составляла около 60 минут (по 30 минут до и после выполнения пробы). По сигналам ЭКГ оценивалась вариабельность сердечного ритма, для этого ряды ЭКГ пересчитывались в ряды RR-интервалов – кардиоинтервалограммы (КИГ). Сигнал ФПГ использовался для оценки изменения сосудистого тонуса. Для анализа использовались низкочастотные составляющие сигналов КИГ, ФПГ и ЭЭГ, выделяемые с помощью полосового фильтра в полосе частот $0.05 - 0.15$ Гц. Данная полоса частот соответствует процессам симпатической регуляции сердечнососудистой системы человека.

Для поиска связей между медленными ритмами ЭЭГ, КИГ и ФПГ использовались методы, основанные на введении и анализе фазы колебаний. Фаза сигналов вводилась с помощью преобразования Гильберта. Уровень синхронизации изучаемых процессов оценивался с помощью коэффициента фазовой когерентности [3]. Для оценки интенсивности и направленности воздействия использовался метод, основанный на моделировании фазовой динамики [4,5]. Метод основан на построении модели фазы сигналов, с помощью оценок коэффициентов модели получают индексы наличия и направления связи. Значимость индексов связи оценивалась как с помощью аналитического подхода, основанного на оценках дисперсии коэффициентов модели [5], так и с помощью суррогатных данных [6].

Были получены оценки коэффициента фазовой когерентности, а также индексов наличия и направления связи между медленными ритмами 11 отведений ЭЭГ и ритмами нервной регуляции вариабельности сердечного ритма и сосудистого тонуса до и после выполнения дыхательных проб. Показано, что структура связей между низкочастотными ритмами ЭЭГ и КИГ после выполнения дыхательной пробы изменяется, диагностируется большее количество связей. Структура связей между медленными ритмами ЭЭГ и ФПГ отличается от соответствующей структуры связей между ЭЭГ и КИГ.

Полученные результаты показывают возможность получения новых данных о механизмах регуляции кровообращения у людей с помощью методов нелинейной динамики. Выявление признаков связанности симпатической регуляции кровообращения и ритмов ЭЭГ открывает новые возможности в разработке методов диагностики состояния сердечнососудистой системы человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-02-00307)

Библиографический список

1. *Караваев А.С., Киселев А.Р., Рунова А.Е., Короновский А.А.* Когерентность низкочастотных осцилляций электроэнцефалограмм и процесса автономной регуляции сердечного ритма // Сборник материалов II Международной школы молодых ученых «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике» (DCNAIR 2018). 2018. С.127-129.
2. *Musizza B., Stefanovska A., McClintock P. V. E., Palus M., Petrovic J., Ribaric S., Bajrovic F. F.* Interactions between cardiac, respiratory and EEG- δ oscillations in rats during anaesthesia // J Physiol. 2007. V.580 P. 315–326.
3. *Kreuz T., Mormann F., Andrzejak RG., Kraskov A., Lehnertz K., Grassberger P.* Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches // Physica D. 2007. V.225. P. 29-49.
4. *M.G. Rosenblum, A.S. Pikovsky* Detecting direction of coupling in interacting oscillators // Phys. Rev. E. 2001. V.64. 045202(R).
5. *D.A. Smirnov, B.P. Bezruchko* Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // Phys. Rev. E. 2003. V. 68. 046209.
6. *Theiler J., Eubank S., Longtin A., Galdrikian B., Doyne J.* Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // Physica D. 1992. V.58. P. 77-94.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В КОМЕ

А.Н. Храмов¹, Е.В.¹ Навроцкая², М.В. Синкин³, Б.П. Безручко^{1,2}

¹Саратовский филиал института

радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

²Саратовский национальный исследовательский

государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

³НИИ Скорой Помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

E-mail: alesha.hramkov@yandex.ru

Аннотация: В работе исследуется применимость известного метода обнаружения связей между осцилляторами, основанного на моделировании фазовой динамики для анализа сигналов ЭЭГ пациентов, страдающих эпилепсией, находящихся в состоянии комы. На примере эталонной модели, свойства сигналов которой воспроизводят свойства ЭЭГ обозначенной группы пациентов, подобран способ предварительной фильтрации сигналов, обеспечивающий низкий уровень ошибок при сохранении высокой чувствительности метода.

Ключевые слова: ЭЭГ, кома, эпилептический приступ, фазовая динамика, выявление связанности, направление связи

У пациентов, страдающих эпилепсией, может наблюдаться патологическая синхронизация отдельных групп нейронов. Исследование связей между отделами головного мозга пациентов во время приступа важно как в фундаментальном плане, так и в прикладном. В данной работе рассматривается задача изучения связанности различных отделов головного мозга у пациентов, страдающих эпилепсией, находящихся в состоянии комы. Анализ связанности проводится по записям электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Для выявления особенностей взаимодействия ритмов ЭЭГ используется метод, моделирования фазовой динамики [1], позволяющий получить оценки интенсивности и направления связи между двумя колебательными системами. Подход основан на построении модели наблюдаемой фазовой динамики двух осцилляторов в виде стохастических разностных уравнений первого порядка

$$\begin{aligned}\phi_1(t + \tau) - \phi_1(t) &= F_1(\phi_1(t), \phi_2(t), \mathbf{a}_1) + \varepsilon_1(t), \\ \phi_2(t + \tau) - \phi_2(t) &= F_2(\phi_2(t), \phi_1(t), \mathbf{a}_2) + \varepsilon_2(t)\end{aligned}\tag{1}$$

где приращения фазы берутся на интервале фиксированной длины τ (порядка одного характерного периода), функции

$$F_k(\phi_k, \phi_j, \mathbf{a}_k) = w_k + \sum_{(m,n) \in \Omega_k} (\alpha_{k,m,n} \cos(m\phi_k - n\phi_j) + \beta_{k,m,n} \sin(m\phi_k - n\phi_j))$$

описывают взаимодействие осцилляторов и их собственную нелинейность фазовой динамики. Коэффициенты $\hat{\mathbf{a}}_k$ оцениваются по временным рядам фаз с помощью метода наименьших квадратов. На основе коэффициентов модели получают оценки интенсивности и направления воздействия одной системы на другую.

Применимость данного подхода ранее была показана на эталонных системах с различными свойствами динамики [2,3] (малоразмерный хаос, интенсивные шумы) и при решении реальных задач в медицине [4,5]. В данной работе проводилось исследование его эффективности при анализе временных рядов от тестовых систем, свойства фаз которых схожи с оценками свойств фазовой динамики сигналов ЭЭГ от пациентов, находящихся в состоянии комы, страдающих эпилепсией.

Для исследования свойств фаз сигналов ЭЭГ использовались экспериментальные данные, полученные на базе НИИ Скорой Помощи им. Н.В. Склифосовского. Данные представляют собой многочасовые записи 8 отведений ЭЭГ по стандартной схеме наложения электродов 10/20 (регистрировались отведения FP1, FP2, T3, T4, C3, C4, O1, O2) от пациентов в состоянии комы. На протяжении нескольких часов, пока велась запись сигналов, у пациентов наблюдалось несколько эпилептических приступов. Для анализа свойств ЭЭГ рассматривались отдельно участки сигналов, соответствующие приступам и фону (состояние, когда приступа не

наблюдается). Были получены гистограммы приращений фаз, оценки дисперсии, асимметрии и эксцесса приращений фаз, коэффициента диффузии фазы всех отведений, как во время приступа, так и во время фона.

В качестве тестовой модели эпилептического приступа была выбрана система двух линейных стохастических осцилляторов. В качестве эталонной модели фона была выбрана система трех линейных стохастических осцилляторов, причем один (первый) влияет на два других, но анализируются временные ряды от второго и третьего осцилляторов. Были подобраны параметры моделей, при которых гистограмма приращений фаз и периодограмма отведений ЭЭГ пациентов и временных рядов модели были качественно схожи, а оценки коэффициента диффузии фазы, дисперсии, асимметрии и эксцесса приращений фаз имели близкие значения.

В результате был подобран способ предварительной фильтрации сигналов и параметры метода (параметр τ см. уравнение (1)) и длина ряда, обеспечивающие процент ошибок не более 0.05.

Подобранные на тестовых системах параметры обработки сигналов ЭЭГ позволили получить оценки связей между различными отделами головного мозга пациентов, находящихся в состоянии комы, как во время приступа, так и во время фона.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант номер 18-29-02035 МК).

Библиографический список

1. *Rosenblum M.G., Pikovsky A.S.* Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Phys. Rev. E.* 2001. V.64.
2. *Сидак Е.В., Смирнов Д.А., Осипов Г.В., Безручко Б.П.* Влияние нелинейной амплитудной динамики на оценку времени запаздывания связи между осцилляторами // *Письма в ЖТФ.* 2016. Т.42. №.6. С.20-26.
3. *Сидак Е.В., Смирнов Д.А., Безручко Б.П.* Оценки времени запаздывания связи между осцилляторами по временным реализациям фаз колебаний при различных свойствах фазовой динамики // *Радиотехника и электроника.* 2017. Т.62. № 3. С.248-258.
4. *Stankovski T., Ticcinelli V., McClintock P.V. E., Stefanovska A.* Neural Cross-Frequency Coupling Functions // *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2017. V.11. P.33-46.
5. *Хорев В.С., Иибулатов Ю.М., Лапшева Е.Е., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Безручко Б.П., Бутенко А.А., Пономаренко В.И., Караваев А.С.* Диагностика направленной связи контуров регуляции кровообращения по временным рядам математической модели сердечно-сосудистой системы человека // *Информационно-управляющие системы.* 2018. №1. С.42–48.

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ БИНОКУЛЯРНОГО ЗРЕНИЯ ПО ХАРАКТЕРУ ТРАЕКТОРИЙ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ

*А.В. Скрипаль¹, И.Э. Рабичев², С.Ю. Добдин¹,
Т.Б. Усанова³, М.П. Щедринов¹*

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

²Московский педагогический государственный университет

³Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

E-mail: skripalav@info.sgu.ru

Аннотация: В работе проанализированы возможности метода видеоокулографии для регистрации движения глаз для обследуемых людей с бинокулярным зрением и возможной патологии бинокулярного зрения. Траектории движения глаз получены у людей с различной степенью развитости бинокулярного зрения, которое сравнивалось с возможностью видеть стереоизображений этими обследуемыми.

Ключевые слова: бинокулярное зрение, видеоокулография, стереозрение, движение глаз.

Благодаря современным разработкам, последние несколько десятилетий стереотехнологии постепенно внедряются в повседневную жизнь каждого человека. К сожалению, не каждый человек способен полноценно взаимодействовать с современной стереотехникой [1,2]. Поэтому актуальна разработка методов коррекции, восстановления бинокулярного зрения и тренировки качественного стереозрения, которые могут быть пригодны в массовом использовании без каких-либо ограничений для людей [3,4].

Целью работы явилось разработка метода анализа бинокулярного зрения по характеру траекторий движений глаз, регистрируемых с помощью методов видеоокулографии.

Существующие технологии исследования движения глаз позволяют создавать новые методы анализа бинокулярного зрения на основе регистрации бинокулярных движений глаз методами видеоокулографии [5].

Предлагаемый метод выявления патологий бинокулярного зрения требует наличие специального оборудования: приспособление для фиксации головы пациента, включающее фиксатор лба пациента, видеокамера, штатив. При проведении эксперимента обследуемый следит за движением предмета. Движение глаз регистрируется при помощи видеокамеры в течение 15 - 25 секунд.

Полученный видеофайл обрабатывается и анализируется с помощью специально разработанной программы под названием "*eyemotion.exe*" [6]. Программа *eyemotion.exe* позволяет анализировать введенное в компьютер видеоизображение движущегося глаза: осуществляет открытие видеофайла, предоставляет возможность выбора обрабатываемой области и порога обработки, проводит покадровую пороговую обработку видеофайла и запись траектории движения центра объекта (в нашем случае зрачка), а

также её математическую обработку (спектральное преобразование). Размер обрабатываемой области выбирается таким образом, чтобы она содержала зрачок глаза во всех его положениях в течение всего времени наблюдения.

Была набрана группа людей (3 человека в возрасте 19-20 лет) со светлым цветом глаз, с нормальным бинокулярного зрения, с частично нарушенным бинокулярным зрением и отсутствием бинокулярного зрения. Перед проведением эксперимента каждый обследуемый тренировал способность слежения за перемещаемым предметом без моргания, чтобы была возможность получить более точные графики траектории движения глаз. Затем, участник исследования устанавливал голову на приспособления для фиксации головы и лба. Для повышения качества записи видео и улучшения освещенности использовались две лампы, направленные в сторону съемки, находящиеся перед лицом обследуемого. По готовности обследуемого, с расстояния 35 см начиналось уменьшение расстояния до наблюдаемого объекта, одновременно с этим производилась видеофиксация движения глаз обследуемого при помощи фотоаппарата Nikon с функцией видеозаписи, закрепленного на штативе. При достижении расстояния равного 5 см до наблюдаемого объекта, начиналось увеличение расстояния по первоначальной дистанции.

Анализ полученных графиков траекторий движений глаз проводился в математическом пакете MathCAD 14. Наблюдались следующие траектории, приведенные на рис.1 - 3.

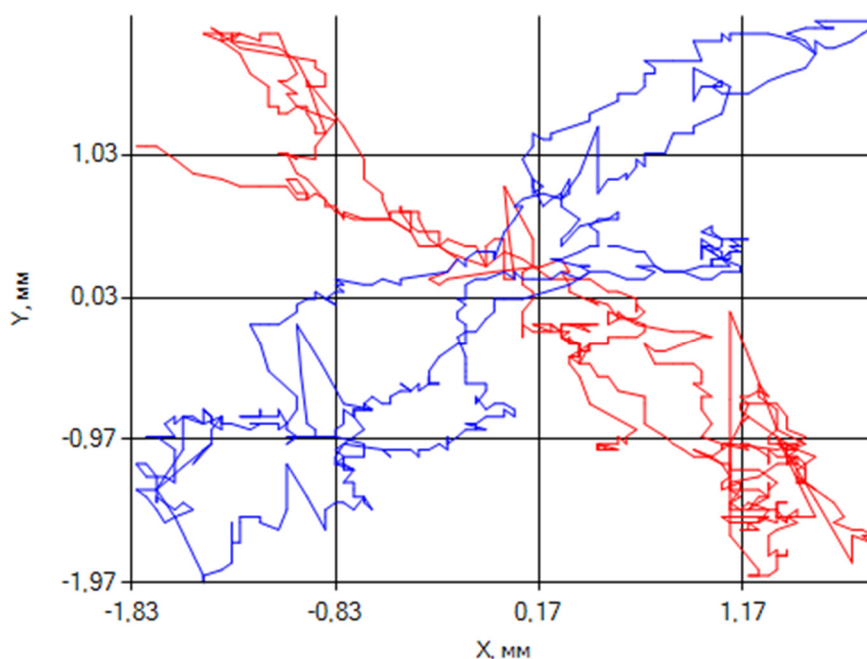


Рис. 1. Обследуемый с наличием бинокулярного зрения.

Как видно из рис.1, обследуемый при наблюдении за смещением объекта, расположенном на различных расстояниях получены траектории,

свидетельствующие о скоординированном схождении и расхождении движений левого и правого глаза. У этого обследуемого есть стереозрение.

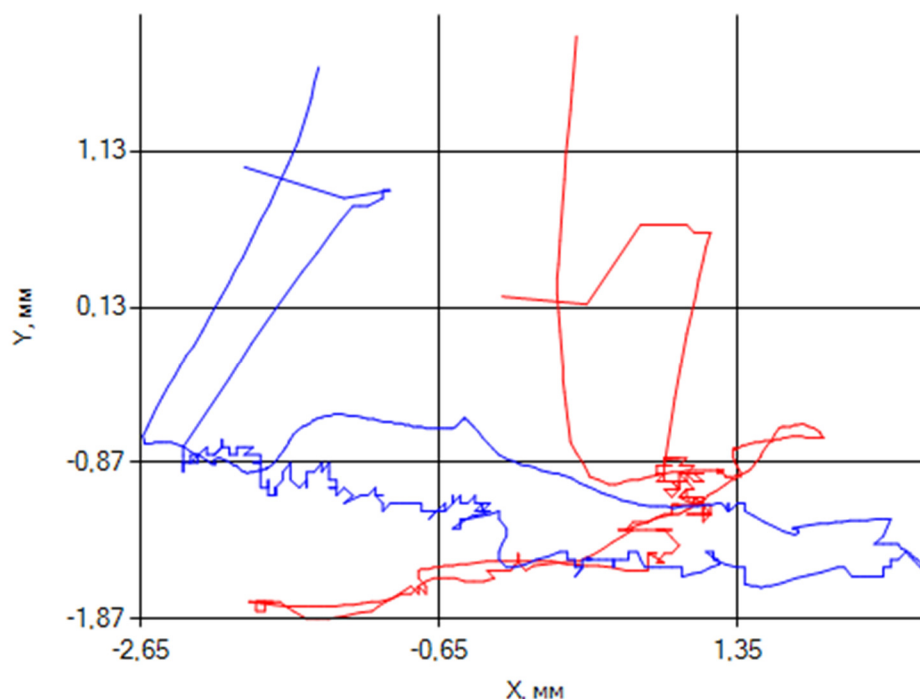


Рис. 2. Обследуемый с нарушениями бинокулярного зрения.

Как видно из рис. 2, у этого обследуемого наблюдается некоторое нарушение координации движений левого и правого глаза, обусловленное меньшим количеством микросаккад в движении левого глаза во время слежения за объектом при приближении к нему. У этого обследуемого отмечено нарушение в восприятии стереоизображений.

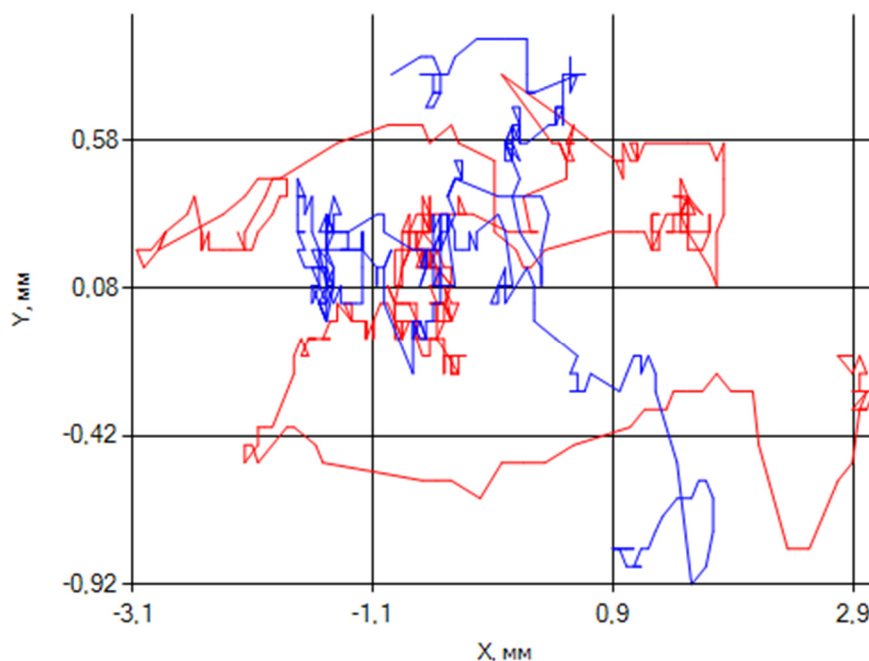


Рис. 3. Обследуемый с отсутствием бинокулярного зрения.

Как видно из рис. 3, у обследуемого с отсутствием бинокулярного зрения наблюдается значительное рассогласование в движении правого и левого глаз, при нахождении объекта на небольшом расстоянии. У этого обследуемого с отсутствием бинокулярного зрения полностью нарушено восприятие картин со стереоизображением.

Как показали наши исследования качества бинокулярных функций, что у первого обследуемого развито бинокулярное зрение, у второго обследуемого бинокулярное зрение недостаточно хорошо развито, а у третьего обследуемого оно полностью отсутствует. Таким образом, метод видеокулографии можно использовать для анализа качества бинокулярного зрения и характера движений глаз при отсутствии бинокулярного зрения у людей. Такой анализ необходим для отбора людей способных к обучению технологиям, профессиям и спортивным достижениям, требующим бинокулярного зрения и качественного стереозрения. В настоящее время требуется продолжение разработок методов коррекции бинокулярного зрения, а также методов установления и восстановления бинокулярного зрения, пригодных в массовом использовании.

Библиографический список

1. *Аветисов Э.С., Кащенко Т.П.* Бинокулярное зрение. Клинические методы исследования и восстановления // Клиническая физиология зрения; под ред. А.А. Яковлева. – М.: Изд-во АО «Русомед»/ 1993. С. 199-209.
2. *Кащенко Т.П., Мухамедьяров Ф., Губкина Г.Л., Шамшинова А.М., Кэмпф У., Белозеров А.Е.* Сравнительная оценка эффективности использования специальных компьютерных программ для лечения амблиопии // Близорукость, нарушения рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата. – М.: МНИИ ГБ им. Гельмгольца. 2001. С. 186-188.
3. *Корнюшина Т.А., Кащенко Т.П., Ибрагимов А.В.* Стереоскопическое зрение и методы его исследования // Офтальмохирургия. 2013. № 1. С. 76-79.
4. *Сенько И.В., Рычкова С.И., Грачева М.А., Тахчиди Х.П.* Развитие бинокулярных функций у пациентов с косоглазием путем воздействия на функциональную скотому компьютерными методами // Сенсорные системы. 2016. Т. 30. № 4. С. 319-325.
5. *Рабичев И.Э., Котов А.В., Аникин Г.А.* Анализ бинокулярных движений глаз при восприятии иллюзорной подвижки фрагментов зрительного образа неподвижных рисунков // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине 2017. Материалы Всероссийской школы-семинара. Под редакцией Д.А. Усанова.– Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2017. С. 149-152.
6. *Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Усанова Т.Б.* Методы исследования и коррекции движений глаз при нистагме – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 2008. 116 с.

ХАРАКТЕРИСТИКА БИНОКУЛЯРНЫХ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ПРИ РАССМАТРИВАНИИ ПЛОСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ БИНОКУЛЯРНОГО ЗРЕНИЯ

И.Э. Рабичев, В.А. Атаева, К.В. Кузьмина, Д.А. Маслобойщиков
Московский педагогический государственный университет
ООО «Восприятие» Центр исследования и коррекции зрения, г.Москва
E-mail: i_rabitchev@list.ru

Аннотация: В исследовании использован метод видеоокулографии как регистратор движений двух глаз, характеризующих их взаимодействие (при бинокулярном зрении) или дискоординацию (при нарушении бинокулярного зрения). Метод может служить диагностическим показателем качества и количества бинокулярного взаимодействия правого и левого глаза.

Ключевые слова: бинокулярное зрение, видеоокулография, движение глаз, косоглазие.

Показателем нарушений и качества развития бинокулярного зрения могут служить характеристики бинокулярных движений глаз при целенаправленном рассматривании геометрических фигур.

Цель исследования: получить сравнительные характеристики движений правого и левого глаза при рассматривании квадрата на плоскости бумаги при нормальном бинокулярном зрении, при косоглазии и на различных стадиях развития бинокулярного зрения.

Материалы и методы исследования.

В эксперименте участвовали добровольцы в возрасте от 16 до 25 лет с нормальным бинокулярным зрением 7 чел., с нарушенным бинокулярным зрением 11 чел. и установленным бинокулярным зрением 5 чел. Участникам исследования предъявляли рисунок: квадрат размером 80x80 мм с расстояния 50 см. Регистрацию движений двух глаз проводили с помощью программно-аппаратного комплекса [1]. Видеофалы движения двух глаз получали с помощью видеокамеры с разрешением 1980x1020 и частой кадров 50 Гц. Графики траекторий движений двух глаз обрабатывали в программе Matcad 14.

Результаты исследования и обсуждение

Проведено исследование координации движений правого и левого глаз при волевом рассматривании сторон квадрата (по часовой стрелке). Обработаны и проанализированы файлы движений глаз (69 файлов).

Сравнительный анализ траекторий движений глаз при нормальное бинокулярном зрении и разных стадиях нарушений бинокулярного зрения позволил выявить интересные факты исследования.

При нарушении бинокулярного зрения в случае расходящегося косоглазия отражены траектории движений глаза на рис. 1. Несмотря на общую несогласованность движений правого и левого глаз, мы наблюдаем

скоординированные фазы начала саккадических движений и их завершения, но амплитуда движений и направление при этом существенно отличаются.

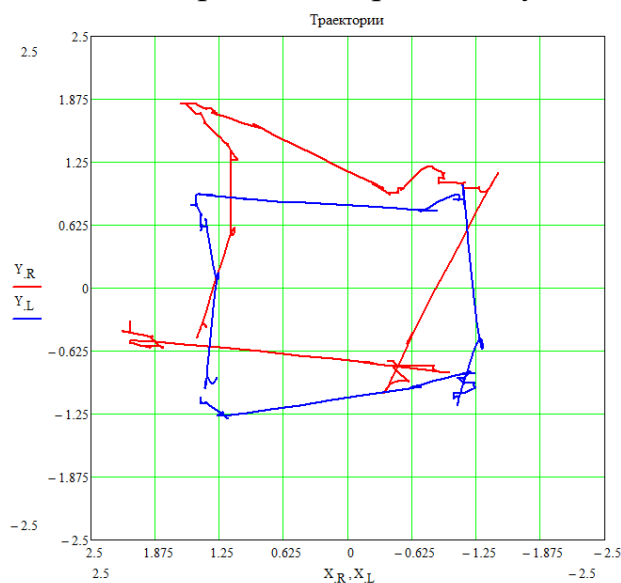


Рис. 1. Траектории движений правого и левого глаз при расходящемся косоглазии на этапе развития фузии.

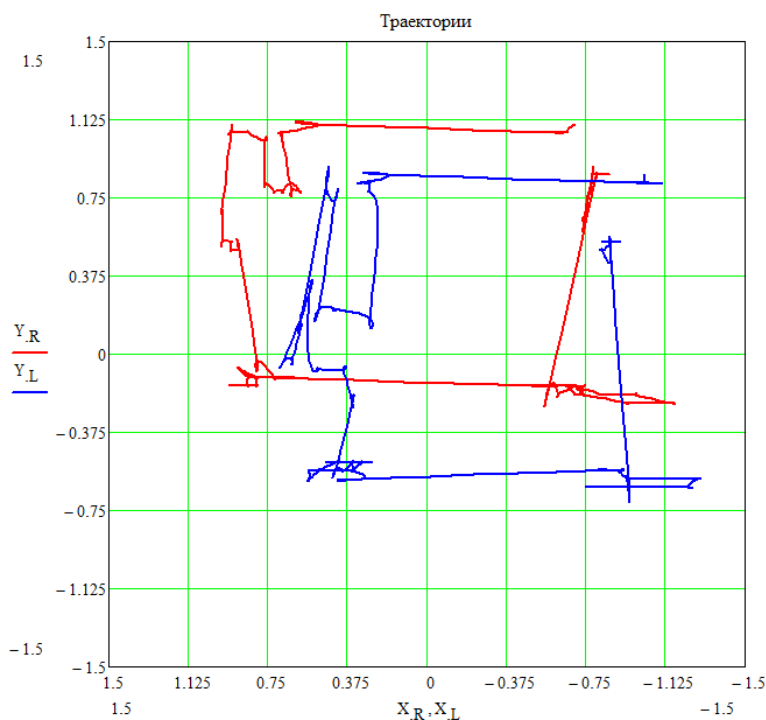


Рис. 2. Траектории движений правого и левого глаз при сходящемся косоглазии на этапе завершения развития фузии.

На рис. 2 отражены траектории движений левого и правого глаз при сходящемся косоглазии на этапе завершения развития фузии. В траекториях движений правого и левого глаз мы наблюдаем подобие фаз движений и различие амплитуд. Причина отличия амплитуды движений левого глаза вызвана сниженной остротой зрения этого глаза, которой имел высокую гиперметропию до рефракционной операции.

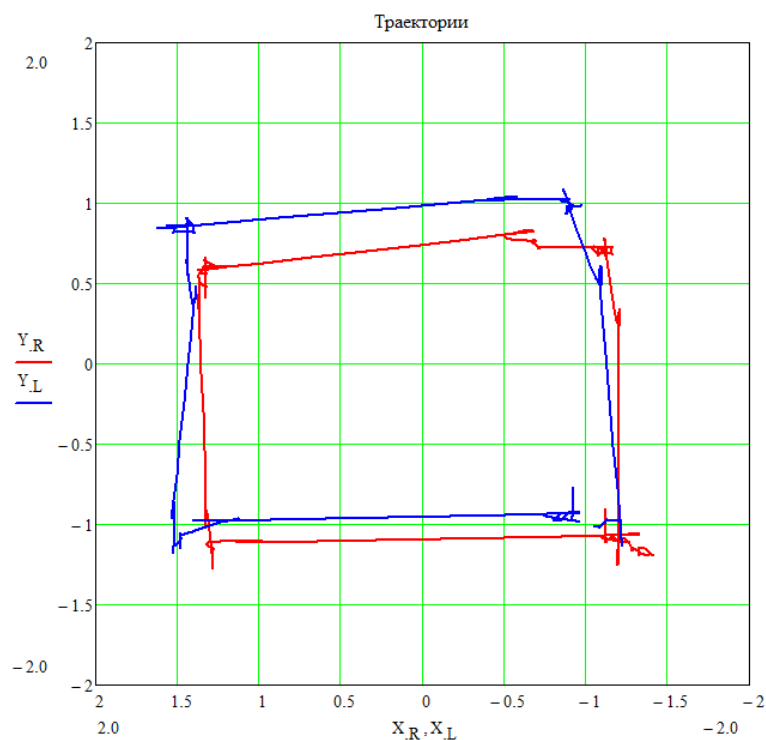


Рис. 3. Траектории движений правого и левого глаз при устраненном сходящемся косоглазии, при бинокулярном зрении на этапе завершения развития стереозрения.

На рис. 3 отражены траектории движений левого и правого глаз записанные на заключительном этапе лечения сходящегося косоглазия, когда базовый механизм бинокулярного зрения уже сформирован, но уровень стереозрения еще не высок. На этапе развития стереозрения, траектории движений глаз схожи с движениями глаз как при нормальном бинокулярном зрении.

При нормальном бинокулярном зрении сравнительный анализ траекторий движений правого и левого глаз, записанных при рассматривании квадрата на плоскости, показал, что фазы движений согласованны, но вместе с тем, траектории движения глаз неповторимы. Это происходит потому, что при повторном рассматривании квадрата считывание зрительной информации происходит при иной комбинации возбуждения рецептивных полей сетчаток.

Известно, что сетчатки глаз обладают большой функциональной мобильностью [2]. Эта мобильность реализуется за счет вариабельности бинокулярных движений правого и левого глаз, которые активизируют при бинокулярном и монокулярном зрении разные комбинации рецептивных полей сетчаток, что позволяет качественно воспринимать окружающую нас зрительную сцену и адекватно принимать решения о ее параметрах. А также вариабельность движений глаз не позволяет допускать возникновение последовательных зрительных образов. Известно [3], что последовательный образ возникает в случае повторных проецировании изображения на одни и те же рецептивные поля сетчаток.

Вывод

Использование видеоокулографии при рассмотрении квадрата на плоскости бумаги может служить диагностическим показателем уровней взаимодействия движений правого и левого глаз. Анализ траекторий движений глаз позволяет оценить координацию фаз движений правого и левого глаз или их рассогласование при нарушениях бинокулярного зрения.

Библиографический список

1. Патент на изобретение РФ №2221475. Способ исследования движения по бинокулярному изображению / Д.А. Усанов, Ал.В. Скрипаль, Ан.В. Скрипаль, А.В. Абрамов, Т.Б. Усанова, В.Б. Феклистов. Опубл. 20.01.2004. Бюл. №2.
2. *Снякин П.Г.* Функциональная мобильность сетчатки. // М.: «Медгиз» 1948. 222 с.
3. *Балонов Л.Я.* Последовательные образы: Физиология, фармакология, клиника. // Л., 1971. 214 с.

ДИАГНОСТИКА СТЕПЕНИ УТОМЛЕНИЯ ОБУЧАЕМОГО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРАКТИКУМА ПО ЭЛЕКТРОНИКЕ

О.Л. Ахремчик, М.Р. Крылов

Тверской государственный технический университет

E-mail: ahremchik018@gmail.com

Аннотация: Предлагается в ходе проведения компьютеризированных лабораторных практикумов использовать программное обеспечение для контроля времени сенсорно-моторных реакций. На основе расчета индивидуальных статистических оценок времени реакций обеспечивается прогнозирование ожидаемых значений, отклонение от которых дает возможность диагностировать повышение степени утомления обучаемого.

Ключевые слова: компьютер, практикум, утомление, методика, время сенсорно-моторной реакции, фактор.

Повсеместное использование компьютеризированных лабораторных практикумов определяет актуальность разработки и применения методов и средств контроля состояния обучаемого с использованием самого программно-технического комплекса (а в ближайшей перспективе и гаджета), на котором собственно проходит выполнение лабораторных работ. Практикум курса электроники в ВУЗах РФ сегодня в основном базируется на основе компьютерных программ, обуславливающих моделирование реальных элементов и устройств. В процессе работы на компьютере осуществляется выбор и соединение электронных элементов на экране монитора с последующим снятием осциллограмм и частотных характеристик. При долгой концентрации внимания на экране компьютера наблюдается повышенная активность в затылочной и височных долях головного мозга, что приводит к быстрому утомлению [1].

Соответственно закономерна постановка вопроса о смене характера работы в виде перехода от использования компьютерного комплекса на

классический аудиторный метод решения задач без компьютера, что позволит увеличить эффективность когнитивной деятельности.

Авторами в ходе проведения лабораторных и практических занятий по курсу электроники была предпринята попытка прогнозирования изменения степени утомления обучаемого на основе контроля времени его сенсорно-моторных реакций. Суть методики, положенной в основу компьютерной диагностики степени утомления состоит в случайном предъявлении комплекса стимулов, выбранных обучаемым и построении индивидуальных статистических оценок временных рядов для каждого обучаемого. В ранее использованной методике обеспечивался контроль времени либо только аудио-моторной или только времени зрительно-моторной реакций [2]. В качестве программно-аппаратной поддержки применялось авторское программное обеспечение и комплекс компании «Нейролаб».

Необходимость комплекса стимулов определяется тем, что по значениям времени одной из реакций не получается достоверно определить необходимость перехода к смене формы проведения занятий. Так на рис. 1, 2 представлены результаты сравнения времени зрительно-моторной реакций до и после выполнения работы по исследованию биполярного транзистора. Применение нескольких стимулов дает возможность более достоверной оценки степени утомления.

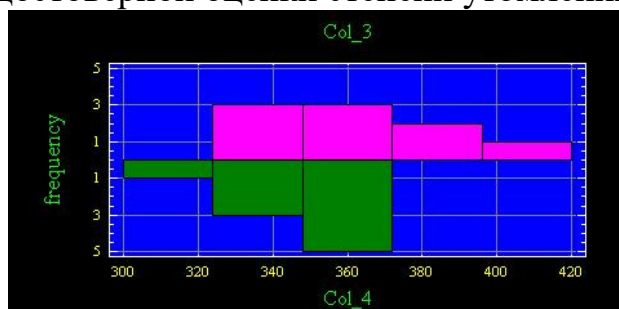


Рис.1. Гистограмма времени сложной зрительно-моторной реакции до (вверху) и после (внизу) проведения работы

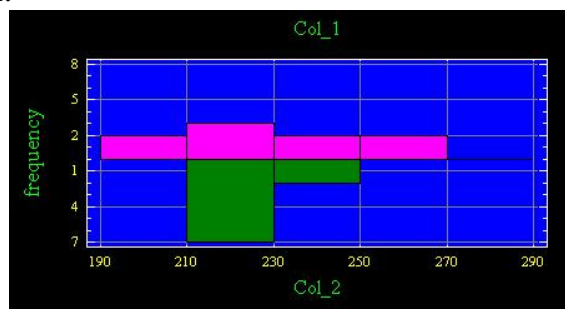


Рис.2. Гистограмма времени простой зрительно-моторной реакции до (вверху) и после (внизу) проведения работы

В процессе апробации методики компьютерной диагностики выявлены дестабилизирующие факторы: влияние членов коллектива на индивидуальные показатели времени, связанное с отвлечением внимания на стимулы, предъявляемые одногруппнику; необходимость работы индивидуально на одном и том же компьютере в процессе практикума; необходимость накопления данных для построения моделей прогнозирования, что не позволяет на первых занятиях давать прогнозные оценки; значительный разброс среднего времени и предпочтений в стимулах в группе.

Дальнейшее проведение работ видится в разработке комплекса мер по снижению влияния выделенных факторов и поиску интегрального показателя для определения степени утомления.

Библиографический список

1. *Амелина И.В., Медведев И.Н.* Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматических показателей у человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т. 147. №1. С.82–85.
2. *Ахремчик О.Л.* Методика обработки данных тестирования времени зрительно-моторной реакции на компьютерном тренажере // Тез. докл. Всероссийской научной школы «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2006». Саратов, 2006. С.78.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКОГО ПРОСВЕТЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ *IN VITRO* С ПОМОЩЬЮ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Д.К. Тучина,^{1,2} А.Н. Башкатов,^{1,2} Н.А. Наволокин,³ В.В. Тучин^{1,2,4}

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

²Национальный исследовательский Томский государственный университет

³Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

⁴Институт проблем точной механики и управления РАН, г. Саратов

E-mail: tuchinadk@mail.ru

Аннотация: Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смертности во всем мире. Оптические методы лечения и диагностики заболеваний активно развиваются, но обладают ограничениями по глубине зондирования в связи с сильным рассеянием биотканей. В данной работе с использованием оптической когерентной томографии показана возможность применения водно-спиртового раствора фруктозы для снижения рассеяния света, а, следовательно, увеличения глубины проникновения оптического излучения в миокард.

Ключевые слова: сердечная мышца, раствор фруктозы, оптическое просветление, оптическая когерентная томография, коэффициент ослабления, коэффициент диффузии.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смертности в мире [1]. В настоящее время наряду с традиционными методами лечения и диагностики заболеваний активно развиваются оптические методы, которые имеют перспективы использования в кардиологии [2-4]. Однако, несмотря на многочисленные преимущества использования оптических методов, данные методы обладают и целым рядом ограничений, среди которых можно выделить ограничение глубины проникновения света в ткань ввиду его высокого рассеяния в поверхностных слоях биотканей. Снизить светорассеяние в ткани можно путем воздействия на нее биосовместимыми гиперосмотическими иммерсионными агентами [5], т.н. метод «оптического просветления биотканей». В представленной работе показаны результаты оптического просветления сердечной мышцы, контролируемого с использованием оптической когерентной томографии.

Исследования проводились с использованием оптического когерентного томографа (ОКТ) Spectral Radar OCT System OCP930SR 022

(«Thorlabs Inc.», США) на длине волны 930 нм. Ширина спектральной полосы составляет 100 нм, выходная мощность – 2 мВт, оптическая глубина сканирования – 1.6 мм, разрешение системы по глубине - 6.2 мкм.

Измерения выполнялись *in vitro* на образцах сердечной мышечной ткани (миокарда) белых лабораторных крыс породы Wistar. В качестве оптического просветляющего агента использовался водно-спиртовой 50%-раствор фруктозы с концентрацией воды 20% и спирта 30%.

Запись ОКТ-томограмм с исследуемой области биоткани проводилась перед нанесением агента на ткань, а также во время действия агента (каждые 5 минут) после его нанесения на исследуемую область и повторялась в течение 30 минут.

Полученные ОКТ-томограммы (рисунок 1) использовались для анализа кинетики изменения коэффициента ослабления света в миокарде, из которой производилась оценка эффективности оптического просветления ткани. Коэффициент ослабления света μ в миокарде в момент времени t определяется путем аппроксимации зависимости интенсивности отраженного света $I(z)$ от глубины исследуемой области z А-скана, записанного в момент времени t , с помощью уравнения:

$$I(z) = A_D \exp(-\mu_t z) + y_0.$$

Для оценки характеристического времени и степени оптического просветления образцов миокарда под действием на них раствора фруктозы полученные временные зависимости коэффициента ослабления света в тканях аппроксимировались уравнением:

$$\mu_{\text{norm}}(t) = \frac{\mu(t)}{\mu(t=0)} = A \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) + y_0,$$

где $\mu(t=0)$ и $\mu(t)$ – значения коэффициента ослабления света в моменты времени $t=0$ и t соответственно; A – максимальная степень оптического просветления миокарда, τ – характеристическое время оптического просветления миокарда, y_0 – остаточное значение $\mu_{\text{norm}}(t)$, которое может быть достигнуто.

Эффективность оптического просветления образцов оценивалась как отношение разницы между минимальным $\mu_{t_{\text{min}}}$ и начальным μ_{t_0} значениями коэффициента ослабления света к начальному значению коэффициента ослабления:

$$\text{OC}_{\text{eff}} = \frac{\mu_{t_0} - \mu_{t_{\text{min}}}}{\mu_{t_0}} \cdot 100\%.$$

На ОКТ-томограммах (рисунок 1) видно, что интенсивность отраженного света от верхних слоев ткани снижается после нанесения раствора фруктозы на ткань, что означает, что ткань становится более прозрачной.

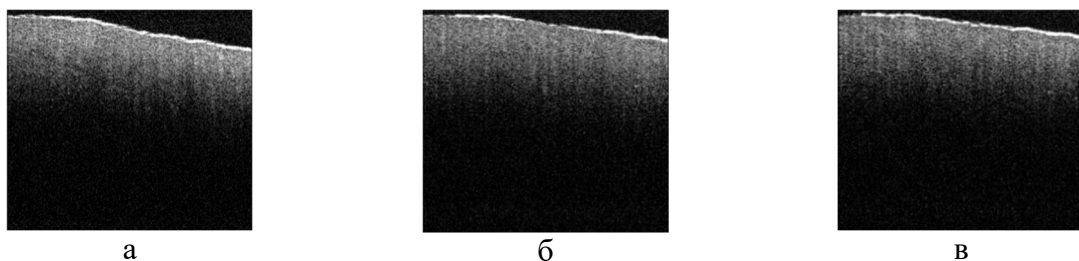


Рис. 1. Типичные ОКТ-томограммы образца миокарда крысы до (а) и во время (через 10 (б) и 20 (в) мин) оптического просветления водно-спиртовым 50%-раствором фруктозы

На рисунке 2 представлена зависимость коэффициента ослабления света в миокарде от времени воздействия водно-спиртового 50%-раствора фруктозы. Из графика видно снижение коэффициента ослабления света в миокарде после нанесения раствора фруктозы на ткань.

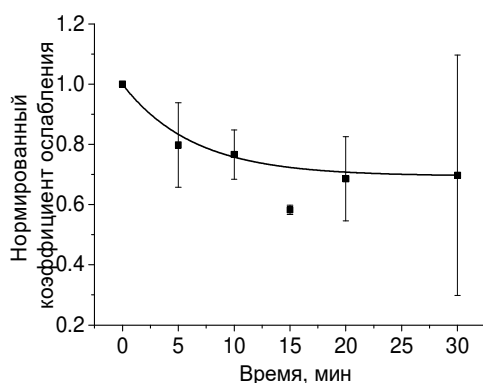


Рис. 2. Зависимость коэффициента ослабления света в миокарде от времени воздействия на него водно-спиртового 50%-раствора фруктозы

Эффективность оптического просветления сердечной мышечной ткани крысы при использовании водно-спиртового 50%-раствора фруктозы в качестве иммерсионного агента составила $40 \pm 2\%$. Значения характеристического времени и степени оптического просветления миокарда были получены равными 6 ± 1 мин и 0.31 ± 0.01 соответственно. Также с использованием алгоритма [5] получен коэффициент диффузии фруктозы в сердечной мышце 3.448×10^{-6} .

Полученные результаты показывают применимость раствора фруктозы для более глубокой доставки инфракрасного излучения в сердечную мышцу. В дальнейшем планируется переход к исследованиям *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (№СП-3507.2018.4), РФФИ (грант №18-32-00587).

Библиографический список

1. <https://www.whoi.int/news-room/fish-shots/diel/through-10-us-f-d>. *WHOI 10 US Fish Diel, World Health Organization (WHO)*. Дата обращения: май 2018.
2. *Zifir L., Rvifir O., Wang Y., Zhong K., DDD D., YGG. High resolution imaging of the fibrous microstructure in bivalve mmmn fiber using titl fibrization technique // Journal of biotechnology. 2017. V.10. №2. p 231-241.*

3. Yao X., Gan Y., Marboe C. C., Hendon C. P. Myocardial imaging using ultrahigh-resolution spectral domain optical coherence tomography // Journal of biomedical optics. 2016. V.21. №6. 061006.
4. Wang Y., Zhang K., Duan D., Yao G. Heart structural remodeling in a mouse model of Duchenne cardiomyopathy revealed using optical polarization tractography // Biomedical optics express. 2017. V. 8. №3. P. 1271-1276.
5. Tuchin V.V. Handbook of Optical Biomedical Diagnostics // SPIE Press, Bellingham, 2nd edition, 2016, 864 p.

ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ СПОСОБ МОНИТОРИНГА ПРИЖИВЛЕНИЯ ЛОСКУТОВ КОЖИ ПРИ ОЖОГАХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*В.И. Жабская¹, Д.И. Майсков¹, И.С. Залетов¹, И.Ю. Волков¹,
А.А. Сагайдачный¹, А.В. Скрипаль¹, А.Ф. Тараскин², Н.В. Островский²*

¹Саратовский национальный исследовательский

государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

²Областной клинический центр комбустиологии, г. Саратов

E-mail: zhabskaya.viktoriya@mail.ru

Аннотация: В данной работе решается задача мониторинга процесса приживления пересаженного лоскута кожи с бедра на область кисти пораженной конечности. Мониторинг состояния кожи после трансплантации реализуется с использованием метода динамической термографии и спектрального анализа реакции пораженной конечности на окклюзионную пробу в области плеча, а также ритмов колебаний кожного кровотока.

Ключевые слова: термография, окклюзионная проба, гиперемия, ожоги, ауто трансплантация-пересадка кожи, кровотока.

При ожоговых поражениях кожи большой площади поверхности применяется ауто трансплантация–пересадка кожи с одного здорового участка тела на другой – поврежденный. При этом важным является контроль приживления кожного трансплантата, который заключается в восстановлении лимфотока и кожного кровотока, питающего дерму.

Для бесконтактного мониторинга процесса приживления пересаженной кожи можно использовать как развитые методы статической инфракрасной термографии, так и находящиеся в стадии становления методы динамической термографии. Последняя технология дает возможность регистрировать ритмы колебаний кожного кровотока, наличие или отсутствие которых может быть индикатором функционального статуса кожного трансплантата. В данной работе исследуются возможности мониторинга процесса приживления пересаженного лоскута кожи с бедра на область кисти посредством термографического контроля и спектрального анализа реакции пораженной конечности на окклюзионную пробу в области плеча, а также ритмов колебаний кожного кровотока.

В настоящее время развиваются методы оценки степени тяжести ожогов на основе инфракрасной термографии [1]. Этот метод предоставляет

больше информации, чем самостоятельный клинический осмотр пациента, поскольку предполагает оценивание глубины повреждения на основе полученных термограмм. Разрушение кровеносных сосудов приводит к снижению местной перфузии и, как следствие, к понижению температуры кожи в области ожога. По цвету термограммы можно вычислить разность температур ΔT между поврежденным участком и здоровым. В работе [2] предложена следующая классификация ожогов, которая определяет стратегию лечения: если разница температур между здоровой и пораженной конечностью $\Delta T > 5^\circ\text{C}$, то пациенту потребуется ампутация поврежденной конечности; если $\Delta T < 5.0^\circ\text{C}$, но $> 3.0^\circ\text{C}$, необходима пересадка кожи; если $\Delta T < 3.0^\circ\text{C}$, то рана может самопроизвольно зажить путем реэпителизации. Также по разнице температур можно отличать глубокие ожоги от поверхностных, поскольку при поверхностных повреждениях температура повышается по сравнению со здоровым участком кожи, а при глубоких наблюдается более низкое значение этих показателей. Данные подтверждались проведением пункционной биопсии ожоговой ткани с последующим гистологическим исследованием [3].

В данном исследовании измерения проводились на базе центра термических поражений (Государственное учреждение здравоохранения "Областной клинический центр комбустиологии"). Термографическое обследование проводили на 3, 6 и 10 дни после трансплантации кожного лоскута. С помощью матричного тепловизора ThermaCam SC3000 с температурной чувствительностью 0.02°C . Эксперимент проходил в закрытом помещении при контроле температуры и влажности воздуха. Длительность записи термограммы составляла 23 минуты, из них 15 минут пациент находился в состоянии покоя (предокклюзионный период), 3 минуты длилась сама окклюзия и 5 минут последующий отдых (постокклюзионный период).

На рисунке 1а представлен инфракрасный снимок верхних конечностей. В промежуток времени 15-18 минут проводилась окклюзионная проба. В этот период температура кисти должна понижаться, поскольку из-за сокращения диаметра сосудов артерий и артериол прекращается кровоток через капилляры кисти. После снятия окклюзии наблюдается обратная реакция – резкое возрастание скорости кровотока и избыточное заполнение расширенных сосудов, и как следствие, повышение температуры конечностей [4, 5]. На графике зависимости температуры от времени (рисунок 1б) представлены результаты проведения окклюзионной пробы поврежденной руки (проведены изменения температуры относительно среднего значения). На 3 день после операции реакция на окклюзионную пробу проявляется слабо, что означает нарушение микроциркуляции верхней конечности. На 6 день – можно наблюдать небольшое понижение температуры во время окклюзии и восстановление после, т.е. происходит постепенное восстановление циркуляции крови на месте ожога. На 10 день отчетливо видны момент проведения окклюзии и

развитие гиперемии, так называемый, постокклюзионный период, что свидетельствует о процессе восстановления кровотока в области пересаженного кожного лоскута. По графику видно, что с течением времени, начиная с 3 дня, температура кожного лоскута верхней конечности увеличивается, что также говорит об улучшении кровообращения на месте ожога. Разница температуры конечности до и во время окклюзии составила 0.28°C на 3 день, 0.3°C на 6 и 0.6°C на 10 день после пересадки лоскута кожи. На 3, 6 и 10 дни разница температур конечности в окклюзионный и постокклюзионный периоды составила 0.3°C , 0.3°C и 0.7°C соответственно. Скорость восстановления кровотока после снятия окклюзии увеличивалась, начиная с 3 дня, и составляла 0.08, 0.06 и 0.1 соответственно. Спектральный Фурье–анализ колебаний температуры (рисунки 1 в, г) демонстрируют увеличение амплитуды спектральных составляющих, связанных с низкочастотными колебаниями периферического кровотока, на 10 день по сравнению с 3 днем после операции.

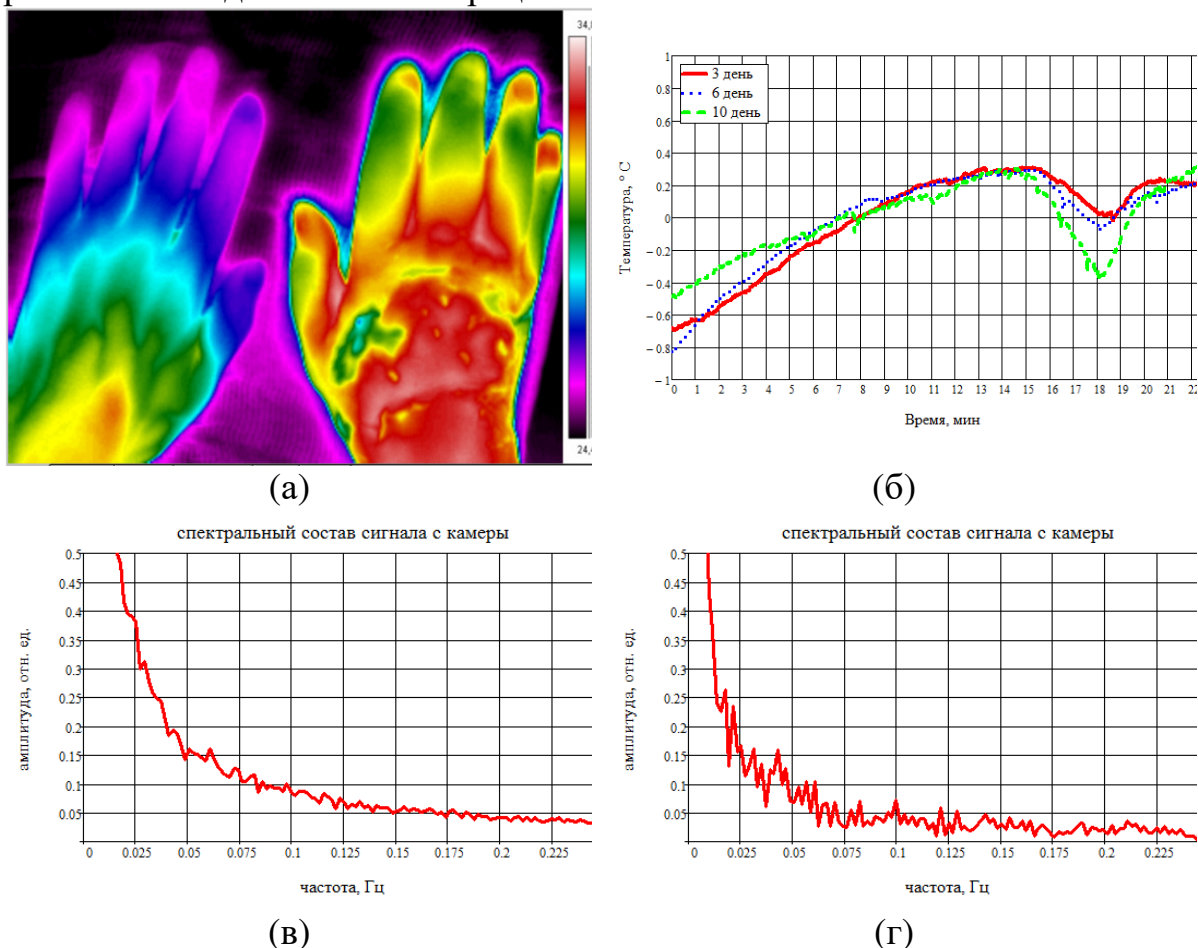


Рис.1. Результаты термографического обследования пациента с ожоговыми поражениями: инфракрасный снимок на 6 день после операции (а); графики зависимости температуры кожи от времени (б); спектры низкочастотной части сигналов колебаний температуры на 3 день и 10 день после операции соответственно (в, г).

Проведенное исследование демонстрирует эффективность мониторинга состояния кожи после трансплантации посредством метода

динамической термографии. В динамической термографии признаками восстановления пересаженного лоскута кожи может быть не только температура кожи, но и амплитуда изменений температуры в ответ на окклюзионную пробу, а также увеличение мощности спектра колебаний температуры, обусловленных гемодинамикой. Другими отличительными особенностями описанного метода являются бесконтактный характер измерений и широкая площадь исследуемой поверхности.

Библиографический список

1. *M. Kaczmarek, A. Nowakowski, A. Renkielska.* Rating burn wounds by dynamic thermography // Quantitative InfraRed Thermography. 2000. V. 5. P. 376-381.
2. *Mario Aurelio Martı́nez-Jime´nez, Jose Luis Ramirez-GarciaLuna.* Development and validation of an algorithm to predict the treatment modality of burn wounds using thermographic scans: Prospective cohort study // PLOS ONE. 2018. V. 13. №11.
3. *Medina-Preciado JD, Kolosovas-Machuca ES, Velez-Gomez E, Miranda-Altamirano A, Gonzalez FJ.* Noninvasive determination of burn depth in children by digital infrared thermal imaging // Journal of biomedical optics. 2013. V.18. №6. P. 061204.
4. *Сагайдачный А.А.* Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17. №. 3. С. 5-22.
5. *Сагайдачный А.А., Фомин А.В., Скрипаль А.В., Усанов Д.А.* Температурные и гемодинамические эффекты при проведении окклюзионной пробы на верхних конечностях здоровых испытуемых: синхронность, вазоконстрикция, вазодилатация // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т.16. №. 4. С. 27-34.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ГЛИОМЫ КРЫСЫ (С6) ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА

*А.С. Фомин¹, А.А. Широков¹, О.В. Семячкина-Глушковская²,
А.П. Рытик², Н.А. Бабкина²*

¹ Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов

²Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: ra4csz@yandex.ru

Аннотация: В работе приведены результаты исследований по влиянию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц при плотности мощности 4 мВт/см² на жизнеспособность монослойной клеточной линии глиомы крысы С6. Можно заключить, что получены предпосылки к использованию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц для разработки физиотерапевтических методов и создании метода физического курирования роста глиомы.

Ключевые слова: глиома, рост, СВЧ, электромагнитное излучение.

Гипоксия характерна для солидных опухолей, а для их лечения применяется, в частности, гипербарическая оксигенация. Изменения

концентрации кислорода влияют на антиоксидантные пути, что ведет к изменению сигнализации о выживаемости клеток [1]. Данные о влиянии гипербарической оксигенации на глиому не однозначны и требуют дополнительных исследований [1]. Можно заключить, что наличие кислорода в опухолевом процессе имеет значение для ее роста.

В настоящее время имеется ряд работ, подтверждающих механизм изменения реакционной способности кислорода путем влияния на него электромагнитного излучения на частотах спектра поглощения [2,3]. В связи с этим **целью работы** явилось выполнение сравнительного анализа жизнеспособности монослойной клеточной линии глиомы крысы С6, при воздействии сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц при плотности мощности 4 мВт/см². Выбранные частоты 60 и 129 ГГц входят в спектры поглощения атмосферного кислорода, частота 150 ГГц характерна для спектральной линии поглощения оксида азота [4,5]. Клетки культуры помещали каждый час в течение 6 часов из термостата под рупор СВЧ- генератора на 5 минут непрерывного воздействия. Время до начала воздействия излучения от начала посева на питательную среду составляло 24 часа.

Клетки линии глиомы крысы С6 [6] культивировали в питательной среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков пенициллин 10⁵ед/л, стрептомицин 100 мг/л. Клетки культивировали в 6-ти луночной планшете, вносили по 0,5*10⁵ кл/луночка, спустя сутки проводили облучение клеток, спустя еще сутки проводили подсчет общего количества и живых клеток. Жизнеспособность культур оценивали с помощью окрашивания 4%-ным раствором трипанового синего (BioRad, США), для чего смешивали их в соотношении 1:1, через 5 мин проводили подсчет общего количества клеток в суспензии и доли живых клеток в каждой пробе на автоматическом счетчике клеток TC20 (BioRad, США). Препараты вносились в 3 повторах, эксперимент повторяли 3 раза. Воздействие СВЧ излучения на жизнеспособность клеток оценивали по следующим показателям: 1) общая концентрация клеток; 2) концентрация живых клеток; 3) концентрация мертвых клеток; 4) жизнеспособность клеток (% живых клеток от их общего количества). Статистический анализ данных. Все исследования проводили в трех технических повторах. Подсчитывали среднее значение и величину разброса от него в Excel (Microsoft, США). Оценку достоверности различий жизнеспособности клеток при разных условиях хранения проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Из результатов анализа таблицы 1 можно сделать вывод, что воздействие СВЧ излучения на число живых клеток не значительно и зависит от частоты СВЧ излучения. В частности, наблюдается схожая тенденция для двух линий спектра поглощения кислорода 60 и 129 ГГц, что говорит об одинаковом механизме влияния этого излучения. На частоте 150 ГГц наблюдается практически противоположный эффект.

Таблица 1 – Количество жизнеспособных клеток

Исследуемая группа	Количество всех клеток, *10 ⁵ кл/лунка	Количество живых клеток, *10 ⁵ кл/лунка	Количество всех клеток, в %	Количество живых клеток, в %
Контроль	1,59 ± 0,19	0,94 ± 0,28	100 ± 12%	100 ± 11,8%
150 НО ГГц	2,01 ± 0,35	1,01 ± 0,15	126,2 ± 22,2%	107 ± 6,3%
129 О ₂ ГГц	1,77 ± 0,08	0,9 ± 0,09	111,3 ± 5,0%	95,8 ± 4,1%
60 ГГц	1,88 ± 0,39	0,91 ± 0,09	118,1 ± 24,8%	96,5 ± 3,9%

По результатам проведенных исследований можно заключить, что воздействию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60 и 129 ГГц при плотности мощности 4 мВт/ оказывают угнетающее воздействие на клеточную линию С6, снижая метаболическую активность и количество живых клеток в процентном соотношении, а при воздействии излучения на частоте 150 ГГц активизирует клеточный метаболизм клеточной линии С6, при этом повышается процент жизнеспособных клеток, относительно контрольной группы.

Полученные данные по воздействию воздействию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц при плотности мощности 4 мВт/см² могут быть использованы для разработки физиотерапевтических методов и создания метода физического курирования роста глиомы.

Библиографический список

1. *Мозн И., Стур Л.* Гипербарическая оксигенация и рак – обзор (перевод с англ. Митрохина А.А.). // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. №1. С.84-94.
2. *Бецкий О.В., Майборodin А.В., Креницкий А.П., Киричук В.Ф., Тупикин В.Д., Рытик А.П., Кириязи А.С.* Молекулярные HITRAN-спектры газов метаболитов в терагерцовом и ИК-диапазонах частот и их применение в биомедицинских технологиях // Биомедицинская радиоэлектроника. 2007. № 8–9. С. 89-94.
3. *Девятков Н. Д., Голант М. Б., Бецкий О. В.* Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности. — М.: Радио и связь, 1991.
4. *Адамсон А.* Физическая химия поверхностей: перевод с англ. М.: Мир. 1979. 568 с.
5. Затухание в атмосферных газах. Серия Р. Распространение радиоволн Рекомендация Международного союза электросвязи МСЭ-Р. Р.676-9 (02/2012). 22 с
6. *Мамаева С.Е.* Атлас хромосом постоянных линий человека и животных. – М. Научный мир. 2002. Science 1968. 161: 370; Fed.Proc. 1968. №27. С. 720
7. *База данных HITRAN–* <http://hitran.iao.ru/gasmixture>.

ПЕРЕСТРОЙКА АРХИТЕКТУРЫ СВЯЗЕЙ В МОЗГЕ У КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ АГОНИСТА СВ₁-РЕЦЕПТОРОВ WIN55,212-2

М.В. Сысоева

Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

E-mail: bobrichek@mail.ru

Аннотация: Текущее исследование посвящено изучению спонтанных и вызванных введением агониста эндоканнабиноидных рецепторов разрядов с помощью спектрального анализа отдельных областей мозга и анализа связанности этих областей до, во время и после разряда методом адаптированной причинности по Грейнджеру. В данной работе выявлен механизм перестройки структуры связей таламо-кортикальной и лимбической систем мозга после введения WIN55,212-2.

Ключевые слова: адаптированная причинность по Грейнджеру, абсансные разряды, агонист эндоканнабиноидных рецепторов WIN55,212-2, крысы линии WAG/Rij.

Эпилепсия – это хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающим вследствие избыточного нейронного возбуждения.

Одним из перспективных препаратов, обладающих противозепилептической активностью, являются препараты, влияющие на эндоканнабиноидную систему. Эндоканнабиноиды синтезируются при активации постсинаптических нейронов и ретроградно тормозят выделение медиаторов (обычно глутамата или ГАМК) через пресинаптические метаботропные СВ₁-рецепторы. На разных экспериментальных моделях эпилепсии показано, что эндоканнабиноидная система активно участвует в регуляции чувствительности мозга к эпилептической активации [1]. Активность эндоканнабиноидной системы резко меняется при эпилептическом возбуждении: увеличивается синтез эндоканнабиноидов и быстро активируются СВ₁-рецепторы, особенно в лимбической системе [1]. Предполагается, что эти процессы направлены на защиту мозга от перевозбуждения.

В данной работе сравниваются характеристики спонтанных абсансных разрядов и абсансных разрядов после введения агониста эндоканнабиноидных рецепторов WIN55,212-2. Цель настоящей работы — исследовать изменения функциональной связности в кортико-гиппокампальной сети, вызванные введением агониста эндоканнабиноидных рецепторов WIN55,212-2 крысам с генетической абсансной эпилепсией. В частности, выявить перестройки в сети, могущие предшествовать или соответствовать усилению, ослаблению или качественному изменению эпилептиформной активности; исследовать изменения связанности со временем, сопровождающие инициацию и прекращение приступа в зависимости от того, был ли этот приступ спонтанным или протекал на фоне введения WIN55,212-2.

Данное исследование было выполнено на крысах генетической линии WAG/Rij в Radboud University Nijmegen в Нидерландах, было одобрено Европейским сообществом по использованию животных (the European Community for the use of experimental animals), а также было утверждено местным комитетом по этике исследований животных (RUDEC 2006-064). Крысы линии WAG/Rij представляют собою хорошо зарекомендовавшую себя генетическую модель абсансной эпилепсии. Соответствие между механизмами абсансной эпилепсии у детей и крыс линии WAG/Rij было неоднократно показано, в том числе в последнее время с использованием причинности по Грейнджеру по магнитоэнцефалографическим данным.

В работе были рассмотрены экспериментальные 8-часовые записи сигналов локальных потенциалов мозга двадцати четырёх взрослых самцов линии WAG/Rij (от 8 до 10 месяцев). Для анализа всю запись делили на четыре эпохи: 2 часа до введения препарата (Эпоха 1), первые 2 часа после введения (Эпоха 2), период с 3-го по 4-й часы после введения препарата (Эпоха 3), период с 5-го по 6-й часы после введения препарата (Эпоха 4). Восемнадцати животным вводился препарат WIN55,212-2 – агонист эндоканнабиноидных рецепторов (шести животным по 3мг/кг, шести животным по 6мг/кг, шести по 12 мг/кг), ещё шесть животных представляли собою контрольную группу, им вводился растворитель (арахисовое масло подкожно).

Динамика изменений характеристик рядов локальных потенциалов мозга в связи с введением препарата выглядит следующим образом. До введения препарата в коре всех 24-х крыс присутствуют разряды пик-волна, хорошо выраженные в лобной и теменной областях, эпизодически — в затылочной. Это спонтанные разряды, являющиеся следствием генетической предрасположенности крыс линии WAG/Rij к абсансной эпилепсии. Их средняя длительность 7 секунд. Данная характеристика значимо не отличалась во всех четырёх экспериментальных группах.

В первые 2 часа после введения препарата (Эпоха 2) по сравнению с результатами до инъекции (Эпоха 1) средняя длительность разрядов не меняется. В третий и четвёртый часы после введения препарата идёт постепенное восстановление эпилептиформной активности абсансного типа. В пятый и шестой часы после инъекции происходит усиление эпилептиформной активности абсансного типа. Средняя длительность разрядов значимо увеличивается по сравнению с первой эпохой, причём, чем больше была доза препарата, тем сильнее возрастает длительность.

Анализ связанности структур мозга методом нелинейной адаптированной причинности по Грейнджеру [2] показывает, что для крыс, которым вводили масло, структура связей для всех четырёх эпох эксперимента остаётся постоянной: во время разряда видно чёткое увеличение связанности между лобной и теменной корой, а также усиление воздействия со стороны этих двух структур на затылочную кору.

Для крыс, которым вводился препарат, для первой эпохи записи наблюдается такая же структура связи, как для контрольных крыс. Во второй эпохе записи (первые два часа после введения WIN), когда наблюдается подавление судорог (значимо уменьшается суммарное время, занятое эпилептиформной активностью) структура связи не меняется (всё также значимо по сравнению с фоном усиливаются взаимодействия $PC \leftrightarrow FC$, $PC \rightarrow OC$, $FC \rightarrow OC$).

В третьей и четвёртой эпохах записи, когда происходит усиление эпилептогенной активности, структура связей, характерная для всех крыс до введения препаратов не меняется, просто на графиках воздействия на затылочную долю коры со стороны лобной и теменной долей хорошо видны перезапуски коротких разрядов.

Только при введении 12 мг/кг препарата наблюдается значимое (по сравнению с первой эпохой записи) усиление воздействия (увеличение PI_{mean}) со стороны затылочной коры на теменную $OC \rightarrow PC$ в фоне и преиктальном периоде для второй эпохи, во время разряда для третьей эпохи и в постиктальный период для третьей и четвёртой эпохи. Известно, что генерация абсансных разрядов есть результат гиперактивации таламо-кортикальной системы, в которой образуется колебательный контур, состоящий у крыс линии WAG/Rij из нейронов теменной и, возможно, лобной коры, VPM, RTN, а также в меньшей степени и других ядер таламуса, например, постериального. Это было неоднократно показано, а также смоделировано математически [3]. Также для этой дозы препарата наблюдается значимое увеличение воздействия со стороны лобной коры на гиппокамп $FC \rightarrow Hp$ в преиктальный период для третьей эпохи и во время разряда и для второй, и для третьей эпох, что статистически подтверждает результат, который визуально видно на графиках зависимости $PI_{mean}(t)$. Суммируя, можно утверждать, что введение WIN55,212-2 приводит к активизации затылочной доли коры (или структур под ней), а также к увеличению проводимости сигналов к гиппокампу (лимбической системе).

По-видимому, введение агониста эндоканнабиноидных рецепторов ведёт к активации некоего центра в затылочной коре или под ней. Этот центр становится активен в первую очередь во время нормальной активности, а не только во время пик-волновых разрядов, и блокирует в значительной степени запуск абсансов, в результате чего их число и длительность падают во вторую эпоху (первые 2 часа после введения). Затем его влияние начинает уменьшаться и абсансная активность восстанавливается. Разряды становятся длиннее в третью и четвёртую эпохи, возможно из-за увеличения проводимости от коры к гиппокампу.

У одного животного активация упомянутого центра оказалась столь мощной, что произошло перерождение разрядов: абсансы более не наблюдались, вместо этого возникли разряды нового типа, наибольшая роль в генерации которых принадлежит затылочной коре. Однако это животное нельзя рассматривать изолированно, поскольку сходные эффекты в

изменении связей по сравнению с первой эпохой (до введения агониста) в меньшем объёме можно наблюдать и у других животных при той же дозе препарата.

В результате можно сделать следующие выводы:

1. Временные свойства пик-волновых разрядов меняются с введением WIN55,212-2 (вначале длительность уменьшается, а затем - увеличивается).

2. Спектральные свойства пик-волновых разрядов не изменяются с введением WIN55,212-2 (сигнал остаётся нелинейным, основная частота колебаний 8 Гц).

3. Для каждой отдельной эпохи (одной до и трёх после введения агониста) изменения связанности, сопутствующие инициации, протеканию и завершению разряда, сходны. Но если сравнить связанность в одной и той же фазе протекания разряда (фоновой, преиктальной, иктальной, постиктальной) между эпохами, то можно видеть существенные изменения.

4. Введение WIN55,212-2 приводит к активизации затылочной коры (или структур под нею), а также к увеличению проводимости в сторону гиппокампа (возможно, лимбической системы вообще).

Работа выполнена при финансовой поддержке Стипендии Президента РФ для молодых учёных СП-3605.2018.4.

Библиографический список

1. Wallace M.J. et.al. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. V.307. P.129-137.
2. Sysoeva M.V. et.al. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // Neuroscience. 2016. V. 314. P.75-89.
3. Suffczynski P. et.al. Dynamic softnon-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // Neuroscience. 2004. V.126. P.467-484.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРА АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ И ДЫХАНИЯ В АКТИВНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.П. Чернец¹, Е.И. Боровкова^{1,2,3}, В.С. Хорев³, В.В. Кудряшова¹, А.С. Караваев^{1,2,3}

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

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

³Саратовский филиал института
радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

E-mail: chernets-elena@mail.ru

Аннотация: Предложен метод экспериментального наблюдения клюва синхронизации при исследовании контура автономной регуляции тонуса артериальных сосудов с характерной частотой около 0.1 Гц и дыхания. Постановка специального активного эксперимента позволила определить границы клювов синхронизации у 9 испытуемых. Метод позволяет проводить исследование неинвазивно. Основная идея

состоит в воздействии на контур регуляции тонуса артериальных сосудов сигналом дыхания с линейно изменяющейся частотой около 0.1 Гц. Амплитуда дыхания меняется испытуемым качественно по команде исследователя.

Ключевые слова: клюв синхронизации, фазовый захват, активный эксперимент, автономная регуляция тонуса артериальных сосудов, колебания с частотой 0.1 Гц, фотоплетизмограмма, дыхание.

Системы биологической природы являются ярким примером сложных динамических систем. Для систем биологической природы характерна сложная многокомпонентная структура со значительным числом структурных элементов, связанных сложным образом и сильная нестационарность (изменчивость параметров во времени). Сигналы систем биологической природы имеют сложную форму, широкий спектр, они зашумлены и нестационарны. Одним из способов исследования таких систем является постановка специального активного эксперимента с воздействием на исследуемую систему известным внешним сигналом, который вызывает изменения в динамике системы. В свою очередь, применение радиофизических методов к исследованию биологических систем в таких экспериментах позволяет получить дополнительную информацию об исследуемых объектах.

Характерным примером является изучение взаимодействия между дыханием и контуром автономной регуляции тонуса артериальных сосудов, активность которого проявляется в виде спектральных составляющих с характерными частотами около 0.1 Гц, наблюдаемых в сигналах фотоплетизмограммы (ФПГ) [1]. Известно, что исследуемый контур находится под воздействием процесса дыхания, демонстрируя синхронизацию [2,3]. Под синхронизацией понимаем возникновение захвата между фазами взаимодействующих объектов в некотором диапазоне расстроек частот [4].

Целью данной работы являлось исследование фазовой синхронизации контура автономной регуляции тонуса артериальных сосудов и дыхания в активном эксперименте.

Разработан метод оценки границ клюва синхронизации при анализе контура автономной регуляции тонуса артериальных сосудов и дыхания в ходе специального активного эксперимента. Метод состоит в следующем. Для испытуемого проводилась одновременная регистрация сигналов ФПГ и дыхания в трех сериях активного эксперимента. В первой и второй серии эксперимента испытуемому предлагалось осуществлять вдохи с линейно изменяющейся частотой дыхания от 0.05 до 0.25 Гц в течение 25 минут. Вдох испытуемый осуществлял после звукового сигнала, издаваемого специальным программным обеспечением, аналогично работе [5]. В первой серии эксперимента испытуемый поддерживал комфортную глубину дыхания. Во второй серии эксперимента испытуемый осуществлял форсированные более глубокие вдохи. В третьей серии эксперимента для

оценки характерной частоты колебаний исследуемого контура сигналы регистрировались при спонтанном дыхании в течение 20 минут.

При анализе данных в 1 и 2 серии активного эксперимента проводилась диагностика границ клюва синхронизации с помощью предложенного в работе [6] метода. Для этого из вейвлет спектров Морле осуществлялось выделение мгновенных фаз экспериментальных сигналов вдоль временного масштаба воздействия 0.05-0.25 Гц, соответствующего изменению частоты сигнала дыхания. Далее проводилась оценка разности мгновенных фаз и детекция участков линейного падения разности фаз на π , соответствующих границам клюва синхронизации. На рисунке 1 представлен пример разности мгновенных фаз и диагностированных границ синхронизации в 1 и 2 серии активного эксперимента для испытуемого №1.

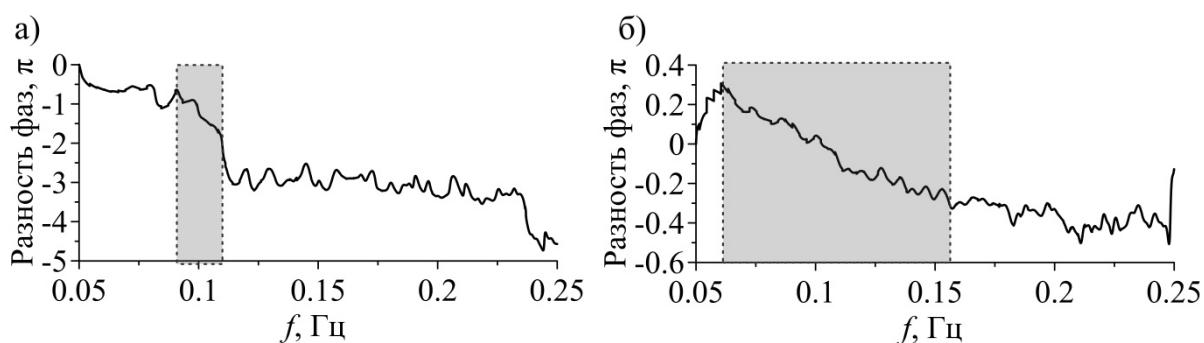


Рис. 1. Разность мгновенных фаз сигналов ФПГ и дыхания, выделенных вдоль временного масштаба воздействия 0.05-0.25 Гц. а) при комфортной глубине дыхания, б) при форсированной глубине дыхания. Пунктиром выделен участок, на котором наблюдается падение разности фаз на π , соответствующий синхронной динамике

Значения амплитуд внешнего воздействия сигнала дыхания на исследуемый контур диагностировались с помощью оценки размаха сигнала дыхания в соответствующие моменты времени, характеризующего максимальное давление потока воздуха в момент вдоха.

При анализе данных 3 серии активного эксперимента проводилась оценка характерной частоты колебаний контура автономной регуляции тонуса артериальных сосудов с помощью поиска максимальной по амплитуде гармоники в Фурье-спектре сигнала ФПГ в диапазоне частот 0.05-0.15 Гц. Оценка спектра мощности и выбор частотного диапазона проводился в соответствии с рекомендациями, данными в работе [7].

Метод был протестирован при анализе одновременных записей ФПГ и дыхания 12 испытуемых.

Средняя частота колебаний контура регуляции тонуса артериальных сосудов составила 0.11 ± 0.02 Гц (среднее \pm стандартное отклонение).

Для 9 испытуемых удалось выявить длительные участки синхронизации в 1 и 2 серии эксперимента и построить клювы синхронизации. Типичные клювы синхронизации представлены на рисунке 2.

В ходе количественного анализа проведено сопоставление длительностей интервалов фазового захвата в 1 и 2 серии эксперимента. Средняя длительность участков синхронизации при комфортной глубине дыхания составила 386 ± 194 с (среднее \pm стандартное отклонение), при форсированной глубине дыхания - 405 ± 215 с. Анализ ансамбля экспериментальных данных позволяет сделать вывод о том, что наиболее длительные интервалы синхронизации наблюдаются при увеличении амплитуды внешнего воздействия. По всей видимости, такие результаты обусловлены тем, что при увеличении глубины дыхания увеличивается коэффициент связи между дыханием и исследуемым контуром.

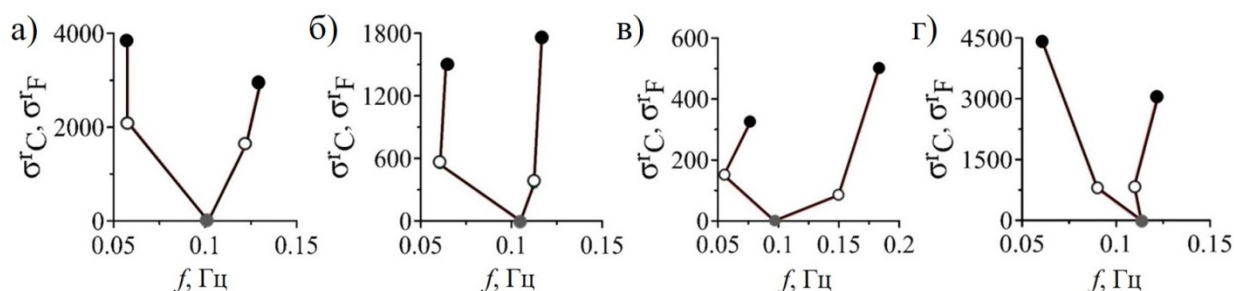


Рис. 2. Клювы синхронизации контура регуляции тонуса артериальных сосудов и сигнала дыхания для 4 испытуемых. Вертикальная ось – амплитуда воздействия дыхания, горизонтальная – частота воздействия дыхания. Белыми точками отмечены границы клюва, детектированные в 1 серии эксперимента при комфортной глубине дыхания, черными – детектированные во 2 серии эксперимента при форсированной глубине дыхания. Серыми точками отмечены характерные частоты колебаний контура регуляции тонуса артериальных сосудов, оцененные в 3 серии эксперимента

Из рисунка 2 видно, что границы синхронизации в обеих сериях эксперимента несимметрично смещены относительно характерной частоты исследуемого контура регуляции 0.1 Гц, это может служить аргументом в пользу гипотезы, что взаимодействие рассматриваемого контура и дыхания носит принципиально нелинейный характер.

В результате исследования предложен метод экспериментального наблюдения клюва синхронизации для анализа контура автономной регуляции тонуса артериальных сосудов и дыхания. Метод был применен для анализа сигналов 12 испытуемых и позволил определить границы клюва синхронизации. Обнаружено, что взаимодействие рассматриваемого контура и дыхания носит принципиально нелинейный характер. Доказательством этого служит нелинейная и несимметричная форма клюва. Были сделаны выводы, что наиболее длительные интервалы синхронизации наблюдаются во второй серии эксперимента с форсированным дыханием.

Дальнейшее исследование клюва синхронизации контура автономной регуляции тонуса артериальных сосудов и дыхания представляет фундаментальный интерес для моделирования сердечно-сосудистой системы и прикладной интерес для развития методов неинвазивной диагностики [Ошибка! Залка не определена].

Исследование выполнено при финансовой поддержке МД-2202.2019.8.

Библиографический список

1. *Ishbulatov Yu.M., Karavaev A.S., Ponomarenko V.I., et al.* Model of cardiovascular system autonomic regulation with a circuit of baroreflexory control of mean arterial pressure in the form of delayed-feedback oscillator // *Izvestiya of Saratov University. New series. Series: Physics.* 2015. V. 15. № 2. P. 32-38.
2. *Kiselev, A.R. Karavaev A.S., Gridnev V.I., et al.* Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability // *Russian Open Medical Journal.* 2016. V. 5. № 1. P. 0101
3. *Боровкова Е.И., Караваяев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П.* Диагностика частотного захвата в условиях воздействия сигналом переменной частоты // *Известия РАН. Серия Физическая.* 2011. Т. 75. № 12. С. 1704-1708.
4. *Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J.* A Universal Concept in Nonlinear Sciences // Cambridge University Press. 2001.
5. *Караваяев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., Шварц, В.А.* Фазовый и частотный захват 0.1 Гц-колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц // *Физиология человека,* 2013. Т.39. №. 4. С. 93-104
6. *Короновский А.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Храмов А.Е.* Диагностика синхронизации автоколебательных систем при изменении частоты внешнего воздействия с использованием вейвлетного анализа // *Радиотехника и электроника.* 2007. Т. 52. №. 5. С. 581-592.
7. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестник аритмологии.* 2001. Т. 24 С. 65-87.

МОДЕЛИ ИДЕНТИФИКАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА РФП (¹³¹I) В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕПОЛНЫХ СЦИНТИГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ

О.П. Александрова¹, А.Н. Клёнов²

¹Обнинский Институт Атомной Энергетики – филиал НИЯУ МИФИ

²Научно-производственное предприятие «Дионис», г. Обнинск

E-mail: oksana-dolya@mail.ru

Аннотация: С целью обеспечения эффективной технологии дозиметрического планирования и контроля радиойодтерапии (РЙТ) больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) с отдалёнными метастазами в лёгкие авторами разработана методика реконструкции фармакокинетики РФП ¹³¹I в организме пациентов на основе мульти-компартаментной модели и методика численной идентификации её параметров при неполных повременных планарных сцинтиграфических данных обследования пациентов.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, лёгочные метастазы, радиойодтерапия, компартаментная модель, фармакокинетика, идентификация.

Введение. Предлагается методика, позволяющая восстановить кинетику радиоiodа не только в тех критических органах, для которых в принципе возможно определение абсолютных значений активности РФП в процессе планарного сцинтиграфического сканирования, но также и в тех критических органах, в которых это сделать принципиально невозможно, (например, в крови), или возможно определить только какую-то долю накапливаемой активности в них (например, в ансамбле метастазов в лёгких, в печени, в почках, мочевом пузыре). Важно отметить, что определение абсолютных значений активности ^{131}I , накапливаемой в диссеминированных метастазах, в общем случае невозможно – в силу невозможности получить детальную информацию по их объёмным геометриям и распределению их в объёме лёгких, даже если привлекать методы 3-мерных ОФЭКТ/КТ-исследований. Что же касается большинства критических органов, то определение абсолютных активностей в них трудно реализуемо по другой причине – в силу сложности определения распределения активностей внутри их объёмов в процессе планарных сцинтиграфических исследований, традиционно применяемых в процессе рутинной клинической практики, даже опираясь на прецизионные данные их по геометрии и объёмам, полученных в процессе КТ-исследований этих органов. Предлагаемая методика опирается на комплекс т.н. факторов восстановления, вводимых авторами с целью реконструкции кинетики полных значений активностей в ряде отдельных органов (компартаментов) – при наличии повременной экспериментальной радиометрической информации только по доли активности ^{131}I , фигурирующей в соответствующем компартаменте.

Материалы и методы. Инструментальную базу предлагаемой технологии идентификации составляет разработанная авторами радиометрическая методика определения активностей ^{131}I в ряде органов пациентов, получаемых по данным планарных статических сцинтиграфических исследований, с учётом эффектов рассеяния регистрируемого гамма-излучения в теле пациента и в конструкции гамма-камеры. Методика разработана в соответствии с предложенной авторами моделью (в 2D-постановке) учёта рассеянных в элементах детектора гамма-камеры и в теле пациента гамма-квантов – применительно к случаю РЙТ лёгочных ОМ ДРЦЖ, [1], и реализована на базе гамма-камеры «e.cam⁺ Signature Series Siemens», с использованием данных КТ-исследований пациентов, проведенных на Спектральном компьютерном томографе «Somatom Emotion 6 Siemens». Необходимые экспериментальные клинические исследования были проведены на базе клиники МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск), с организацией и при участии сотрудников отделений радионуклидной диагностики и терапии. Пример сцинтиграфической картинки для пациента К. с выделением в области лёгкого приведен на рис.1.

Система дифференциальных уравнений фармакокинетики ^{131}I , формулируемая в рамках предлагаемой мульти-компартаментной модели, имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dy_1}{dt} &= -a_{12}y_1 - \lambda_p y_1 + a_{21}y_2 + a_{31}y_3 - a_{13}y_1 - a_{14}y_1 \\ \frac{dy_2}{dt} &= a_{12}y_1 - a_{21}y_2 - \lambda_p y_2 \\ \frac{dy_3}{dt} &= a_{13}y_1 - a_{31}y_3 - \lambda_p y_3 \\ \frac{dy_4}{dt} &= a_{14}y_1 - \lambda_p y_4 - a_{45}y_4 \\ \frac{dy_5}{dt} &= a_{45}y_4 - \lambda_p y_5 \end{aligned} \quad (1)$$

где y_1 – кинетика относительной активности субстратов ^{131}I в камере крови («Blood»); y_2 – кинетика относительной активности субстратов ^{131}I в камере «тело» («Body»), отвечающей тканям и органам пациента в экстра-пульмонарной области тела пациента (кроме почек и мочевого пузыря); y_3 – кинетика относительной активности субстратов ^{131}I а в камере «Mts» (в лёгочных метастазах); y_4 – кинетика относительной активности ^{131}I в камере «Kidney» – почки; y_5 – кинетика относительной активности ^{131}I в камере «Urine» – мочевой пузырь; $y_i = Y_i / A_0$; Y_i – абсолютное значение активности субстратов ^{131}I , накапливаемых в органах, отвечающих i -камере; A_0 – вводимая пациенту активность РФП. $\{a_{12}, a_{13}, a_{14}, a_{21}, a_{31}, a_{45}, a_{45}\}$ – набор констант, поисковые параметры модели фармакокинетики. λ_p – постоянная распада ^{131}I . Начальные условия для функций кинетики:

$$y_1(0) = 1, y_2(0) = y_3(0) = y_4(0) = y_5(0) = 0, \quad (2)$$

С целью корректного определения констант межкамерного обмена и реконструкции кинетики ^{131}I в критических органах и теле пациента в целом, используется метод, аналогичный [2]. Вводится расширенный набор поисковых параметров: набор констант межкамерной коммуникации и вспомогательных параметров поиска $\vec{a} = \{\mu, \mu_1, \mu_2, \mu_3, a_{12}, a_{13}, a_{14}, a_{21}, a_{31}, a_{45}\}$, где μ – фактор масштабирования (или фактор восстановления, [2]) значения общей активности в крови по данным измерения её доли в некоторой области тела, μ_1 – фактор восстановления доли активности ^{131}I в кровотоке, снабжающим лёгкие и ОМ в них; μ_2 – фактор восстановления доли активности ^{131}I в кровотоке, снабжающем почки; μ_3 – фактор восстановления активности субстратов ^{131}I , утилизируемых в функциональных структурах почек. Вектор \vec{a} определяется численной минимизацией целевой функции (функции невязки) вида

$$\begin{aligned} \Phi(\vec{a}) &= \sum_{i=1}^{N_1} [\mu \cdot y_1(t_i) - y_1^{\exists}(i)]^2 + \sum_{i=1}^{N_1} [\mu_1 \cdot y_1(t_i) + y_3(t_j) - y_3^{\exists}(i)]^2 + \\ &+ \sum_{j=1}^{N_2} [\mu_2 \cdot y_1(t_j) + \mu_3 \cdot y_4(t_j) - y_4^{\exists}(j)]^2, \end{aligned} \quad (3)$$

где N_1, N_2 – количество моментов времени сбора импульсов счёта на гамма-камере, отвечающих областям шеи, лёгких и почек соответственно; $y_1(t_i), y_3(t_j)$ и $y_4(t_i)$ – значения расчётных функций кинетики активности ^{131}I в камерах «Blood» и «Mts», «Kidney» соответственно, – в моменты измерений t_i (или t_j); $y_1^{\text{э}}(i), y_3^{\text{э}}(i)$ и $y_4^{\text{э}}(j)$ – повремённые значения активности ^{131}I , определенные в моменты времени измерений t_i (или t_j) в выбранных областях сцинтиграфических изображений – в анализируемом объеме кровотока, в лёгких и в почках, соответственно. Для минимизации функции (3) был использован алгоритм Нелдер-Мида. Созданное авторами программное обеспечение численной идентификации параметров предложенной мульти-компартаментной модели осуществлено на языке FORTRAN.

Результаты: Экспериментальные данные: результаты обработки повремённых сцинтиграмм пациента К. с введенной ему индикаторной активностью 5 мКи ^{131}I , [1]. Идентификация фармакокинетической модели (1-2) для пациента К. была осуществлена с использованием данных радиометрии по камере «Blood» только в части общего кровотока – в выделенной зоне бедра. Следует отметить, что эти результаты совпали (в пределах нескольких процентов) с результатами идентификации, полученных при использовании результатов обработки экспериментальных данных, собранных в выделенной зоне интереса в области шеи, которые по этой причине не приводятся. Реконструированные в соответствии с мульти-камерной моделью (1-2) зависимости кинетики ^{131}I представлены: в выделенной зоне бедра – на рис 2; в камерах «Kidney» и «Mts» – на рис. 3-4. Экспериментальные повремённые значения активностей ^{131}I , полученные в указанных компартаментах, помечены соответствующими значками на кинетических кривых.

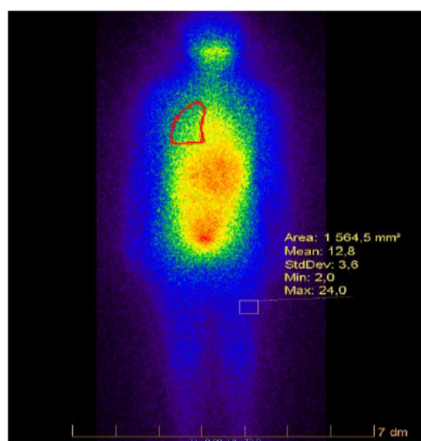


Рис.1. Сцинтиграфия пациента К.

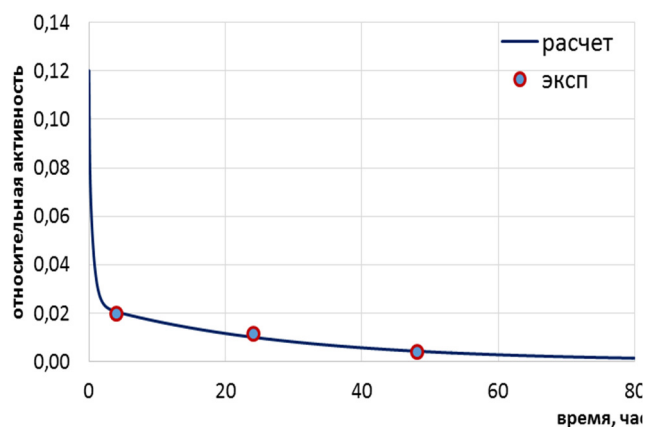


Рис.2. Кинетика радиойода в крови на уровне бедра

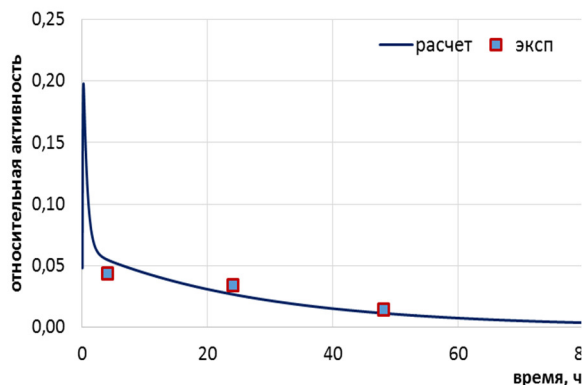


Рис.3. Кинетика радиойода в области легких

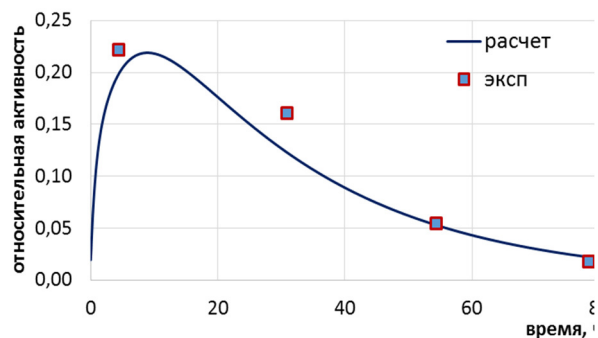


Рис.4. Кинетика радиойода в области почек

Относительные отклонения измеренных значений активностей от идентифицированных значений активностей в соответствующих органах составляют: область бедра [4-24]%; область лёгких [23-24]%; область почек [4-24]%, – для всего периода сканирования пациента. В целом эти отклонения не превышают типичные максимальные отклонения (30%) в значениях активностей, характерные для современных методик планарных скинтиграфических исследований.

Библиографический список

1. *Пшенникова К.А.* Фармакокинетика ^{131}I при радиойодтерапии больных ДРЩЖ с метастазами в легкие / *Дипломная работа.* Рук., к. ф.-м. н., *Александрова О.П.* // Обнинск: ИАТЭ НИЯУ МИФИ. 2015. 75с.
2. *Александрова О.П.* «Методы идентификации активностей и определение поглощенных доз при проведении радионуклидной терапии костных метастазов с РФП на основе ^{153}Sm » // *Дисс. к. ф.-м. н., 2011.* 157 с.

ОЦЕНКА ПРОЧНОСТИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ОПУХОЛЕПОДОБНОГО ПОРАЖЕНИЯ

С.М. Босяков¹, М.А. Афанасьева¹, И.Э. Штилевский²

¹Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, г. Минск, Беларусь

E-mail: bosiakov@bsu.by

Аннотация: В настоящей работе представлен подход к прогнозированию прочности бедренной кости после хирургической резекции по удалению метастатического поражения, основанный на расчете коэффициента увеличения максимальных главных деформаций. Выполнена оценка изменения несущей способности бедренной кости после хирургической резекции метастатического поражения, расположенного на задней стороне нижней трети диафиза.

Ключевые слова: метастатическое поражение, хирургическая резекция, бедренная кость, коэффициент увеличения главных деформаций.

Перелом кости является серьезным препятствием для нормальной жизнедеятельности человека и представляет угрозу его здоровью. Чаще всего переломы встречаются у пожилых людей вследствие остеопороза, у людей с новообразованиями или с дефектами костей, образующимися после хирургических резекций, а также возникают вследствие травм и избыточного нагружения. Среди новообразований длинных трубчатых костей наиболее распространенными являются метастатические опухоли [1, 2]. Основным методом лечения доброкачественных опухолей и метастатических поражений трубчатых костей конечностей является хирургическое удаление пораженного участка в пределах неизмененных тканей (секторальная или хирургическая резекция). В результате хирургической резекции кости прочность костного сегмента, а также функциональные возможности конечности снижаются, поскольку повышается риск патологического перелома в области резекции. В настоящей работе развивается подход, основанный на определении коэффициента увеличения максимальных главных деформаций, для прогнозирования снижения предельной нагрузки на бедренную кость после хирургической резекции.

Трехмерные твердотельные модели бедренных костей получены с применением компьютерной системы обработки медицинских изображений ScanIP (Simpleware Ltd., UK). Расчет коэффициента увеличения максимальных главных деформаций для бедренной кости с метастатическим повреждением и пострезекционным дефектом выполнен в конечно-элементном программном комплексе ANSYS Workbench 16.2 при нагружении, соответствующем действию собственного веса человека [3]. Упругие свойства костной ткани задавались в соответствии с анизотропным распределением модулей упругости, модулей сдвига и коэффициентов Пуассона [4]. Метастатическое повреждение моделировалось на основании клинических данных для реальных пациентов, предоставленных Республиканским научно-практическим центром травматологии и ортопедии Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Фрагмент бедренной кости и подмодель, содержащие метастатическое повреждение на задней (posterior) стороне нижней трети бедренной кости с обозначением характерных геометрических размеров [1, 4], представлены на рисунке 1.

Геометрические размеры метастатического поражения и другие характерные геометрические параметры подмодели, представленной на рисунке 1 (ii) имеют следующие значения: $A_m = 12,44$ мм, $A_L = 13,03$ мм, $H = 16,34$ мм, $W = 19,10$ мм, $C_m = 6,54$ мм, $C_1 = 8,10$ мм, $B = 33,5$ мм, $D_m = 3,82$ мм, $D_1 = 6,27$ мм. По классификации, предложенной в работе [5], рассматриваемое метастатическое поражение принадлежит 2 категории по процентному соотношению пораженной и неповрежденной кортикальной костной ткани (в нашем случае 35%). На рисунке 2 представлены распределения коэффициента увеличения максимальных главных

деформаций $k_\varepsilon = (\varepsilon_1)_{\max} / \langle \varepsilon_1 \rangle$ в подмоделях бедренной кости с метастатическим поражением и пострезекционным дефектом, $(\varepsilon_1)_{\max}$ – максимальная главная деформация в окрестности костного дефекта, $\langle \varepsilon_1 \rangle$ – среднее значение максимальной главной деформации в нижней трети диафиза (в нашем случае $\langle \varepsilon_1 \rangle \approx 0,00031$).

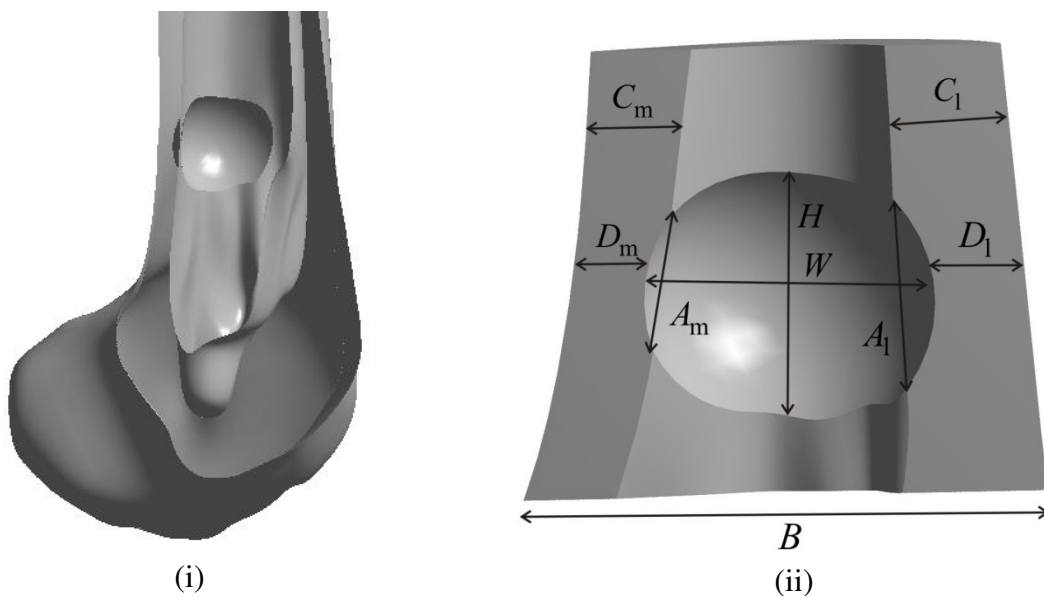


Рис. 1. Модель бедренной кости с метастатическим поражением в нижней трети диафиза (i) и характерные геометрические размеры опухоли (ii): W – ширина опухоли, B – ширина кости в области поражения, H – длина опухоли, C_m и C_1 – ширина кортикального слоя, D_m и D_1 – ширина разрушения кортикального слоя, A_m и A_1 – осевое разрушение коры

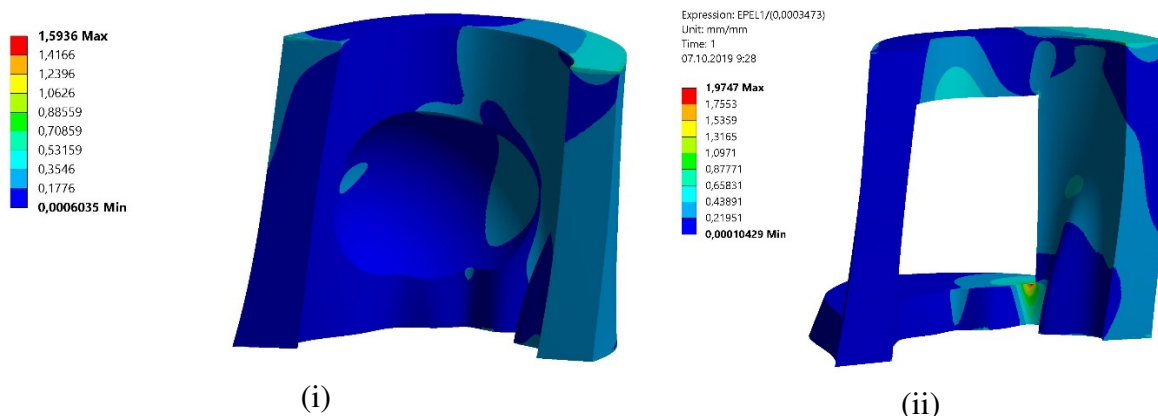


Рис. 2. Распределение коэффициента увеличения максимальных главных деформаций в подмодели бедренной кости с метастатическим поражением (i) и подмодели бедренной кости с пострезекционным дефектом (ii)

Из рисунка 2 видно, что максимальное приближенное значение коэффициента k_{ϵ} для кости с метастатическим поражением и пострезекционным дефектом составляет 1,59 и 1,98 соответственно. Соотношение между величинами коэффициентов указывает на то, что прочность бедренной кости после выполнения хирургической резекции снижается приблизительно на 20%. В этом случае пациенту после хирургической резекции может быть рекомендован разгрузочный режим.

Работа выполнена при финансовой поддержке задания 1.8.01.1 Государственной программы научных исследований «Конвергенция».

Библиографический список

1. *Dijkstra P.D.S., Oudkerk M., Wiggers T.* Prediction of pathological subtrochanteric fractures due to metastatic lesions // Arch. Orthop. Trauma Surg. 1997. V.116. P.221–224.
2. *Sternheim A., Giladi O., Gortzak Ya., Drexler M., Salai M., Trabelsi N., Milgrom Ch., Yosibash Z.* Pathological fracture risk assessment in patients with femoral metastases using CT-based finite element methods. A retrospective clinical study // Bone. 2018. V.110. P.215–220.
3. Letter to the editor. ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion – part I: ankle, hip, and spine // J. Biomech. 2002. V.35. P.543–548.
4. *Menck H., Schulze S., Larsen E.* Metastasis size in pathologic femoral fractures // Acta Orthop. Scand. 1988. Vol.59. P.151–154.
5. *Filder M.* Incidence of fracture through metastases in long bones // Acta Orthop. Scand. 1981. V.52. P.623–627.

2. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

ЦВЕТ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ И ИХ СМЕСЕЙ

Ю.Д. Гудова, А.А. Скапцов

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

Аннотация: Цвет коллоида золотых наночастиц является легко наблюдаемым параметром. Направление процесса роста золотых наностержней может характеризоваться изменением цвета коллоида в процессе синтеза, поэтому актуальным является определение цветových зависимостей золотых смесей от размера, форм-фактора и индекса полидисперсности. Результатами этой теоретической работы являются цветové зависимости смесей наностержней золота от различных геометрических размеров и показателей полидисперсии.

Ключевые слова: золото, наностержни, наносферы, цветовой треугольник, полидисперсность.

Применение золотых наночастиц широко распространено в различных областях микроэлектроники, химического катализа и биомедицины. Существует ряд направлений диагностики и терапии онкологических новообразований с их помощью. Золотые наночастицы обладают уникальным эффектом рассеяния и поглощения света, основанным на плазмонном резонансе. Спектральное положение максимума плазмонного резонанса частиц зависит от их размера и формы и лежит в пределах от зелёной до инфракрасной областей (рисунок 1). Влияние на форму и размер наночастиц золота оказывает большое количество факторов, таких как концентрации реагентов, температура и время синтеза, время, прошедшее между добавлением реагентов. Поэтому наличие легко измеряемого параметра коллоидной системы могло бы упростить оценку хода процесса роста золотых наночастиц.

В данной работе проведен теоретический расчет цветов смесей золотых наночастиц. Задачами работы были исследования влияния полидисперсности формы золотых наночастиц и наличие фракции побочно образующихся при синтезе золотых наносфер на цвет коллоида.

Цвета были рассчитаны по спектрам пропускания и отражения в соответствии со стандартом МКО 1964 года [1]. Спектры пропускания рассчитываются по закону Бера – Ламберта. Спектры отражения рассчитываются методом однократного рассеяния. Для учета полидисперсности золотых наностержней использовалось нормальное распределение по форм-фактору. Коэффициенты рассеяния и экстинкции

рассчитываются в приближении Рэлея [2]. Показатель преломления золота взят из [3].

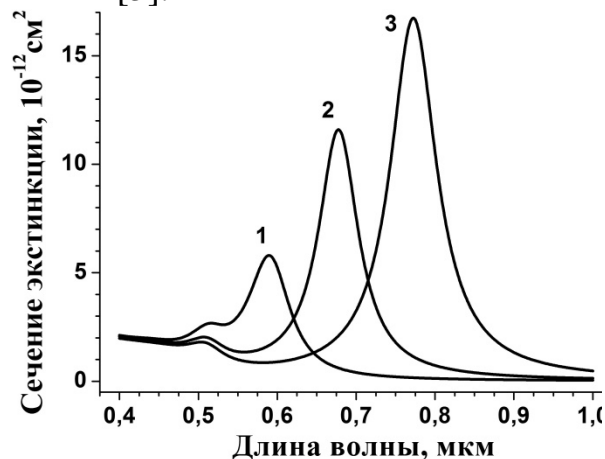


Рис. 1. Спектры сечений экстинкций золотых наностержней для различных форм-факторов: (1) – 2, (2) – 3, (3) – 4

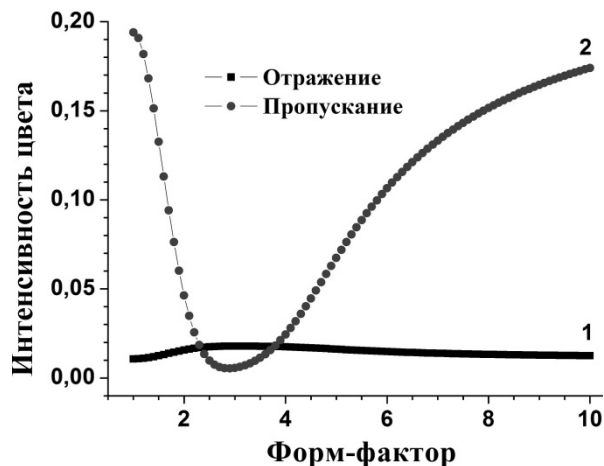


Рис. 2. Зависимость интенсивности цвета коллоида золотых наностержней для отраженного (1) и прошедшего (2) света от форм-фактора.

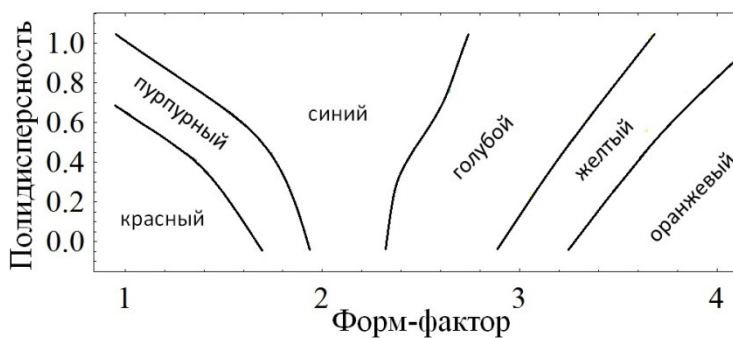


Рис. 3. Диаграмма распределения цвета коллоида золотых наностержней от форм-фактора и полидисперсности форм-фактора.

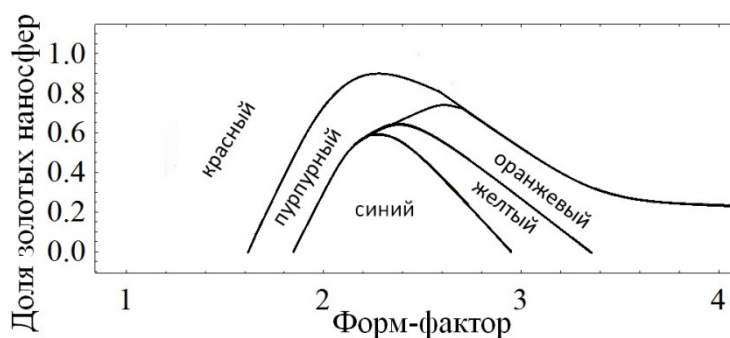


Рис. 4. Диаграмма распределения цвета смеси золотых наностержней и наносфер от форм-фактора и доли золотых наносфер.

В результате расчетов получились следующие закономерности:

1. Цвет коллоидов золотых наночастиц обусловлен преимущественно спектром пропускания, а не спектром отражения (рисунок 2).

2. Монодисперсный коллоид золотых наностержней с форм-фактором в интервале от 2 до 3 обладает синим окрасом.

3. Увеличение среднестатистического отклонения форм-фактора золотых наностержней приводит к приобретению коллоидом синего оттенка. (рисунок 3).

4. Увеличение доли золотых наносфер в смеси с золотыми наностержнями приводит к приобретению смесью красного оттенка. (рисунок 4).

Библиографический список

1. Джадд Д., Вышецки Г. Цвет в науке и технике. – М.:Мир. 1978. 592с.
2. Борен К., Хафмен Д. Поглощение и рассеяние света малыми частицами – М.:Мир. 1986. 624 с.
3. McPeak K.M., Jayanti S.V., Kress S.J.P., Meyer S., Iotti S., Rossinelli A., Norris D.J. Plasmonic films can easily be better: rules and recipes // ACS Photonics. 2015. V.2. №3. P. 326-333.

ТРЕХМЕРНЫЕ МАТРИКСЫ, СФОРМИРОВАННЫЕ МЕТОДОМ ОДНОФОТОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ СТЕРЕОЛИТОГРАФИИ

К.Н.Бардакова^{1,2}, П.С.Тимашев^{1,2}

¹Институт фотонных технологий

ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, г. Троицк, г. Москва

²Институт регенеративной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

E-mail: arie5@yandex.ru

Аннотация: В представленной работе для решения задачи по восстановлению патологий соединительной хрящевой ткани с помощью метода однофотонной лазерной стереолитографии были сформированы трехмерные структуры на основе коллагена и фоточувствительного полилактида. Показано, что матриксы обладают модулем упругости сопоставимым с механическими свойствами хрящевой ткани человека. Усиление прочностных свойств коллагеновых материалов при таком способе происходит без потери их биологической совместимости.

Ключевые слова: коллаген, стереолитография, хрящ, лазер, фотополимеризация, механические свойства

Классическим подходом для регенерации поврежденного суставного хряща является аутогенная хондропластика. Однако, она имеет ряд недостатков – повышенная травматичность оперативного вмешательства, продолжительные сроки лечения, ограничение донорского материала – что, в итоге, не приводит к адекватному восстановлению.

Одним из перспективных подходов в лечении травм и хронических заболеваний хряща является использование тканеинженерных технологий. Целью тканевой инженерии, как направления современной регенеративной медицины, является смягчение критической нехватки донорских органов и тканей путем изготовления функциональных биологических структур *in vitro*. Такие структуры или матриксы (англ. scaffold) осуществляют поддержку клеток при их культивировании *in vitro*, а также используются для доставки различных факторов роста и лекарственных соединений.

В представленной работе для формирования таких матриц использован один из методов лазерных аддитивных технологий – однофотонная лазерная стереолитография (СЛА) – который позволяет за достаточно короткий срок сформировать матрицы любой сложной геометрии с микрометровым разрешением [1].

В качестве основного материала матриц использовали коллаген из среднего слоя дермы крупного рогатого скота (методика выделения приведена в [2]). Были сформированы коллагеновые пластины, на которые далее с помощью лазерного воздействия наносили армирующие структуры (паттерны) различной конфигурации из фоточувствительного полилактида [3]. Пример сформированного матрикса приведен на рис.1а. В результате механических испытаний матриц было установлено, что подобранные параметры СЛА позволили получить матрицы с модулем упругости (рис.1б) близким к механическим свойствам соединительной хрящевой ткани человека [4,5].

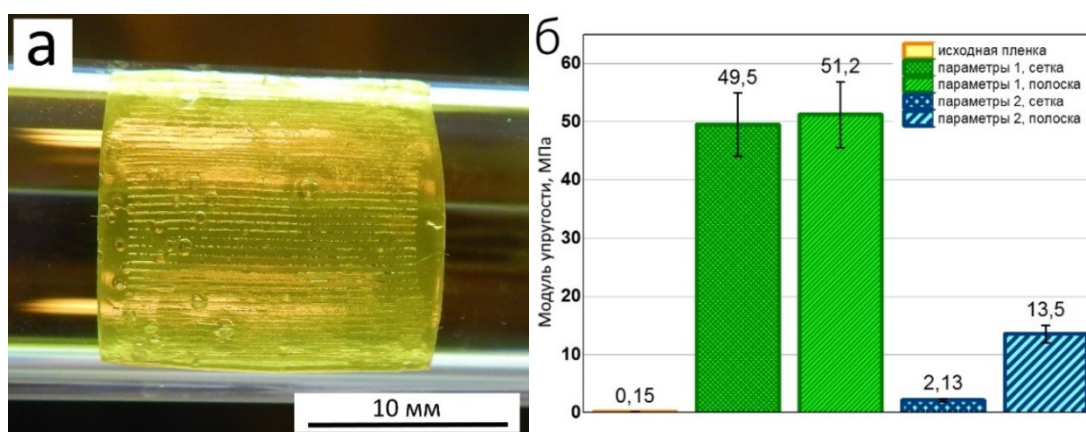


Рис.1. (а): Внешний вид коллагенового матрикса после лазерного структурирования; (б): Модуль упругости матриц, сформированных при скорости лазера 15 мм/с (параметр 1) и 3 мм/с (параметр 2).

Дополнительные эксперименты *in vitro* (МТТ- и LDH-тесты) не выявили увеличения гибели клеток после лазерного структурирования и добавления полилактидной составляющей к коллагену. Матрицы являются биосовместимыми, при этом поддерживают направленный рост фибробластов.

Матрицы были охарактеризованы с помощью методов ИК-спектроскопии, ИК- и 3Д-микроскопии, сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Набухание матриц было изучено в фосфатно-солевом буфере при рН 7,4.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00222.

Библиографический список

1. *Bártolo P. J. et. al. Stereolithography: materials, processes and applications. // Springer Science & Business Media. 2011.*

2. *Bardakova K. N. et al.* Reinforced Hybrid Collagen Sponges for Tissue Engineering // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018. Т. 165. №. 1. С. 142-147.
3. *Timashev P. et al.* Novel biodegradable star-shaped polylactide scaffolds for bone regeneration fabricated by two-photon polymerization // Nanomedicine. 2016. Т. 11. №. 9. С. 1041-1053.
4. *Akizuki S. et al.* Tensile properties of human knee joint cartilage: I. Influence of ionic conditions, weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus // Journal of Orthopaedic Research. 1986. Т. 4. №. 4. С. 379-392.
5. *Pal S.* The kidney and its artificial replacement // Design of Artificial Human Joints & Organs. Springer. Boston. MA. 2014. С. 311-328.

ВКЛАД СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БИОМАТЕРИАЛА ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

О.М. Цивилева¹, Д.Н. Ибрагимова², О.В. Кофтин¹, А.А. Аниськов²

¹Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов

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

E-mail: tsivileva@ibppm.ru

Аннотация: Синтезированные производные кумарина изучены в качестве компонентов питательных сред высших грибов для изготовления антимикробных материалов. Обнаружена бактерицидная активность субстанций из мицелиальной биомассы в отношении фитопатогенных бактерий 4-х родов. Эффект содержащего нитрогруппу соединения оказался гораздо более выраженным. Хроматографическими методами выявлены особенности состава биопрепаратов с высокой антимикробной активностью. Исследования перспективны в рамках поиска материалов для сельскохозяйственных и биомедицинских технологий.

Ключевые слова: высшие грибы, ксилотрофные базидиомицеты, биоматериал, кумарины, биометаллы (II), антибактериальная активность, фитопатогенные бактерии.

Получено много доказательств широкого спектра биологического действия хромен-2-онов (кумаринов) природного и синтетического происхождения как основы малотоксичных и высокоэффективных лекарственных препаратов. Хромен-2-оновый фрагмент входит в состав витамина Е, коронарорасширяющих и сенсibiliзирующих средств [1, 2], представлен в соединениях, служащих в качестве флуоресцентных зондов и меток для биологических исследований [3, 4]. Значительное число природных и синтетических производных хромен-2-она также являются биологически активными веществами с широким спектром активности [5–7].

Кумарины распространены в растительном мире. Естественно предположить, что многие хромен-2-оны способны вовлекаться в биологические процессы, будучи структурно схожими с веществами фитопроисхождения. Нам не удалось обнаружить информацию об исследованиях, связанных с выявлением действия соединений этого класса в отношении высших грибов. Одним из направлений настоящей работы стало выявление антимикробных свойств метаболитов грибных культур,

полученных в условиях выращивания в присутствии соединений кумариновой природы и их комплексов с биогенными металлами(II), характеристика эффекта низкомолекулярных добавок и оценка перспектив биотехнологического использования.

В качестве компонентов питательных сред грибов изучены вновь синтезированные производные кумарина. Интерес к ним обусловлен как широким практическим применением, так и уникальной реакционной способностью хромен-2-оной системы в структуре молекул, которая может проявлять свойства ароматического кольца, алкена или ненасыщенного лактона. Единичные работы указывают на антимикробную активность некоторых кумаринов (в частности, 3-оксикумаринов) [8]. Мы исследовали антибактериальную активность продуктов из мицелиальной биомассы в отношении бактериальных тест-систем, выбранных на основе Специализированной научной коллекции ИБФРМ РАН (WFCC номер 975, WDCM номер 1021). Результаты определения чувствительности фитопатогенов к биоагентам грибного происхождения позволили заключить, что базидиомицеты рода *Ganoderma*, культивируемые в присутствии некоторых производных кумарина, могут служить перспективным источником антибактериальных агентов в отношении *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas fluorescens*, *Micrococcus luteus*, *Pectobacterium atrosepticum*. Выявлена умеренная бактерицидная активность субстанций из *Ganoderma valesiacum*, особенно в присутствии 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(3-нитрофенил)-3-фенилпропил)-хромен-2-она. Получение внутриклеточных субстанций грибного происхождения при исключении азотсодержащего производного кумарина из питательных сред базидиомицетов приводит к резко сниженной способности подавлять изученные фитопатогенные бактерии. Необходимы дальнейшие исследования видоспецифических особенностей проявления антибактериального эффекта внутриклеточных биополимеров, полученных на основе культур разной систематической принадлежности.

Комплексообразующая способность хромен-2-она и его замещенных изучена мало. Имеющиеся в литературе данные о комплексах самого хромен-2-она ограничены практически несколькими работами. Что касается комплексов с каким-либо производным 4-гидроксикумарина, нами обнаружены только сведения о комплексе редкоземельного металла неодима(III) с 4-гидрокси-3-(1-(4-нитрофенил)3-оксобутил)-2Н-хромен-2-оном (аценокумаролом) [9]. Получение и исследование комплексов 3-замещенных 2Н-хромен-2-онов с солями биогенных металлов позволило бы значительно расширить представление не только о реакционной способности представителей вышеупомянутого класса соединений, но и о возможности их практического применения, в том числе биологической активности в координированном состоянии.

Изучение биологической активности комплексов биометаллов (II) с лигандами - производными 4-гидроксикумарина мы проводили с

использованием базидиомицетов родов *Ganoderma*, *Grifola*, *Laetiporus*, *Lentinula*, *Pleurotus*, имеющих в коллекции лаборатории микробиологии ИБФРМ РАН. Синтезировали комплексы Cu(II), Mn(II), Zn(II) с 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-хромен-2-оном и 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(3-нитрофенил)-3-фенилпропил)-хромен-2-оном. Выявили антибактериальную активность продуктов биотрансформации полученных комплексов базидиомицетами против ряда фитопатогенных бактерий. Более высокую в большинстве случаев эффективность соединения 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-хромен-2-он в виде комплексов с биогенными металлами(II) можно представить в порядке убывания: Cu>>Zn>Mn для большинства изученных базидиомицетов. Внеклеточные метаболиты *Laetiporus sulphureus*, *Lentinula edodes* способствовали формированию субстанций с более выраженной бактерицидной активностью. Лидером в отношении антибактериальной активности внеклеточных метаболитов оказался комплекс Cu(II) с 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-хромен-2-оном. Имеется возможность создания на данной основе новых биопрепаратов – факторов регуляции устойчивости растений к фитопатогенам.

Характеризация антибактериального действия метаболитов культур базидиомицетов, полученных в условиях выращивания в присутствии соединений кумариновой природы, и изучение биотрансформации синтетических кумаринов физико-химическими методами позволило выявить особенности состава биосубстанций с высокой антимикробной активностью у базидиомицетов. Показано, что 4-гидроксикумарины перспективны как биологически активные соединения в решении некоторых проблем культивирования высших грибов и защиты растений.

Библиографический список

1. Евстигнеева Р.П., Воков И.М., Чудинова В.В. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран // Биологические мембраны. 1998. Т. 15. № 12. С. 119-136.
2. Кучин А.В., Королева А.А., Федорова И.В., Шумова О.А., Чукичева И.Ю. Фенольные антиоксиданты – высокоэффективные стабилизаторы полимеров и материалов различного назначения // Известия Уфимского научного центра РАН. 2012. № 4. С. 80-93.
3. Gowrishankar G., Rao J. Visualizing RNA splicing *in vivo* // Molecular BioSystems. 2007. N 3. P. 301-307.
4. Цеплина С.Н., Цеплин Е.Е., Хвостенко О.Г. Термофлуоресценция хинонов // Известия Уфимского научного центра РАН. 2014. № 3. С. 24-27.
5. Маршалкин В.Н., Смирнова Т.В., Ющенко К.В. Синтез и свойства 3-[α -(1,3-индандион-2-ил)-R-бензил]-4-оксикумаринов и их тиоаналогов // Журнал органической химии. 1985. Т. 21. № 11. С. 2427-2433.
6. Парфёнов Э., Смирнов Л. Гетероциклические биоантиоксиданты // Химия гетероциклических соединений. 1992. № 3. С. 329-334.
7. Luan X.H., Cerqueira N., Oliveira A. Synthesis of fluorescent 3-benzoxazol-2-yl-coumarins // Advances in Colour Science and Technology. 2002. V. 5. N 1. P. 18-22.

8. *Ryzhenko L.M., Shebaldova A.D., Khidekel' M.L.* Ruthenium (IV) complexes with 3-hydroxy- and 3-carboxycoumarins // Russian Chemical Bulletin. 1983. V. 32. N 1. P. 183-184.

9. *Kostova I.P., Manolov I.I., Radulova M.K.* Stability of the complexes of some lanthanides with coumarin derivatives. II. Neodymium(III)-acenocoumarol // Acta Pharmaceutica. 2004. V. 54. N 2. P. 119-131.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУР ДЛЯ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ БИОСЕНСЕРОВ, РАБОТАЮЩИХ НА ПОЛЕВОМ ЭФФЕКТЕ

Н.А. Светлицына, А.В. Козловский, С.В. Стецюра
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
Email: nadyasvetiknadya@mail.ru

Аннотация: Проведено исследование влияния слоя α -Si на вольт-фарадные характеристики (ВФХ) структур Si/SiO₂/полиэтиленимин (ПЭИ). Важность исследования обусловлена методикой получения калибровочных кривых биосенсера по ВФХ указанных структур. Анализ значений проводился в зависимости от 3-х параметров: толщина слоя α -Si, наличие органического покрытия ПЭИ и дополнительной подсветки при измерениях. Результаты объяснены фотоэлектронными процессами на границе α -Si (n-типа) с p-Si и зарядом молекул ПЭИ.

Ключевые слова: ферментативные биосенсеры, полевой эффект, вольт-фарадные характеристики, потенциал плоских зон, чувствительность к глюкозе.

Ферментативные биосенсеры различного конструктивного исполнения находят широкое применение в медицине. В частности, ферментный анализ используются для анализа содержания гормонов и лекарств в биологических жидкостях человека. Для снижения временных затрат, повышения точности анализа и снижения риска ошибок при постановке диагноза необходима автоматизация процессов измерения. Поэтому ферментативные биодатчики, имеющие в своей конструкции полупроводниковый трансдьюсер, особенно важны для клинической диагностики в больницах. К таким биодатчикам относится электрохимический биосенсер, работающий на полевом эффекте и конструктивно представляющий собой слоистую структуру Si /SiO₂ /полиэтиленимин(ПЭИ)/ ферментный слой.

Несмотря на большое количество работ в области разработки и улучшения параметров биосенсеров, эта проблема остается актуальной. Ранее нами было показано [1], что освещение белым светом при адсорбции полианионных молекул фермента глюкозооксидазы (GOx) на поверхность структуры n-Si/SiO₂/полиэтиленимин приводит к увеличению поверхностной концентрации молекул фермента в 3 раза, что пропорционально повышает чувствительность биосенсера. Также один из способов повышения чувствительности датчиков состоит в применении в качестве исходных материалов тонкоплёночных полупроводниковых

материалов [2], к которым относится аморфный кремний (a-Si). В работе [3] на примере фермента GOx показано, что подслоем аморфного кремния и формированием структуры Si/SiO₂/a-Si/ПЭИ даёт возможность реализации метода предварительной (до погружения в раствор) фотостимуляции полупроводника для проведения более эффективной адсорбции молекул фермента.

Целью данной работы было исследование влияния слоя a-Si различной толщины на вольт-фарадные характеристики (ВФХ) структур Si/SiO₂ и Si/SiO₂/ПЭИ. Важность данного исследования обусловлена методикой получения калибровочных кривых биосенсера на основе анализа экспериментальных ВФХ указанных структур. Калибровочные кривые представляют собой зависимости напряжения плоских зон, определяемого по экспериментальной ВФХ сенсорной структуре [4], погруженной в раствор фермента, от концентрации фермента в этом растворе. Очевидно, что абсолютное значение напряжения плоских зон и его изменение в зависимости от различных факторов будет влиять на чувствительность биосенсорной структуры.

В экспериментах были использованы подложки монокристаллического кремния p-типа толщиной около 400 мкм, на которые наносились диэлектрические слои аморфного кремния толщиной 50 и 100 нм.

Слой a-Si наносили на монокристаллический Si в соответствии с режимами, разработанными авторами [5], методом магнетронного распыления. Размер каждой подложки составлял примерно 1,2 см². Подложки обрабатывались в перекисно-аммиачном растворе для удаления загрязнений с их поверхности. Нижний контакт Ti наносился методом магнетронного напыления на маску с вырезом в виде квадрата для исключения подпыления торцов подложки металлом. После нанесения нижнего контакта на часть противоположной поверхности наносили ПЭИ в течение 20 минут. Поверх ПЭИ наносились контактные площадки площадью 1 мм² методом термического испарения в вакууме, таким образом, чтобы контактные площадки располагались и на ПЭИ, и на «чистом» Si. Метод термического испарения был выбран как более щадящий для того, чтобы не повредить слой ПЭИ.

ВФХ измерялись на зондовой станции Cascade Microtech, контролируемой анализатором полупроводниковых приборов Agilent B1500A. Измерения проводились на частотах 1, 10 и 100 кГц с амплитудой измерительного сигнала 20 мВ. ВФХ перестраивались в координатах Мотта-Шоттки – по линейному участку такого графика определялось напряжение U₀, подаваемое на структуру, для достижения состояния «плоских зон» [6]. На рис.1 показаны ВФХ структур Si/SiO₂/a-Si, а на рис. 2 – Si/SiO₂/a-Si/ПЭИ.

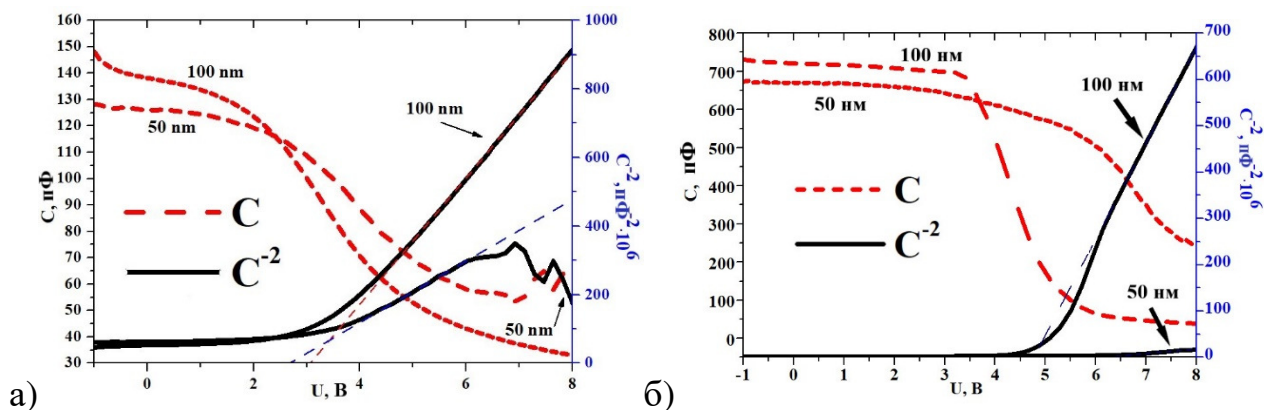


Рис.1 ВФХ структур p-Si/SiO₂ со слоем a-Si толщиной 50 нм и 100 нм, измеренные на частоте 1 кГц в темноте (а) и при освещении интенсивностью 21000 лк (б)

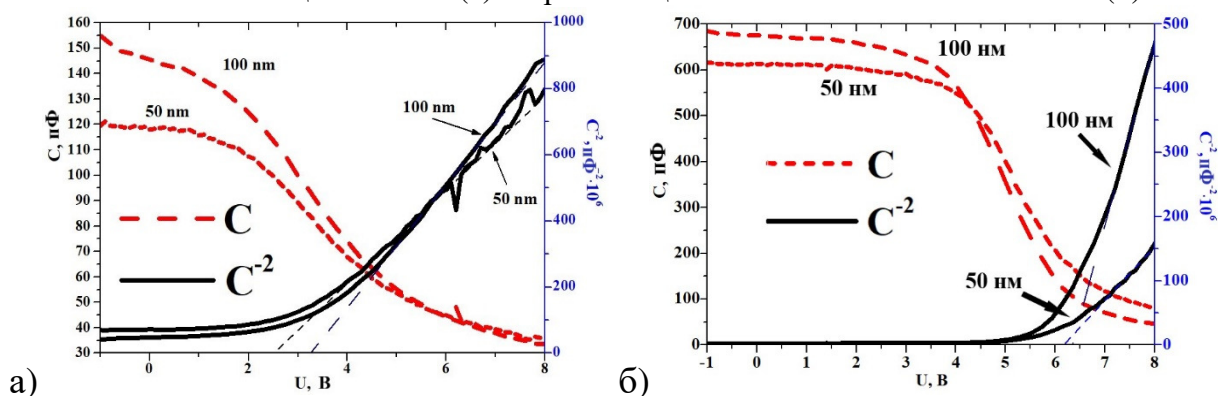


Рис.2 ВФХ структур p-Si/SiO₂/ПЭИ со слоем a-Si толщиной 50 нм и 100 нм, измеренные на частоте 1 кГц в темноте (а) и при освещении интенсивностью 21000 лк (б)

Анализ значений U_0 проводился в зависимости от 3-х параметров: толщина слоя a-Si, наличие наноразмерного органического покрытия (ПЭИ) и наличие дополнительной подсветки при измерениях. Из графиков следует, что значение U_0 увеличивается при увеличении толщины a-Si при измерениях в темноте и уменьшается при дополнительной подсветке. Для образцов, имеющих дополнительно органическое покрытие, значения U_0 уменьшаются при толщине a-Si $d=50$ нм и увеличиваются при $d=100$ нм вне зависимости от наличия подсветки при измерениях.

Результаты объяснены положительным зарядом молекул ПЭИ и фотоэлектронными процессами на гетерогранице a-Si, имеющего, согласно эксперименту, n-тип проводимости, с монокристаллическим p-Si. Результаты перспективны для разработки слоистых наноразмерных биосенсерных структур с повышенной чувствительностью к аналиту в условиях фотостимуляции.

Библиографический список

1. Стецюра С.В., Козловский А.В. Влияние фотоэлектронных процессов в полупроводниковой подложке на адсорбцию поликатионных и полианионных молекул // Письма в ЖТФ. 2017. Т. 43. №6. С. 15-22.

2. Каррыев А.Н., Крылов П.Н., Комарова Н.К. Тонкоплёночные датчики на основе аморфного кремния // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2012. Т. 3. № 35. С. 82-84.

3. 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 ЖТФ. 2019. Т. 45. №2. С. 14-17.

4. Kozłowski A.V., Stetsyura S.V., Malyar I.V. The influence of photo-stimulated adsorption of polyelectrolyte molecules on electro-physical characteristics of structures based on single crystal silicon substrates // J. of Physics: Conference Series. 2018. V.1124. P. 5.

5. Митин Д. М., Александров В.А., Скапцов А.А., Вениг С.Б. и др. Особенности роста тонких плёнок аморфного кремния, полученных методом магнетронного распыления // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2015. №6. С. 31-37.

6. Patel K., Solanki G. K., Patel K. D., Pataniya P. Flat band potential determination of NbSe₂ photoelectrode using Mott-Schottky plot // AIP Conference Proceedings. 2019. V. 2115. №1. P. 030402-1–030402-4.

AB INITIO МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭНЕРГИИ СВЯЗИ БИОАКТИВНЫХ НАНОПОКРЫТИЙ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТАХ

И.Н. Дашевский

Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН, г. Москва

E-mail: dash@ipmnet.ru

Аннотация: Для ускорения остеоинтеграции имплантатов на них наносят специальные биоактивные покрытия. Наиболее распространенный материал для имплантатов - титан, типичный материал покрытия - гидроксиапатит HAp. Поскольку в клинике наблюдались случаи отслоения на границе раздела имплантат-покрытие, актуальной проблемой является изучение адгезионной прочности HAp с титаном. Характеристика этой прочности - энергия связи между титаном и HAp. Цель работы - определение энергии связи между функциональными группами (анионами) HAp и титаном Ti (II) с помощью методов вычислительной квантовой химии.

Ключевые слова: имплантат, стоматология, биоактивное покрытие, адгезионная прочность, энергия связи, вычислительная квантовая химия.

Чтобы минимизировать время остеоинтеграции имплантатов с костью, на имплантаты наносятся специальные биоактивные покрытия [1]. Наиболее распространенным биосовместимым материалом для имплантатов является титан, одним из типичных материалов для покрытия является гидроксиапатит (HAp) Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ (рис. 1).

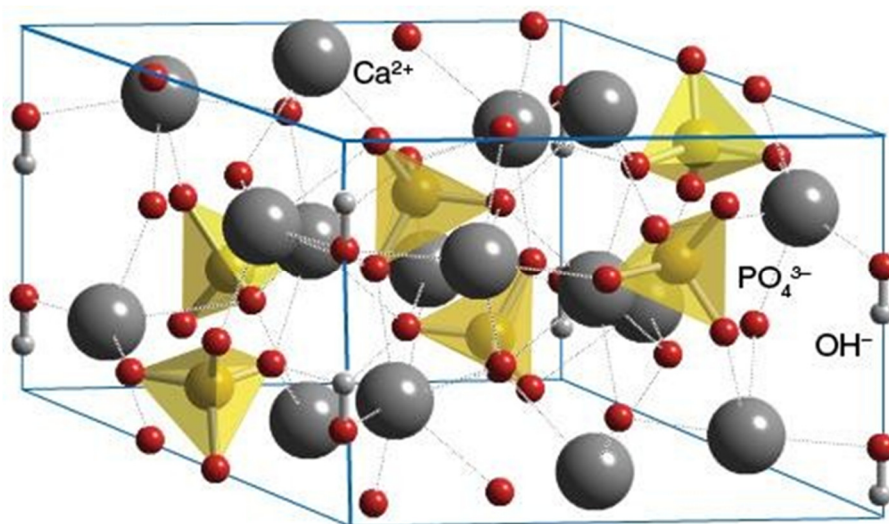










Рис. 1. Гидроксиапатит (НАр) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

Поскольку в клинике наблюдались случаи отслоения на границе раздела имплантат-покрытие [2], актуальной проблемой является изучение адгезионной прочности НАр с титаном. Характеристика этой прочности - энергия связи между титаном и НАр. Целью данной работы было определение энергии связи между функциональными группами (анионами) гидроксиапатита и титаном $\text{Ti}(\text{II})$ [3] с помощью методов вычислительной квантовой химии (расчетный комплекс вычислительной химии Gaussian 09, Rev. C.01 [4]). Результаты вычисления основных расчетных величин приведены в Табл. 1.

Как видно из таблицы 1, по мере поступления в структуру все новых атомов кислорода электронная плотность у $\text{Ti}(\text{II})$ увеличивается гораздо значительнее, чем у заряда атома фосфора. По-видимому, это говорит о том, что наиболее сильным взаимодействием в отношении энергии связи $\text{Ti}(\text{II})$ и НАр является взаимодействие между титаном и кислородом. Кроме того, по мере роста сложности конструкций более благоприятной становится и геометрия. У $[\text{Ti}(\text{OH})\text{PO}_4]^{2-}$ геометрия квази-кресла содержит четырехчленное кольцо с низкими углами связи и высокой энергией. В верхней части структуры рядом с гидроксидом имеется открытое пространство, которое доступно и энергетически выгодно для дополнительных взаимодействий. Именно это, по-видимому, объясняет, почему структура $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{PO}_4]^{3-}$ содержит конечный гидроксид с противоположной стороны от атома титана, поскольку атом титана содержит более положительный заряд, чем любой из двух атомов кислорода в верхней части структуры. Это ближайшее место, на котором гидроксид может связаться с низкоэнергетической частью $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{PO}_4]^{3-}$ (верхнее пространство, которое содержит открытый кислород и гидроксид).

Таблица 1. Энергия связывания Ti (II) с составляющими ионами гидроксиапатита

	Ti ²⁺	OH ⁻	[TiOH] ⁺	Ti(OH) ₂	PO ₄ ³⁻	[TiPO ₄] ⁻	[HO ₅ PTi] ⁻²	[H ₂ O ₆ PTi] ³⁻
Picture								
Ti-O Bond Lengths (Å)	N/A	N/A	1.8	1.73	N/A	1.94 per bond to Oxygen	1.82	1.87
Ti-O Bond Angles (degrees)	N/A	180	180	126	N/A	Approx. 74 per bond to Oxygen	81.4	78.0
Ground Energy of Structure (a.u.)	-844.42	-75.246	-920.4	-996.2	-638.2	-1484.5	-1559.9	-1635.2
Charge of Titanium	2+	N/A	1.124+	0.486	N/A	0.124+	-0.215	-0.888
Binding Energy (a.u.)	N/A	N/A	.734	1.28	N/A	1.88	2.03	2.09

Структура $[\text{Ti}(\text{OH})_2\text{PO}_4]^{3-}$ представляет наиболее сложную геометрию, а также самую низкую энергию основного состояния, что в соответствии с теорией функционала плотности предполагает самую высокую энергию связи по сравнению с другими структурами. По мере того, как от структуры к структуре увеличивается электронная плотность титана, увеличивается и прочность связи между титаном и соседними с ним атомами кислорода. Влияние титана с его резким изменением заряда является доминирующим по сравнению с атомом фосфора, заряд которого меняется мало. С усложнением структуры заряд атома титана становится все более отрицательным, что приводит к более центрально отрицательной структуре и меньшей энергии основного состояния. Поскольку орбитальное пространство титана все больше заполняется электронами от соседних атомов кислорода, существует ограниченное число фосфат-ионов, которые могут образовывать связь с титаном. Это говорит о том, что фосфат-титановые (II) взаимодействия могут выступать в качестве ограничительного параметра для этой модели. В биологической и медицинской практике типичным является рассмотрение вопроса о том, будет ли энергия связывания химических веществ, которые присоединяются к соединениям и тканям человеческого организма, влиять на необходимые биологические функции организма. Определение точного оптимизационного максимума энергии связи НАр с Ti (II) будет полезно для практических целей, таких как обеспечение того, чтобы сила сцепления НАр и Ti (II) не влияла на естественный процесс заживления.

Исследование проводилось совместно с А. Балуевой и П. Тодешуш по теме государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117021310386-3) и при частичной поддержке грантов РФФИ №17-08-01579 и №17-08-01312.

Библиографический список

1. *Civantos A., Martínez-Campos E., Ramos V., et al.* Titanium Coatings and Surface Modifications: Toward Clinically Useful Bioactive Implants // ACS Biomater. Sci. Eng. 2017. V.3. №7. P. 1245–1261.
2. *Roy M., Bandyopadhyay A., Bose S.,* Induction Plasma Sprayed Nano Hydroxyapatite Coatings on Titanium for Orthopaedic and Dental Implants // Surface & coatings technology. 2011. V.205. №8-9. P. 2785-2792.
3. *Dashevskiy I., Balueva A., Todebush P., et al.* On Estimation of Adhesive Strength of Implants Bioactive Coating with Titanium by Density Functional Theory and Molecular Dynamics Simulations // Materials Research. 2019. V.22. №3.
4. Gaussian <http://www.gaussian.com/>

3. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОМИНЕРАЛИЗАЦИИ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ АЛЬБУМИНА ЯИЧНОГО БЕЛКА

Н.А. Захаров¹, М.А. Орлов¹, Е.В. Шелехов², А.Д. Алиев³,
М.Р. Киселев³, В.В. Матвеев³, Е.М. Коваль¹, Т.В. Захарова¹

¹Институт общей и неорганической химии РАН, г. Москва,

²НИТУ «МИСиС», г. Москва

³Институт физической химии и электрохимии РАН, г. Москва

E-mail: zakharov@igic.ras.ru

Аннотация: Приведены результаты моделирования биоминерализации карбоната кальция (CaCO_3 , КК) с участием альбумина яичного белка (АЛБ) в условиях осаждения из водных растворов в системе $\text{CaCl}_2\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-АЛБ-H}_2\text{O}$ и проведена оценка влияния содержания АЛБ в растворе на образование в составе продуктов синтеза фаз кальцита (К), арагонита (А) и ватерита (В) - перспективных материалов для использования в медицинской практике.

Ключевые слова: карбонат кальция, синтез, альбумин, биоминерализация, моделирование.

В природе КК имеет шесть известных кристаллических полиморфных модификаций, три из которых являются безводными кристаллами (кальцит, арагонит и ватерит) (табл. 1), две - гидратированными фазами КК (моно- и гексагидрат КК: $\text{CaCO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaCO}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$) и одна - является гидратированной аморфной (аморфный КК (АКК)) [1].

Таблица 1. Кристаллографические характеристики безводных полиморфных модификаций КК.

	Кальцит	Арагонит	Ватерит
Кристаллическая структура	Тригональная	Орторомбическая	Гексагональная
Пространственная группа	$R\bar{3}2/c$	$Pm\bar{c}n$	$P6_3/mmc$
Параметры решетки	$a = b = 4.990 \text{ \AA}$ $c = 17.061 \text{ \AA}$	$a = 4.9598 \text{ \AA}$ $b = 7.9641 \text{ \AA}$ $c = 5.7379 \text{ \AA}$	$a = b = 7.16 \text{ \AA}$ $c = 2.547 \text{ \AA}$

КК известен как дешевый доступный коммерческий материал [2]. Он широко используется для различных промышленных применений [3]. Внимание к изучению особенностей кристаллизации КК вызвано широко

распространенными природными процессами кальцификации и биоминерализации: от бактерий до млекопитающих [4]. Биоминералы типа органика/неорганика, являющиеся биокompозитами различного типа, включают большую группу биологических объектов [5]. Среди биологических минералов КК занимает особое место, поскольку он входит в состав костей и панцирей животных. При этом неорганический материал (КК) оказывается связанным с биополимерами [6].

На образование определенной полиморфной модификации КК, происходящее в ходе осаждения из водных растворов кристаллов КК, способны оказывать влияние такие условия синтеза, как тип прекурсоров, характер их взаимодействия в ходе синтеза, а также внешние воздействия – температура, давление, скорости перемешивания и потока газа (CO_2) в растворе. Оценка влияния органических добавок на образование КК из водных растворов перспективно в том отношении, что оно, как известно [6], эффективно для управления фазовым составом продуктов синтеза.

Синтез КК проводили при $20\text{ }^\circ\text{C}$ путем сливания растворов Na_2CO_3 и CaCl_2 с последующим перемешиванием смеси. Добавление АЛБ осуществляли прикапыванием его водного раствора в количестве, соответствующем получению продуктов синтезу, содержащих 4,9%, 9,8% и 19,6% масс. % АЛБ. Полученную смесь отстаивали и отфильтровывали образовавшийся в осадке продукт синтеза.

Идентификацию образцов проводили с использованием методов химического и рентгенофазового анализов (РФА), инфракрасной спектроскопии (ИК), сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии (СЭМ, ПЭМ).

Об образовании мелкокристаллического КК свидетельствуют результаты химического и РФА анализов, ИКС (рис. 1 а, б).

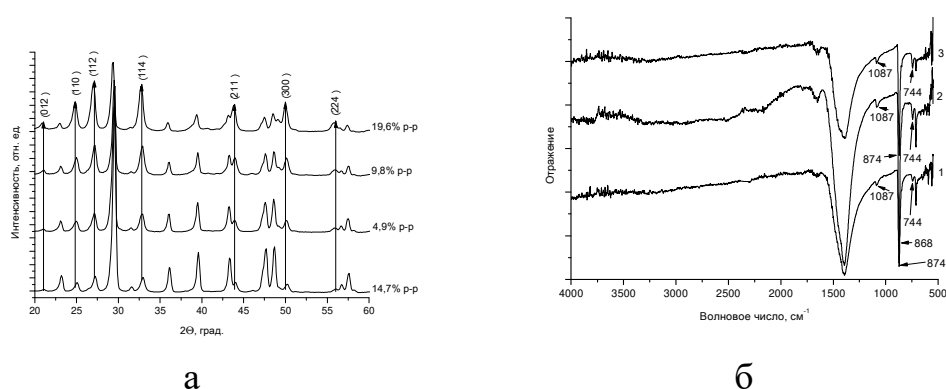


Рис. 1. Дифрактограммы (а) и ИК спектры (б) образцов, синтезированных при $20\text{ }^\circ\text{C}$ мгновенным сливанием растворов хлорида кальция и карбоната натрия и последующим прикапыванием растворов альбумина яичного белка различных концентраций.

Количество вводимого в ходе синтеза АЛБ оказывает существенное влияние на фазовый состав продуктов синтеза (рис. 2, а). Как видно,

содержание наиболее растворимой и наименее устойчивой фазы ватерита имеет место при наибольшем содержании АЛБ в ходе синтеза. При этом размеры кристаллов ватерита (рис. 2, б) в меньшей степени подвержены влиянию содержания АЛБ при синтезе. Результаты электронной (СЭМ, ПЭМ) микроскопии (рис. 3 а, б) подтверждают данные рентгеновской дифрактометрии и ИК спектроскопии и свидетельствуют о том, что микрокристаллы КК (рис. 3 а) образованы сростками нанокристаллов КК меньших размеров (рис. 3 б).

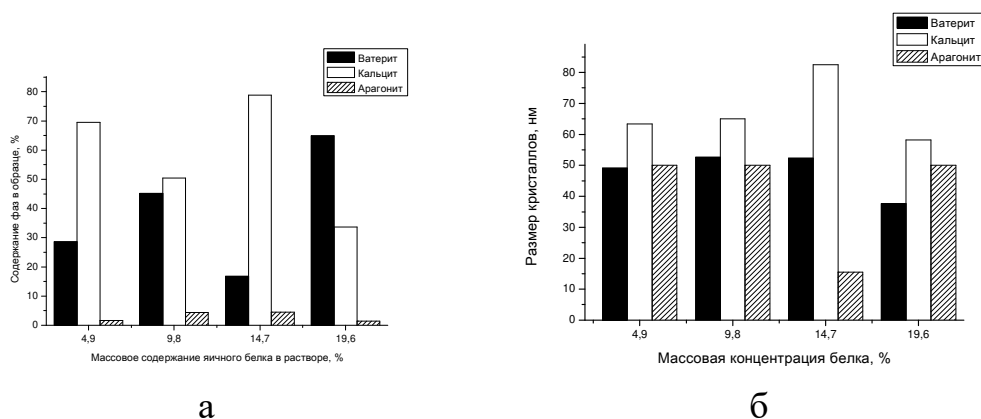


Рис. 2. Содержание различных фаз (а) и размеры кристаллов (б) образцов, синтезированных при 20 °С мгновенным сливанием растворов хлорида кальция и карбоната натрия и прикапыванием растворов яичного альбумина различных концентраций.

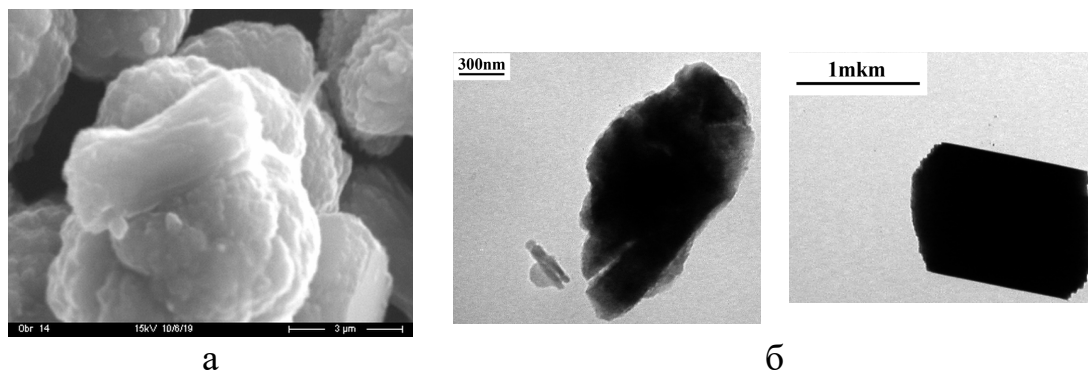


Рис. 3. Результаты СЭМ и ПЭМ образцов, синтезированных с содержанием 4.9 масс. % АЛБ.

Представленные результаты

- будут способствовать разработке методов направленного синтеза КК в ходе осаждения из водных растворов в системе $\text{CaCl}_2\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-АЛБ-H}_2\text{O}$ с регулируемыми параметрами содержания различных фаз (кальцит, арагонит, ватерит), частиц различных размеров и определенной морфологии в продуктах синтеза;

- представляют несомненный интерес для создания биосовместимых препаратов на основе КК с различными физико-химическими и медико-биологическими характеристиками.

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

Библиографический список

1. *Kawano J., Shimobayashi N., Kitamura M. at al.* Formation process of calcium carbonate from highly supersaturated solution // Journal of Crystal Growth. 2002. V. 237. P. 419–423.
2. *Wang Y., Moo Y.X., Chen C., at al.* Fast precipitation of uniform CaCO₃ nanospheres and their transformation to hollow hydroxyapatite nanospheres // J. Colloid Interf. Sci. 2010. V. 352. P. 393–400.
3. *Xiang L., Xiang Y., Wen Y. at al.* Formation of CaCO₃ nanoparticles in the presence of terpineol // Materials Letters. 2004. V. 58. P. 959-965.
4. *Mann S.* Biomineralization principles and concepts in bioinorganic materials chemistry: Oxford University Press. 2001. 401 p.
5. *Dujardin E., Mann S.* Bio-inspired materials chemistry // Advanced Materials. 2002. V. 14. № 11. P. 1-14.
6. *Hunter K.G.* Interface aspects of biomineralization // Current Opinion Solid State & Materials Sci. 1996. V. 1. P. 430-435.

БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В РЕАЛЬНОМ МАСШТАБЕ ВРЕМЕНИ ПРИ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТИРОВАНИИ

С.В. Шилько, Ю.Г Кузьминский

Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси, г. Гомель

E-mail: Shilko_mpri@mail.ru

Аннотация. Применение диагностической методики и программно-аппаратного комплекса «BP_SPORT» позволяет оценить уровень функционального состояния индивидуума, включая выносливость и гемодинамические показатели сердечно-сосудистой системы, что востребовано при подготовке спортсменов массовых квалификаций, периодическом контроле трудоспособности работников опасных профессий и качества спортивного инвентаря.

Ключевые слова. Тестирование, осциллометрия, окклюзия, моделирование, программирование, реальное время.

Введение. Для оценки трудоспособности работников опасных профессий, функционального состояния спортсменов массовых квалификаций, а также качества спортивного инвентаря, широко применяется метод нагрузочного тестирования. Нагрузочное тестирование обычно предусматривает получение данных о гемодинамическом состоянии обследуемого методами осциллометрии, фотоплетизмографии или электрокардиографии в положении покоя, под нагрузкой и в течение последующей 3-х минутной релаксации. Программно-аппаратный комплекс «Д_СПАС» [1-3], разработанный на основе одномерной биомеханической модели артериальной части сердечно-сосудистой системы, существенно расширил информационную базу такого тестирования. Однако применение

оклюзионной тонометрии не позволяет выявить изменение параметров гемодинамики в реальном масштабе времени для каждого кардиоинтервала.

В предлагаемой модификации программной части «Д_СПАС» использован универсальный для названных диагностических методов алгоритм расчета параметров гемодинамики в кардиоинтервале. Получаемые с его помощью результаты, представленные на рисунке, включают значения 20-ти параметров антропометрии, гемодинамики сердца, сосудов и общего функционального состояния в сопоставлении с известными нормами; текущее значение кислородного долга и привязанное к контрольным временным точкам начала и конца нагрузки, минимума и максимума ЧСС, возврата ЧСС при восстановлении к исходному значению; границы изменения основных параметров гемодинамики в процессе тестирования и сопоставление текущих значений параметров гемодинамики с исходными значениями.

Методика. Определение значений выходных параметров V_{sys} , k_d , η , pH , k_{str} по известным значениям антропометрических и гемодинамических показателей L , H , M , A , S , F_{cc} , V_{sys} , P_{max} , Hb , C_v , KIT , k_{str} производится путем решения задачи условной оптимизации методом вариаций в интервале допустимых изменений параметров P_{min} , k_d и η для каждой выделенной пульсограммы. Вводятся следующие оптимизационные ограничения с учетом весовых коэффициентов, отражающих значимость того или иного параметра:

– разница (невязка) измеренного и расчетного (исходя из биомеханической модели артериального кровообращения) значений систолического давления не должна превышать заданной абсолютной погрешности;

– сумма отклонений искомым значений вязкости крови и уровня деформации сосудов от нормальных значений должна быть минимальной.

Так как число гемоглобина не подвержено мгновенным изменениям, оно определялась по данным пульсограммы в момент завершения периода восстановления. На основании корреляционных зависимостей, выявленных в процессе использования базы данных АПК «БИОСПАС» определялись остальные показатели:

– систолический объем сердечного выброса

$$V_{\text{sys}} = (0,0114\Delta P_{\text{rest}} + 0,079)F_{\text{cc}} / F_{\text{rest}},$$

где F_{cc} – текущая ЧСС, F_{rest} – ЧСС конца периода восстановления, ΔP_{rest} – амплитуда осцилляций конца периода восстановления;

– систолическое давление $P_{\text{max}} = -5883,8V_{\text{sys}}^2 + 1731,6V_{\text{sys}} + 39,779$.

Особого пояснения требует определение доли аэробного энергообеспечения k_{str} , обеспечиваемого минутным объемом кровообращения и артеровенозным градиентом содержания связанного гемоглобином кислорода [4,5]. Эта доля определяется текущей физической нагрузкой и частотой пульса. В положении покоя $k_{\text{str}} = 100\%$. Необходимый

организму секундный объем потребления кислорода (мл) определяется выражением $V_{O_2-R} = 250(M/70)(L/L_{rest})$, а поставляемый объем – зависимостью $V_{O_2} = 250(M/70)(F_{cc}/F_{rest})$ соответственно. Здесь L – текущая нагрузка, L_{rest} – нагрузка покоя, F_{cc} – текущая ЧСС, F_{rest} – ЧСС в покое, M – масса тела. После усреднения результатов моделирования для 5-ти последовательных пульсограмм определяются окончательные значения искомым параметров.

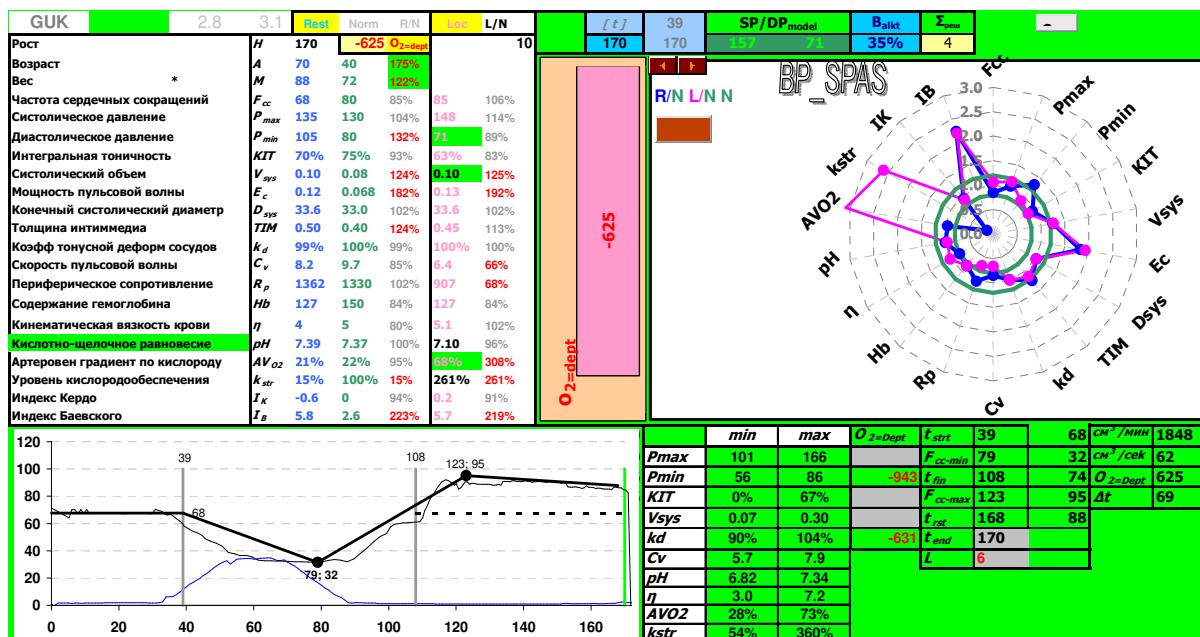


Рис. 1. Результаты анализа динамики тестирования.

Ключевыми временными параметрами классической пульсограммы являются t_s – длительность систолы и t_r – время прихода отраженной волны (РТТ). Вычисление ключевых параметров гемодинамики, используемых при последующем гемодинамическом моделировании, производилось по статистическим зависимостям:

- скорость пульсовой волны $C_v = H / t_r$;
- доля диастолической части кардиоинтервала $KIT = 1 - t_s / K$;
- толщина стенок крупных артерий $IMT = 0,29 + 0,025C_v$.
- содержание гемоглобина

$$Ht = \frac{1,872}{KIT \frac{60}{F_{cc}} \frac{66,03}{(P_{max} - P_{min})^{0,41}} 100 \left(\frac{C_v}{10} \right)^{-0,2}} \cdot \frac{P_{max} \cdot F_{cc}}{100}; Hb = 374 Ht.$$

В привязке к выделенным точкам ЭКГ временные интервалы t_r и t_s вычисляются, как длительности сегментов rt и $p+t$ соответственно. Для давлений в данной методике применены зависимости

$$p_{max} = a - b F_{cc} - c P_{min} \text{ и } P_{min} = d - e F_{cc} - f t_r,$$

где F_{cc} – частота сердечных сокращений, p_{max} – систолическое давление, P_{min} – диастолическое давление. Метод расчета гемодинамических параметров совпадает с методом АПК «БИОСПАС».

По данным анализа показателей одновременной тонометрии и электрокардиографии 6-ти сформированных групп обследуемых получена *таблица 1* искомых коэффициентов, которые подбирались методом перебора при выполнении условия достижения минимума критерия:

$$k_{MxDMn} * \Delta_{MxDMn} + k_{Midl} * \Delta_{Midl} - k_{Correl} * Correl.$$

Табл. 1. Значения коэффициентов в используемых расчетных зависимостях

$P_{max} = a - b F_{cc} - c P_{min}$			$P_{min} = d - e F_{cc} - f$ PTT			Пол	Возраст	Число обследуемых
<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>			
150	-0,75	0,93	196	0,38	0,35	♂	>50	48 + 12
34	-1,50	0,25	-21	-1,30	-0,02	♀		29
103	0,60	-0,89	220	0,83	0,33	♂	>30	21
44	-2,05	1,12	48	-0,60	0,07	♀		26
-38	-1,40	-0,80	-18	-0,16	-0,34	♂	>15	6
70	0,42	-1,00	91	-0,26	0,11	♀		13

Результаты применения алгоритма реального времени к полученным данным мониторинга стандартного теста нагружения для 4-х студентов приведены в *таблице 2*.

Табл. 2. Результаты расчета параметров в реальном масштабе времени

	Студент 1			Студент 2			Студент 3			Студент 4		
	<i>t</i> (s)	F_{cc}	$O_{2=Dept}$	<i>t</i> (s)	F_{cc}	$O_{2=Dept}$	<i>t</i> (s)	F_{cc}	$O_{2=Dept}$	<i>t</i> (s)	F_{cc}	$O_{2=Dept}$
t_{strt}	78	59	0	52	51	0	30	52	0	27	65	0
$F_{cc=min}$	122	36	-563	74	37	-108	42	43	-98	37	46	-10
t_{fin}	123		-570	175		-536	81		-177	169		-24
$F_{cc=max}$	135	86	-547	205	81	-394	130	174	-170	170	195	-21
t_{rst}	209	59		276	51		260	52		392	65	
t_{end}	209	60	-311	305	39	-196	247	65	-32	305	115	-10
<i>L</i> (kJ)	32			20			30			14		
P_{max}	<i>min</i>	<i>max</i>		<i>min</i>	<i>max</i>		<i>min</i>	<i>max</i>		<i>min</i>	<i>max</i>	
	70	189		75	190		99	296		100	301	
P_{min}	73	133		74	133		92	142		92	120	
<i>KIT</i>	17%	96%		10%	97%		5%	77%		11%	77%	
V_{sys}	0,02	0,23		0,03	0,27		0,05	0,24		0,06	0,19	
k_d	90%	103%		90%	104%		90%	101%		90%	98%	
C_v	4,5	7,2		4,6	7,4		4,2	5,6		4,9	5,8	
<i>pH</i>	6,90	7,34		6,93	7,41		6,97	7,57		7,00	7,59	
η	2,0	7,3		2,0	6,6		2,9	88,0		3,9	7,8	
AV_{O_2}	28%	73%		19%	73%		5%	3%		5%	73%	
k_{str}	30%	323%		32%	241%		51%	167%		98%	107%	

Заключение. Предложенная методика контроля процесса тренировки и качества инвентаря на основе биомеханического 1-D моделирования артериальной части сердечно-сосудистой системы является экономичной по затратам и значительно расширяет информационную базу за счет увеличения числа учитываемых параметров гемодинамики. Дополнительно выявляются патологические изменения профиля кардиоинтервала; отображается динамика изменения параметров; даются оценки отклонения

параметров от норм и интегральная оценка функционального состояния спортсмена.

Разработанная информационная технология биомеханической диагностики сердечно-сосудистой системы выявляет признаки функциональных отклонений и кардиопатологий гораздо раньше субъективно ощущаемых признаков. Методика может использоваться при подготовке спортсменов массовых разрядов и периодическом контроле трудоспособности, позволяя быстро и при минимальных затратах охарактеризовать уровень функционального состояния и динамику обусловленных нагрузкой изменений параметров сердечно-сосудистой системы индивидуума.

Библиографический список

1. *Шилько С.В., Кузьминский Ю.Г.* Биомеханический анализ осциллометрии в условиях стандартного нагрузочного теста // Методы комп. диагностики в биологии и медицине: Матер. Всеросс. школы-семинара. 2016. Саратов. С. 10–13.
2. *Шилько С.В., Кузьминский Ю.Г.* Hemodynamics of the Training Process: Biomechanical Model, Diagnostic Techiques and Their Software and Hardware Implementation // Зб. ст. III Міжнар. науково–практ. інтернет–конф. «Акт. пробл. медико-біол. забезп. фіз. культ., спорту та фіз. реабілітації» (пам. О.В. Пешкової). Харків (ХДАФК). 2017. С. 451–457.
3. *Кузьминский Ю.Г., Шилько С.В.* Метод диагностики сердечно-сосудистой системы на основе одномерной модели гемодинамики // Информатика. 2014. № 4. С. 25–34.
4. *Карпман В.Л.* Динамика кровообращения у спортсменов. // М.: Физкультура и спорт. 1982.
5. *Gallagher A.J.* Blood Gas, Oxygen Saturation, pH, and Lactate Values in Elasmobranch Blood Measured with a Commercially Available Portable Clinical Analyzer and Standard Laboratory Instruments / A.J. Gallagher // J. of Aquatic Animal Health. 2010. V. 22. P. 229–234.

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ СДВИГОВЫХ ВОЛН В МЯГКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ УПРУГИХ ХАРАКТЕРИСТИК)

*А.А. Лисин, А.Е. Спивак, И.Ю. Демин,
Е.М. Калинин, М.А. Петрова, Е.В. Останин*
Национальный исследовательский

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
E-mail: lisin.artem.a@gmail.com

Аннотация: В данной работе проведен численный анализ распространения сдвиговой волны в мягких биологических тканях, генерируемой методом фокусировки ультразвукового пучка в точку, показана возможность визуализации численного решения вместе со средой распространения на примере плоскостной среды. Проведено сопоставление результатов численного и физического моделирования через значения скорости сдвиговой волны.

Ключевые слова: численное моделирование, МедЛаб, эластография, SWEI, скорость сдвиговой волны.

Проведение физического моделирования требует значительной подготовки, связанной с подготовкой объекта моделирования, и любая допущенная ошибка серьезно влияет на результат, поэтому для предварительной оценки возможных результатов удобно использовать численный эксперимент, который позволяет предсказать результат физического измерения, оценить результат, и при наличии ошибки заметить ее и внести поправки [1].

Распространение волн в упругих средах удобно моделировать в пакете MATLAB, оптимизированном для работы с матрицами большого размера, а для удобства работы с пространством toolbox k-Wave, созданный для расчета распространения волн в упругих средах.

В данной работе было проведено численное моделирование метода эластографии сдвиговой волной (Shear Wave Elasticity Imaging, SWEI). Данный метод был реализован на системе Verasonics с открытой архитектурой на кафедре акустики в лаборатория биомедицинских технологий, медицинского приборостроения и акустической диагностики «МедЛаб» ННГУ им. Н.И. Лобачевского. Это позволяет проверять результаты, полученные с помощью численного моделирования, на практике.

Реализация численного решения задачи моделирования подразумевает разделение на этапы: сначала задается среда, в которой проводится моделирование (это может быть как линейная среда, так и нелинейное пространство), после этого ставится датчик (в данном случае это модель стандартного линейного датчика для ультразвуковых исследований), и, наконец, симуляция распространения волн в среде [2].

В случае с линейным датчиком излучателем является фазированная антенная решетка, состоящая из 128 элементов. В рамках заданной численной модели это 128 точечных источников. Для получения сдвиговой волны необходимо сфокусировать излучатели в точку. Это достигается с помощью квадратичного фазового набега на каждом излучателе, за ноль считаем центр датчика. Для моделирования сдвиговой волны источник расположен в области пятна фокусировки и состоит из 8 элементов, расположенных в форме ромба. Среда в данной модели принята однородной, с такими характерными параметрами, как плотность $\rho = 1020 \text{ кг/м}^3$ и скорость звука $C = 1540 \text{ м/с}$ [3].

Состояние среды в процессе моделирования сохраняется в виде массива распределения давления на каждом итерационном шаге алгоритма, что, при сохранении этих данных, позволяет визуализировать не только результат в конечный момент времени, но и эволюцию среды.

Для того, чтобы более наглядно визуализировать полученные результаты, использовано программное обеспечение Autodesk Maya – пакет для работы с 3d графикой и анимацией. Его преимуществом перед

аналогами является то, что изначально он разрабатывался для работы с вершинной геометрией, а не плоскостной, что очень удобно при переносе данных для визуализации, получение которых основано на координатной сетке [4].

Для получения трехмерного распространения использовалась цилиндрическая симметрия относительно оси фокусировки ультразвукового пучка, поскольку полученное распространение сдвиговой волны справедливо для любого направления, перпендикулярного к оси фокусировки пучка.

Данные численного моделирования из MatLab экспортируются во внешний текстовый файл, с которым работает внешний скрипт, выделяя границы распространения сдвиговой волны и преобразовывая их в границы геометрических примитивов, с помощью которых 2D распространение визуализируется как 3D. В качестве промежуточного языка между MatLab и Autodesk Maya использовался Python.

Графический редактор позволяет визуализировать как численное решение распределения давления в среде, так саму моделируемую среду, что позволяет сделать качественную оценку полученных результатов (рис.1). Для наглядности в пространство добавлено графическое решение из k-Wave, что позволило визуализировать ультразвуковой пучок и волновой фронт на фоне процесса распределения давления в среде.

Данный программный пакет позволяет работать с анимацией, что позволяет показать не только моментное положение волнового фронта, но и его эволюцию во времени. Для этого необходимо на каждой итерации алгоритма выгружать данные из MatLab, строить в графическом редакторе текущее состояние среды, после чего продолжить выполнение алгоритма, повторяя процесс визуализации на каждом шаге.

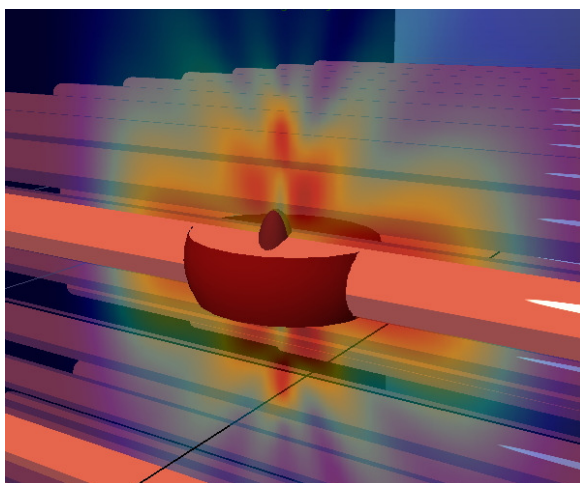


Рис.1 Визуализация распространения фронта сдвиговой волны средствами Autodesk Maya

Расчет скорости производится на основании положения пика давления, характеризующего расположение волнового фронта, в нескольких моментах времени, далее скорость вычисляется как $V = S/t$, где

S-расстояние между пиками, $S = \frac{S_2}{2} - \frac{S_1}{2}$, t – время, за которое пик пришел из точки 1 в точку 2 (рис.2), $t = t_2 - t_1$.

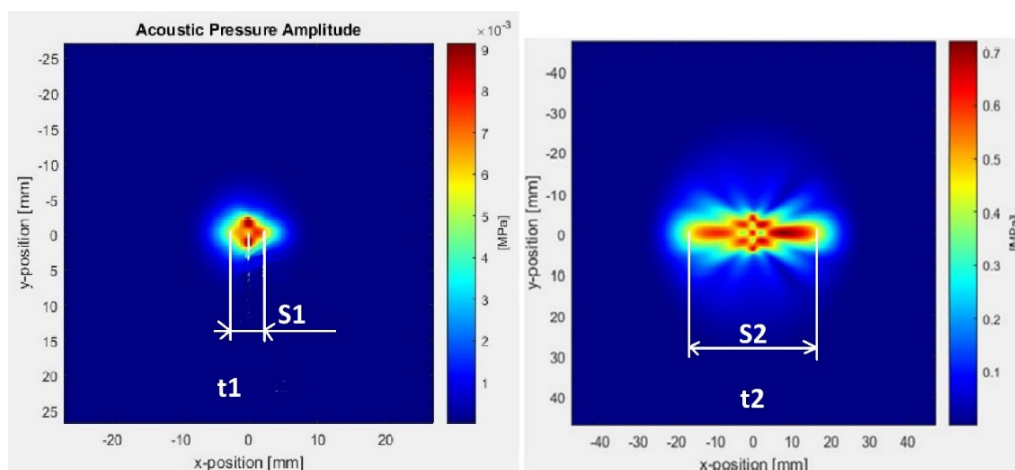


Рис.2.Определение скорости по положению волнового фронта

Для сравнения численного и физического моделирования использовались результаты background фантома. Физическое моделирование было реализовано на системе Verasonics с открытой архитектурой на кафедре акустики в лаборатория биомедицинских технологий, медицинского приборостроения и акустической диагностики «МедЛаб» ННГУ им. Н.И. Лобачевского. Измерения проводились на фантоме CIRS model 049A. Для численного моделирования использовался описанный выше алгоритм, в качестве входных данных использовались следующие свойства среды: $C = 1540$ м/с, $\rho = 1010$ кг/м³(рис.3). Параметры источника: $f = 5$ МГц, 128 излучателей, аналогичных линейному медицинскому датчику L7-4.

Измеряя скорость распространения сдвиговой волны C в заданной области ткани, модуль Юнга E , который характеризует упругие свойства среды и прямо пропорционален квадрату скорости сдвиговой волны:

$$E = 3\rho C_{sh}^2 \quad (1)$$

В ходе данной работы было проведено численное моделирование фокусировки ультразвукового пучка медицинского датчика L7-4, возникновения радиационной силы и генерации сдвиговой волны с использованием алгоритмов программного пакета k-Wave.

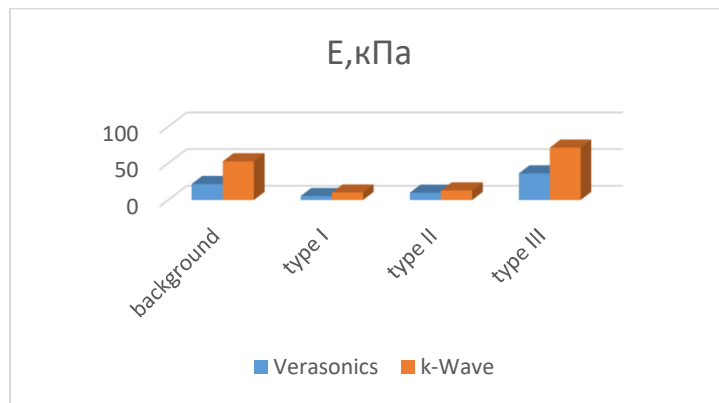


Рис.3. Модуль Юнга в исследуемой среде, посчитанный численным методом и измеренный на акустической системе Verasonics

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, проект 18-42-520056.

Библиографический список

1. *Muller P., Barnkob R., Jensen J., Bruus H.* A numerical study of microparticle acoustophoresis driven by acoustic radiation forces and streaming-induced drag forces // *Lab on a Chip*. Issue 22. 2012
2. *Dirkse B.* Finite Element Method Applied to the One-dimensional Westervelt Equation // *Delft University of Technology. Bachelor Applied Physics & Applied Mathematics*. 2014. P. 21.
3. *Vyas U., Christensen D.* Ultrasound Beam Simulations in Inhomogeneous Tissue Geometries Using the Hybrid Angular Spectrum Method // *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*. 2012. №. 59. P. 1093-1100.
4. *Лусин А.А., Спивак А.Е., Демин И.Ю.* Применение пакета autodesk maya для визуализации численного моделирования сдвиговых волн в мягких биологических тканях в среде k-wave // *Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2018: Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. / Саратов: Изд-во Саратовский источник. 2018. С. 75-78.*

РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РАДИОЯРКОСТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ МОДЕЛЬНЫХ ДАННЫХ

П.Г.П. Анвар, В.И. Борисов

Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург
E-mail : putrigesan@gmail.com, v.i.borisov@urfu.ru

Аннотация: В статье представлена информационная система, разработанная для анализа и моделирования биомедицинских сигналов радиояркости температуры головного мозга, полученных с использованием СВЧ-радиометра. Моделирование проводится при помощи численного расчета *уравнения* теплопроводности Пеннесса и результатов оценки сигналов полученных на выходе СВЧ-радиометра. Процесс создания информационной системы описан с помощью унифицированного языка моделирования.

Ключевые слова: информационный система, моделирование, *уравнение* теплопроводности, диаграмма вариантов использования, UML.

Введение

Известно, что обменные процессы в тканях головного мозга сопровождаются колебаниями термодинамической температуры и изменениями циркуляции жидкости [1]. Эти же параметры определяют характеристики микроволнового излучения мозга. Отметим, что яркостная температура мозга $T_{br}(t)$ в общем случае зависит от двух параметров: коэффициента $\chi(t)$ поглощения среды и ее термодинамической температуры $T(t)$

$$T_{br}(t) = \frac{k}{2\pi\lambda^2} \chi(t)T(t) \quad (1)$$

где k -постоянная Больцмана, λ - длина волны излучения. Есть еще одна теория для яркостной температуры. Полученная мощность шумового сигнала на выходе антенны радиометра может быть использована для определения яркостной температуры, которая связана с термодинамической температуры [2]. Распределение температуры в биологических тканях, учитывая влияние кровотока и метаболического тепла, рассчитывается численно в виде следующего соотношения (уравнения теплопроводности Пеннеса):

$$-C \frac{\partial T(t)}{\partial t} - \Delta(\chi \Delta T) = \rho_b c_b \omega_A(t)(T_A - T(t)) - \rho_b c_b \omega_0(t) \Delta T + Q_{met}(t) \quad (2)$$

где χ – коэффициент теплопроводности, ω_A – скорость артериального кровотока, T_A – температура артериальной крови, ω_0 – коэффициент локальной перфузии, Q_{met} – метаболическое производство тепла, ρ_b – плотность и C_b – удельная теплоемкость крови.

Моделирование в общем случае понимается как процесс представления реального объекта или процесса в виде набора математических уравнений, графиков или диаграмм, которые должны быть легко поняты. Цель настоящей работы: разработка информационной системы для моделирования радиояркостной температуры головного мозга с помощью СВЧ-радиометра. Объектом исследования являются тепловые процессы головного мозга исследуемый с помощью информационной системы для численного моделирования этих процессов.

Материалы и методы

Унифицированный язык моделирования - это стандартизированный язык моделирования, состоящий из интегрированного набора диаграмм, предназначенных для оказания помощи разработчикам систем и программного обеспечения в идентификации, визуализации, построении и документировании артефактов программных систем [3]. Модель прецедентов описывает функциональные требования системы в терминах прецедентов. Это модель предполагаемой функциональности системы (варианты использования) и ее окружения (факторы). Варианты использования позволяют связать то, что нам нужно от системы, с тем, как система удовлетворяет эти потребности. Мы используем тип файла .json: чтение и генерация данных JSON (JavaScript Object Notation) с помощью языка программирования Python 3.7.4 [4].

Результаты и выводы

Результаты диаграммы вариантов использования для описания процесса между исследователем и сценарием разработанной нами системы представлены на рис. 1

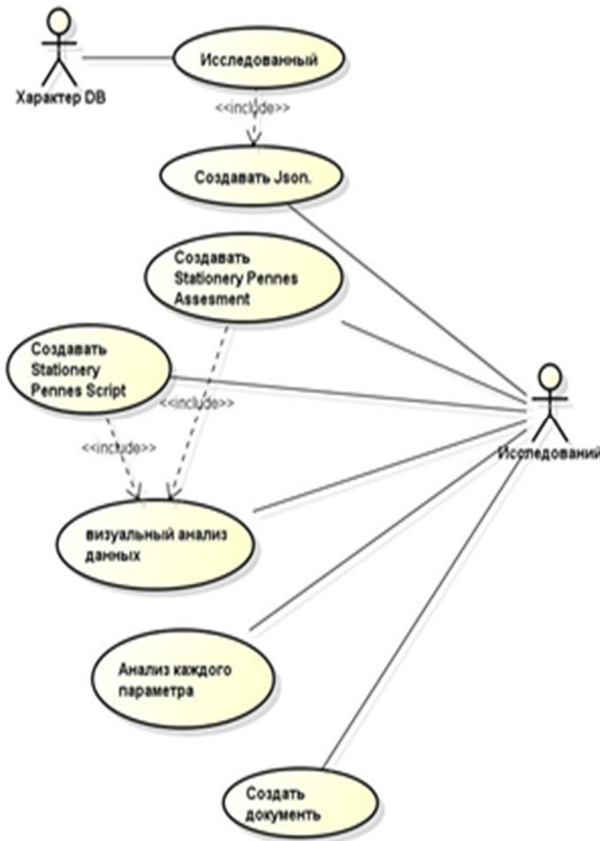


Рис. 1 Диаграмма вариантов использования

После того, как мы получим результаты моделирования, мы можем визуализировать их с помощью программного обеспечения Paraview (как показано на Рис 2).

Из приведенных результатов можно сделать вывод, что моделирование на первом этапе может быть выполнено с помощью UML. Такой подход упрощает разработку информационной системы. На втором этапе при визуализации результатов оценки информационной системы, может использовать программу Paraview.

Создание результатов с помощью параметров UML. Исследователи используют параметры и вводят их в уравнение Пеннес с помощью *Python stationary*.

Шаги исследователя:

1. Создать .json
2. Создать stationery Pennes script
3. Создать Pennes assessment script
4. Визуальный анализ данных используется среда Paraview
5. Анализ каждого параметра
6. Создать отчет

Элементы систем:

1. Редактор сценариев отображения
2. Визуальные результаты
3. Дают результаты

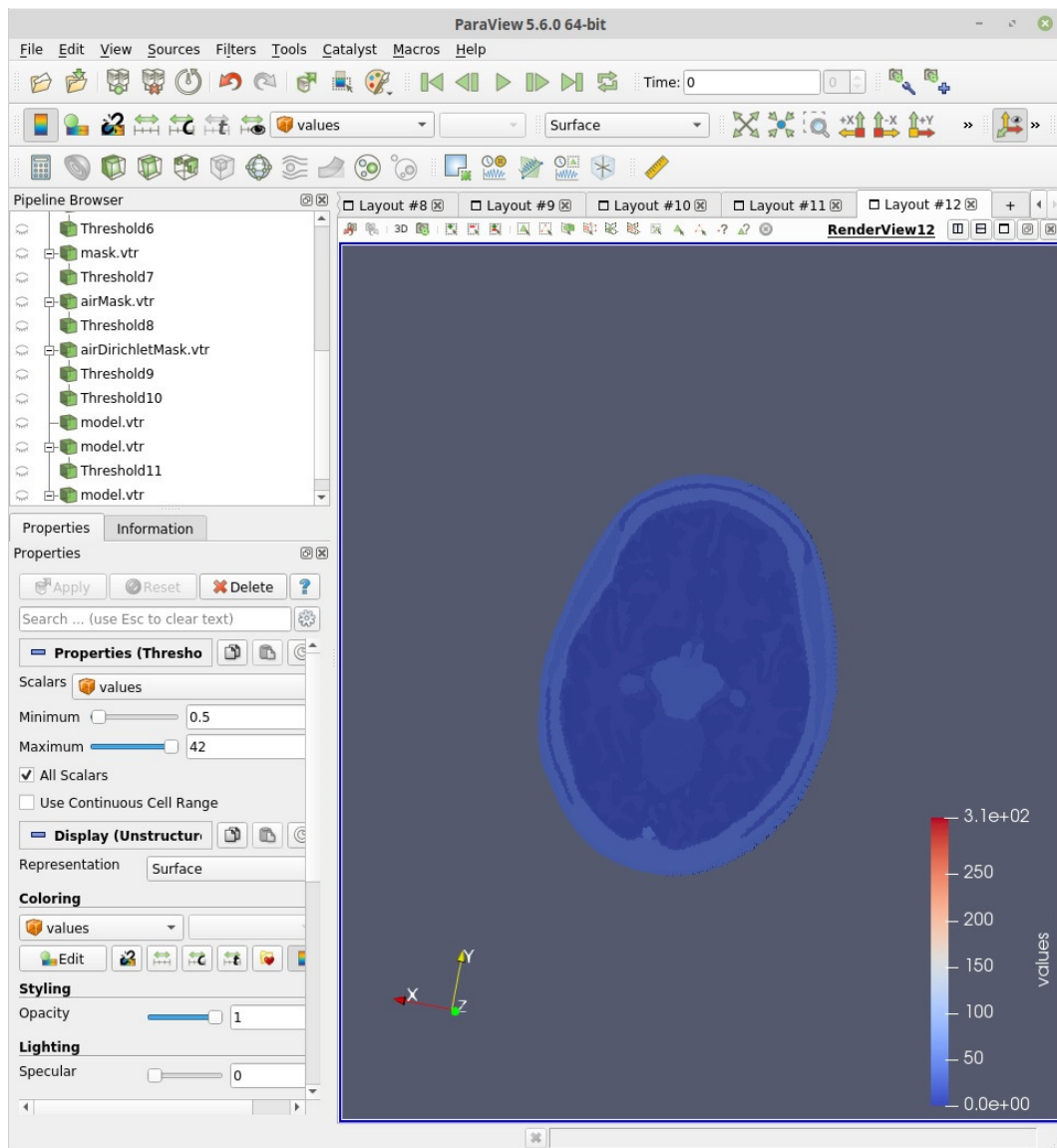


Рис. 2. Пример результатов моделирования (Paraview).

Библиографический список

1. *Kiyatkin E.A.* Brain temperature: from physiology and pharmacology to neuropathology. Handbook of Clinical Neurology. // Thermoregulation: From Basic Neuroscience to Clinical Neurology, Part II / A.A. Romanovsky, Editor / 2018. V. 157 (3rd series).
2. Non-Invasive Measurement of Brain Temperature with Microwave Radiometry: Demonstration in a Head Phantom and Clinical Case // The Neuroradiology Journal. 2014. №27. P. 3-12.
3. <https://www.visual-paradigm.com/guide/uml-unified-modeling-language/what-is-uml/> Использование роль информационных систем в моделировании. Обращение к ресурсу 26.09.2019.
4. https://www.w3schools.com/whatis/whatis_json.asp Обращение к ресурсу 26.09.2019.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ^{131}I ПРИ ВНУТРЕННЕМ ОБЛУЧЕНИИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

*М.А. Басова, Э.Н. Денисова, И.М. Меджидов,
А.С. Снегирёв, Г.И. Козьмин, Ю.А. Кураченко*
Всероссийский научно-исследовательский институт
радиологии и агроэкологии, г. Обнинск
E-mail : maribasova97@mail.ru

Аннотация: Исследование направлено на определение значений поглощённой дозы ^{131}I в щитовидной железе (ЩЖ) крупного рогатого скота (КРС) при внутреннем облучении, которая приводит к дисфункции железы и её последующему разрушению. При решении поставленной задачи использованы прецизионные вычислительные технологии для моделирования предметной области и транспорта излучений, а также рассмотрена камерная модель метаболизма радионуклидов в организме животных.

Ключевые слова: радиоактивный йод, щитовидная железа, поглощенная доза, перенос излучений, камерная модель

Исследование поступления ^{131}I в организм животных включает: а) анализ экспериментальных данных; б) применение камерной модели для изучения особенностей метаболизма радионуклидов у животных [1]. Расчет характеристик поля излучения ^{131}I проводился при помощи прецизионной модели транспорта излучений - кода MCNP5 [2]. Характеристики ЩЖ, такие как: строение, размеры, плотность ткани и масса взяты из [3-5].

В эксперименте [6] участвовали 3 клинически здоровые коровы в возрасте 4-5 лет, массой 380-520 кг и удоем 6.5-9.5 л в сутки. Каждая корова получила перорально 185 МБк активности ^{131}I , смешанной с травой. В эксперименте [7] телятам 3-месячного возраста массой ~ 60 кг ежедневно в течение 6 сут с 2 л молока вводили ^{131}I : в первые сутки 185 МБк, активность последующих порций уменьшалась в соответствии с периодом полураспада радионуклида. На 11 сутки наблюдений у телят было отмечено резкое снижение мощности дозы γ -излучения в области ЩЖ, обусловленное радиационным разрушением паренхиматозной ткани и инъекцией ^{131}I в кровеносное русло.

Модели сечения ЩЖ представлены на рисунке 1. Они покрывают трахею и состоят из цилиндрических слоев, моделирующих форму ЩЖ для коров и телят.

Для каждого из пяти сегментов, представленных на рисунке 1, последовательно был проведён расчёт суммарной дозы с β - и γ -источником. Перенос β -излучения ^{131}I в ЩЖ, сопровождаемый вторичным излучением, рассчитан с учётом всех процессов, включая генерацию и перенос тормозного излучения. Перенос собственного γ -излучения ^{131}I рассчитан с учётом генерации и переноса рентгеновского и флуоресцентного излучения. Диссипация энергии учитывалась до 1 кЭв, интегральная дисперсия дозы <0.1 %.

Дозы от двух типов источников, с учётом массы/объёма сегментов, суммировались с целью вычисления полной мощности дозы, которая должна быть умножена на текущую активность йода в ЩЖ. Мощности дозы для двух типов излучения нормированы на 1 Бк.

№	Размеры ЩЖ			
	Внешний радиус, см		Высота, см	
	Коровы	Телята	Коровы	Телята
1	3.15	2.15	1.50	1.50
2	3.40	2.30	2.00	2.00
3	3.55	2.40	2.20	2.20
4	3.20	2.15	1.50	1.50
5	2.70	1.65	1.00	0.50

R=2.4 см (коровы); R=1.4 см (телята)

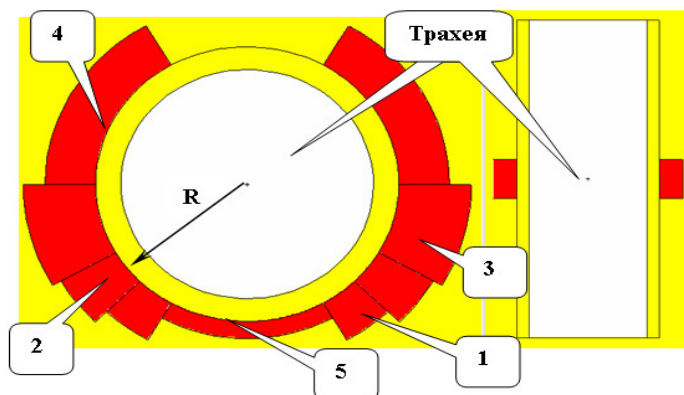


Рис. 1. Радиальное (слева) и осевое сечение расчётной модели ЩЖ (не в масштабе; получено визуализацией входного файла кода MCNP5)

В ходе расчётов получена зависимость суммарной мощности дозы от времени. При помощи интеграла зависимости по временному интервалу рассчитана накопленная к конкретному моменту времени доза. Рассчитано, что вклад γ -излучения ^{131}I от собственного γ -источника (со всеми вторичными излучениями) в общую поглощённую дозу составляет $\sim 20\%$. «Коэффициент конверсии» активности ^{131}I : $\sim 4.05 \cdot 10^{-12}$ Гр/с на 1 Бк для телят и $\sim 2.34 \cdot 10^{-12}$ Гр/с на 1 Бк для коров. Доза, накопленная в ЩЖ телят за определенный период времени, приводящая к разрушению паренхиматозной ткани, составила ~ 330 Гр, рисунок 2.

В некоторых литературных источниках можно найти данные о том, что «выжигание» ЩЖ, т.е. разрушение структуры остатков удалённой железы радиойодом при терапии рака, происходит при подведении ~ 300 Гр [8]. Такую же величину 300 Гр находим и в зарубежных источниках [9,10].

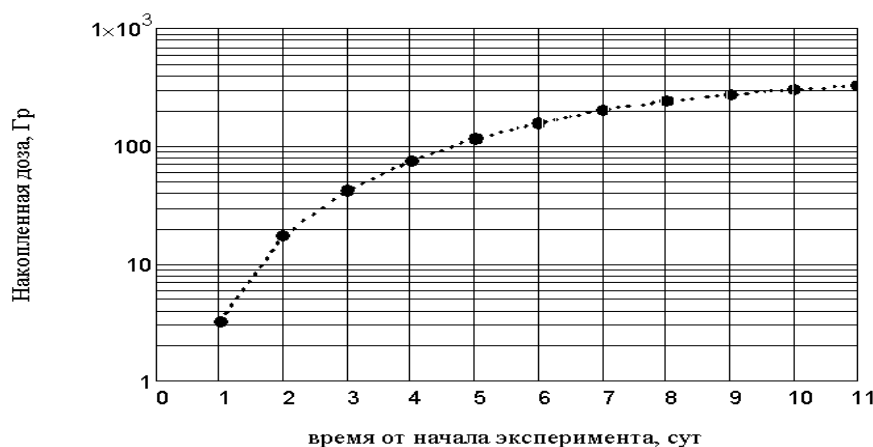


Рис. 2. Накопление дозы в ЩЖ телят, рассчитанное для эксперимента [7]; через 11 дней накопленная доза ~ 330 Гр

Представленный анализ формирования поглощённой дозы в организме телят позволяет оценить нижнюю границу дозы, вызывающей очень быстрое катастрофическое разрушение паренхиматозной ткани ЩЖ и локализованного в ней источника излучения ^{131}I . Прижизненная дозиметрия телят в области ЩЖ убедительно показывает этот процесс: в течение суток после 11–12 дней наблюдений мощность дозы резко уменьшается более чем в 5 раз. К этому времени в ЩЖ по нашим расчётам накоплена доза около 300 Гр.

Библиографический список

1. *France J., Kebreab E.* Mathematical Modelling in Animal Nutrition. Centre for Nutrition Modelling University of Guelph. // Wallingford: Biddles Ltd, King's Lynn. 2008. 588 p.
2. Authors: X-5 Monte Carlo Team. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Volume I: Overview and Theory // LA-UR-03-1987. 2003. 484 p.
3. *Suuroja T., Järveots T., Lepp E.* Age-related morphological changes of thyroid gland in calves // Veterinarija ir zootechnika. 2003. V.23 №45. P. 55–59.
4. *Peksa Z., Trávníček J., Dušová H. et al.* Morphological and histometric parameters of the thyroid gland in slaughter cattle // J Agrobiolgy 2011. V. 1 №28. P. 79–84.
5. ICRP Publication 89. 2002 Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. Published by Elsevier Science Ltd. Ann. ICRP 32. 2003. 277 p.
6. *Сироткин А.Н., Панченко И.Я., Тюменев Л.Н., Пантелеев Л.И., Николаева Е.М., Гришин А.И., Корнеев Н.А.* Сравнительное поведение ^{131}I у коров при различных источниках поступления его в организм / В сб. Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. // М: Медицина. 1972. С. 72-77.
7. *Спирин Е.В., Лазарев Н.М., Саранульцев И.А.* Формирование дозы облучения щитовидной железы телят при поступлении ^{131}I с кормом // Докл. РАСХН. 2004. №4. С. 54-55.
8. *Morris J.A.* Exposure of animals and their products to radiation. Surveillance, monitoring and control of national and international trade. // Rev.sci. tech.Off.int.Epiz. 1988 V. 7 №1. P. 11–23.
9. *Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. и др.* Радиойодтерапия рака щитовидной железы // Практическая онкология Т. 8. № 1. 2007.
10. Treating Thyroid Cancer using I-131 Maximum Tolerable Dose Method. <http://www.hpschapters.org/northcarolina/fall2007/I-131%20Dosimetry%20NCCHPS.pdf>

МОДЕЛИРОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ В УСЛОВИЯХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

М.В. Чирков

Пермский государственный национальный исследовательский университет
E-mail: chirkov@psu.ru

Аннотация: Цель работы заключается в численном решении задачи управления иммунным ответом при вирусном гепатите В в условиях неопределенности. Задача управления представлена нелинейной системой обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Условия неопределенности означают, что

значения параметров неизвестны, а их оценка уточняется по мере накопления экспериментальных данных. Получена оценка параметров, а также построена программа лечения, основанная на реализации иммунотерапии, которая заключается во введении донорских антител или готовых иммуноглобулинов.

Ключевые слова: математическая модель иммунного ответа, инфекционное заболевание, управление.

Большой класс математических моделей инфекционных заболеваний представлен системами нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, которые содержат много параметров [1 – 3], характеризующих иммунный статус организма и свойства антигенов. Оценка параметров позволяет прогнозировать течение и исход заболевания для конкретного пациента, а также строить управления, то есть программы лечения. Особый интерес представляют задачи управления в условиях неопределенности, когда значения параметров неизвестны, а их оценка уточняется в процессе накопления лабораторных данных.

В качестве механизма управления иммунной системой выбрана иммунотерапии, которая заключается во введении донорских антител. С учетом управления базовая модель инфекционного заболевания может быть представлена следующим образом [4]:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= a_1 v - a_2 f v, \\ \frac{ds}{dt} &= a_3 \xi(m) f(t - \tau) v(t - \tau) - a_5 (s - 1), \\ \frac{df}{dt} &= a_4 (s - f) - a_8 f v + u, \\ \frac{dm}{dt} &= a_6 v - a_7 m, \end{aligned} \tag{1}$$

где v , s , f – соответственно относительные концентрации антигенов, плазматических клеток и антител, m – доля разрушенных антигенами клеток, функция $\xi(m)$, учитывающая нарушение иммунной реакции вследствие значительного поражения органа, определяется по формуле

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < m^*, \\ \frac{m-1}{m^*-1}, & m^* \leq m \leq 1. \end{cases} \tag{2}$$

Начальные условия характеризуют заражение здорового организма и имеют вид

$$\begin{aligned} v(0) &= v_0, \quad s(0) = 1, \quad f(0) = 1, \quad m(0) = 0, \\ v(t) &= 0, \quad f(t) = 0, \quad t \in [-\tau, 0). \end{aligned} \tag{3}$$

Для решения задачи (1) – (3) воспользуемся подходом, при котором с помощью управления функционированием иммунной системы необходимо вывести динамику антигенов на желаемое состояние [5]. Будем рассматривать процесс иммунного ответа на отрезке $[0, T]$. Предположим, что лекарственные препараты вводятся с постоянной скоростью в течение

равных промежутков времени, поэтому на отрезке $[0, T]$ зададим равномерную сетку

$$\Omega = \left\{ t_i : t_i = i\Delta t, i = \overline{1, N}, \Delta t = \frac{T}{N} \right\}. \quad (4)$$

В узлах сетки (4) зафиксируем оптимальные значения концентрации антигенов:

$$v_i^*, \quad i = \overline{1, N}. \quad (5)$$

Множество значений (5) назовем опорным решением. Будем считать, что выполнение условия

$$v(t_i) = v_i^*, \quad i = \overline{1, N}, \quad (6)$$

соответствует достижению желаемого иммунного ответа.

Управляющая функция, характеризующая скорость введения донорских антител, выбирается из множества кусочно-постоянных функций

$$U = \{u(t) : u(t) = u_{i-1} \in [0, b], t \in [t_{i-1}, t_i), i = \overline{1, N}, u(T) = u_{N-1}\}. \quad (7)$$

Таким образом, необходимо получить решение задачи (1) – (3), удовлетворяющее условию (6) при ограничениях (7).

Поставленная задача решалась с помощью алгоритма, предложенного в работе [6]. Идея алгоритма заключается в том, что решение задачи сводится к последовательному интегрированию уравнений модели на равных отрезках времени, при этом на каждом отрезке вычисляется необходимая величина управления. Для получения оценки параметров проводилось D статистических испытаний, а наборы значений параметров задавались случайным образом из узлов сетки

$$\Theta = \left\{ \alpha : a_{ij} = a_i^- + jh_i, j = \overline{0, l_i}, h_i = \frac{a_i^+ - a_i^-}{l_i}, i = \overline{1, L} \right\}, \quad (8)$$

где L – количество параметров.

Клинические данные по вирусному гепатиту B взяты из работы [7]. У пациентов еженедельно измерялся уровень концентрации вирусов. Интегрирование задачи (1) – (3) проводилось на отрезке времени $T = 35$ сут. при $\tau = 0,5$; $v_0 = 10^{-6}$; $b = 5$.

На рис. 1 отмечены данные по динамике вирусов гепатита B , а также траектория, соответствующая полученной оценке параметров.

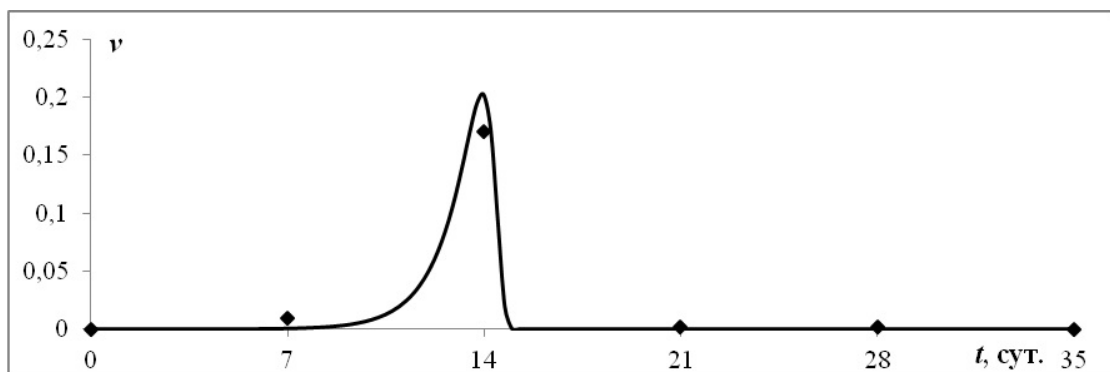


Рис. 1. Динамика антигенов и клинические данные

Результаты оценки параметров при $D = 10^4$ представлены в табл. 1, где также приведены границы диапазона изменения значений параметров и шаг сетки (8).

Таблица 1. Результаты идентификации параметров

a_i	a_i^-	a_i^+	h_i	Оценка параметров
a_1	0,1	1,1	0,1	0,9
a_2	$0,1 \cdot 10^{-4}$	$4,1 \cdot 10^{-4}$	$0,4 \cdot 10^{-4}$	$3,7 \cdot 10^{-4}$
a_3	550	10550	500	5050
a_4	0,025	0,075	0,005	0,070
a_5	0,25	0,75	0,1	0,75
a_6	0,5	4,5	0,4	1,3
a_7	0,05	0,55	0,05	0,40
a_8	0,0005	0,3005	0,06	0,0305

Управление иммунным ответом при вирусном гепатите B показано на рис. 2. Опорное решение модели вычислялось при $\tau = 0$ и $a_3 = 20050$. Программа лечения заключается в непрерывном введении донорских антител в течение двух недель.

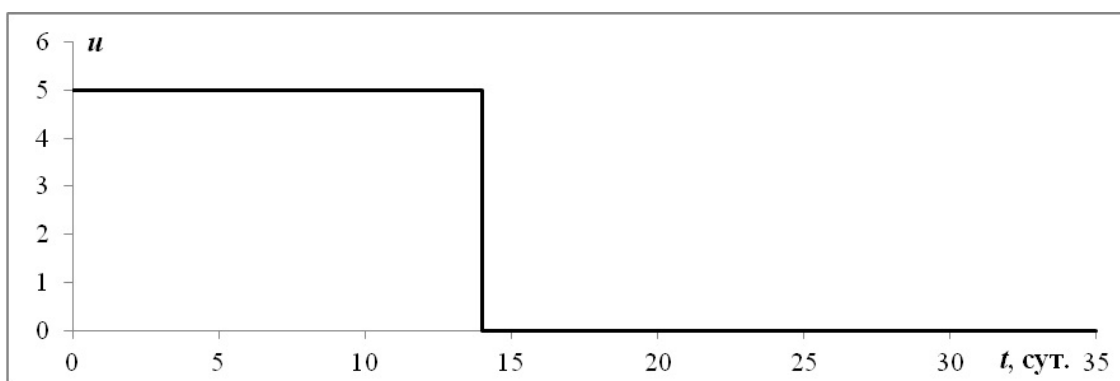


Рис. 2. Вид управляющей функции

Таким образом, предложенный подход позволяет на основе клинико-лабораторных данных построить программу лечения, а также получить оценку параметров модели.

Библиографический список

1. *Белых Л.Н.* Анализ математических моделей в иммунологии // М.: Наука. 1988. 192 с.
2. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты // М.: Наука. 1991. 304 с.
3. *Marchuk G.I.* Mathematical modeling of immune response in infectious diseases // Dordrecht: Springer Science & Business Media. 2013. 350 p.
4. *Болодурина И.П., Луговскова Ю.П.* Оптимальное управление иммунологическими реакциями организма человека // Проблемы управления. 2009. №5. С.44–52.
5. *Русаков С.В., Чирков М.В.* Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа // Проблемы управления. 2012. №6. С. 45–50.

6. *Русаков С.В., Чирков М.В.* Идентификация параметров и управление в математических моделях иммунного ответа // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18. № 2. С. 259 – 269.

7. *Fong T., Di Bisceglie A.M., Biswar R., et. al.* High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity // Journal of medical virology. 1994. V. 43. P. 155 – 158.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕЖМЕМОКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСВИЯ ЭЛЕМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПРОЦЕССЕ ОДНОМОЛЕКУЛЯРНОГО ДНК-СЕКВЕНИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРАЗЫ $\rho\text{H}i29$

А.А.Захаров, И.Л. Пластун

Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

E-mail: wolfserk@mail.ru

Аннотация: В настоящей работе были исследованы параметры межмолекулярного взаимодействия элементов, участвующих в процессе одномолекулярного ДНК-секвенирования на основе полимеразы $\rho\text{H}i29$. При помощи методов молекулярного моделирования и анализа рассчитанных ИК/КР спектров структур образующихся молекулярных комплексов было обнаружено, что водородные связи, образующиеся между малеимидом и нуклеотидом, относятся к связям средней силы.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, ДНК-секвенирование, межмолекулярное взаимодействие, полимеразы, нуклеотид, малеимид.

Целью данной работы является исследование межмолекулярного взаимодействия элементов, участвующих в одномолекулярном ДНК-секвенировании: нуклеотидов, вещества-мишени – алкана в соединении с малеамидом и буферного раствора, состоящего из мультикомпонентной смеси следующих соединений: трис(гидроксиметил)аминометана, хлороводород, хлорид магния, сульфат аммония. Изучение межмолекулярного взаимодействия реализуется на основе расчета структуры и ИК/КР-спектров образующихся молекулярных комплексов, исследования параметров водородных связей и анализа распределения заряда на молекулах-участниках секвенирования.

Секвенирование — это общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК. В данной работе исследуется межмолекулярное взаимодействие в ходе одномолекулярного секвенирования в реальном времени [1], заключающегося в определении последовательности ДНК за счет наблюдения за работой единичной молекулы ДНК-полимеразы в реальном времени.

Для данного метода актуальной является корректная настройка приборов, производящих секвенирование, и подбор необходимой концентрации буферного раствора. Поскольку в процессе секвенирования участвует только одна молекула ДНК, то рассмотрение межмолекулярного

взаимодействия [2] является весьма актуальной задачей для данного типа секвенирования.

В процессе секвенирования нуклеотиды ДНК осаждаются на специальное вещество, основой которого является углеродная структура, называемая алканом [3], обогащенная малеимидом, который из-за своей высокой реакционной способности и будет взаимодействовать с нуклеотидами.

Молекулярное моделирование производилось при помощи программного комплекса Gaussian 09 DFTB+, в основе которого лежит метод теории функционала плотности (DFT) [4].

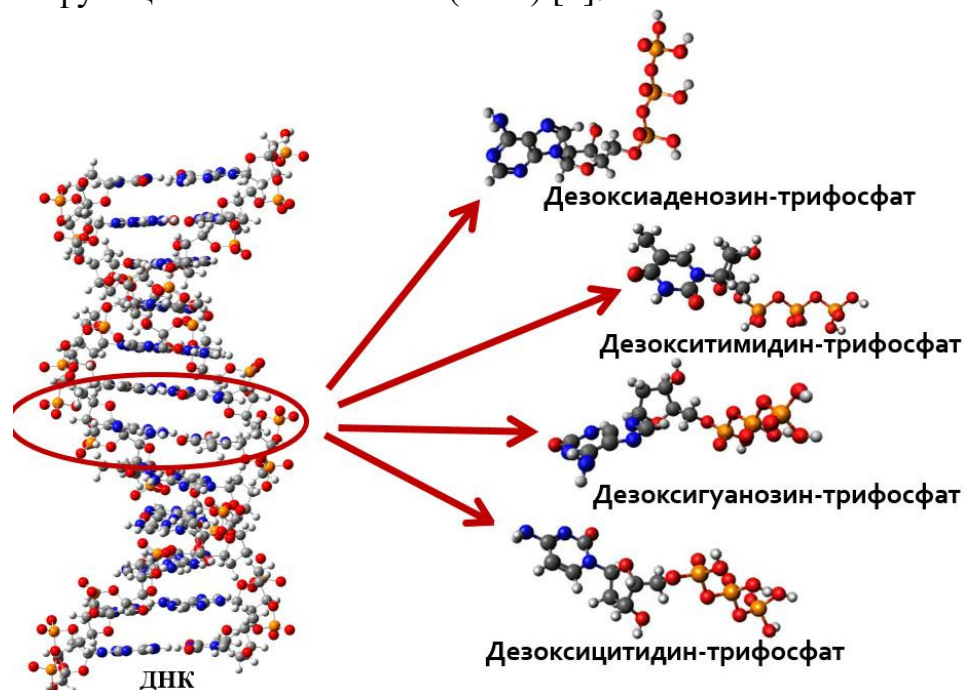


Рис. 1. Структура молекулы ДНК и её нуклеотидов

В ходе вычислений были рассчитаны структура молекулы ДНК и структуры четырех нуклеотидов (рисунок 1), входящих в её состав. Также были рассчитаны структура и ИК спектр основного реакционного вещества, на который «салятся» нуклеотиды – малеимида, частоты колебаний водородных связей составляют: 1,2 – 1830см^{-1} (рисунок 2).

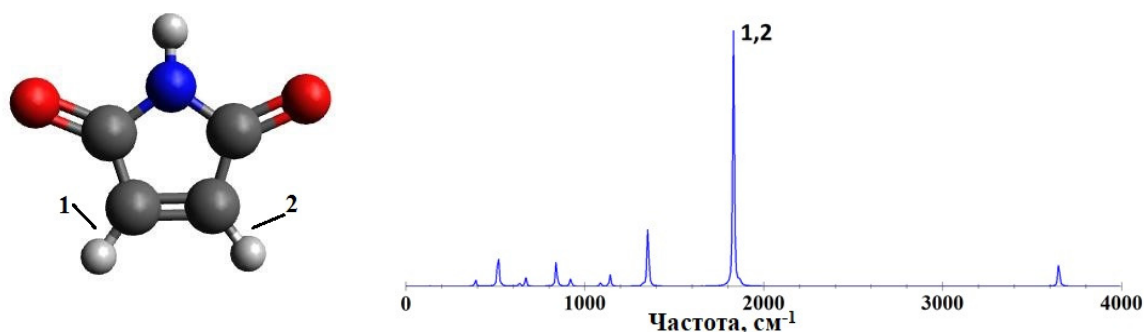
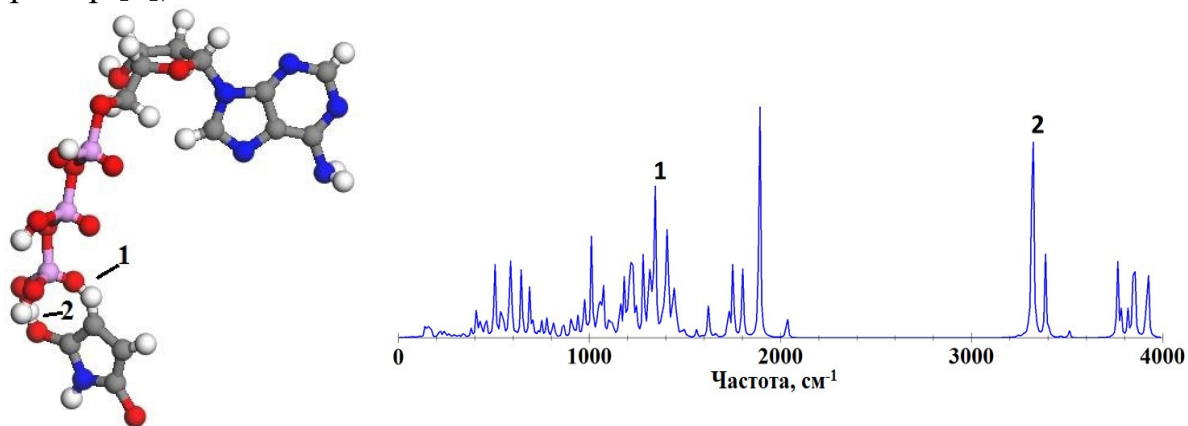


Рис. 2. Структура и ИК спектр малеимида, цифрами 1 и 2 отмечены водородные связи и соответствующие им частоты в ИК спектре

Исследование межмолекулярного взаимодействия нуклеотида и молекулы малеимида выполнялось на примере нуклеотида дезоксиаденозин-трифосфат. В результате анализа ИК спектра образующегося молекулярного комплекса, было обнаружено, что частоты колебаний водородных связей составляют: 1 – 1325см^{-1} , 2 - 3325см^{-1} (рисунок 3).

При образовании водородных связей наблюдался частотный сдвиг $\Delta\nu_1 = 505\text{см}^{-1}$ (связь 1), $\Delta\nu_2 = 352\text{см}^{-1}$ (связь 2). По данному параметру обе связи относятся к связям средней силы, а связь 2 - ближе к сильному взаимодействию (классификация водородных связей по силе – см., на пример [5]).

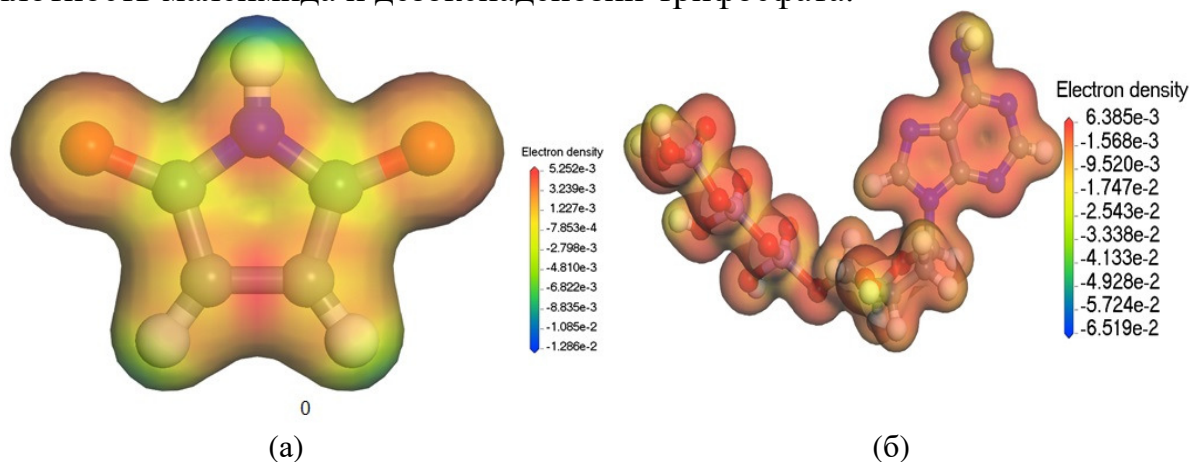


(a)

(б)

Рис. 3. Структура (а) и ИК (б) спектр молекулярного комплекса дезоксиаденозин-трифосфат – малеимид, где цифрами 1 и 2 отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты в ИК спектре

Для экспериментаторов очень важно распределение электронного заряда на данном участке секвенирования, поэтому мы рассчитали это распределение. На рисунке 4 представлена относительная электронная плотность малеимида и дезоксиаденозин-трифосфата.



(a)

(б)

Рис. 4. Относительная электронная плотность (а) малеимида (б) дезоксиаденозин-трифосфата

При моделировании взаимодействия данных молекул выяснилось, что относительное распределение заряда происходит равномерно (рисунок 5), а максимальный показатель распределения заряда в молекулярном комплексе снизился лишь на 0,005, относительно нуклеотида (так как его максимальный заряд был больше, чем у малеимида)

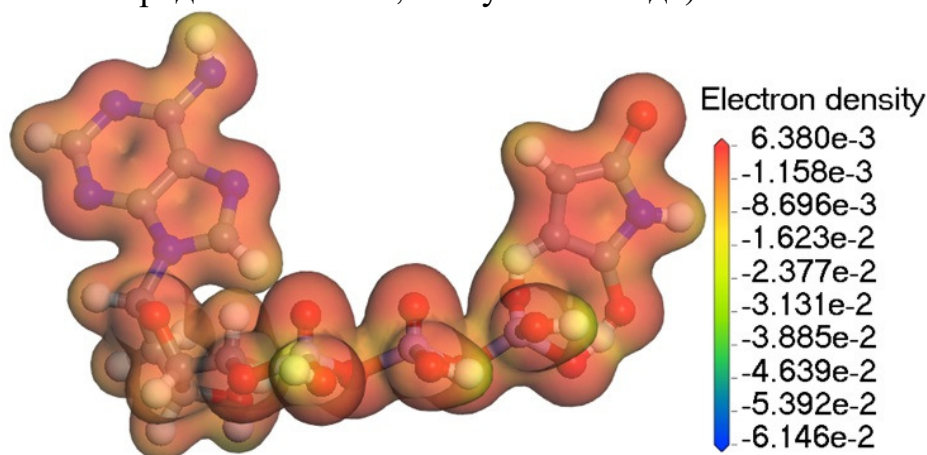


Рис. 5. Относительная электронная плотность молекулярного комплекса малеимид-дезоксиаденозин-трифосфат

В результате молекулярного моделирования было обнаружено, что водородные связи, образующиеся между малеимидом и нуклеотидом, относятся к связям средней силы, а относительное распределение заряда, показывает, что нуклеотиды, осаждающиеся на малеимид во время секвенирования, будут активно с ним взаимодействовать и образовывать устойчивые водородные связи. Таким образом, можно сделать вывод, что практически каждый нуклеотид, отщепляющийся в момент полимеризации, будет взаимодействовать с малеимидом сенсора ДНК-секвенатора. Это свидетельствует о том, что сенсор одномолекулярного секвенатора на основе алканов и малеимида обладает достаточно высокой степенью определения нуклеотидов.

Библиографический список

1. Ахунов Э.Д., Вахитов В.А., Чемерис А.В.. Секвенирование ДНК. // М.: Наука, 1999. — 427 с.
2. Стилл Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия. В двух томах. // М.: Академкнига, 2007, Том 1. 480 с. Том 2. 416 с.
3. Гонсалвес К., Хальберштадт К., Лоренсин К., Наур Л. Наноструктуры в биомедицине. // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 502 с.
4. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Успехи физических наук. 2002. Т.172, №3. С. 336–348
5. Бабков Л.М., Пучковская Г.А., Макаренко С.П., Гаврилко Т.А. ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями. // Киев, Наукова думка, 1989, 160 с.

НАНОТЕРМОМЕТРИЯ АЛЬБУМИНА ПРИ ЕГО ФОТОТЕРМОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АПКОНВЕРСИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$

С.О. Усталков,¹ А.Х.М. Мохаммед,¹ И.Ю. Янина,^{1,2} В.И. Кочубей,^{1,2} А.А. Скапцов¹

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

² Национальный исследовательский Томский государственный университет
E-mail: ustalkovsergey@gmail.com

Аннотация: Несмотря на множество разработок в области плазмонно-резонансной фототермотерапии (ПФТТ), вопросы о методах контроля тепловых процессов, протекающих в биологической ткани, остаются открытыми. В работе рассматриваются метод измерения температуры и метод измерения объема денатурированной ткани в процессе ПФТТ с помощью нескольких спектральных линий люминесценции апконверсионных наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$.

Ключевые слова: фототермотерапия, биологическая ткань, нанотермометрия, люминесценция, апконверсионные наночастицы.

Более десяти лет ведутся исследования в области применения плазмонно-резонансной фототермотерапии (ПФТТ) биологических тканей [1]. Несмотря на множество разработок в области ПФТТ, вопросы о методах контроля тепловых процессов, протекающих в биоткани, остаются открытыми. Одним из способов измерения температурных полей внутри биоткани является метод, основанный на измерении температуры по спектрам люминесценции. Среди различных термочувствительных люминесцентных маркеров для биомедицинских применений особое внимание уделяется апконверсионным наночастицам благодаря их выгодным особенностям, таким как возбуждение люминесценции в окне прозрачности биоткани.

Целью данной работы является исследование метода измерения температуры и разработка метода измерения объема денатурированной ткани в процессе ПФТТ с помощью нескольких спектральных линий люминесценции апконверсионных наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$.

В качестве образцов биоткани использовался яичный альбумин. Толщина слоя образца, помещенного в чашку Петри, составляла 3 мм. В качестве поглотителя использовался фантом биоткани, приготовленный по протоколу [2], размещенный на дне чашки Петри. На поверхности фантома размещались апконверсионные наночастицы $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$. Образец облучался лазерным излучением с длиной волны 980 нм и плотностью мощностью в интервале от 4,3 до 5,4 Вт/см². В процессе облучения фиксировались поверхностная температура образца и спектры люминесценции апконверсионных наночастиц. В работе исследовались полосы с максимумами на длинах волн 531, 546 и 660 нм.

Температурные калибровочные линии (рисунок 1) были аппроксимированы следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} T_1 &= A_1 + B_1 \times I_{531}/I_{546}, \\ T_2 &= A_2 + B_2 \times I_{546}/I_{660}, \end{aligned} \quad (1)$$

где I_{531} , I_{531} и I_{660} – интенсивности максимумов полос люминесценции для соответствующих длин волн, A_1 , A_2 , B_1 и B_2 – коэффициенты подгонки.

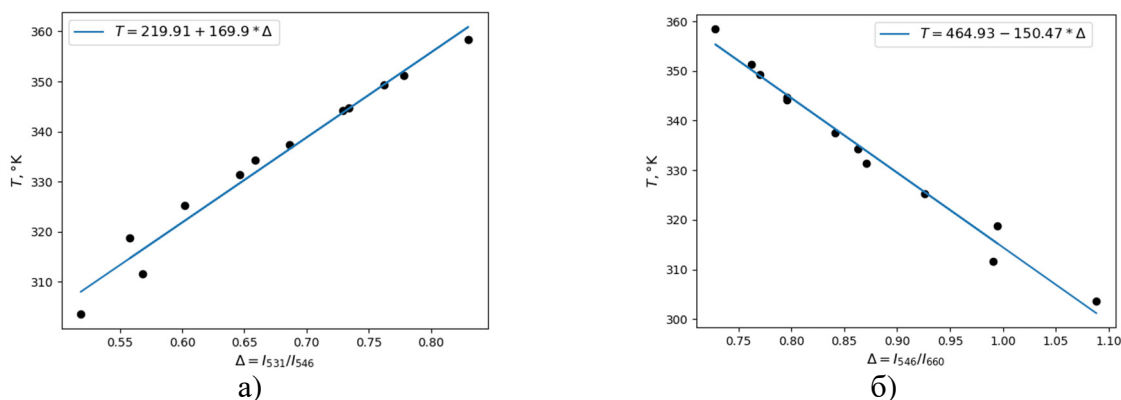


Рис. 1. Температурные калибровочные линии для наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ по отношению интенсивностей полос: а) 531 и 546 нм, б) 546 и 660 нм.

По полученным калибровочным линиям при проведении ПФТТ рассчитывалась внутренняя температура (рисунок 2).

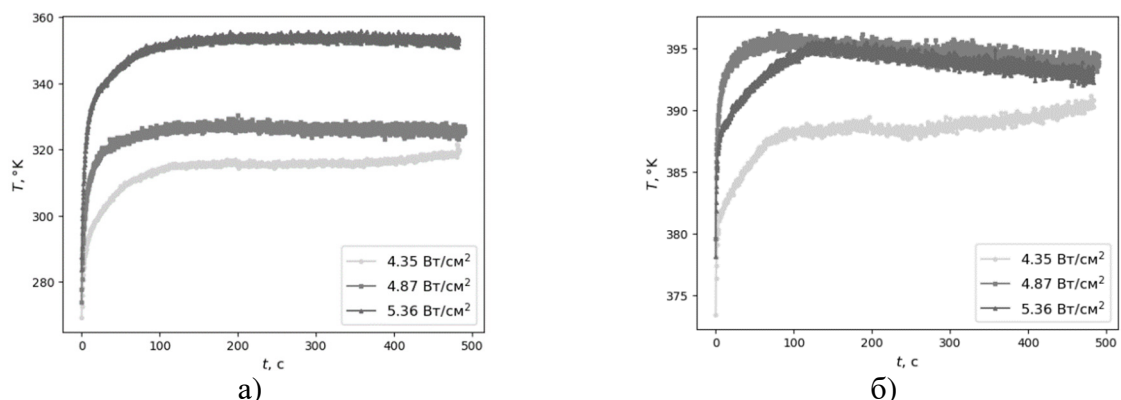


Рис. 2. Измерение температуры при ПФТТ яичного альбумина при различных плотностях мощности по спектральным линиям: а) 531 и 546 нм, б) 546 и 660 нм.

Как видно из рисунка 2, после достижения определенного момента времени, температура, рассчитанная по отношениям интенсивностей люминесценции на 546 и 660 нм, начинает искажаться вследствие изменения оптических параметров при денатурации яичного альбумина. Коэффициент искажения оценивался по следующим формулам. Из формулы (1):

$$\frac{I_{531}}{I_{546}}(T_2) = \frac{T_2 - A_1}{B_1} = \frac{A_2 + B_2 \times I_{546}/I_{660} - A_1}{B_1} = \alpha \times \frac{I_{531}}{I_{546}}, \quad (2)$$

где α – коэффициент, отвечающий за искажение. Используя формулу (2) и закон Бугера-Ламберта-Бера, получим:

$$\alpha = \frac{A_2 + B_2 \times I_{546} / I_{660} - A_1}{B_1 \times I_{531} / I_{546}} = \frac{A_2 + B_2 \times \exp[(k_{660} - k_{546}) \times d] - A_1}{B_1 \times \exp[(k_{546} - k_{531}) \times d]}, \quad (3)$$

где k_{531} , k_{546} и k_{660} – коэффициенты поглощения для соответствующих длин волн, d – толщина денатурированной ткани.

Посчитанные коэффициенты α (рисунок 3) для различных плотностей мощности аппроксимировались по формуле:

$$\alpha = C - \frac{A_2 - A_1}{B_1} \times \exp(-\Delta k_1 \times d - \Delta_1) + \frac{B_2}{B_1} \times \exp(-\Delta k_2 \times d - \Delta_2), \quad (4)$$

где C , Δk_1 , Δk_2 , Δ_1 и Δ_2 – коэффициенты подгонки.

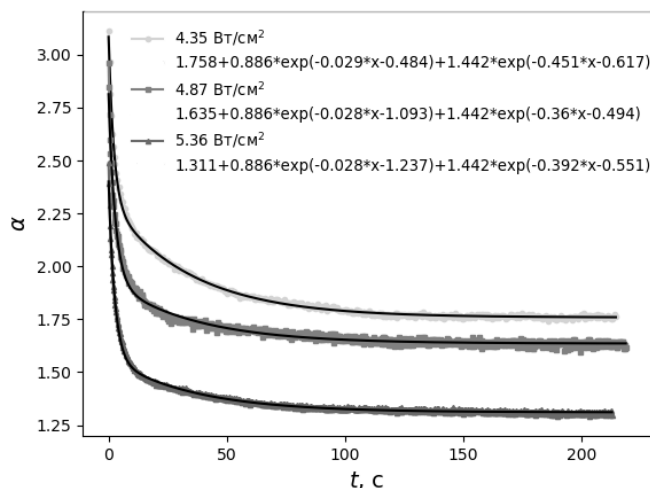


Рис. 3. Изменение коэффициента α с течением времени для различных плотностей мощности и его аппроксимация.

По вычисленным коэффициентам подгонки рассчитан объем денатурированной ткани (рисунок 4).

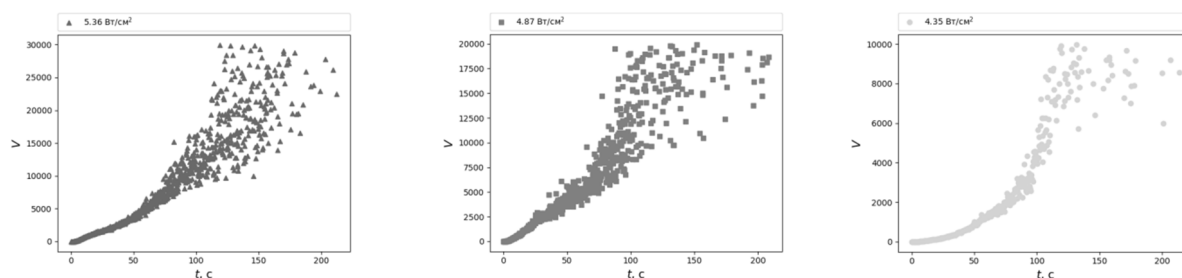


Рис. 4. Изменение объема денатурированной ткани для различных плотностей мощности.

По результатам исследования показано, что денатурация биоткани вносит искажение в измерение температуры люминесцентным методом. Показан метод оценки коэффициента искажения. Кроме того, в работе предложен оптический метод измерения количества денатурированной ткани по трем спектральным линиям люминесценции апконверсионных наночастиц.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00202.

Библиографический список

1. *Maksimova I.L., Akchurin G.G., Khlebtsov B.N., Terentyuk G.S., Akchurin G.G., Ermolaev I.A., Skaptsov A.A., Soboleva E.P., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V.* Near-infrared laser photothermal therapy of cancer by using gold nanoparticles: Computer simulations and experiment // *Medical Laser Application*. 2007. V.22. P.199–206
2. *Мохаммед А.Х.М., Усталков С.О., Сагайдачная Е.А., Кочубей В.И., Скапцов А.А.* Создание и свойства фантомов биологической ткани, содержащих наночастицы. // *Инженерный вестник Дона*. 2019. №2.

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫМИ РЕАКЦИОННЫМИ ГРУППАМИ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ

И.В. Галушка, Д.В. Терин, О.Ю. Кондратьева, Е.В. Кондратьева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
E-mail: igor.galushka.90@mail.ru

Аннотация. Объектом исследования являются наночастицы кремния с размером ядра ~ 1.6 нм, состоящие из ~250 атомов, 120 атомов находятся на поверхности. Смоделированы и оптимизированы квазиньютоновским методом кремниевые наноструктуры модифицированные поверхностно-активными реакционными группами NH_2^+ и COOH^- . Методом теории функционала плотности – ATK-DFT Device, с учетом приближения локальной плотности LDA и функции PZ рассчитана плотность электронных состояний модифицированных и немодифицированной кремниевых наночастиц.

Ключевые слова: наночастица, кремний, модификация, реакционные группы, NH_2^+ , COOH^- , вычислительный эксперимент, квантово-химическое моделирование, ATK-DFT, плотность электронных состояний

Развитие методов получения наноматериалов позволяет управлять их свойствами и синтезировать наночастицы для широкого спектра биотехнологий и медицинского применения [1]. Поэтому важен поиск и апробация методов оценки взаимного влияния наночастиц и биологически-активных сред. Известно, что для наночастиц присущи следующие свойства: крайне высокая удельная поверхность, существенная доля образующих их атомов и молекул (и как следствие, реакционных групп) экспонируется на их поверхности, очень высока кривизна поверхности, огромная избыточная свободная поверхностная энергия, крайне высокие напряженности электростатического поля у поверхности [2]. За счет большой удельной поверхности интенсифицируются абсорбционные свойства наночастиц и способность их вступать в химические реакции, что продуцирует возникновение активных форм кислорода, повреждение белков, липидов и т.д., а также становится непредсказуемой растворимость. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, могут ли наночастицы метаболизироваться микроорганизмами и подвергаются ли процессам детоксикации. Токсичность наночастиц не может быть оценена по сравнению с аналогами в малодисперсной форме или в виде сплошных

фаз, так как зависит не только от химического состава, но и размера, поверхностного заряда и т.д. Наночастицы кремния относят к условно биобезопасным и потенциально перспективным в биотехнологии [3]. Возможен синтез кремниевых наночастиц, способных защитить свое внутреннее содержимое от внешних воздействий внутри организма и служить в качестве оптических меток при диагностике, терапии онкологических заболеваний и использования для целенаправленного транспорта лекарственных форм [4]. В ряде работ «положительно заряженные» кремниевые наночастицы считаются реакционно-токсичными, а «отрицательно заряженные» практически биобезопасны [5]. Уменьшение размеров наночастиц приводит к резкому ограничению набора возможных энергетических состояний электронов и экситонов в частице, в результате чего ярко проявляются специфические электронно-оптические и магнитные свойства частиц.

Одним из возможных способов прогнозирования и оценки свойств наночастиц служит вычислительный эксперимент на основе квантово-химического моделирования. В данной работе объектом исследования являются наночастицы кремния с размером ядра ~ 1.6 нм, состоящие из ~ 250 атомов, причем 120 из них находятся на поверхности.

Нами (АТК12.8[6,7]) смоделированы и оптимизированы квазиньютоновским методом кремниевые наноструктуры модифицированные поверхностно-активными реакционными группами NH_2^+ и COOH^- (рис. 1).

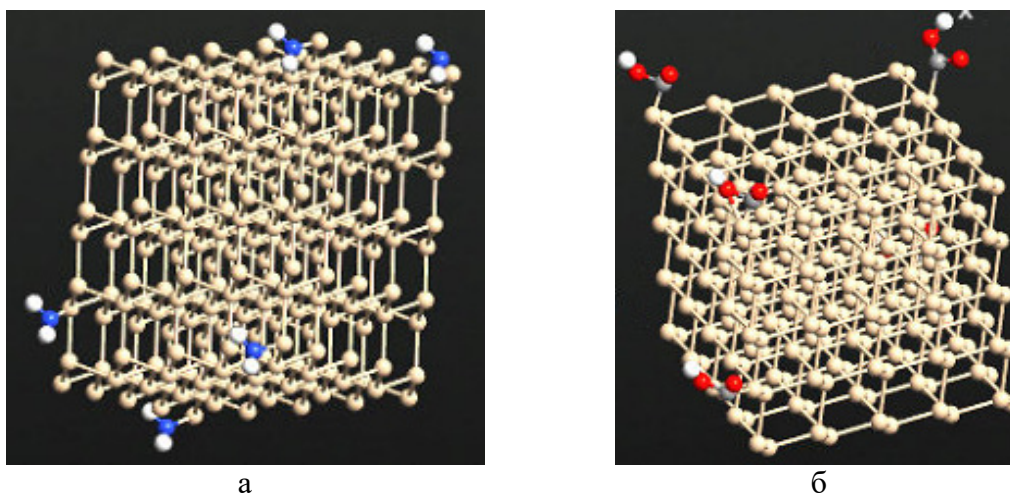


Рис. 1. Кремниевая наночастица, модифицированная: а) COOH^- и б) NH_2^+

Методом теории функционала плотности – АТК-DFT Device с учетом приближения локальной плотности LDA и функции Perdew-Zunger (PZ) при расчетной сетке k-point $1 \times 1 \times 100$ в диапазоне энергий от 3 до 11 эВ с разбиением 101 и температуре 300 К рассчитывалась плотность электронных состояний для модифицированных и немодифицированных кремниевых наночастиц (рис.2)

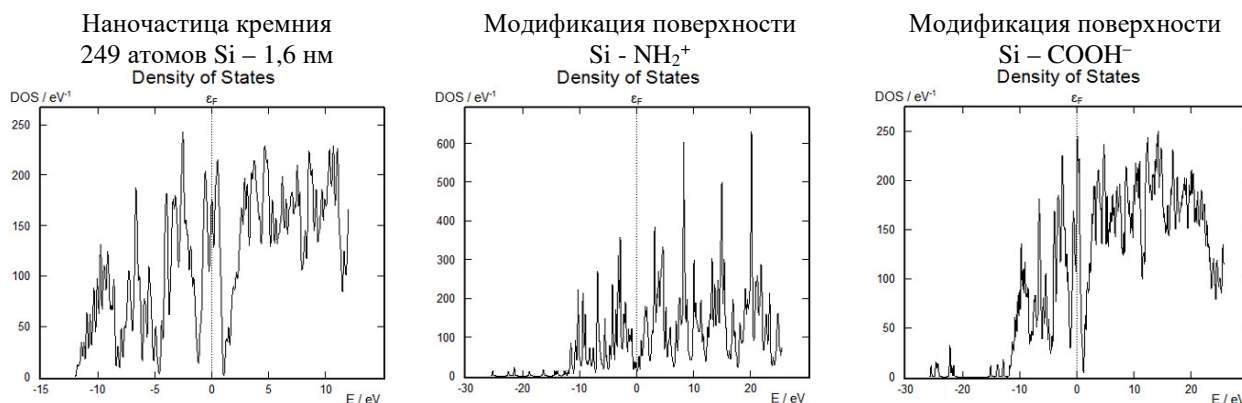


Рис. 2. Плотность электронных состояний кремниевых наночастиц

Результаты, полученные с помощью подобной методики, позволяют с применением дополнительных расчетов получить требуемый объем характеристик в области электронно-оптических и магнитных свойства частиц. Следующим этапом станет исследование и поиск корреляций между данными квантово-химического моделирования с данными терапевтических результатов взаимодействия модифицированных наночастиц кремния в биологической среде.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-07-00752а и проекта У.М.Н.И.К.-18 (б) договора № 13959ГУ/2019.

Библиографический список

1. Betty Y. S., Kim M.D., James T., Rutka M.D., Chan W.C.W. Nanomedicine. // The new England journal of medicine. 2010. V. 363. № 25. P. 2434-2443.
2. Ищенко А.А., Фетисов Г.В., Асланов Л.А. Нанокремний: свойства, получение, применение, методы исследования и контроля. // Физматлит. 2011. 648 с.
3. Каливградиян Э.С., Чиркова Н.В., Рыжова И.П., Примачева Н.В. Результаты исследования биосовместимости стоматологических материалов, модифицированных наночастицами кремния и серебра. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012. Т.17. №4-1. С. 269-275.
4. Fabrega J., Luoma S.N., Tyler C.R., Galloway T.S., Lead J.R. Silver nanoparticles: behavior and effects in the aquatic environment. // Environ. Int. 2011. V. 37. P. 517-531.
5. Шубенков А.Н. Эффекты модифицированных наночастиц кремния на культивируемые иммунокомпетентные и мезенхимальные стромальные клетки человека // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Москва. 2015, 120 с.
6. Bhattacharya A, et al. Why Dom34 stimulates growth of cells with defects of 40S ribosomal subunit biosynthesis. Mol Cell Biol, 2010. V. 30. №23. P. 5562-71
7. Stokbro K., Taylor J., Brandbyge M., Mozos J.-L., Ordejón P. Theoretical study of the nonlinear conductance of di-thiol benzene coupled to Au (111) surfaces via thiol and thiolate bonds // Computational materials science, 2003. V.27. №1-2. P.151-160.
8. Liu W., Ruiz V.G., Zhang G-X., Santra B., Ren X., Scheffler M., Tkatchenko A. Structure and energetics of benzene adsorbed on transition-metal surfaces: density-functional theory with van der Waals interactions including collective substrate response // New Journal of Physics, 2013. V.15. №5. P. 53046(1)-53046(27).

РЕКОНСТРУКЦИЯ СВЯЗЕЙ В НЕЙРООСЦИЛЛЯТОРАХ ПО ИХ ВРЕМЕННЫМ РЯДАМ МЕТОДОМ ЧАСТНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ КОГЕРЕНТНОСТИ

Д.И. Астахова¹, М.В. Сысоева^{2,3}, И.В. Сысоев^{1,3}

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

²Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

³Саратовский филиал института
радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

E-mail: astakhovadi@mail.ru

Аннотация Данное исследование направлено на изучение метода частной направленной когерентности (PDC). Цель настоящего исследования - определить, может ли PDC правильно определять направленное взаимодействие между нелинейными системами при нелинейных связях между этими системами и в случае, когда измеренные сигналы порождены объектами высокой размерности (ансамблями). Также определить зависимость результатов оценки связанности методом частной направленной когерентности от параметров: длины реализации, частоты дискретизации, размерности модели и от архитектуры связей в системах.

Ключевые слова: частная направленная когерентность, связанность, нелинейность, нелинейные системы, нелинейная параметрическая связь.

Введение Взаимодействие между нейронными системами активно изучается в настоящее время. Основным источником информации об их динамике являются электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и магнитоэнцефалограммы (МЭГ). Для исследования связанности применялись самые различные меры, как линейные, так и нелинейные. Значительное внимание уделялось сопоставлению линейных и нелинейных мер, а также исследованию синхронизации в мозге. Накоплен значительный фактический материал по детектированию связанности между структурами мозга во многих специфических случаях, например, для изучения математических способностей, при абсансной эпилепсии, височной эпилепсии средней доли, при паркинсонизме.

В работе применяется новый частотно разрешённый подход – метод частной направленной когерентности (PDC), который был введен в 1999 году группой Луиса Баккала [1] специально для работы с нейробиологическими сигналами [2]. Было объявлено, что PDC показывает прямое влияние одного временного ряда на другой, не показывая косвенных связей.

Тестовые системы

Чтобы воспроизвести основные возможные ситуации (однонаправленную связь, двунаправленную связь, отсутствие взаимодействия, опосредованное воздействие), для каждого типа систем было сделано по 4 осциллятора. Схематически эти зависимости могут быть представлены, как показано на рис. 1

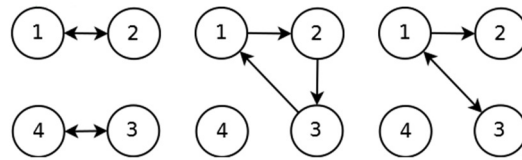


Рис.1. Архитектуры связей

• Так как мера является линейной логично, что мы начнем тестировать ее на примере линейной системы с линейной связью – линейный осциллятор.

$$\ddot{x}_i(t) + 2\gamma_i \dot{x}_i(t) + \omega_{0,i}^2 x_i(t) = k_{i,j} x_j(t), \quad (5)$$

• Усложним задачу и введем линейную систему с нелинейной связью. Например, систему из 4-х связанных осцилляторов ФитцХью—Нагумо (FHN).

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= x_i(\alpha_i - x_i)(x_i - 1) - y_i + I_{a,i} + \sum_{j \neq i} k_{i,j} x_j, \\ \dot{y}_i &= \beta_i x_i - \gamma_i y_i, \end{aligned} \quad (6)$$

• Усложним систему и введем нелинейный осциллятор с нелинейной связью. Данную систему можно назвать осциллятором с жёстким возбуждением и потенциалом Тоды (далее сокращённо «ж/в – Тоды»)

$$\ddot{x}_i - (r_i + kx_j^2 - x_i^4)\dot{x}_i + \omega_i^2(1 - e^{-x_i}) = \xi_i(t), \quad (7)$$

Результаты

У нас есть 4 изменяющихся показателя: частота дискретизации, длина реализации, количество временных сдвигов и архитектура связей. Так же есть 3 системы, для которых рассчитывалась PDC: линейный осциллятор, FHN, «ж/в – Тоды».

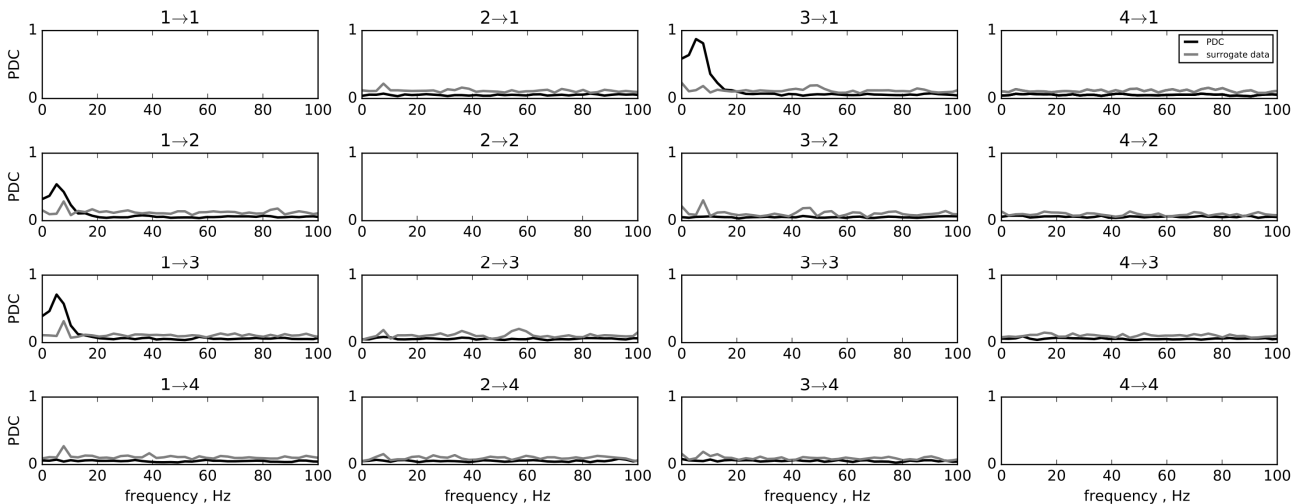


Рис.2. PDC для линейного осциллятора, с архитектурой связей 1→2, 1↔3. Частота дискретизации 512 Гц, временной ряд длиной 50 с, количество анализируемых предыдущих значений –100.

Для линейного осциллятора и осциллятора ФитцХью-Нагумо мера при всех наборах параметров правильно выявляет заложенную архитектуру связей: правильно определяется одно- и двунаправленное

воздействие, не определяются опосредованные связи, PDC для изолированного узла ведёт себя адекватно.

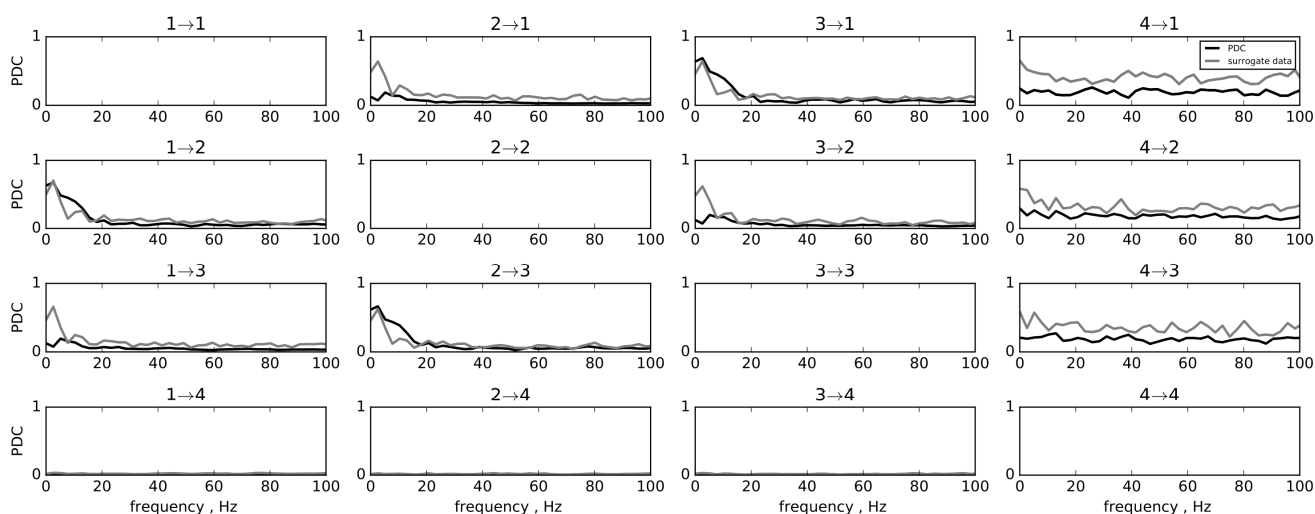


Рис.3. PDC для осциллятора «ж/в – Тоды», с архитектурой связей 1→2,2→3,3→1. Частота дискретизации 512 Гц, временной ряд длиной 50 с, количество анализируемых предыдущих значений –100.

Для «ж/в – Тоды» есть специфическая особенность: очень высокий уровень PDC для изолированного узла, хотя суррогатный уровень тоже высокий, поэтому влияние со стороны изолированного осциллятора всё же оказывается незначимым. Это происходит из-за того, что мы используем оригинальный метод подсчёта PDC, который чувствителен к отношению дисперсий рассматриваемый сигналов. Этот эффект подробно рассмотрен в работе [3].

Основные выводы

- Зависимость от структуры связей.

Лучше всего метод работает при взаимодействии в парах. Хуже всего - в кольце. Изолированные узлы показывают высокое (хотя часто незначимое по суррогатам) влияние на другие узлы, низкое на них и умеренное между ними (из-за чувствительности метода к дисперсии сигнала).

- Зависимость от частоты дискретизации.

При низкой частоте выявляются случайные значимые связи на произвольных частотах (как правило, равномерно распределены в частотном диапазоне). При высокой частоте метод начинает показывать опосредованные связи как непосредственные.

- Зависимость от длины реализации.

Истинные значения PDC не меняются с ростом длины ряда, а ложные и суррогатные падают (ведёт себя как классическая ненаправленная когерентность).

Метод имеет свои достоинства и недостатки. Однако, он неплохо показал себя в работе с тестовыми системами, поэтому его можно применять к реальным данным.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 17-02-00307.

Библиографический список

1. *Sameshima K., Baccala L.A.* Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions // *Journal of Neuroscience Methods*. 1999. Vol.94. P.93-103.
2. *Takahashi D.Y., Baccala L.A., Sameshima K.* Connectivity Inference between Neural Structures via Partial Directed Coherence // *Journal of Applied Statistics*. 2007. V.34. №10. P. 1255-1269.
3. *Сысоева М.В., Медведева Т.М.* Оптимизация параметров метода причинности по Грейнджеру для исследования лимбической эпилепсии // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. 2018. V.26. №5. P. 39–62.

О ДВУХ ПОДХОДАХ ПРИ ПЕРСониФИЦИРОВАННОМ БИОМЕХАНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ИМПЛАНТАЦИИ НА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

И.Н. Дашевский

Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН, г. Москва

E-mail: dash@ipmnet.ru

Аннотация: Описана технология построения индивидуальной биомеханической модели челюсти по компьютерной томограмме (КТ) для типовой схемы имплантации. Дана оценка НДС компонентов модели при характерных условиях нагружения. Проведено сравнение двух подходов к определению физико-механических свойств костных тканей: 1) кусочно-однородное разделение костной ткани челюсти на две области: компактную и губчатую; 2) поточечное определение неоднородных полей физико-механических свойств тканей по рентгеновской плотности на основе эмпирических уравнений.

Ключевые слова: челюсть, дентальные имплантаты, биомеханика, моделирование, персонификация, компьютерная томограмма (КТ), МКЭ, физико-механические характеристики

Все большее значение при планировании дентальной имплантации приобретает математическое моделирование и индивидуализированный количественный анализ напряженно-деформированного состояния (НДС) челюсти, выполняемый для конкретного пациента. Такая возможность обеспечивается совместным применением результатов современных диагностических исследований челюсти, методов математического моделирования и соответствующих программных комплексов. Основные этапы соответствующей расчетной технологии следующие: обработка снимков томографии (сегментация изображений); создание трехмерных моделей (поверхностных, либо объемных) челюсти, имплантатов и протеза; создание конечно-элементной модели, включающей компоненты, созданные на предыдущем этапе; определение свойств материалов,

граничных условий и условий нагружения; выполнение расчета и анализ полученных результатов. Задача решается для каждой из рассматриваемых схем имплантации, после чего по заранее заданным критериям осуществляется выбор оптимального варианта.

В литературе имеется ряд работ, посвященных созданию моделей челюстей и моделированию их поведения при различных схемах имплантации, конфигурациях и материалах протезов, условиях нагружения и т.д. Учитывая, что костная ткань челюсти человека имеет неоднородную структуру, индивидуальную для каждого организма, встает вопрос по выбору модели материала и назначению физико-механических свойств компактной и губчатой костных тканей. Здесь можно выделить два основных подхода:

1. Разделение костной ткани челюсти на две области (компактную и губчатую) со своими фиксированными механическими характеристиками.

2. Поля физико-механических свойств тканей определяются дискретно, по эмпирическим уравнениям, зависящим от значений рентгеновской плотности.

Каждый из подходов имеет свои плюсы и минусы, однако нам не удалось найти в литературе сравнения первого и второго подходов в задачах моделирования в дентальной имплантации. В связи с этим целью данной работы являются: 1) разработка индивидуальной биомеханической модели нижней челюсти (НЧ) на примере одной из типовых схем имплантации; 2) оценка НДС компонентов модели с использованием вышеописанных подходов для определения физико-механических свойств костных тканей и при различных условиях нагружения; 3) сравнение достоинств и недостатков двух подходов.

Опробование и сравнение обоих подходов проводилось с использованием реальной КТ нижней челюсти на моделях откусывания и жевания. Материал челюсти и имплантатов моделировался как изотропный однородный линейно-упругий. Коэффициент Пуассона губчатой и компактной костных тканей был принят равным 0.3 [1]. Значения модуля упругости компактной и губчатой костных тканей для модели 1 составили 14400 МПа и 480 МПа соответственно [2]. Модуль упругости для модели 2 определялся дискретно для каждого конечного элемента при помощи соответствующего расчетного модуля Mimics (Рис. 1).

Преимущество первого подхода – кажущаяся простота, недостаток – игнорирование неоднородности свойств обоих видов костных тканей. Преимущество второго подхода – возможность более подробного учета неоднородности свойств компактной и губчатой костных тканей. К

недостаткам относятся вариативность эмпирических уравнений, показывающих различный результат при определении физико-механических свойств, а также большая размерность конечно-элементной модели челюсти, требующая применения специализированных вычислительных мощностей.

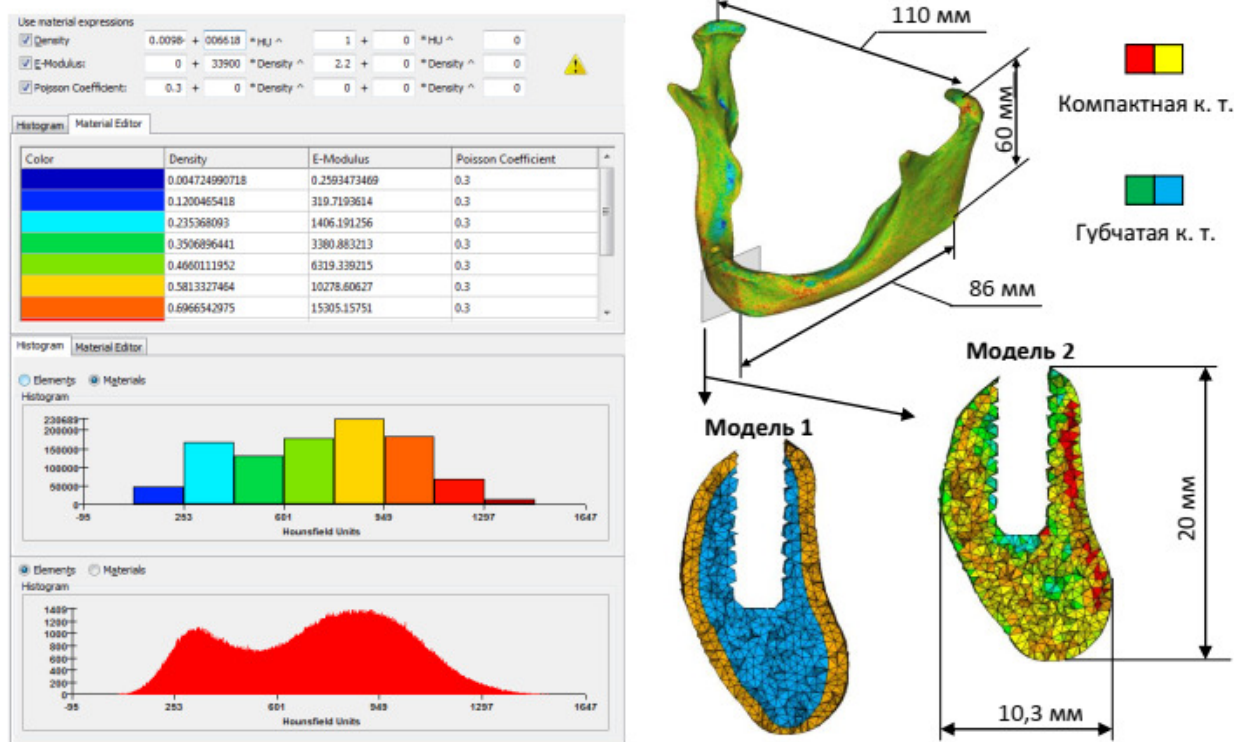


Рис. 1. Результат определения механических свойств костной ткани НЧ: слева – диалоговое окно *Mimics* с заданными эмпирическими зависимостями для плотности и модуля упругости; справа – модель НЧ и ее сечение в области установки одного из имплантатов для обеих моделей

Сравнение двух подходов позволяет сделать следующие выводы. Оба подхода дают возможность учета индивидуальных геометрических и механических характеристик костных структур и тканей конкретного пациента при биомеханической оценке и цифровом планировании дентальной имплантации. Во всех случаях максимальные напряжения в кости возникают в районе первого витка резьбы имплантатов. При жевании (односторонняя несимметричная нагрузка) напряжения в кости оказываются большими, чем при откусывании. Расчетные поля НДС при обоих подходах оказываются аналогичными, однако второй способ представляется предпочтительным. Его преимущества – существенное снижение трудозатрат при создании модели челюсти и более реалистичный учет неоднородности костных тканей. Недостатки – слабая изученность и надежность эмпирических уравнений связи рентгеновской плотности с физической и далее с модулем Юнга, а также большая размерность конечно-

элементарной модели челюсти, требующая больших вычислительных мощностей. Автоматизации рассмотренной технологии препятствует необходимость привлечения ручной обработки для достаточно точной сегментации КТ по типам тканей, а также оптимизации качества поверхностных и объемных сеточных моделей.

Работа выполнена совместно с Д.А.Грибовым по теме государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117021310386-3) и при частичной поддержке грантов РФФИ №17-08-01579 и №17-08-01312.

Библиографический список

1. Arahira T., Todo M., Matsushita Y., Koyano K. *Biomechanical Analysis of Implant Treatment for Fully Edentulous Maxillas* // Journal of Biomechanical Science and Engineering. 2010. V. 5. № 5. P. 526-538.
2. Deng B., Tan K.B.C., Liu G.R., Geng J.P., Yan W.Q. A new numerical approach for evaluation of dental implant stability using electromagnetic impulse // Int Chin J Dent. 2008. № 8. P. 1-9.
3. O'Mahony A.M., Williams J.L., Spencer P. Anisotropic elasticity of cortical and cancellous bone in the posterior mandible increases peri-implant stress and strain under oblique loading // Clin Oral Implants Res. 2001. V. 12. №6. P. 648-657.

ЭЛЕМЕНТАРНАЯ МОДЕЛЬ ВЛИЯНИЯ НАПРАВЛЕНИЯ НАГРУЗКИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ДЕНТАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА

И.Н. Дашевский

Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН, г. Москва

E-mail: dash@ipmnet.ru

Аннотация: Изменение направления действия силы на имплант от вертикального к горизонтальному в отсутствие сцепления на интерфейсе кость-имплант (при немедленном нагружении, при неполной остеоинтеграции) приводит к драматическому – больше, чем на порядок – росту микродвижений (взаимных смещений ответных точек) на интерфейсе и перемещению их максимума с апекса на шейку импланта. Если действующие при этом окклюзионные нагрузки достаточно велики, существует опасность возникновения на интерфейсе чрезмерных микродвижений, что может привести к нарушению остеоинтеграции, в особенности в пришеечной зоне импланта.

Ключевые слова: имплантат, стоматология, микродвижения, влияние направления нагрузки.

В дентальной имплантологии хорошо известно, что косая нагрузка на имплант опаснее вертикальной [1] (то же справедливо и для нативных зубов [2]). В работе [3] на типизированной конечно-элементарной модели изучалось влияние на микродвижность дентальных имплантов угла наклона нагрузки. Для того, чтобы лучше понять полученные там результаты «на пальцах», дадим для смещений импланта оценку на основе простейшей качественной плоской модели (Рис. 1), в которой будем считать, что имплант – жесткий гладкий стержень, а кость будем описывать как Винклеровский слой. Введем, аналогично [3], обозначения: E , ν – модуль

Юнга и коэффициент Пуассона костной ткани, l , d – габариты импланта (соответственно длина и диаметр), L и D – длина и диаметр костной «обоймы». Значения всех основных геометрических и механических параметров примем такими же, как в [3].

Жесткость (модуль Юнга) импланта на два порядка больше жесткости кости. Поэтому при действии на верхний торец импланта горизонтальной силы имплант практически как твердое тело наклоняется и поворачивается вокруг некоторой точки вблизи своего нижнего торца, называемой центром сопротивления.

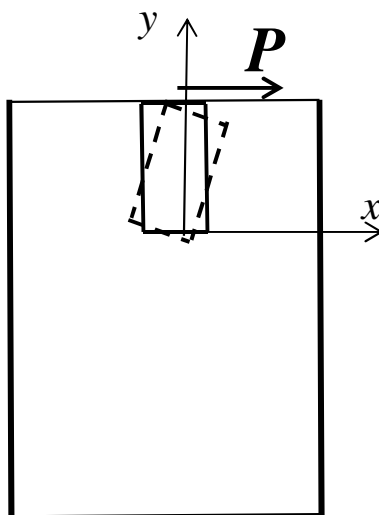


Рис. 1. Поворот импланта под действием на его верхний торец горизонтальной силы P

Такой поворот описывается соотношением $u(y) = k(y - y_0)$, где y – ордината, отсчитываемая от нижнего торца импланта, u – смещение точек стержня по горизонтали (оси x), y_0 – центр сопротивления, k – тангенс угла поворота. Две неизвестные y_0 и k определяются из двух уравнений баланса: сил и моментов. Для расстояния между имплантом и жесткой стенкой введем обозначение

$$\delta = \frac{D - d}{2}$$

Тогда уравнение баланса сил даст

$$\begin{aligned} P &= \int_0^l N(y) dy = \int_0^l \sigma S dy = dE \int_0^l k \frac{y - y_0}{\delta} dy = kE \frac{d}{\delta} \int_0^l (y - y_0) dy = \\ &= kE \frac{d}{\delta} \left(\frac{l^2}{2} - y_0 l \right) = kE \frac{dl^2}{2\delta} \left(1 - \frac{2y_0}{l} \right), \bar{P} \equiv \frac{2P\delta}{kEdl^2} = 1 - 2 \frac{y_0}{l} \equiv 1 - 2\bar{y}_0 \end{aligned}$$

Из уравнения баланса моментов

$$\begin{aligned}
Pl &= \int_0^l N(y) \cdot y dy = kE \frac{d}{\delta} \int_0^l (y - y_0) \cdot y dy = kE \frac{d}{\delta} \left(\frac{l^3}{3} - \frac{y_0 l^2}{2} \right), \\
P &= kE \frac{dl^2}{2\delta} \left(\frac{2}{3} - \frac{y_0}{l} \right), \bar{P} \equiv \frac{2P\delta}{kEdl^2} = \frac{2}{3} - \frac{y_0}{l} \equiv \frac{2}{3} - \bar{y}_0 \\
1 - 2\bar{y}_0 &= \frac{2}{3} - \bar{y}_0, \bar{y}_0 = \frac{1}{3}, \bar{P} = \frac{2}{3} - \frac{1}{3} = \frac{1}{3}, k = \frac{2P\delta}{PEdl^2} = \frac{6P\delta}{Edl^2} \\
u_{\max} = u(l) &= k(y - y_0)|_l = k(l - y_0) = \frac{6P\delta}{Edl^2} \left(l - \frac{l}{3} \right) = \frac{4P\delta}{Edl} \quad (1) \\
u_{\max} &= \frac{4P\delta}{Edl} = \frac{4 \cdot 700N \cdot 8mm}{1GPa \cdot 4mm \cdot 8mm} = 7 \frac{10^2 N}{10^9 \frac{N}{m^2} \cdot 10^{-3} m} = 7 \cdot 10^{-4} m = 0.7mm = 700\mu
\end{aligned}$$

В рассмотренной элементарной модели максимальные микродвижения (равные максимальному зазору-отставанию импланта от кости на верхнем торце) как раз равны абсолютным перемещениям импланта, с учетом чего разница между точным [3] и оценочным расчетом – в 4 раза. Эта разница связана с неучетом в элементарной плоской модели сопротивления областей кости, расположенных снизу и по бокам от импланта, тем, что в точной модели зазор будет уменьшаться за счет выдавливания в него кости, и др.

Выведенные формулы с точностью до числового множителя могут быть получены безо всяких вычислений из соображений размерности и линейности. Параметры элементарной модели

$$u \parallel P, E, l, d, \delta$$

(в МКЭ модели есть еще ν , габариты обоймы, параметры резьбы).

В силу линейности и из качественных соображений

$$u \sim \frac{P}{E}, u \sim \delta, u \sim \frac{1}{l} \rightarrow u \sim \frac{P \delta}{E l}$$

Далее по размерности d может войти единственным образом – в знаменатель, и с точностью до числового множителя получим, как и в (1)

$$u \sim \frac{P \delta 1}{E l d} = \frac{P\delta}{Eld}$$

Конечно, все эти качественные формулы малоприспособны для оценки реальных величин интересующих параметров. Их ценность в том, что они приближенно (в тенденции), зато в явном виде показывают характер влияния некоторых основных параметров на нужные величины. Здесь оценки были проведены для перемещений и микродвижений, но то же можно сделать и для напряжений.

Отметим, что принятое для δ значение ($\delta = 8$ мм) соответствует стабильности (перемещениям) в щечно-язычном направлении либо перемещениям одиночного импланта в медиально-латеральном направлении в отсутствие смежных зубов; при проведении подобных расчетов и оценок на практике принимаемые значения параметров должны отвечать конкретной ситуации.

Работа выполнена по теме государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117021310386-3) и при частичной поддержке грантов РФФИ №17-08-01579 и №17-08-01312.

Библиографический список

1. *Миш К.Е.* Ортопедическое лечение с опорой на дентальные имплантаты. // М.: Рид Элсивер. 2010.
2. *Шварц А.Д.* Биомеханика и окклюзия зубов. // М.: Медицина. 1994.
3. *Дашевский И.Н., Шушпанников П.С.* Влияние направления нагрузки на микродвижения на интерфейсе кость-дентальный имплантат // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2018 : Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. // Саратов: Изд-во Саратовский источник. 2018. С. 18-21.

4. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ, НАУЧНОЕ ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

ОЦЕНКА ВИБРАЦИЙ ПЛЕЧА ПРИ СОВЕРШЕНИИ СВИНГА В ГОЛЬФЕ

А.Н. Корольков

Московский городской педагогический университет

E-mail: KorolkovAN@mgpu.ru

Аннотация: Рассматривается возможность измерения вибрационных нагрузок, действующих на плечо спортсмена при совершении свинга. По результатам натурных измерений определены амплитудно-частотные спектры линейных ускорений по трем конструктивным осям измерительного прибора. Сделаны выводы об индивидуальных особенностях совершения игровых действий, определены перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: здоровье, тельца Пачини, мышечные веретена, спектральный анализ.

Известно, что при совершении свинга в гольфе на звенья тела игрока действует сила тяжести, центробежные силы, силы упругой деформации мышечно-связочного аппарата, деформации костей и связок, силы собственных мышечных сокращений двигательных единиц мышц агонистов и антагонистов [1].

При совершении удара у игрока возникают различные ощущения от систем различных рецепторов: зрительной, слуховой, вестибулярной, тактильной, интеро и проприоцептивной системы [1, 2, 3]. Иногда при ударе генерируются сигналы рецепторами болевой чувствительности. Ощущение вибраций при совершении свинга возникает благодаря действию мышечных веретен, сухожильных органов Гольджи, рецепторов суставных сумок - тельцами Пачини и Руфини, тактильных дисков Мейснера [4, 5].

В классических работах по физиологии отмечается, что давление и вибрации ощущаются этими рецепторами в диапазоне 16-1000 Гц (тельцами Пачини 70-1000 Гц и дисками Мейснера 10-50 Гц). Проприорецептивные ощущения при выполнении свинга возникают у спортсменов в виде характерного чувства растянутости мышц, фасций и связок и передающейся от ручки клюшки вибрации [3, 4, 5].

Задача исследования: измерить и изучить вибрации, возникающие и передающиеся плечу спортсмена при выполнении свинга.

Для решения этой задачи были проведены практические измерения вибраций, действующих на верхнюю левую конечность спортсмена при выполнении свинга. Измерения проводились при игре на гольф-симуляторе в гольф клубе «Крылатское» (г. Москва) в декабре 2018 года.

Использовалось стандартное приложение для айфонов «Vibrometer». Айфон крепился на левом плече спортсмена с помощью чехла для айфона. С точностью $0,1 \text{ м/с}^2$ фиксировался временной ряд ускорений по трем конструктивным осям айфона X, Y и Z с дискретностью $0,1 \text{ с}$. Ось OY была направлена вдоль продольной оси плеча в сторону плечевого сустава. Ось OX направлена в сторону перемещения мяча и лежала в плоскости свинга, ось OZ дополняла систему координат до правой, была перпендикулярна лицевой плоскости айфона и плоскости свинга. Измерялись линейные ускорения плеча четырех спортсменов при игре айроном № 7.

Результаты измерений обрабатывались методами спектрального анализа с использованием статистического пакета Stadia 8.0.

Результаты исследований. В таблице представлены величины максимальных ускорений по осям OX, OY и OZ, измеренных с помощью приложения «Vibrometer» у двух начинающих (А и О) и двух опытных (Д и С) игроков.

Таблица. Величины линейных ускорений плеча при выполнении свинга (м/с^2)

Спортсмен	a_x	a_y	a_z
А	2,24	1,81	1,68
О	0,82	0,60	0,21
Д	0,81	0,59	0,58
С	0,47	0,43	0,34

Как и следовало ожидать, наибольшие величины линейных ускорений, действующих на левое плечо спортсмена, действуют в плоскости совершения свинга, перпендикулярно продольным осям мышечных волокон. В перпендикулярном направлении, по оси OZ, ускорения минимальны. Ускорения, действующие вдоль волокон мышц плеча также значительны, что является новым ранее неизвестным нам фактом. При этом у самого опытного спортсмена «С», совершающего наиболее далекие удары, ускорения в плоскости свинга и вдоль продольной оси плеча, минимальны, что свидетельствует о более эргономичной технике совершения свинга.

На рисунках 1 и 2 представлены амплитудно-частотные спектры вибраций, действующие на плечо спортсмена в плоскости свинга (ось OX) и вдоль продольных осей мышечных волокон (ось OY).

Как следует из представленных рисунков, амплитудно-частотные спектры вибраций у начинающих игроков «А» и «О» различны. Для спортсмена «А» характерны максимальные ускорения в плоскости совершения свинга, которые, однако, появляются с меньшей частотой, чем у спортсмена «О». Вибрационные нагрузки в этом направлении наиболее опасны поскольку действуют «на излом»: перпендикулярно продольной оси плечевой кости и мышечным волокнам. И у первого спортсмена эти нагрузки интенсивней, чем у второго.

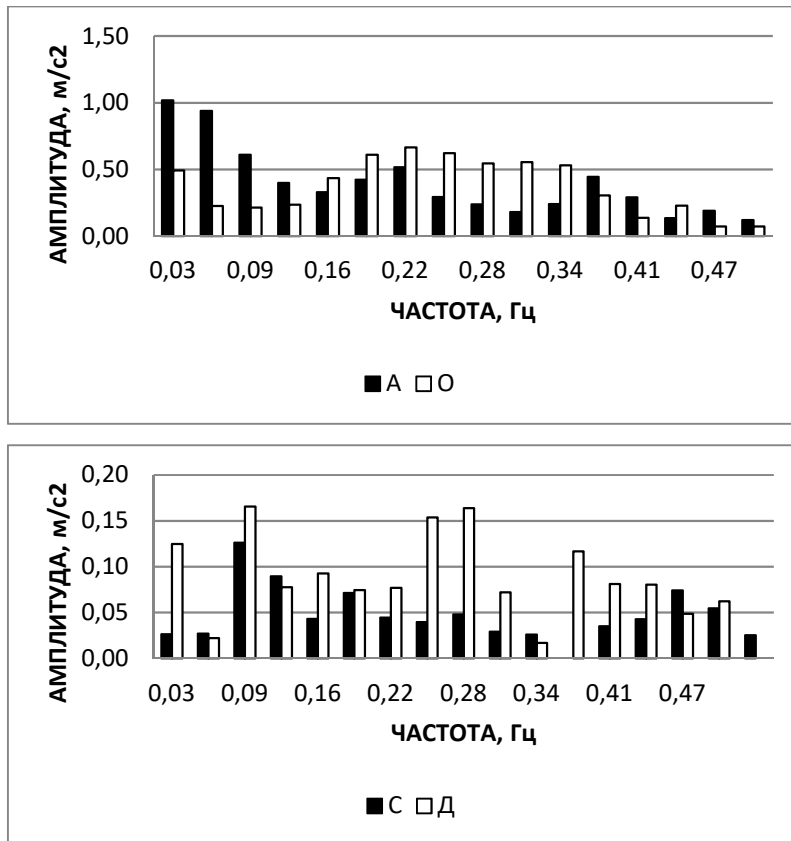


Рис.1. Амплитудно-частотные спектры вибраций, действующих в плоскости свинга (ось OX)

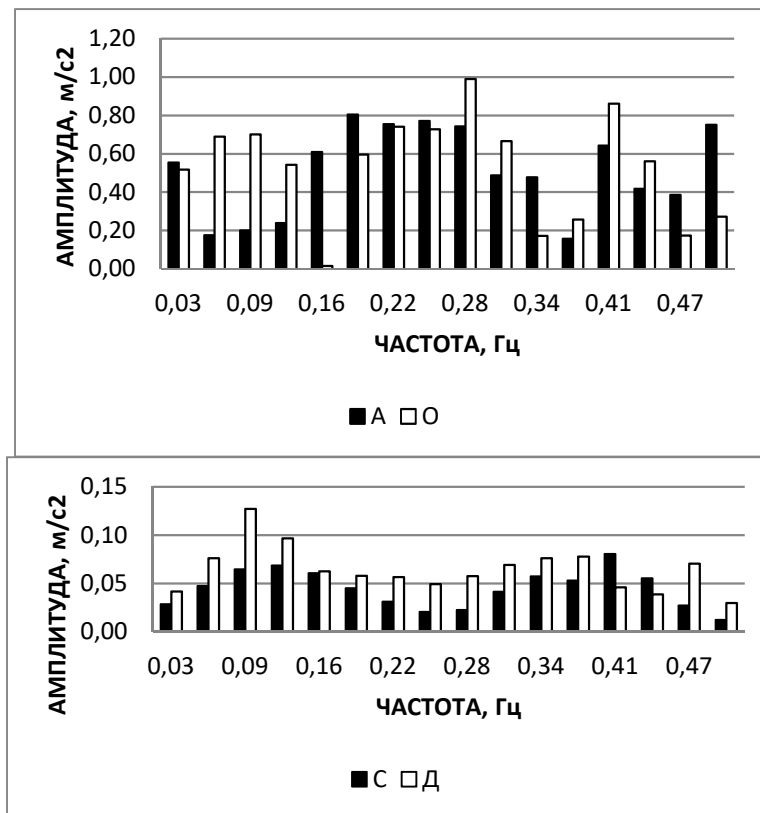


Рис.2. Амплитудно-частотные спектры вибраций, действующих вдоль мышечных волокон (ось OY)

Для опытных игроков «С» и «Д» спектры вибраций в плоскости свинга также различаются, но при этом амплитуды ускорений в среднем в три раза меньше, чем у начинающих игроков. Различия в спектрах опытных игроков определяются индивидуальной манерой совершения свинга.

В направлении коаксиальном продольной оси мышечных волокон и плечевой кости вибрационные нагрузки выше для спортсмена «О», но при этом, они является менее опасными для здоровья, поскольку существует естественная возможность их компенсации за счет рефлекторного сокращения мышечных волокон и упругой деформации сухожилий и фасций. У опытных игроков, также как и плоскости совершения удара, величины ускорений в этом направлении в несколько раз ниже, чем у начинающих спортсменов. Кроме того спектры вибраций, действующих вдоль плечевой кости, у опытных спортсменов подобны друг другу с высокой степенью когерентности (0.96), что свидетельствует об одинаковом действии вибрационных нагрузок на костно-мышечный аппарат при рациональной технике выполнения удара.

Выводы. В результате проведенного исследования установлена возможность применения стандартного приложения «Vibrometer» для изучения вибрационных нагрузок, действующих на звенья тела спортсмена при выполнении игровых действий в гольфе. Определены индивидуальные особенности амплитудно-частотных спектров вибраций, позволяющие судить об эргономичности совершения свинга. Намечены пути для разработки методики измерений и обработки результатов измерений вибрационных нагрузок.

К перспективам дальнейших исследований можно отнести проведение подобного сравнительного спектрального анализа вибрационных воздействий на большей выборке спортсменов, определение возможности применения датчиков вибраций в более высоком частотном диапазоне, совпадающем с диапазоном чувствительности интерорецепторов и преобразовании измеренных вибрационных спектров в спектры акустических колебаний.

Библиографический список

1. *Корольков А.Н., Климанова М.В.* Определение порогов восприятия движений в суставах верхних конечностей // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. Т. 325 №34. С. 36-40.
2. *Михеев А.А.* Теория и методика вибрационной тренировки в спорте // М.: Советский спорт. 2011. 615 с.
3. *Михеев А.А., Борщ М.К., Михеев Н.А.* Динамика развития физических качеств спортсменов с ограниченными возможностями при использовании метода вибростимуляции // Прикладная спортивная наука. 2015. № 1. С. 25-31.
4. *Михеев А.А.* Стабилометрические исследования влияния дозированной вибрации на параметры вертикальной позы спортсменов // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2008. № 5. С. 30-32.
5. *Романов С.Н.* Биологическое действие вибрации и звука: Парадоксы и проблемы 20 в.// Л.: Наука. 1991. 158 с.

ЗАЩИТА БАЗЫ ДАННЫХ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Д.А. Миков

Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана
E-mail: MikovDA@yandex.ru

Аннотация: В исследовании поставлена задача обеспечения информационной безопасности медицинской системы поддержки принятия решений, предназначенной для консультирования в сфере кардиологии, и её подсистем, в частности базы данных. Приведена типовая структурно-функциональная схема исследуемой системы, включая описание процессов, происходящих в подсистемах. Выявлены основные факторы риска, характерные для базы данных, и описаны их возможные последствия. Даны рекомендации разработчикам по обеспечению информационной безопасности системы управления базой данных на программном и аппаратном уровнях.

Ключевые слова: кардиологическая система поддержки принятия решений, информационная безопасность, защита базы данных.

Системы поддержки принятия решений (СППР) обеспечивают решение проблем, связанных с большим количеством пространства поиска для неопределённых граничных условий и неполных данных, применяя эвристические стратегии и используя знания в предметной области. Ключевая проблема СППР – сбор, структурирование и представление имеющихся данных. СППР используются в области производства, технического обслуживания оборудования и технической диагностики. Решения многих проблем характеризуются неопределённостью, предполагают множество альтернативных действий и обычно зависят от накопленной информации в предметной области. В случае проектирования СППР для вынесения любого медицинского вердикта необходимо принимать во внимание, что от качества реализации данной системы будут зависеть жизнь и здоровье пациентов [1].

Например, кардиологическая СППР должна включать в себя (рис. 1):

1) базу данных медицинской памяти, хранящую нормативные документы (инструкции, рекомендации, классификаторы и др.), перечень и описание различных диагнозов, информацию о медикаментозных средствах (наименования, классы, показания к применению и др.);

2) прикладное программное обеспечение, позволяющее применять методы поддержки принятия решений в выборе лекарственных препаратов в зависимости от выбранных критериев, генерировать сценарии планов лечения и применения выбранного лекарственного препарата по времени и дозировке, оценивать полученные результаты от применения медикаментозных средств, оценивать и прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний в процессе проведения обследования пациентов;

3) блок логического вывода на основании информации из базы данных и прикладного программного обеспечения.

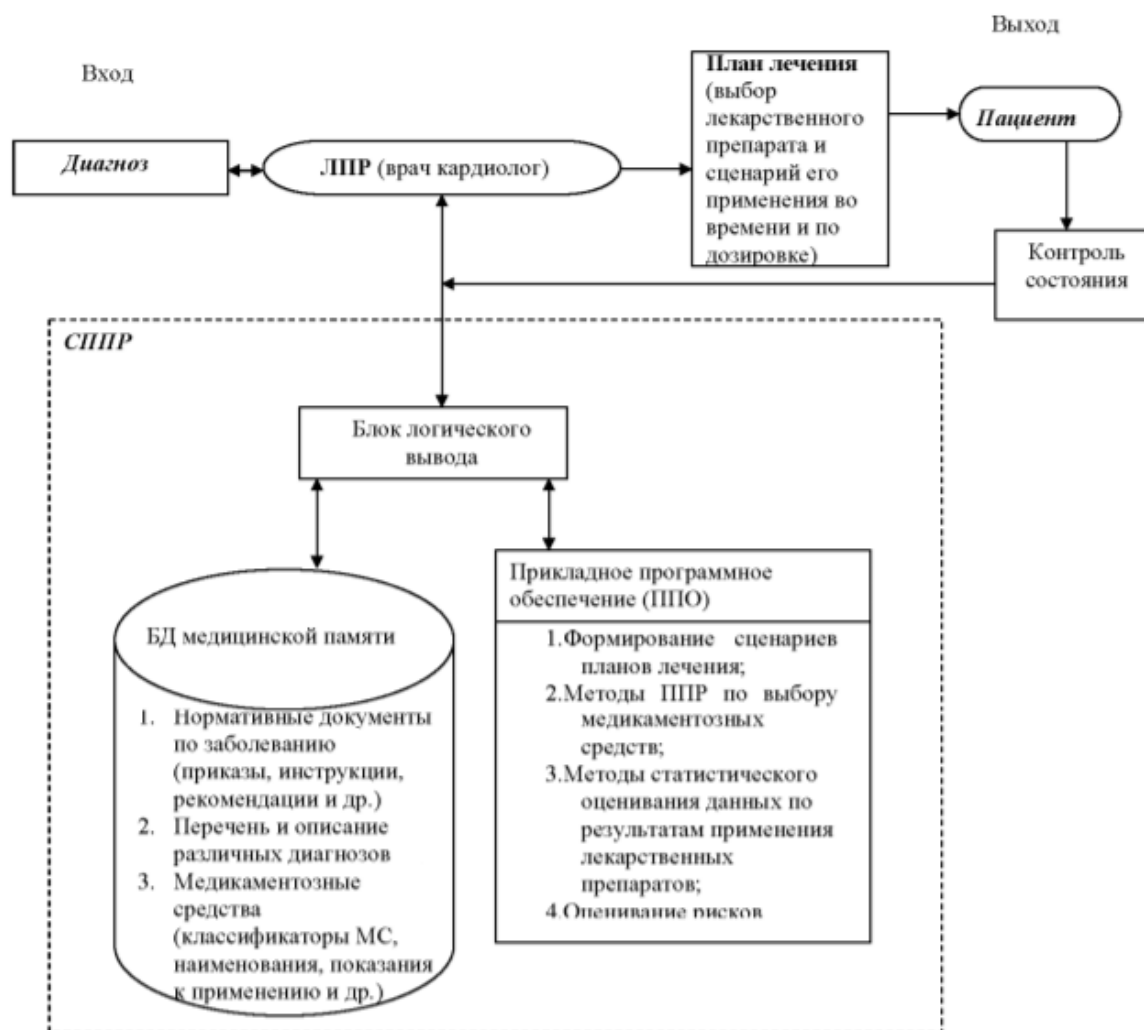


Рис. 1. Структурно-функциональная схема кардиологической СППР

Проанализировав типовую структуру кардиологической СППР, можно заключить, что каждый элемент данной схемы является потенциально уязвимым [2].

Злоумышленник может незаметно и преднамеренно взломать базу данных, изменив накопленную в ней информацию таким образом, что пациенту будет поставлен ложный диагноз.

Используя различные методы манипулирования с памятью (Spectra, Meltdown), можно заставить СППР обратиться к отсутствующим в ней данным, тем самым подменив информацию.

Наконец, тяжёлые последствия влечёт за собой нарушение врачебной тайны и разглашение персональных данных каждого пациента [3-5].

Разработчик системы управления базой данных (СУБД) для кардиологической СППР должен учитывать следующие аспекты обеспечения информационной безопасности [6, 7]:

- 1) функционирование в доверенной среде;
- 2) организация физической безопасности файлов данных;
- 3) организация безопасной и актуальной настройки СУБД;
- 4) безопасность прикладного программного обеспечения;
- 5) безопасная организация и работа с данными.

Для выполнения обозначенных требований обеспечения информационной безопасности СУБД необходимо перейти от метода закрытия уязвимостей к комплексному подходу обеспечения безопасности базы данных [8].

Функционирование в доверенной среде означает функционирование СУБД в соответствии с правилами, заложенными в политику безопасности, обеспечение проверки целостности, резервного копирования и оперативного восстановления данных. При разработке СУБД для кардиологической СППР необходимо учитывать опыт и решения, применяющиеся в современных SQL [9, 10] и XML-СУБД, зарекомендовавших себя в медицинских системах и обладающих собственными политиками безопасности: MarkLogic Server, EMC Documentum xDB, eXist, Sedna, BaseX, QizX, Berkeley DB XML и др.

Организация физической безопасности файлов данных связана с защитой базы данных от утечки информации, осуществляемой при обходе механизмов управления доступом. Решение данной проблемы возможно с использованием сквозного шифрования данных, осуществляемого на конечных узлах взаимодействия компонентов информационной системы при помощи одного из симметричных криптографических алгоритмов. Для этого разработан и описан метод управления ключами, рассчитанный на применение в многопользовательской системе, основанный на модели распределённого представления ключа, часть которого хранится в базе данных, а часть получается путём преобразования вводимого пользователем пароля. При этом сам ключ вычисляется непосредственно перед выполнением криптографических преобразований и не сохраняется в памяти после их завершения [11].

Организация безопасной и актуальной настройки СУБД включает в себя следующие задачи: ведение протокола взаимодействия «клиент-сервер»; автоматическое обновление клиентских модулей; обеспечение автономной работы при потере связи с сервером.

Безопасность прикладного программного обеспечения и безопасная организация и работа с данными зависят от корректного выбора политики разграничения и управления доступом к данным: избирательное управление доступом (управление доступом субъектов к объектам на основе списков управления доступом или матрицы доступа); мандатное управление доступом (разграничение доступа субъектов к объектам, основанное на назначении метки конфиденциальности для информации, содержащейся в объектах, и выдаче официальных разрешений субъектам на обращение к информации такого уровня конфиденциальности); управление доступом на основе ролей (развитие политики избирательного управления доступом, при этом права доступа субъектов системы на объекты группируются с учётом специфики их применения, образуя роли).

Таким образом, обеспечение безопасности СУБД для кардиологической СППР на программном и аппаратном уровне является

основной задачей проектировщика СУБД. Грамотность проектирования СУБД, надёжность машин и серверов, на которых работает СУБД, а также надёжность персонала, который имеет доступ к базе данных, решают, насколько база данных является безопасной, а также насколько рекомендациям СППР можно доверять. Уязвимая кардиологическая СППР недопустима в современных условиях эксплуатации устройств с выходом в Интернет. Основные программные и аппаратные подходы к защите системы такого рода приведены выше.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-37-00103.

Библиографический список

1. *Андреева С.Н., Фетисов В.А.* Особенности апелляционной судебной практики по делам, связанным с некачественным оказанием стоматологической помощи // Вестник судебной медицины. 2019. Т. 8. №1. С. 50-55.
2. *Гасников А.О., Ершов М.И., Лучинин В.В., Трушлякова В.В.* Информационная уязвимость ЭКБ // Нано- и микросистемная техника. 2019. Т. 21. № 2. С. 120-128.
3. *Гильманишина А.Л.* Анализ литературы и нормативно-правовой базы в области защиты персональных данных // Вестник науки. 2019. Т. 2. №3 (12). С. 13-16.
4. *Долматов А.В., Долматов Е.А.* Проблемы и особенности правового регулирования защиты персональных данных // Юрист ВУЗа. 2019. №5. С. 13-23.
5. *Климов В.А.* Как защитить персональные данные в лечебном учреждении // Главврач. 2019. № 4. С. 63-65.
6. *Рогова О.С., Добржинская Т.Ю., Фоминова Е.Р.* Анализ защищённости распределённых систем и методов тестирования // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2019. №2. С. 43-45.
7. *Гаршина В.В., Степанцов В.А.* Способы защиты баз данных от несанкционированного доступа // В сборнике: Информатика: проблемы, методология, технологии. Сборник материалов XIX международной научно-методической конференции. Под ред. Д.Н. Борисова. Воронеж, 2019. С. 683-686.
8. *Комилов Х.И., Иванищева А.А., Гехаев М.Д.* Эффективность гибридных алгоритмов для защиты баз данных // Инновационная наука. 2019. №3. С. 43-45.
9. *Тур Д.Е., Цирулева В.М.* Анализ математических методов выявления аномальных SQL-запросов к базам данных // В сборнике: Математические методы управления. Сборник научных трудов. Тверь, 2019. С. 112-126.
10. *Солодков А.М., Цирулева В.М.* Исследование способов обнаружения аномалий в SQL-запросах к базам данных // В сборнике: Столетие физико-математического образования в Верхневолжском регионе. Сборник научных трудов научной конференции. 2018. С. 109-115.
11. *Линник О.В., Галушка В.В.* Модель распределённого представления симметричного ключа при сквозном шифровании баз данных // Синергия Наук. 2019. №31. С. 1033-1040.

МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ОБРАБОТКЕ МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ

В.А. Разуваев¹, С.М. Бурков², С.З. Савин²

¹Дальневосточный государственный университет путей сообщения, г. Хабаровск;

²Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск

E-mail: wolf_1uv@list.ru

Аннотация: Разработаны методы защиты персональных данных при хранении, передаче и обработке медицинских изображений пациентов на физическом и логическом уровнях. Создан алгоритм декомпозиции для обезличивания и деобезличивания персональных данных, позволяющий обеспечить защиту данных, хранимых в медицинской информационной системе, полученных на высокотехнологичном медицинском оборудовании. Для физической защиты данных используются волоконно-оптические системы передачи, исключающие доступ к персональной информации пациентов. Проведенные испытания методов для защиты персональных данных пациентов показали их высокую надежность и стойкость к внешним атакам.

Ключевые слова: медицинская информационная система (МИС), безопасность информации, метод декомпозиции, обезличивание персональных данных, анонимизация, псевдонимизация, волоконно-оптические системы передачи (ВОСП), оптический солитон, системы волнового мультиплексирования

Массовое применение ЭВМ в здравоохранении оказалось связанным с появлением хакерства и самовоспроизводящихся программ-вирусов, препятствующих нормальной работе компьютера, разрушающих файловую структуру дисков и наносящих ущерб циркулирующим в лечебно-профилактических учреждениях и хранимым в локальных сетях ЛПУ, а также телемедицинских системах, персональных данных пациентов. Для предотвращения потерь информации пользователей разрабатываются различные механизмы её защиты от разнообразных внешних угроз, которые используются на всех этапах работы с ней [1]. Защищать от повреждений и злонамеренных воздействий необходимо как устройства, на которых хранится секретная и важная информация, так и каналы связи. Повреждения могут быть вызваны поломкой оборудования или канала связи, взломом хранилищ информации, подделкой или разглашением секретной либо служебной информации. Внешние воздействия возникают как в результате стихийных бедствий, так и в результате сбоев оборудования или кражи. Для сохранения информации в ЛПУ используют различные способы защиты: безопасность зданий, где хранится секретная информация; контроль доступа к секретной информации; разграничение доступа; дублирование каналов связи и подключение резервных устройств; криптографические преобразования информации [2].

Нами были исследованы методы защиты персональных данных как на физическом, так и на логическом уровне на примере медицинских изображений пациентов. Обеспечение безопасности персональных данных в МИС имеет важное значение для защиты граждан (пациентов, медспециалистов) от вредоносного (противоправного) воздействия на них

при несанкционированном доступе к информации, поэтому защите информации в МИС уделяется все большее внимание. Поскольку требования к безопасности, хранимой в медицинских системах информации, инвариантны для систем любого типа (назначения), рассмотрим возможные решения задачи обеспечения безопасности в МИС. Большинство МИС ориентировано на пациентов, следовательно, информация в системах относится к конкретным физическим лицам и является персональными данными. Обезличивание производится различными способами [2,3]. Метод декомпозиции основан на разделении персональных данных на части и хранении этих частей в различных хранилищах. Безопасность данных достигается в этом случае за счет сложности сопоставления данных из разных хранилищ, поскольку размещение информации (персональных данных) в различных хранилищах производится различными способами, например, данные, относящиеся к одному физическому лицу, в различных хранилищах имеют различные координаты (номера записей). Помимо обезличивания исходных персональных данных, необходимо иметь возможность проведения деобезличивания обезличенных данных, что требует дополнительной обработки информации. Отметим также, что медицинские изображения, как правило, содержат наиболее значимые скрытые сведения о патологии пациента [4]. Поскольку требования к безопасности, хранимой в медицинских системах информации, инвариантны для систем любого назначения, исследуем возможное решение задачи обеспечения безопасности в МИС. Нами был разработан и исследован метод декомпозиции, который основан на разделении персональных данных пациентов на части и хранении этих частей в различных хранилищах. Безопасность данных достигается в этом случае за счет сложности сопоставления данных из разных хранилищ, поскольку размещение информации (персональных данных) в различных хранилищах производится различными способами, например, данные, относящиеся к одному физическому лицу, в различных хранилищах имеют различные координаты (номера записей). Разработанный метод декомпозиции для обезличивания и деобезличивания персональных данных позволяет обеспечить защиту данных, хранимых в медицинской информационной системе, полученных на высокотехнологичном оборудовании ядерной медицины, лазерной микроскопии и медицинской физики. Проведенные испытания метода декомпозиции для защиты персональных данных пациентов показали его высокую надежность и стойкость к атакам по деобезличиванию. Однако защита персональных данных в силу высокой информационной важности должна обеспечиваться еще и физическими методами. На настоящее время самой совершенной физической средой для передачи больших потоков информации на значительные расстояния считается оптическое волокно. Волоконно-оптическая связь обеспечивает надёжную защиту от несанкционированного доступа и перехвата

конфиденциальной информации, так как информация по оптическому волокну передаётся «из точки в точку». Такая способность оптики объясняется отсутствием излучений в радиодиапазоне, а также высокой чувствительностью к колебаниям. В связи с чрезвычайно широким распространением оптоволоконна в качестве средства передачи внезапно актуальной оказалась проблема и его защищенности от несанкционированного съема, как и от хакерского использования информации о пациентах и лечебно-диагностическом процессе. В условиях современных тенденций развития волоконно-оптических систем передачи с использованием оптических линий связи весьма актуальными являются вопросы исследования поляризационных явлений, возникающих в оптических волокнах, волоконно-оптических устройствах и компонентах компьютеров [5]. Оптический солитон – это импульс устойчивой формы, возбуждаемый лазерным источником света в световоде при совместном действии дисперсионных и нелинейных эффектов в области аномальной (отрицательной) дисперсии групповых скоростей (ДГС) [6]. В целях исследования потенциальных возможностей предложенного способа реконструкции ВОЛС были выполнены расчеты длины усилительного участка, при котором возможно осуществление данного метода. При этом оптическое усиление полностью компенсирует потери линейного тракта, обеспечивая необходимый запас по мощности для компенсации неучтенных при проектировке и эксплуатации потерь. Отличие предлагаемой модели от других действующих и экспериментальных систем состоит в компенсации дисперсионного уширения исключительно для информационного сигнала с восстановлением исходной длительности импульса, что позволяет полностью отказаться от применения регенераторов и оптоэлектрического преобразования на протяжении всей линии связи с приемлемой длиной усилительного участка. Таким образом, обеспечение безопасности информации в медицинских информационных системах имеет важное значение для защиты пациентов и медицинского персонала от противоправного вредоносного воздействия на них при несанкционированном доступе к информации. Предлагается метод обезличивания на основе анонимизации и псевдонимизации персональных данных в МИС. Исследуется метод декомпозиции, основанный на разделении персональных данных на части и хранении этих частей в различных хранилищах. При это безопасность данных достигается за счет усложнения процесса сопоставления данных из разных хранилищ, поскольку размещение персональных данных в различных хранилищах производится различными способами. Помимо обезличивания исходных персональных данных, имеется возможность проведения деобезличивания обезличенных данных, что требует дополнительной обработки информации. Для повышения объективности выводов по результатам обследования предлагается хранить в архиве информационной системы результаты обработки полученных данных на всех этапах обработки. Это

позволит восстанавливать результаты при злонамеренном проникновении в МИС, проводить дополнительную обработку с применением различных методов, проводить сравнение результатов компьютерного анализа медицинских изображений пациентов на различных этапах обработки.

Библиографический список

1. *Назаренко Г.И., Гулиев Я.И., Ермаков Д.Е.* Медицинские информационные системы: теория и практика // М.: Физматлит. 2005. 320 с.
2. *Столбов А.П.* Обезличивание персональных данных в здравоохранении // Врач и информационные технологии. №3. 2017. С.76-91.
3. *Рябко С.Д.* Об обезличивании персональных данных // Информационная безопасность. 2009. №5. www.itsec.ru/articles2/bypub/insec-5-2009. (дата обращения: 22.09.2019).
4. *Бурков С.М., Косых Н.Э., Левкова Е.А., Савин С.З., Свиридов Н.М.* Об одном методе декомпозиции для защиты персональных данных в медицинских информационных системах // Врач и информационные технологии. 2018. №4. С.59-66.
5. *Булгакова С.А., Дмитриев А.Л.* Нелинейно-оптические устройства обработки информации // СПб: СПбГУИТМО. 2009. 56 с.
6. *Hasegawa A.* Optical Solitons in Fibers // Berlin: Springer, Springer Tracts in Modern Physics. V. 116. 1989. 83 p.

МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИОНИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА ГЛАЗА С НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ

Л.Р. Григорьян, С.Д. Шабанов

Кубанский государственный университет, г. Краснодар

E-mail: leonmezon@mail.ru

Аннотация: В работе приведены результаты исследования создания наглядной математической модели взаимодействия имплантата глаза с нервной системой для учебных и демонстрационных целей при помощи пакета прикладных математических программ Scilab. В процессе работы рассматриваются три основных аспекта – выбор среды программирования, разработка этапов работы модели и разработки программного кода для математической модели.

Ключевые слова: модель, свёртка, имитация работы, бионический глаз, сетчатка, микроконтроллер.

В современном мире у людей встречаются проблемы со зрением. Для устранения последствий данных факторов были разработаны различные пути решения. К примеру: хирургическое вмешательство, методики по восстановлению и поддержанию работоспособности глазных мышц, очки – медицинские, релаксирующие и солнцезащитные, а также бионические имплантаты глаза. Бионический имплантат в настоящее время представляет собой массив шестидесяти электродов, крепящихся к сетчатке глаза человека и стимулируют клетки сетчатки. Эти электроды выполняют работу деградировавших светочувствительных клеток. Данная система не обеспечивает распознавание цвета, но может обеспечить достаточное

визуальное восприятие, чтобы увидеть очертания окружающих предметов [1].

На данный момент на рынке присутствует бионический имплантат только одной фирмы Second Sight., одновременно германская фирма Retina Implant AG уже давно ведёт разработку собственного бионического протеза. Бионический имплантат фирмы Second Sight был легализован и выпущен в продажу в некоторых странах Америки, Европы и Азии. Рабочая модель имплантата получила название Argus II, которая в марте 2011 года была одобрена для клинического и коммерческого использования.

Исследования бионического имплантата заключается в создании удобной для изучения, исследования и проектирования модели взаимодействия бионического имплантата с нервной системой человека.

Задачи исследования: исследование биофизических принципов работы бионического имплантата глаза, проектирование и создание модели бионического имплантата глаза. Проведенный анализ биофизических принципов работы имплантата, позволил предложить в качестве среды моделирования систему Scilab, кроссплатформенную систему компьютерной алгебры [2], позволяющая полностью промоделировать базовые этапы работы бионического глаза:

- 1) фиксация изображения камерой;
- 2) передача изображения с камеры в микроконтроллер;
- 3) обработка изображения в микроконтроллере;
- 4) кодирование изображения;
- 5) передача закодированного изображения от микроконтроллера катушке;
- 6) беспроводная передача закодированного изображения от катушки имплантату;
- 7) распределение закодированного изображения по электродам матрицы;
- 8) реализация кода в электрические импульсы;
- 9) восприятие нейронами глаза электрических импульсов.

Некоторые элементы работы бионического глаза было решено исключить в связи с их ненадобностью в математической модели. Некоторые этапы регистрации и обработки изображения были добавлены для лучшего понимания модели, что позволило сформулировать основные этапы работы модели бионического глаза человека при регистрации камерой конкретного объекта:

- 1) Создание рисунка;
- 2) Загрузка рисунка;
- 3) Задание разрешения светочувствительной матрицы;
- 4) Задание степеней напряжения на электродах относительно яркости пикселя;
- 5) Подстройка степеней напряжения под яркость каждого пикселя загруженного изображения;

- 6) Реализация свёртки исходной матрицы в меньшую матрицу;
- 7) Демонстрация получившегося изображения.

В процессе моделирования исследованы основные элементы функционирования бионического глаза, разработана модель элемента, регистрирующая изображение в виде круга, разбитого на области с разной палитрой цветов. Результат моделирования представлен на рис.1

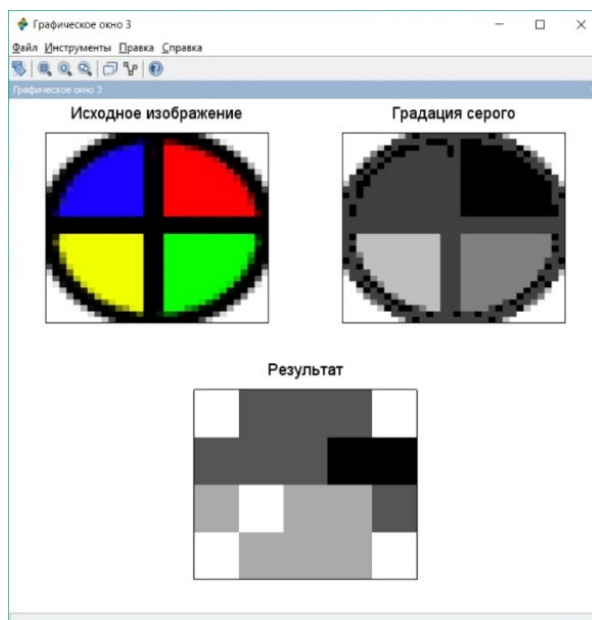


Рис. 1. Результат обработки изображения

Следующим этапом в создании математической модели являлась разработка светочувствительной матрицы элементов, с сопоставлением регистрируемых уровней серого цвета с подаваемым напряжением на электроды. Результат моделирования представлен на рис.2.

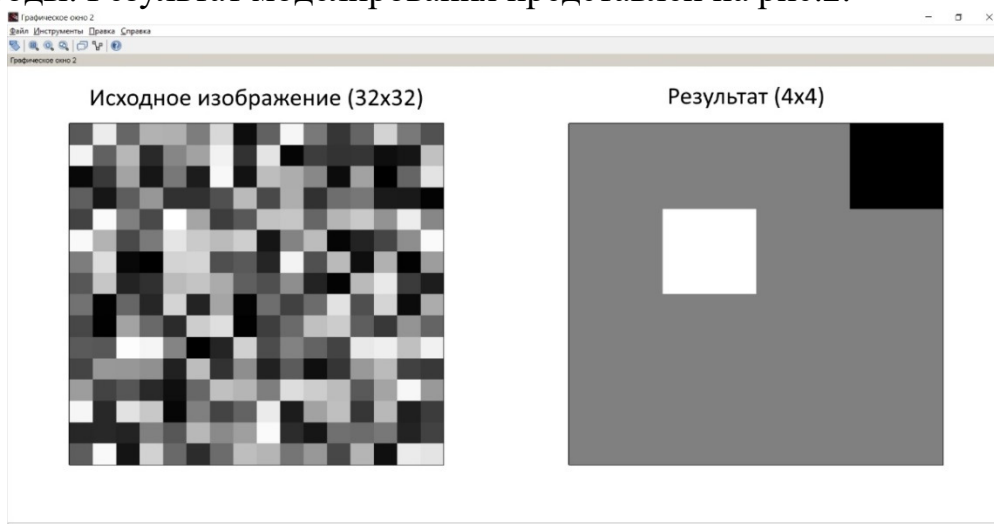


Рис. 2. Результат моделирования отдельного светочувствительного элемента

Из представленных результатов следует, что разработанное программное обеспечение обработки изображений успешно справляется с

поставленной задачей: соблюдается очередность подобранных этапов обработки; обработанное изображение сохраняет форму исходного изображения; шум на исходном изображении сглаживается, а цвета исходного изображения преобразуются в уровни градации серого. Данные выводы говорят о правильности выбора среды разработки и написания кода. Данные результаты полностью отражают физику взаимодействия имплантата глаза с сетчаткой. Дальнейшие исследования и проекты в этой сфере могут основываться на базисе, созданном в данной работе.

Библиографический список

1. *Нестеренко Р.А.* Нейропротезирование в офтальмологии. Бионический глаз. // Алтайский государственный медицинский университет, кафедра офтальмологии. Барнаул, Россия, 2013
2. *Андреевский А.Б.* Решение инженерных задач в среде Scilab. Учебное пособие. // СПб.: НИУ ИТМО. 2013. 97 с.

ТЕСТИРОВАНИЕ И ТРЕНИНГ КОНЦЕНТРАЦИИ ВНИМАНИЯ И ЕГО УСТОЙЧИВОСТИ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ТЕСТОВ РЕЯ

Ю.М. Брумштейн, Б.Ю. Мучкаева
Астраханский государственный университет
E-mail: brum2003@mail.ru

Аннотация. Рассмотрены различные варианты компьютерной реализации модифицированных вариантов теста Рея. Обсужден состав результатов, которые могут быть получены при проведении тестирования, возможности их использования для решения прикладных задач. Показаны преимущества использования серверных версий программного средства (работа с мобильными пользователями, анализа результатов для групп тестируемых лиц и др.). Проанализированы направления модификации рассматриваемых методов для режимов тренинга и соревнований участников.

Ключевые слова: концентрация внимания, тест спутанных линий, тестирование, тренинг, компьютерные методы, предъявление заданий, получение ответов, обработка данных, представление результатов.

Один из возможных способов исследования уровня концентрации внимания человека и сохранения этого уровня во времени – использование теста «спутанных линий» (ТСЛ) – рис.1. Он представляет собой измененный вариант теста А. Рея, первоначально предложенного в 1958 в виде совокупности ломаных линий. В «бумажных» вариантах реализации ТСЛ испытуемый должен мысленно проследить путь от каждой «входной клетки» слева к «выходной клетке» справа и вписать в эту клетку номер соответствующей «входной клетки». Проверка результатов может осуществляться сравнением вписанных чисел с «правильными» числами в клетках на контрольной полоске бумаги/картона/пластика. Варианты оценки результатов одного теста. (а) Бинарная: «полностью верно» или

«неверно» – при любом количестве ошибок. (б) В виде доли правильных ответов по ТСЛ. Должно учитываться также время полного выполнения теста – если его продолжительность не ограничивается принудительно.

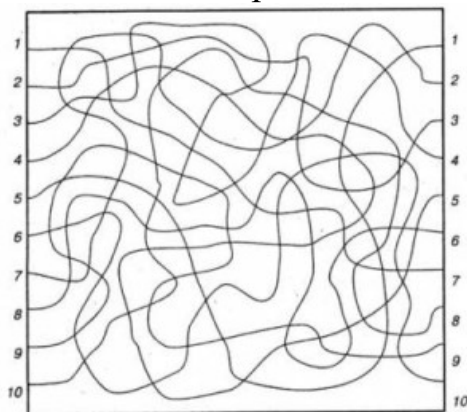


Рис. 1. Пример бланка ТСЛ для тестирования «на бумаге» [2].

В настоящее время существуют и компьютеризованные варианты этого теста [2, 3]. Однако их «идеология» остается аналогичной «бумажному подходу», а результаты оцениваются по варианту «а»; контроль динамики «прослеживания» испытуемыми отдельных линий не используется.

Реализация рассматриваемых ниже методов, основанных на компьютеризованном базовом варианте (БВ) ТСЛ и модифицированных вариантах (МВ) возможна в виде тестирования и тренинга с использованием программных средств (ПС), устанавливаемых на отдельные ПЭВМ. При инсталляции ПС на серверах появляются дополнительные возможности: одновременное тестирование/тренинг групп пользователей, в т.ч. мобильных; организация в реальном времени соревнований двух и более лиц – с демонстрацией всем соревнующимся совокупностей текущих результатов (количества «прослеженных» линий в ТСЛ, долей правильных ответов).

Будем считать, что реализация БВ ТСЛ при «тестировании» предусматривает следующее. (1) Пользователю на экране предьявляется ТСЛ типа показанной на рис.1. (2) Действия пользователя. (д1) Щелкнуть мышью на очередной (или произвольно выбранной) еще «не прослеженной» клетке в левом столбце. При этом клетка должна подсветиться (например, желтым цветом) – в знак того, что является «активной». (д2) Зрительно проследить путь от активной входной клетки к выходной – в правом столбце. Упрощенный вариант – прослеживание линии осуществляется не глазами, а с использованием курсора в виде стрелки. (д3) Щелкнуть по выходной клетке. После этого входная (но не выходная !) клетка, становится «серой» - в знак того, что она уже «использована». В режиме тестирования информация о правильности ответа по очередной линии тестируемому лицу не сообщается. (3) Затем перейти к пункту «2» для выбора очередной клетки в левом столбце. (4) После назначения выходных клеток для всех входных клеток ПС определит

неверные ответы. Для одной линии ими считаются: (**н1**) неверное указание единственной входной клетки для выходной; (**н2**) указание для одной выходной клетки более чем одной входной клетки; (**н3**) наличие в результатах ТСЛ выходных клеток с «не указанными» для них входными клетками. Затем ПС выдаст (в минимальном варианте) долю линий по которым отсутствуют ошибки типов «н1» и «н2»; общее время выполнения ТСЛ по всем линиям.

Варианты управления сложностью (УС) ТСЛ. (с1) Выбор из «базы заданий» рисунков ТСЛ с разными количествами «входов-выходов» и/или точек пересечений линий. (с2) Для пункта «д3» по очередной линии серым цветом подсвечивается не только входная клетка, но и выходная. Тем самым исключаются ошибки типа «н2». (с3) Ограничение времени выполнения прослеживания одной линии. При превышении заданного времени линия рассматривается как уже «использованная» с неверным ответом типа «н4» – превышение лимита времени. При превышении времени работы с ТСЛ в целом, для всех «не прослеженных» линий результаты считаются неверными типа «н4». (с4) Изменение размера изображения ТСЛ на мониторе – чем меньше масштаб изображения, тем задание сложнее. (с5) Изменение контрастности линий ТСЛ по отношению к фону – снижение контрастности обычно усложняет задания. (с6) Использование в ТСЛ в качестве фонов статических рисунков (включая многоцветные) или динамической графики. (с7) Использование звуковых помех при тестировании.

Для оценивания «утомляемости» тестируемого лица во времени на основе серии ТСЛ, УС последовательно предъявляемых ТСЛ должны сохраняться одинаковыми. При адаптивном тестировании УС в серии ТСЛ могут динамически изменяться по выбранному алгоритму исходя из анализа результатов ответов испытуемого и заданного «уровня ошибок».

Дополнительная информация, которая может определяться по одному ТСЛ. (а1) Статистические характеристики времен ответов испытуемого по совокупности линий в тесте: среднее значение, коэффициент вариации и пр. (а2) Оценки наличия зависимости времен ответов по отдельным линиям от их длин и количеств точек пересечений с другими линиями. При подготовке ТСЛ к использованию абсолютные длины линий могут быть измерены на бумажных версиях рисунков курвиметром; пересчитаны в относительные длины линий – путем их нормировки на среднее арифметическое значение длины одной линии в ТСЛ. (а3) Наличие/отсутствие статистически значимой разницы длительностей для верных и неверных ответов (хотя бы только типов «н1», «н2») по одному ТСЛ. (а4) Динамика продолжительностей ответов испытуемых по последовательно отслеживаемым линиям в ТСЛ. (а5) Динамика накопления количества неверных ответов в ТСЛ и пр. Кроме того, может быть определено следующее. (а6) Динамика изменения результатов в серии «не адаптивных» тестов для одного испытуемого. (а7) Сводные статистические показатели

для результатов групп испытуемых, отобранных по определенному критерию/критериям.

Возможные варианты реализации БВ ТСЛ в режиме тренинга. (t1) Ограничения по времени выполнения «ТСЛ в целом» и по отдельным линиям не используются. (t2) Информирование тестируемого о правильности ответа по очередной линии: звуковое и/или визуальное. При этом линия в любом случае считается «использованной». (t3) При неверном ответе по очередной линии в ТСЛ тестируемому предоставляются повторные попытки ответов, но не больше заданного количества раз. (t4) При неверных ответах по очередной линии (основном и повторных) испытуемому кратковременно показывается верный ответ – автоматически или по его запросу. Варианты демонстрации: только правильное число в выходной клетке; дополнительно еще и линия в ТСЛ, выделенная контрастным цветом. (t5) После окончания работы с «ТСЛ в целом» в дополнительном столбце (справа от выходных клеток) показываются верные ответы. При этом те клетки, значения в которых не совпадают с ответами тестируемого, подсвечиваются с помощью цветной заливки.

В соревновательном режиме тестирование завершается по истечении заданного времени – даже если часть испытуемых не успела полностью пройти ТСЛ. За неверные ответы по отдельным линиям (включая «не прослеженные линии» участники могут дисквалифицироваться. Альтернатива – за неверные ответы могут начисляться «штрафные минуты».

Укажем возможные МВ ТСЛ. (1) Использование вместо сплошных линий пунктирных (при условии, что нет резких изгибов линий) – это усложняет задания. (2) Использование вместо сплошных черных линий монохромных цветных (разных цветов) – для изучения влияния этих цветов на уровень концентрации внимания. (3) Использование для всех или некоторых непрерывных черных линий в ТСЛ точек разветвления (ТР), отображаемых в виде жирных точек. Если есть «максимум одна ТР на линию», то для одной входной клетки могут быть одна или две выходных клетки (случай «1:n»). При этом суммарное количество выходных клеток будет больше, чем входных. (4) Аналог «3», но выходных клетки могут располагаться не только на правой границе поля ТСЛ, но также на верхней или/и нижней. При этом удастся избежать увеличения размеров поля ТСЛ по вертикали. (5) Аналог «3», но количество ТР может быть равно «0», «1» или «2» – этот вариант сложнее, чем «3» и требует большего количества выходных клеток по отношению к входным. (6) Из каждой входной клетки начинается только одна линия, но в выходных клетках, расположенных справа от границы поля, может быть две или больше входящих линий. При этом суммарное количество входных клеток будет больше, чем выходных - вариант «n:1». (7) Аналог «6», но входные клетки располагают не только по левой границе поля ТСЛ, но также и на верхней или/и нижней границах. Это позволяет избежать увеличения размеров поля по вертикали. Возможны

также варианты использования ТСЛ с «прослеживанием» линий не «слева->направо», а «справо->налево» (или справа → налево-вверх-вниз»).

Подробное обсуждение программной реализации МВ ТСЛ типов 1...7, а также принципов оценки для них «частично правильных» ответов, предполагается выполнить в другой работе.

Библиографический список

1. *Кирдяшкина Т.А.* Методы исследования внимания (Практикум по психологии): учебное пособие // Челябинск: ЮУрГУ. 1999. 71 с.
2. Эффектон – тест «Штурман» [Электронный ресурс] www.effecton.ru, 2019: URL: <https://effecton.ru/42.html> (дата обращения: 09.09.2019).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОЧНОСТИ ВОСПРИЯТИЯ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ИСПЫТУЕМЫМИ ПРОМЕЖУТКОВ ВРЕМЕНИ И ИХ СОВОКУПНОСТЕЙ

Ю.М. Брумштейн, А.С. Тишкова

Астраханский государственный университет

e-mail: brum2003@mail.ru

Аннотация. Рассмотрены компьютеризованные варианты реализации методов тестирования по теме статьи, включая следующее: подходы к заданию характеристик стимулов и их совокупностей во времени для отдельных тестовых заданий и их серий; комбинирование различных типов стимулов в тестовых заданиях, получение ответов от испытуемых на задания, обработка результатов ответов, использованию этих результатов для решения прикладных задач.

Отдельно исследованы особенности программной реализации тренинговых режимов.

Ключевые слова: промежутки времени, восприятие, воспроизведение, тестирование, тренинг, компьютерные методы, получение ответов, обработка ответов, принятие решений.

Количественные оценки точности восприятия и воспроизведения испытуемыми отдельных промежутков времени и их совокупностей важны для решения ряда задач: определения профессиональной пригодности персонала; оценки показателей физиологического состояния людей, возможностей допуска их к выполнению некоторых видов работ; диагностики некоторых видов заболеваний и хода их лечения; при подготовке спортсменов в отдельных видах спорта [1,2] и др. В общем случае тестирование и тренинг точности восприятия/воспроизведения промежутков времени и их совокупностей может осуществляться с использованием следующих видов аппаратно-программных средств: настольные ПЭВМ; ноутбуки; компьютерные планшеты; смартфоны, автономные аппаратно-программные комплексы (АПК) – например, типа [1]; сочетаний «ПЭВМ + АПК».

Визуальными стимулами, продолжительности которых во времени,

должен оценивать испытуемый могут быть. (c1) Показ объектов различной формы/цветов на экране дисплея ПЭВМ, ноутбука, планшета, смартфона, АПК. (c2) Свечение светодиодов (СД) в АПК – это позволяет обеспечить высокие яркости. Использование RGB-СД [1] дополнительно к яркости свечения позволяет удобно управлять и его цветностью. По умолчанию будем предполагать использование непрерывных по времени визуальных стимулов, однако в общем случае они могут быть и «мигающими».

Возможны такие решения для исследования отдельного восприятия визуальных стимулов правым и левым глазом. (v1) При использовании ПЭВМ: применение очковых оправ, в которых на места левой или правой линз устанавливаются светонепроницаемые объекты (например – кружки из пластмассы); повязка на один глаз. Стимулы типа «c1» могут иметь различную форму, а их положение может меняться в различных тестовых заданиях (ТЗ). (v2) В случае смартфонов могут применяться картонные «боксы-держатели», содержащие вертикальную перегородку для разделения поля зрения между правым и левым глазом; стимулы могут отображаться только в соответствующих частях дисплеев. (v3) В случае АПК может использоваться вертикальная перегородка в сагиттальной плоскости [1], а два RGB-СД могут перемещаться во фронтальной плоскости.

Звуковые стимулы. Воспроизведение звука возможно через динамики ПЭВМ, ноутбука, планшета, смартфона или АПК. При этом может изменяться частота звука, его громкость. При использовании «внешних» динамиков на ПЭВМ или АПК (в т.ч. звуковых колонок) может меняться также пространственное положение источников звука по отношению к испытуемому. Применение ПЭВМ в сочетании со стереонаушниками обеспечивает возможность подачи на левое и правое ухо разных звуковых сигналов, что расширяет возможности исследований.

Вибрационные стимулы – например, подаваемые на кончики пальцев рук с помощью миниатюрных вибромоторов. Последние выпускаются, в основном, для использования в смартфонах.

Возможно также использование стимулов в виде тепло- и/или холодных воздействий на кончики пальцев рук с помощью элементов Пельтье. Однако последние обладают инерционностью, что будет приводить к дополнительным погрешностям оценки стимулов испытуемыми.

В [1] рассматривались «одиночные» стимулы (световые, звуковые, комбинированные). Более сложным случаем является использование серий стимулов, которые могут иметь разные продолжительности во времени, интенсивности, цветность и пр., а также разные паузы между ними. Далее под ТЗ мы будем понимать «совокупность стимулов и пауз между ними». При этом для разных промежутков времени могут использоваться стимулы одного типа (визуальные, звуковые и пр.) или разных типов. Задаваемые характеристики стимулов могут быть детерминированными (браться из

предопределенных таблиц-сценариев ТЗ); стохастическими (в заданных пределах); динамически управляемыми (для адаптивного тестирования).

По ходу демонстрации стимулов в очередном ТЗ испытуемый должен запомнить сделанные им оценки их длительностей и пауз между ними. Затем методики тестирования могут предусматривать: либо воспроизведение тех же типов стимулов испытуемым (с сохранением их длительностей и пауз); либо ввода им числовых значений, соответствующих характеристикам стимулов и пауз. Для воспроизведения длительностей стимулов в ТЗ могут использоваться: (**r1**) нажатия (и удержания нужное время) клавиш ПЭВМ на клавиатуре; (**r2**) нажатия пальцами на сенсорные экраны и также удержание их необходимое время; (**r3**) нажатия и удержания кнопок на АПК и пр. Для ввода в ПЭВМ числовых оценок воспроизведенных стимулов может использоваться клавиатура; экранные ползунки и пр.; для ввода в АПК – клавиатуры; вращаемые переменные резисторы, позволяющие изменять числовые значения на экранах дисплеев и пр. (в последнем случае для длительностей стимулов и пауз между ними можно использовать разные резисторы, но общий дисплей для отображения значений).

Для определенности приведем примеры возможных видов ТЗ. (**t1**) Воспроизводится серия звуковых стимулов одинаковой громкости и тональности. Испытуемый должен отдельно оценить, есть ли разница между: длительностями стимулов, паузами между ними. Если длительности стимулов или пауз в ТЗ фактически меняются, то можно выявить «пороги восприятия различий» по обоим параметрам. (**t2**) Также воспроизводится серия звуковых стимулов одинаковой громкости и тональности. Испытуемый должен оценить и запомнить их длительности, а затем либо воспроизвести их, либо ввести характеристики стимулов и пауз между ними в виде чисел. Для ТЗ типов «t1» и «t2» может меняться громкость звука (а также соотношение «громкость/шум»), тональность (частота) звука. Это позволяет оценить влияние указанных параметров на результаты тестирования – в предположении, что результаты последующих ТЗ не зависят от результатов предыдущих. (**t3**) ТЗ аналогичные «t1» и «t2», но стимулы носят визуальный характер: свечение RGB-СД; воспроизведение на мониторе цветных кругов, фотографий, схематических изображений каких-то объектов и т.п. Виды параметров, влияние которых исследуется, могут быть: яркость свечения воспроизводимого объекта; соотношение яркости стимула и фона; цвет свечения. При смене в ТЗ «мест» воспроизведения отдельных стимулов будет происходить перемещение зрачков глаз. (**t4**) В комбинированных ТЗ часть стимулов (например, все нечетные) являются звуковыми, а другие (например, четные) – визуальными. При этом в мозгу испытуемого задействуются как «звуковой анализатор», так и «зрительный».

Пауза между демонстрацией «серии стимулов» и началом их воспроизведения испытуемым или ввода им числовых ответов –

предназначена для оценки «устойчивости» его кратковременной памяти (КП). Во время паузы могут воспроизводиться помехи (звуковые, визуальные, комбинированные) «для вытеснения» информации из КП испытуемых.

Альтернативные подходы к «передаче» параметров ТЗ испытуемому. **(п1)**. Демонстрация на экране дисплея ПЭВМ, планшета, АПК и пр. совокупностей чисел, соответствующих задаваемым длительностям стимулов и пауз между ними. Если демонстрация носит не постоянный, а кратковременный характер, то дополнительно задействуется «зрительная память» испытуемых. Затем испытуемый должен воспроизвести серию стимулов и пауз между ними одним из указанных выше способов «r1...r3». **(п2)** Аналог «п1», но параметры ТЗ (например, длительности стимулов/пауз) «проговариваются» программой для ЭВМ через динамик или наушники.

Получение результатов по одному ТЗ (серии стимулов и пауз между ними) может осуществляться так: на основе анализа моментов нажатий и отпусканий «органов управления» испытуемым (если он воспроизводит стимулы); путем обработки числовых ответов, которые испытуемый вводит в ПЭВМ, смартфон, АПК и пр. тем или иным способом; на основе голосовых ответов испытуемых, включающих в себя числа.

Основные направления обработки результатов для одного ТЗ. **(н1)** Оценки абсолютных и относительных ошибок воспроизведения (или вводимых числовых значений) для отдельных стимулов и пауз между ними. **(н2)** Использование интегральных критериев оценок ошибок только для стимулов. **(н3)** То же, но только для пауз. Для н2...н3 в простейшем случае могут быть использованы средние арифметические значения величин и коэффициенты их вариации. **(н4)** Применение некоторых интегральных критериев оценки ошибок – по совокупностям стимулов и пауз в ТЗ.

Подходы к управлению сложностью ТЗ в серии. **(q1)** Если исследуются процессы «приспособления» тестируемого к заданиям или его утомляемости, то ТЗ в тесте должны быть однотипными и иметь одинаковую сложность. По серии ТЗ (тесту) могут быть вычислены средние значения величин ошибок, допускаемых испытуемыми; показатели вариации величин этих ошибок; определена динамика изменения величин ошибок во времени. **(q2)** Для ТЗ разной сложности (например, с разным количеством стимулов в серии) сравниваются величины ошибок. **(q3)** При «адаптивном тестировании» сложность последующих ТЗ должна управляться «качеством» (величинами ошибок) ответов на предыдущие ТЗ – исходя из заданных величин таких ошибок для показателей типов «н1...н4».

Накопление результатов тестирований и их ретроспективный анализ. Наиболее полные возможности анализа результатов обеспечивает накопление результатов на серверах, обслуживающих локальные вычислительные сети и/или совокупности мобильных пользователей. При

этом для отдельных пользователей могут быть определены показатели динамики результатов их тестирований во времени, в т.ч. за разные даты; выявлены типичные границы колебаний показателей ошибок (значительный выход результатов конкретных ТЗ или их серий за эти границы может свидетельствовать об ухудшении состояния здоровья) и пр.

«Группы пользователей» для анализа могут выбираться из базы данных по совокупности заданных критериев: пол; возраст; наличие/отсутствие некоторых заболеваний; профессия (вид деятельности) и пр. Для таких «групп» могут быть использованы дополнительные статистические методы (в т.ч. дисперсионный анализ) и показатели оценки.

Итак, применение предлагаемых подходов к тестированию восприятия/воспроизведения промежутков времени позволяет расширить возможности проведения экспериментов, получить более полную информацию о психофизиологических характеристиках исследуемых лиц.

Библиографический список

1. *Брумштейн Ю.М., Тишкова А.С., Васильев Н.В.* Методы и аппаратно-программные средства для исследования точности восприятия и воспроизведения испытуемыми промежутков времени // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2018: Сб. статей Всерос. Школы-семинара / под. Ред. проф. Д.А. Усанова / Саратов: Изд-во Саратовский источник. 2018. С.58-62

2. *Сокиржинская О.О.* Современные исследования в психологии времени и особенности восприятия времени у спортсменов // Вісник Одеського національного університету. Психологія. 2013. Т. 18. № 22-3. С. 154-161.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСТАНОВКИ ГУР – 120 ПУТЕМ СОЗДАНИЯ ИНТЕРАКТИВНОГО ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

И.М. Меджидов, Э.Н. Денисова, М. А. Басова, А.Н. Павлов, Ю.А. Кураченко
Всероссийский научно-исследовательский институт
радиологии и агроэкологии, г. Обнинск
E-mail: immedzhidov@mail.ru

Аннотация: В данной работе рассматривается задача разработки интерактивного программного обеспечения – «GURSOFT» для установки «ГУР – 120» (гамма-установка для облучения продукции сельского хозяйства и пищевой промышленности). При помощи данного программного обеспечения в режиме реального времени планируется получать точные значения характеристик дозового поля в облучаемом объекте. Описаны необходимые требования, основные этапы и первые результаты.

Ключевые слова: GURSOFT, гамма-установка, программное обеспечение, характеристики дозового поля

Гамма – установка (ГУР – 120) предназначена для исследования влияния острого и хронического гамма – излучения на различные виды сельскохозяйственной продукции, а также, пищевой промышленности [1]. Одна из основных задач при облучении – получить на выходе стерилизованную продукцию. Тип установки – стационарная,

исследовательская. Состоит из восьми контейнеров – облучателей, четыре против четырех. В качестве излучателя используется изотоп Кобальт – 60 (^{60}Co) с суммарной паспортной активностью – 4.47×10^{15} Бк. В одном контейнере – облучателе находится 5 источников, всего источников – 40 штук. Мощность экспозиционной дозы гамма – излучения на расстоянии 1 м составляет 2520 рентген/час. Параметры облучательского помещения имеют следующие значения:

- Объем – 380 м³
- Площадь – 67.5 м²
- Длина – 11430 мм
- Ширина – 5900 мм
- Высота – 5600 мм

Для данной установки была поставлена задача разработки программного обеспечения (GURSOFT), которая позволяет в режиме реального времени получать точные значения характеристик дозовых полей в облучаемом объекте. Для реализации данной задачи формируются базы данных (БД), в которых находится вся необходимая информация для моделирования дозовых полей в облучаемых объектах. В связи с этим, не требуется выполнять расчеты переноса излучения с применением мощных времяёмких программных средств. В качестве облучаемых объектов выступают различные виды продукции растительного и животного происхождения.

Работа программного обеспечения планируется в 3-х основных режимах:

1. Расчет поглощенной дозы для заданных точек в объеме облучаемого объекта («режим прямой задачи»)
2. Оценка характеристик источника излучения и геометрии, обеспечивающих оптимальное достижение заданного значения дозы/мощности дозы в заданных точках («режим обратной задачи»)
3. Оптимизация сценария облучения, включая механическое перемещение отдельных блоков изделия при облучении («режим облучения»)

Основные этапы разработки программного обеспечения соответствуют модели «водопад» [2]. Модель предполагает фундаментальные действия процесса спецификации, разработки, проверки и доработки. Далее эти шаги кратко прокомментированы применительно к проекту GURSOFT.

1. Определение требований. Документ требований «GURSOFT» содержит все необходимые условия к ПО продукта.
2. Разработка программного обеспечения. Проектирование программного обеспечения включает в себя выявление и описание основных средств системы программного обеспечения и их взаимосвязей. Функциональные блоки «GURSOFT» будут написаны на языке «FORTRAN 95», а программная оболочка, управление, интерфейс – PASCAL и C++/C#.

3. Внедрение программного обеспечения и модульное тестирование. На этом этапе проектирование программного обеспечения осуществляется в виде набора программ или программных блоков. Модульное тестирование включает в себя проверку того, что каждый блок соответствует своей спецификации. Таким образом, модули «FORTRAN» должны разрабатываться в стиле «Good Practice».

4. Интеграция и системное тестирование. В «GURSOFT» управление проектами, тестирование программного обеспечения, верификация и валидация [3] - это процессы проверки того, что система программного обеспечения: а) соответствует техническим требованиям; б) выполняет свою цель. Это также можно назвать контролем качества программного обеспечения.

Предварительные работы по разработке «GURSOFT» уже завершены. Цель вычислительных исследований состояла в упрощении источника ^{60}Co , условий облучения и состава облучаемого продукта. В расчетах применялся код MCNP5 [4].

В ходе работы был рассчитан вклад компонентов «фотон – фотонного» альbedo и «фотон – электронного» квази – альbedo от стен, потолка и пола в дозу облучаемых продуктов, размещенных на площади облучения.

Далее была рассчитана дозовая нагрузка на продукт в помещении с присутствием воздуха и его отсутствием. Взаимодействие пучка с ядрами азота и кислорода вносит незначительный вклад в формировании дозы. Это вполне ожидаемый результат из-за довольно жесткого гамма-излучения ^{60}Co (1,00 фотон с энергией 1,33 МэВ + 0,99 фотона с энергией 1,17 МэВ ~ 2 фотона с энергией 1,25 МэВ).

Наконец, для универсализации целевого состава облучаемого продукта были изучены три материала: вода [5], мягкие ткани (четырёхкомпонентный ICRU, [5]) и референтный продукт питания (Reference food [6]).

Анализ результатов расчетов позволил отдать предпочтение последнему материалу (Reference food). Заметим, что существенная разница в результатах для трех материалов начинается только на достаточно значительной глубине.

Проведены детальные расчеты ослабления поглощенной дозы в модельном объекте во время облучения в предназначенной для этого помещении для наиболее типичных параметров геометрии «источник излучения – облучаемый объект». Результаты получены на оси цилиндра ($D \times H = 2 \times 2 \text{ m}^2$), имитирующего облучаемый объект, при нормальном падении фотонов источника ^{60}Co в центре основания цилиндра. Расчеты проводились с использованием кода MCNP5 для дискретного набора плотностей материалов: 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2, 0,25, 0,35, 0,4 и 1,0 г/см³ в диапазоне глубины [0 - 100 см] (рис. 1).

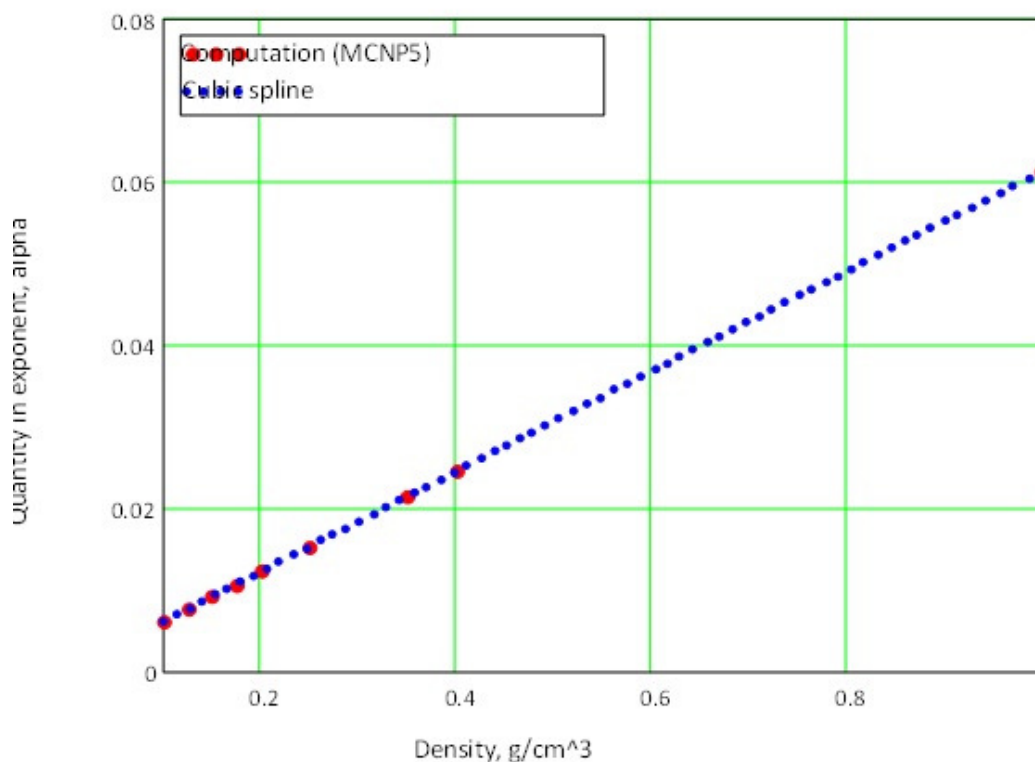


Рис. 1. Метод построения непрерывной функции "alpha"

Ослабление дозы хорошо описывается простым экспоненциальным распределением для каждого значения плотности. Вышеуказанные дискретные значения плотности были приняты в качестве узлов сплайна, а вдоль переменной плотности был выполнен кубический фрагментированный сплайн сглаживания. В результате, значения мощности дозы на оси цилиндра могут быть получены с высокой точностью:

$$\dot{D}(\gamma, z) = \dot{D}_0 \exp[-\alpha(\gamma)z], \quad (1)$$

где \dot{D}_0 - нормировка, определяемая активностью/плотностью источника и конфигурацией облучения, z - координата глубины облучения объекта, $\alpha(\gamma)$ - значение сплайна. Погрешность дозы применяемой методики составляет не более 1.0 – 1.5 %, обычно это сотые доли процента.

Следующим этапом разработки базы данных является определение параметрической зависимости распределения поглощенной дозы вне оси модели.

Библиографический список

1. Копылов В.И. Гамма – установка облучения растений. Техническое описание. // 1974. С. 1 - 5.
2. Bass L., Clements P., Kazman R. Software Architecture in Practice. // 3rd ed. 2013. P. 41 - 106.
3. Sommerville I. Software engineering // 9th ed. 2011. P. 87 - 584.
4. X-5 Monte Carlo Team. MCNP – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5. Volume I: Overview and Theory. LA-UR-03-1987; 2003 P. 21 – 120.

5. *McConn (Jr) R.J., Gesh C.J., Pagh RT et al. Compendium of Material Composition Data for Radiation Transport Modeling. // Pacific Northwest National Laboratory. 2011 P.309 – 339.*
6. Natural and induced radioactivity in food. IAEA-TECDOC-1287. Vienna, 2002 P. 62.

ФОРМИРОВАНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕЗЕРВА СПОРТСМЕНА

М.Т. Нгуен, Э.А. Даминова, А.А. Томчук

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»
E-mail: nmthachvn@gmail.com

Аннотация: В данной работе рассматриваются вопросы выбора комплекса значимых показателей для оценки физиологических резервов спортсмена и вопросы формирования интегрального показателя физиологических резервов спортсмена во время тренировок.

Ключевые слова: спортсмена, физиологический резерв, интегральный показатель, нормировка, площадь многогранника.

Физиологический резерв организма (ФР) один из значимых медико-биологических показателей человека, отражающий энергетические затраты организма в условиях физических нагрузок (ФН), а также восстановление организма при завершении физической деятельности. Показатель ФР организма целесообразно использовать в спортивной медицине для оценки функционального резерва спортсмена. Этот показатель отражает способность спортсмена успешно решать поставленные перед ним задачи. Поэтому проблема формирования комплекса медико-биологических показателей, значимых для оценки ФР, разработки метода формирования интегрального показателя ФР для комплексной оценки ФР спортсмена является актуальной.

При выполнении ФН в организме спортсмена всегда протекает метаболический процесс, который можно рассматривать как процесс обмена веществ и энергии. Исследования функций организма и изменений, которые происходят в результате регулярных тренировок или при выполнении физической работы при аэробном дыхании, показали, что в клетках мышечной ткани организма происходит сжигание углеводов. В результате этого процесса образуется углекислый газ, вода и выделяется тепло, которые оказывают влияние на следующие системы человеческого организма: сердечно-сосудистую, дыхательную, опорно-двигательную. При увеличении физической нагрузки увеличиваются частота сердечных сокращений (ЧСС), частота пульса (ЧП) и частота дыхания (ЧД). В спортивной физиологии изменение метаболизма при ФН проявляется в виде увеличения ЧСС, изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР). Кроме того, эффективность управления сердечным ритмом целесообразно характеризовать индексом напряжения Баевского (ИНБ). Во время ФН с

целью повышения работоспособности спортсмена и достижения высоких результатов важным является обеспечение ритмичного поступления кислорода в клетки мышц. Поэтому важным признаком для оценки состояния спортсмена является степень насыщения артериальной крови кислородом – сатурация крови (СК). Таким образом, для оценки ФР спортсмена необходимо использовать следующие физиологические показатели, характеризующие ФР организма: ЧСС, ЧП, ВСР, ИНБ, АДс и ДАд (систолическое и диастолическое артериальное давление), ЧД, уровень СК. Эти показатели необходимо использовать для интегральной оценки ФР организма спортсмена. Для съема и регистрации синхронных биомедицинских сигналов и данных спортсмена, предлагается использовать носимое устройство спортсмена [1].

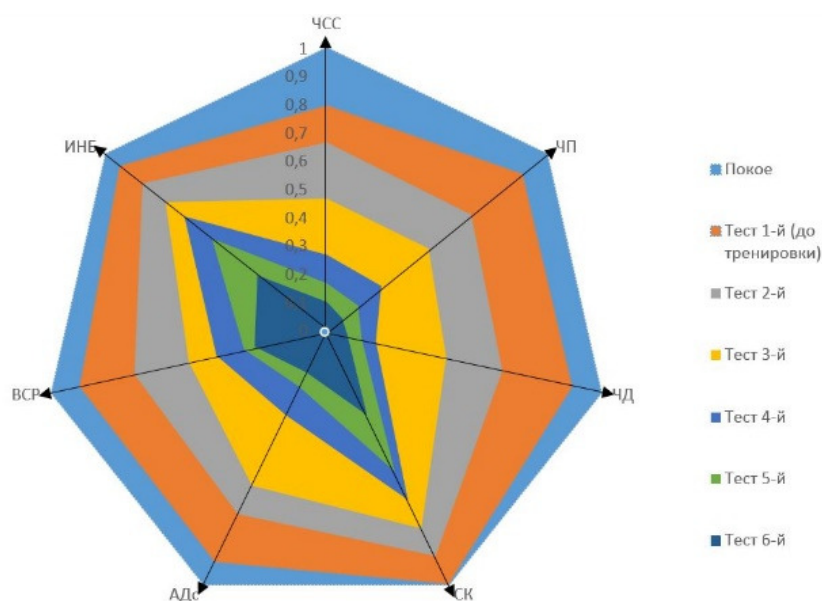


Рис.1. Динамика интегрального показателя ФР для разных уровней ФН

Известно, что любые физиологические показатели спортсмена находятся в диапазоне нижней и верхней границ. Под воздействием каких-либо факторов, (например, болезнь или выполнении физической нагрузки), имеют место изменения параметров от верхнего до нижнего значения или от нижнего до верхнего значения.

Для комплексной оценки ФР по комплексу диагностически значимых показателей необходимо, во-первых, провести нормировку частных показателей, так как они имеют различную размерность, каждый частный показатель необходимо оценивать не в абсолютной, а в относительной шкале, во-вторых, диапазон изменения некоторых показателей составляют доли единиц, других – десятки и сотни единиц, что вызывает необходимость их представления в одной метрической шкале.

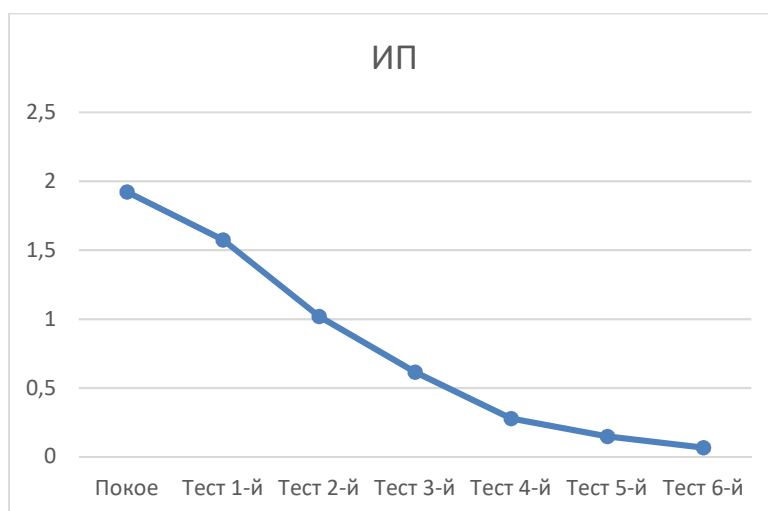


Рис.2. График интегральный показатель ФР для разных уровней ФН

Поэтому предлагается перейти от абсолютных значений частных показателей к относительным за счет нормировки относительно выбранного значения. После нормировки относительные значения частных показателей будут изменяться в диапазоне от 0 до 1,0 и осуществляется через следующие шаги:

Шаг №1: Произвести измерение всех параметров показателей ФР в состоянии- относительном покое утром сразу после пробуждения и состояние до «отказа» при выполнении тестирования работоспособностей с уровня ФН к максимуму.

Шаг №2: Определить закономерность увеличения/уменьшения ФР спортсмена: нижний и верхний границы ФР для каждого спортсмена.

Шаг №3: Произвести медико-биологическое исследование спортсмена во время тренировок, съем и регистрацию биомедицинских сигналов и данных.

Шаг №4: Осуществить нормирование по формуле:

$$\Phi P(t) = 1 - \frac{|P_T - P_0|}{(P_B - P_H)}$$

где, $-P_T$ - значение частного показателя текущий момент, P_0 - значение частного показателя при тестировании в покое утром до тренировки, P_B и P_H - эти значения частного показателя при проведении тести в покое утром и в состоянии «до отказа» с уровня ФН, из база данных данного спортсмена.

Для любого вида спорта, требуется проводить порядок допуска к тренировкам и соревнованиям, то есть обязательно проводить углубленное медицинское обследование спортсменов. P_B и P_H - эти значения частного показателя, заданные врачом СМ для оперативной оценки ФР по интегральным показателям. Для представления интегрального показателя ФР нами предложена круговая диаграмма для комплексного учета всех перечисленных показателей и динамики их изменения.

Таблица 1. Результаты эксперимента

Состояния	ЧСС	ЧП	ЧД	СК	АДс	ВСР	ИНБ	ИП
Покой утром	1	1	1	1	1	1	1	1,9
Тест 1-й	0,8	0,89	0,9	1	0,91	0,9	0,94	1,58
Тест 2-й	0,67	0,66	0,65	0,89	0,72	0,7	0,83	1,02
Тест 3-й	0,45	0,46	0,44	0,78	0,61	0,5	0,73	0,62
Тест 4-й	0,27	0,25	0,18	0,67	0,33	0,4	0,65	0,28
Тест 5-й	0,17	0,14	0,13	0,56	0,22	0,3	0,52	0,15
Тест 6-й	0,1	0,079	0,07	0,33	0,17	0,26	0,31	0,07

Количественной мерой интегрального показателя ФР является площадь многогранника, полученного на круговой диаграмме по нормированным значениям диагностически значимых показателей. Интегральный показатель будет характеризоваться площадью N-секторной диаграммы [2] (Рис. 1, 2).

Интегральный показатель ФР спортсмена определяется площадью многогранника (Рис. 1) и значения ФР по графику (Рис. 2).

Библиографический список

1. *Nguyen Trong Tuyen, Tran Trong Huu, Nguyen Mau Thach, Yuldashev Z. M.* System and Algorithm of Intelligent Biomedical Signal Processing and Analysis for Human Health Status Remote Monitoring System // Journal of the Russian Universities. Radioelectronics. 2018. №5. P. 71–80.
2. *Thach N.M., Tuyen N.T., Huu T.T.* Метод и система оценки физиологических резервов спортсмена во время тренировок. // Известия высших учебных заведений России. Радиоэлектроника. 2019. Т.22. №3. P. 122-129.

ВИЗУАЛЬНЫЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ В ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ

Ю.М. Брумштейн, А.И. Кривенко, Р.И. Нежников, Д.А. Молимонов, Д.А. Захаров
Астраханский государственный университет
E-mail: brum2003@mail.ru

Аннотация: Проанализированы возможные цели использования в психофизиологических исследованиях и при тренинге визуальных динамических стимулов (ВДС) и их сочетаний; виды ВДС. Указаны возможные программные и аппаратно-программные решения для воспроизведения ВДС в тестовых заданиях, получения ответов на них от тестируемых лиц, направления количественной обработки этих ответов.

Ключевые слова: психофизиологические исследования, визуальные динамические стимулы, цели использования, методы воспроизведения, компьютерные технологии, накопление результатов, обработка данных.

Одним из возможных подходов к проведению психофизиологических исследований (ПФИ) человека может быть использование визуальных динамических стимулов (ВДС) в рамках серий тестовых заданий (ТЗ),

объединенных в тесты. Мы будем понимать под ВДС такие стимулы, у которых с течением времени меняются (плавно или скачкообразно) те или иные характеристики. Несмотря на большое количество публикаций по ПФИ, тематика, связанная с использованием в них ВДС, раскрыта недостаточно полно. Поэтому цель настоящей статьи – системный анализ вопросов применения ВДС в рамках проведения ПФИ человека.

Результаты исследований с использованием ВДС могут быть важны для целей профессионального отбора (оценки профессиональной пригодности) персонала [1], в т.ч. операторов, управляющих техническими системами при наличии помех [2]; для предсменного контроля физиологического состояния физических лиц (ФЛ), в т.ч. в отношении возможности их допуска к работе [2]; для оценки быстроты утомления испытуемых; для диагностики некоторых видов заболеваний и/или травм [2]; для мониторинга результативности лечебных воздействий; для тренинга и пр.

При проведении тестирования или тренинга с использованием ВДС необходимо решать следующие задачи: воспроизведение визуальных стимулов в ТЗ; получение ответов от испытуемых на ТЗ; накопление ответов в компьютерных базах данных; выполнение количественной обработки ответов в ТЗ; проведение в последующий период сопоставительного анализа ответов – по отдельным лицам (для серии ТЗ в тесте; по совокупности их результатов в нескольких тестах за одну или за разные даты) и для групп тестируемых лиц, отобранных по совокупности заданных критериев.

В общем случае для воспроизведения ВДС и регистрации (получения) ответов по ТЗ от тестируемых (или тренирующихся) лиц могут использоваться программно-аппаратные решения (включая ПЭВМ, смартфоны и компьютерные планшеты); аппаратно-программные устройства (АПК) – но со значительными функциональными ограничениями. Широкое использование ФЛ смартфонов делает актуальным разработку (адаптацию) тестирующих программных средств, использующих ВДС, специально для этой категории пользователей. В данной статье предполагается, что в ТЗ одновременно воспроизводится только один ВДС. Ниже рассматриваются основные группы и подгруппы ТЗ с использованием ВДС. При этом возможны два основных подхода к получению ответов от испытуемых по ТЗ. (1) ВДС воспроизводятся на дисплеях весь период времени выполнения одного ТЗ, включая ввод ФЛ ответов – вплоть до нажатия кнопки типа «готово». (2) ВДС воспроизводятся только определенный период времени (или выбранное количество «циклов изменений» отображаемого ВДС). Затем следует пауза по времени, в течение которой могут воспроизводиться визуальные помехи. После этого испытуемый должен «по памяти» ввести ответ (или ответы) на ТЗ. Вариант «2» сложнее, т.к. «задействуется» кратковременная память испытуемых лиц, которая может иметь различный объем и «устойчивость»

во времени. Ввод ответов ФЛ возможен с клавиатуры; путем нажатия кнопок на АПК или «экранных кнопок» на дисплеях; перемещения ползунков (экранных или реальных) и пр.

1-ая группа ТЗ (ГТЗ). Примерно в центре экрана дисплея воспроизводится «пульсирующий» по размерам «плоский» объект. Его центр остается неподвижным, а размеры со временем изменяются по тому или иному закону. Примеры объектов: геометрическая фигура (круг, квадрат, звездочка и пр.), фотография; рисунок, схема. Возможные варианты пульсаций: с сохранением пропорций объекта по ортогональным осям «X-Y» (вариант по умолчанию); только по одной из осей (X или Y).

(1а) В простейшем случае на вопрос типа «Видите ли Вы пульсации (изменения размеров) объекта?» возможны только бинарные ответы типа «Да-Нет». «Порог восприятия» испытуемым наличия пульсаций (включая медленные) может оцениваться по абсолютным показателям (в миллиметрах) и по относительным (амплитуды пульсаций делятся на максимальные размеры объектов). В части ТЗ в тесте размеры объектов могут быть неизменными. Поэтому возможны ответы испытуемых трех типов: верные; «ложноотрицательные» (об отсутствии пульсаций, когда они фактически есть), «ложноположительные» - о наличии пульсаций при их фактическом отсутствии. Для каждого из этих трех типов ответов по серии ТЗ могут быть подсчитаны процентные доли.

Возможен и вариант, в котором дополнительно используются ответы на ТЗ в виде «Скорее Да, чем Нет»; «Вероятность Да и Нет — одинакова»; «Скорее Нет, чем Да». При этом появляются дополнительные возможности математической обработки, в т. ч. с использованием количественной шкалы оценок отклонений ответов от правильных в виде «0-0.25-0.5-0.75-1.0».

(1б). Определение ФЛ моментов начала и окончания «пульсаций» (по одной или по обоим осям) для ВДС, воспроизводимых на дисплеях. Остальное время в ТЗ размеры объектов остаются неизменными. При этом могут оцениваться: адекватность (правильность) реакций ФЛ; задержки их реакций на появление/исчезновение пульсаций в пределах ТЗ.

(1в). Тестируемыми лицами оценивается наличие «нарушений периодичности» в изменениях размеров ВДС, воспроизводимых на дисплеях. Характер ответов возможен такой же, как и для случая «1а».

(1г). Испытуемым оценивается характер изменений со временем размеров ВДС: скачкообразные – в т.ч. с определением количества «градаций» размеров; происходящих по «пилообразному» закону – линейное нарастание и резкий спад до минимального размера, по синусоидальному закону; в виде треугольной функции от времени, трапецеидальной функции.

(1д). Испытуемые количественно оценивают длительности периодов пульсации объектов (предполагается, что в одном ТЗ эти периоды постоянны). При этом могут вычисляться абсолютные ошибки ответов испытуемых по отношению к фактическим значениям (в секундах) и

относительные (делением абсолютных ошибок на фактические длительности).

2-ая группа ТЗ. На дисплее воспроизводится объект, движущийся по замкнутой или не замкнутой траектории с переменной скоростью вдоль этой траектории. Определяться может следующее. **(2а)** «Пороги восприятия» испытуемым наличия движения объекта. Эти пороги могут быть разными при возрастании скорости движения и при ее уменьшении. **(2б)** Правильность оценок характера движения объекта (равномерное движение, скачкообразные изменения скорости – в т.ч. количество градаций скоростей; «пилообразные» изменения скоростей во времени; «треугольные», синусоидальные, носящие трапецеидальный характер и пр.

3-я группа ТЗ. Воспроизведение на дисплее объекта, выполняющего возвратно-поступательные движения (ВПД). Может определяться следующее. **(3а)** «Пороги восприятия» испытуемым наличия ВПД объекта – при возрастании амплитуды ВПД и при ее уменьшении. **(3б)** Абсолютные (в секундах) и относительные ошибки оценки испытуемыми периодов таких движений в отдельных ТЗ. **(3в)** Правильность оценок характера ВПД объектов (скачкообразные движения – в т.ч. количество дискретных положений); пилообразные, треугольные, синусоидальные, трапецеидальные.

4-я группа ТЗ На дисплее воспроизводится вращающийся объект, имеющий фиксированные размер, форму и положение центра. Может оцениваться следующее. **(4а)** Пороги (в отношении угловой скорости) восприятия испытуемым моментов появления и прекращения вращения объекта. Предполагается, что такие вращения имеют место только часть периода времени ТЗ. **(4б)** Абсолютные и относительные ошибки оценок испытуемыми периодов полных оборотов объектов (при равномерном вращении). При этом в части ТЗ может быть выполнено несколько оборотов, а в других – только часть одного оборота. **(4в)** Оценки ФЛ характера изменения скорости вращения: равномерное в течение одного оборота или всего периода ТЗ; с увеличением или уменьшением скорости вращения (в течение одного оборота или всего периода ТЗ); скачкообразное – с указанием количества фиксированных угловых положений на один оборот, по той или иной зависимости от времени (см. выше).

5-ая группа ТЗ. На дисплее воспроизводится объект, выполняющий возвратно-вращательные движения (ВВД). Может оцениваться следующее. **(5а)** Доли правильных и неправильных (ложноположительных и ложноотрицательных) ответов испытуемых в отношении наличия ВВД в ТЗ. **(5б)** Пороги восприятия испытуемыми наличия ВВД объекта, в т.ч. при малых углах поворота и медленных скоростях его вращения. При этом предполагается, что ВВД имеют место только часть времени в каждом ТЗ. **(5в)** Абсолютные и относительные ошибки определения испытуемыми периодов ВВД объектов. **(5г)** Правильности оценок испытуемыми характера движения объектов в ВВД: скачкообразные ВВД – с указанием количеств

фиксированных положений; по той или иной зависимости от времени (см. выше).

6-ая группа ТЗ. Воспроизведение на дисплее монохромного объекта с фиксированной формой и положением, но «пульсирующей» яркостью – от минимальной до максимальной. Этот вид ТЗ может выполняться не только для белых (серых) объектов, но и для монохромных цветных. Может определяться следующее: **(6а)** Правильность оценок испытуемыми наличия или отсутствия изменений яркости объекта, в т.ч. при различных «средних» яркостях по отношению к фону. Возможные варианты ответов - аналогично пункту 1а. **(6б)** Пороги восприятия испытуемыми пульсаций яркости – при увеличении амплитуды пульсаций и при их уменьшении эти пороги могут различаться. **(6в)** Абсолютные и относительные ошибки оценок испытуемыми периодов пульсаций яркостей объектов. Предполагается следующее: в пределах ТЗ эти периоды постоянны; в общем случае ТЗ должны иметь длительности не меньше двух периодов пульсаций. **(6г)** Ошибки оценок испытуемыми характера изменений яркостей объектов. Они могут быть: скачкообразные – с указанием количества градаций яркости; по той или иной зависимости от времени (см. выше).

7-ая группа ТЗ. Воспроизведение на дисплее объекта с фиксированной формой, положением и яркостью, но «меняющего цвет» по заданному закону во времени (начальный цвет объекта и «пределы» его изменения в каждом ТЗ могут быть разными). Направления исследований. **(7а)** Оценки «порогов восприятия» испытуемым наличия изменений цвета объекта. Варианты: при нарастании «амплитуд» изменений цвета и при их уменьшении; в серии ТЗ «амплитуды» изменений цвета меняются случайным образом и др. **(7б)** Абсолютные и относительные ошибки оценок ФЛ продолжительностей периодов повторяющихся «изменений цвета». **(7в)** Правильности оценок характера изменений цвета объекта: скачкообразные, по определенным зависимостям от времени (см. выше).

8-ая группа ТЗ – комбинированные ТЗ. Например, в ТЗ применяется единственный «пульсирующий» объект, у которого меняется размер и цвет, причем с разными периодами изменений этих двух характеристик.

Итак, **выводы.** 1) Возможна программно-аппаратная реализация большого количества групп и видов ТЗ, использующих ВДС. 2) В разных ТЗ одного теста могут применяться различные виды рассмотренных выше ВДС. 3) Могут быть использованы тесты как с predetermined сценариями для параметров ТЗ, так и с параметрами, управляемыми ответами испытуемых (адаптивные подходы к тестированию и тренингу).

Библиографический список

1. *Бессарабова Е.В.* Влияние геометрии, цвета и материала объекта дизайна на количество его информации // Гуманитарно-педагогическое образование. 2015. Т. 1. № 2. С. 144-148.
2. *Брумштейн Ю.М., Мельников М.В., Нежников Р.И.* Методы исследования показателей внимания испытуемых в условиях помех / XXXVIII Всероссийская научно-техническая конференция проблемы эффективности и безопасности функционирования

сложных технических и информационных систем. Часть 3. Проблемы повышения эффективности и безопасности функционирования автоматизированных систем управления и связи (информационных систем) в условиях противодействия. Серпухов, 27-28.06.2019- с.22-27.

ДИНАМИЧЕСКИЕ ЗВУКОВЫЕ СТИМУЛЫ В ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ

Ю.М. Брумштейн, Н.И. Мавлюдова, Н.И. Кабачек, Б.-А. Г. Юлушев, Д.А. Молимонов
Астраханский государственный университет
E-mail: brum2003@mail.ru

Аннотация: Рассмотрены различные виды звуковых динамических стимулов (ЗДС), которые могут быть использованы для психофизиологического тестирования, тренинга и иных целей. Описаны способы воспроизведения таких стимулов в тестовых заданиях (ТЗ) и их сериях (тестах), методы получения ответов на ТЗ от тестируемых лиц, принципы оперативной количественной обработки полученных ответов на ТЗ, цели накопления результатов ответов в компьютерных базах данных, направления анализа данных по отдельным испытуемым и их группам.

Ключевые слова: психофизиологическое тестирование, звуковые динамические стимулы, цели тестирования, методы воспроизведения, компьютерные технологии, накопление результатов; базы данных, обработка результатов, статистические методы.

В рамках проведения психофизиологических исследований (ПФИ) человека наряду с другими методами могут применяться также звуковые динамические стимулы (ЗДС). Мы будем понимать под ЗДС такие стимулы, у которых с течением времени меняются (плавно или скачкообразно) одна или большее количество их характеристик. При этом серии тестовых заданий (ТЗ), в которых используются ЗДС, могут быть сгруппированы в тесты. В многочисленных публикациях по ПФИ вопросы использования ЗДС раскрыты слабо. Поэтому цель работы – системный анализ вопросов использования ЗДС. В данной статье не рассматриваются следующие вопросы: воспроизведение «речевых стимулов», анализ скоростей реакций на них и правильности (точности) ответов; восприятие и особенности реакций испытуемых на движущиеся в пространстве источники ЗДС.

Результаты ПФИ с использованием ЗДС могут быть применены для таких целей. (1) При создании/разработке аппаратных и программных средств (ПС) – в т.ч. информационных систем (ИС) и информационно-аналитических систем; средств управления техническими системами и пр. (2) Для профессионального отбора персонала [2], в т.ч. операторов, управляющих техническими и биотехническими системами. (3) Для предсменного контроля работников предприятий [2]. (4) С оговорками – при массовых обследованиях населения. (5) Для определения некоторых характеристик слуховой памяти физических лиц (ФЛ). (6) Для оценки утомляемости испытуемых в процессе тестирования. (7) Для диагностики некоторых заболеваний [1] и травм – в т.ч. «спортивного происхождения».

(8) Для определения эффективности проводимого лечения – особенно, органов слуха. (9) Для тренинга ФЛ, в т.ч. операторов систем управления при наличии звуковых помех. Отдельным направлением можно считать исследования (тестирование) спортсменов, которым в процессе соревнований при наличии громкого шума необходимо уметь правильно воспринимать «звуковые стимулы» (ЗС), поступающих от судей (арбитров) – свистки, команды и пр.; своевременно и адекватно реагировать на эти стимулы. Для объективности отметим, что часть таких ЗС может дублироваться визуально – прежде всего, с помощью жестов судей (арбитров).

При проведении тестирования и тренинга с использованием ЗДС необходимо решать такие задачи. (1) Воспроизведение в ТЗ ЗС с заданными характеристиками. (2) Получение ответов от испытуемых ФЛ на ЗС по каждому ТЗ. (3) Накопление результатов по отдельным ТЗ и тестам в целом в базах данных (БД). (4) Оперативная количественная обработка ответов испытуемых с получением некоторых частных и интегральных характеристик. (5) При использовании адаптивных подходов к тестированию – выполнение динамической корректировки характеристик очередных ТЗ индивидуально для каждого ФЛ. (6) Проведение ретроспективного анализа накопленных данных: по отдельным тестируемым лицам (по совокупностям тестов за одни и те же и/или разные даты); по группам протестированных лиц, отобранных по заданным критериям. Для выполнения статистического анализа данных могут применяться два подхода: включение всей необходимой функциональности в разрабатываемые ПС для ИС, предназначенных для накопления и анализа результатов; использование экспорта (выгрузки) данных для их последующего анализа с использованием ПС (пакетов) «прикладной статистики». Важно, что установка ПС тестирования/тренинга на серверах обеспечивает возможности работы с ФЛ не только в локальной сети, но и с мобильными пользователями. В связи с этим отметим, следующее: «стационарные пользователи» могут использовать звуковые колонки, что потенциально позволяет обеспечивать возможность воспроизведения ЗС в достаточно широком диапазоне частот; динамики устройств, применяемых «мобильными пользователями» (ноутбуки, компьютерные планшеты, смартфоны) обладают худшими звуковыми характеристиками по сравнению с колонками (кроме вариантов, когда используются высококачественные стереонаушники)

Применительно к используемому в ЗДС единственному источнику звука, основными характеристиками ЗДС могут быть только их частота и громкость. В качестве дополнительных характеристик могут рассматриваться: «направления» изменения (увеличение или уменьшение) и скорости изменения указанных основных характеристик. Кроме того, при тестировании/тренинге важно использование звуковых помех с различными показателями. Такими помехами могут, в частности, быть оцифрованные

звукозаписи реальных событий (например, шумы при проведении спортивных соревнований) или звук, синтезированный ПС по заданным параметрам.

В общем случае для воспроизведения ЗДС и регистрации (получения) ответов могут использоваться: ПЭВМ, в т.ч. в сочетании со звуковыми колонками; смартфоны, компьютерные планшеты, стереонаушники, в т.ч. работающие с использованием blue-tooth канала; автономные аппаратно-программные устройства (АПК), содержащие встроенные динамики или использующие внешние (по отношению к ним) звуковые колонки. В данной статье по умолчанию предполагается, что в одном ТЗ одновременно может воспроизводиться только один ЗДС от одного источника. Однако в общем случае может использоваться два или более источников ЗДС, что расширяет функциональные возможности тестирования/тренинга.

Далее в статье рассматриваются основные группы и подгруппы ТЗ с использованием ЗДС. При этом возможны два подхода к воспроизведению ЗДС. (а) Они воспроизводятся через динамик или иное устройство в течение всего времени выполнения испытуемым очередного ТЗ. (б) ЗДС воспроизводятся только ограниченный период времени. Затем делается пауза по времени, в течение которой могут воспроизводиться звуковые помехи – они направлены на «вытеснение» запомненной информации из кратковременной памяти тестируемых лиц. После этого испытуемый должен ввести ответ на ТЗ – исходя из того, что он запомнил. Вариант «б» сложнее, т.к. при этом «используется» слуховая память испытуемых.

Варианты ввода ответов на ТЗ: с клавиатуры; нажатием «экранных кнопок» на дисплее (в т.ч. на сенсорном) или кнопок на АПК; путем перемещения ползунков (экранных или реальных); за счет использования голосового ввода ответов, распознаваемых ПС (при этом могут применяться как «автономные» программы или ПС на Интернет-ресурсах).

Ниже последовательно рассматриваются группы вариантов ТЗ.

1-ая группа ТЗ (ГТЗ). Воспроизводится «пульсирующий» по громкости звук с постоянной частотой, причем минимальная громкость может быть «не нулевой». (1а) В простейшем случае на вопрос типа «Слышите ли Вы пульсации (изменения громкости) звука?» предполагаются только ответы «Да-Нет». «Порог восприятия» испытуемым наличия пульсаций громкости (включая медленные) может оцениваться по абсолютным показателям громкости (в децибелах) и по относительным (амплитуды пульсаций делятся на максимальные громкости звука в ЗДС). В части ТЗ теста громкости звука могут быть постоянными. Поэтому ответы ФЛ могут быть трех типов: правильные; «ложноотрицательные» (об отсутствии пульсаций громкости, когда они фактически есть), «ложноположительные» - о наличии пульсаций, когда их фактически нет. Для серии ТЗ (теста) могут быть подсчитаны процентные доли этих трех типов ответов.

Расширенный вариант: дополнительно используются ответы на ТЗ в

виде «Скорее Да, чем Нет»; «Вероятность Да и Нет — одинакова»; «Скорее Нет, чем Да». В этом случае возможности количественной обработки ответов расширяются. В частности, для построения «интегральных оценок» отклонений ответов от «правильных» могут использоваться «коэффициенты штрафа» из последовательности «0-0.25-0.5-0.75-1.0». При этом «0» соответствует правильному ответу, а «1» – ответу «Да вместо Нет» или «Нет вместо Да». **(1б)**. Определение испытуемыми моментов начала и окончания «пульсаций» громкости звука для воспроизводимых ЗДС. Остальное время в течение ТЗ громкость звука является неизменной (в частном случае – нулевой). При этом могут оцениваться: наличие ложноположительных и ложноотрицательных реакций испытуемых на ЗДС в ТЗ; скорости реакций тестируемых лиц на появление/исчезновение пульсаций громкости звука. **(1в)**. Тестируемыми лицами оценивается наличие «нарушений периодичности» в изменениях громкости для воспроизводимых ЗДС. Характер ответов возможен такой же, как и для варианта «1а». **(1г)** Испытуемым оценивается характер изменений со временем громкостей ЗДС из предложенного набора вариантов: скачкообразные – в т.ч. с определением количества «градаций» (ступеней) громкости; изменения громкости происходят по «пилообразному» закону – линейное нарастание и резкий спад до минимального значения, по синусоидальному закону; в виде треугольной или трапецеидальной функции от времени и пр. **(1д)**. Испытуемые лица в количественной форме (в секундах) оценивают длительности периодов пульсации громкости (предполагается, что в одном ТЗ эти периоды постоянны). Результаты оценок: абсолютные ошибки ответов испытуемых по отношению к фактическим значениям (в секундах); относительные – абсолютные ошибки делятся на фактические продолжительности. **(1е)** В ТЗ сначала воспроизводится первый ЗС и указывается (на дисплее) количественное значение его громкости. Потом аналогичные операции проделываются для второго ЗС. После этого воспроизводится звук некоторой «промежуточной» громкости. Испытуемый должен субъективно оценить его громкость количественно (в децибелах) и ввести свой ответ. Могут оцениваться абсолютные и относительные ошибки определения громкости этого третьего ЗС.

2-ая ГТЗ – это аналог 1-ой ГТЗ, но в тестовых заданиях меняется не громкость звука, а его частота (тональность). В связи с этим отметим следующее. (1) Наличие физических ограничений для рассматриваемых устройств в отношении минимальной и максимальной частот воспроизводимых звуков. (2) Наличие нелинейностей у «динамиков» для зависимостей «громкости от подаваемой мощности» – особенно на границах воспроизводимых частот. (3) Особенности человеческого слуха: при значительных отличиях воспроизводимых частот звука с одинаковой амплитудой субъективно воспринимаемая громкость ЗС может отличаться.

Направления обработки получаемых ответов – аналогично пунктам,

указанным для 1-ой ГТЗ.

3-я ГТЗ. Для этой группы заданий могут использоваться различные комбинации изменений «громкости» и «частоты» звука в одном ТЗ. При этом, например, периоды изменений громкости и частоты звука могут и не совпадать.

4-ая ГТЗ – воспроизведение испытуемым характеристик ЗС в непрерывном режиме. В ТЗ этой группы целесообразно использование стереонаушников или звуковых колонок с разнесенными в пространстве динамиками. Причина – испытуемый должен одновременно слышать (и сравнивать) звук от двух источников. При этом предполагается, что оба уха испытуемых «работают» нормально. **(4а)** Громкость ЗС постоянной частоты плавно изменяется во времени в определенных пределах (для усложнения задания могут задаваться звуковые помехи). Испытуемый должен динамически реагировать на эти изменения путем управления громкостью «своего» динамика с помощью вращений/перемещений «органа управления»: переменного резистора на АПК, экранного ползунка на ПЭВМ и пр. «Частота дискретизации» отсчетов громкостей звука обоих источников должна быть достаточно высокой. Оцениваться могут: средние и максимальные отличия «задаваемой» испытуемым громкости динамика по отношению к громкости ЗС; средние (за всю длительность ТЗ) отличия отклонений задаваемой громкости в «плюс» и в «минус» по отношению к громкости ЗС. Результаты можно представить на осях «Х» (время) и громкость (У) с помощью разных цветов графиков для громкостей ЗС и тех, которые устанавливал тестируемый. **(4б)** Аналог 4-ой ГТЗ, но меняется частота звука. Графическое представление аналогично, но по оси «У» откладывается частота звука. **(4в)** Комбинированный вариант по отношению к 4а и 4б: у ЗС одновременно меняются громкость и частота. Для таких ТЗ испытуемые должны использовать одновременно два органа регулирования/управления. Возможное графическое представление результатов. (1) С «разверткой» по времени вдоль Х-оси «громкостей» и «частот» двух источников звука – потребуются четыре линии разных цветов. (2) В осях «частота» (Х) – «громкость» (У). При этом для воспроизводимых тестирующим устройством соотношений «частота-громкость» и тех, соотношений, которые устанавливаются тестируемым, нужны линии двух разных цветов.

Итак, **выводы.** 1) Возможна программно-аппаратная реализация различных видов ТЗ, использующих ЗС. 2) В одном тесте в разных ТЗ могут использоваться разные виды заданий/стимулов. 3) Для тестирования могут быть применены тесты с predetermined сценариями или такие, в которых значения параметров динамически изменяются по результатам анализа предыдущих ответов тестируемых лиц. 4) Особенно полезными адаптивные режимы управления параметрами ТЗ могут быть при тренинге.

Библиографический список

1. Бобошко М.Ю., Жилинская Е.В., Огородникова Е.А., Пак С.П., Салахбеков М.А. Анализ временных параметров звуковых сигналов в норме и при нарушениях слуха //Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2015. Т. 21. № 4. С. 47-54.
2. Брумштейн Ю.М., Мельников М.В., Нежников Р.И. Методы исследования показателей внимания испытуемых в условиях помех /XXXVIII Всероссийская научно-техническая конференция проблемы эффективности и безопасности функционирования сложных технических и информационных систем. Часть 3. Проблемы повышения эффективности и безопасности функционирования автоматизированных систем управления и связи (информационных систем) в условиях противодействия. Серпухов, 27-28.06.2019- с.22-27.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ХАРАКТЕРНОЙ ЧАСТОТОЙ КОЛЕБАНИЙ ОКОЛО 0.1 ГЦ

А.Д. Мартынов¹, Е.И. Боровкова^{1,2,3}, А.С. Караваяев^{1,2,3}

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

²Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

³Саратовский филиал института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН

E-mail: martyntosha.ru@gmail.com

Аннотация: Проведено исследование распределения фазового сдвига свернутой разности мгновенных фаз между процессами нервной регуляции variability ритма сердца и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов на синхронных участках по экспериментальным сигналам электрокардиограммы и фотоплетизмограммы.

Ключевые слова: фазовая синхронизация, сердечнососудистая система, колебания с частотой около 0.1 Гц, фотоплетизмограмма, кардиоинтервалограмма, мгновенная фаза, разность фаз.

Ранее нами был предложен метод диагностики фазовой синхронизации между низкочастотными (с частотой около 0.1 Гц) колебаниями процессов нервной регуляции variability ритма сердца и барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов по экспериментальным сигналам электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) [1, 2]. Метод в настоящее время активно используется в клинических исследованиях и позволил получить целый ряд важных для прикладной медицины результатов [3, 4]. Но в силу сложности исследуемых систем биологической природы и особенностей анализа коротких зашумленных сильно нестационарных экспериментальных временных рядов остается открытым вопрос интерпретации и достоверности полученных результатов. В частности, открытым вопросом является интерпретация нерегулярного чередования во времени интервалов синхронизации и несинхронного поведения исследуемых процессов нервной регуляции кровообращения. Понимание механизмов коллективной

и индивидуальной динамики исследуемых процессов, приводящих к такому нерегулярному чередованию участков синхронизации, имеет важное фундаментальное значение с точки зрения построения математических моделей из первых принципов процессов центральной нервной регуляции кровообращения [5] и прикладное значение с точки зрения интерпретации результатов клинических исследований [6].

Можно выделить несколько гипотез, согласно которым причиной нерегулярного чередования во времени участков синхронизации и несинхронного поведения исследуемых процессов являются шум различной природы или модуляция параметров связи между исследуемыми процессами. Для получения аргументов в пользу рассматриваемых гипотез в работе проводилось исследование распределения фазовых сдвигов свернутой разности мгновенных фаз между исследуемыми сигналами на синхронных участках.

Проведен эксперимент. Для 12 испытуемых проведена одновременная регистрация сигналов ЭКГ и ФПГ при спонтанном дыхании. Длительность регистрации составляла 2 часа.

Из сигнала ЭКГ выделялась кардиоинтервалограмма (КИГ). С помощью прямоугольного цифрового полосового фильтра с полосой пропускания 0.05–0.15 Гц выделялись низкочастотные колебания КИГ и ФПГ, отражающие активность исследуемых процессов нервной регуляции кровообращения [7]. С помощью преобразования Гильберта выделялись мгновенные фазы исследуемых колебаний, и оценивалась их разность фаз (рис. 1) [8]. С помощью зарекомендовавшей себя методики [1] проводилась детекция синхронных участков. На рис. 1 представлена типичная разность фаз для испытуемого №1. Серыми полосами выделены участки, на которых разность фаз колеблется около постоянного значения, соответствующие участкам фазовой синхронизации. Из рис. 1 видно чередование интервалов фазовой синхронизации длительностью десятки секунд и несинхронного поведения.

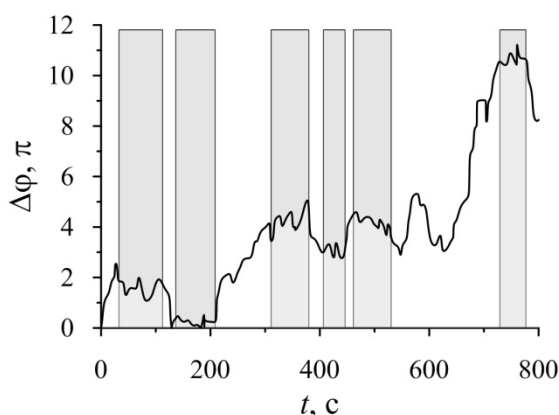


Рис. 1. Зависимость разности мгновенных фаз $\Delta\varphi$ колебаний КИГ и ФПГ с частотой около 0.1 Гц от времени. Значения $\Delta\varphi$ нормированы на 2π . Серыми областями отмечены участки фазовой синхронизации.

Было проведено исследование распределения фазовых сдвигов свернутой разности мгновенных фаз между исследуемыми колебаниями на синхронных участках. Для 2 испытуемых для независимых участков синхронизации наблюдалось значение фазового сдвига, которое медленно изменялось от 0 до 1π за все время эксперимента (рис. 2а). Такое распределение фазовых сдвигов может свидетельствовать о том, что исследуемые процессы синхронны всегда или большую часть времени, причиной появления несинхронных участков являются шумы, препятствующие диагностике синхронизации. Для остальных 10 испытуемых для независимых участков синхронизации были диагностированы разные значения фазового сдвига (рис. 2б). Такое распределение фазовых сдвигов может свидетельствовать о модуляции параметров связи между исследуемыми процессами, которые спорадически приводят к фазовому захвату и срыву синхронизации.

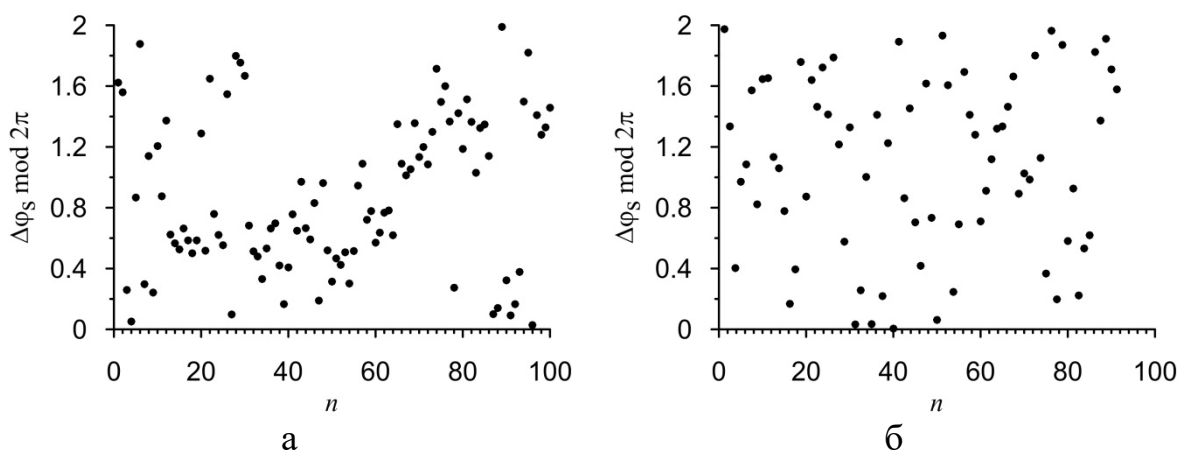


Рис. 2. Зависимость оценок фазовых сдвигов свернутой разности мгновенных фаз между исследуемыми колебаниями на синхронных участках от номера детектированного участка синхронизации n .

В работе было проведено исследование распределения фазового сдвига свернутой разности мгновенных фаз между исследуемыми процессами автономной регуляции кровообращения на синхронных участках по экспериментальным временным рядам КИГ и ФПГ. В результате исследования были получены аргументы в пользу гипотез, согласно которым причиной нерегулярного чередования во времени участков синхронизации и несинхронного поведения исследуемых процессов являются шум различной природы или модуляция параметров связи между исследуемыми процессами.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 19-12-00201.

Библиографический список

1. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Боровкова Е.И., Шварц В.А., Посненкова О.М., Безручко Б.П. Метод оценки степени

синхронизации низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и фотоплетизмограмме // Кардио-ИТ. 2016. Т. 3. № 1. С. 0101.

2. *Camm A.J., Marek M., Bigger J.T., Breithardt G., Cerutti S., Chen R.J., Coumel P., Fallen E.L., Kennedy H.L., Kleiger R.E., Lombardi F., Malliani A., Moss A.J., Rottman J.N., Schmidt G., Schwartz P.J., Singer D.H.* Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. V. 17. P. 354–381.

3. *Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Bezruchko B.P., Kiselev A.R., Gridnev V.I.* Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: application to medical diagnostics and treatment // *The European Physical Journal. Special Topics*. 2013. Т. 222. № 10. С. 2687-2696.

4. *Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Шварц В.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П.* Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечнососудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных артериальной гипертонией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6. № 1. С. 061-072.

5. *Karavaev A.S., Ishbulatov Y.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Bezruchko B.P., Gridnev V.I., Kiselev A.R.* Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016. Т. 10. № 3. С. 235-243.

6. *Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П.* Сравнительная оценка влияния фозиноприла и ателолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6. № 6. С. 803-811.

7. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ЗАПАЗДЫВАНИЯ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ - ГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

А.А. Грищенко^{1,2}, М.В. Сысоева^{3,2}, И.В. Сысоев^{1,2}

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

²Саратовский филиал института

радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН,

³Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

E-mail: vili_von@mail.ru

Аннотация: В данной работе анализируются внутричерепные ЭЭГ крыс линии WAG/Rij - генетические модели абсансной эпилепсии. Целью работы является расчет оптимального лага вложения, который в дальнейшем будет использоваться в авторегрессионных моделях прогнозирования с целью прогнозирования и анализа

связей. В каждом случае (животное и сегмент) рассматривались различные лаги и выбиралось значение, соответствующее первому минимуму в зависимости функции взаимной информации от временного лага.

Ключевые слова: ЭЭГ, функция взаимной информации, крысы линии WAG/Rij, абсансная эпилепсия

Абсансная эпилепсия представляет собою широко распространённую среди детей и подростков (до 50 % случаев) форму эпилепсии не ясной до конца этиологии [1], основные проявления которой заключаются в частичной или полной потере сознания на краткое время— продолжительность приступа составляет, как правило, порядка 5–10 с.

В данной работе анализировались 130-минутные записи внутричерепных ЭЭГ (сигналы локальных потенциалов) от 5 самцов крыс линии WAG/Rij, по 28 разрядов у каждого животного. Все разряды были спонтанными. Каждое животное рассматривалось индивидуально.

Данные были получены с четырех отведений головного мозга: Нир-гиппокамп; FC-лобная кора; PC-теменная кора; ОС-затылочная кора.

Головной мозг крысы с отмеченными отведениями мозга показан на рис. 1. Длина отобранных разрядов составляла не менее 6 с, а также бралось пять секунд до и после разряда. Каждый разряд разбивался на шесть интервалов, на которых и производился расчёт мер. Время начала разряда для удобства принималось за 0, а время окончания за T, исследуемые интервалы, выбранные в соответствии с результатами работы [1], обозначались следующим образом:

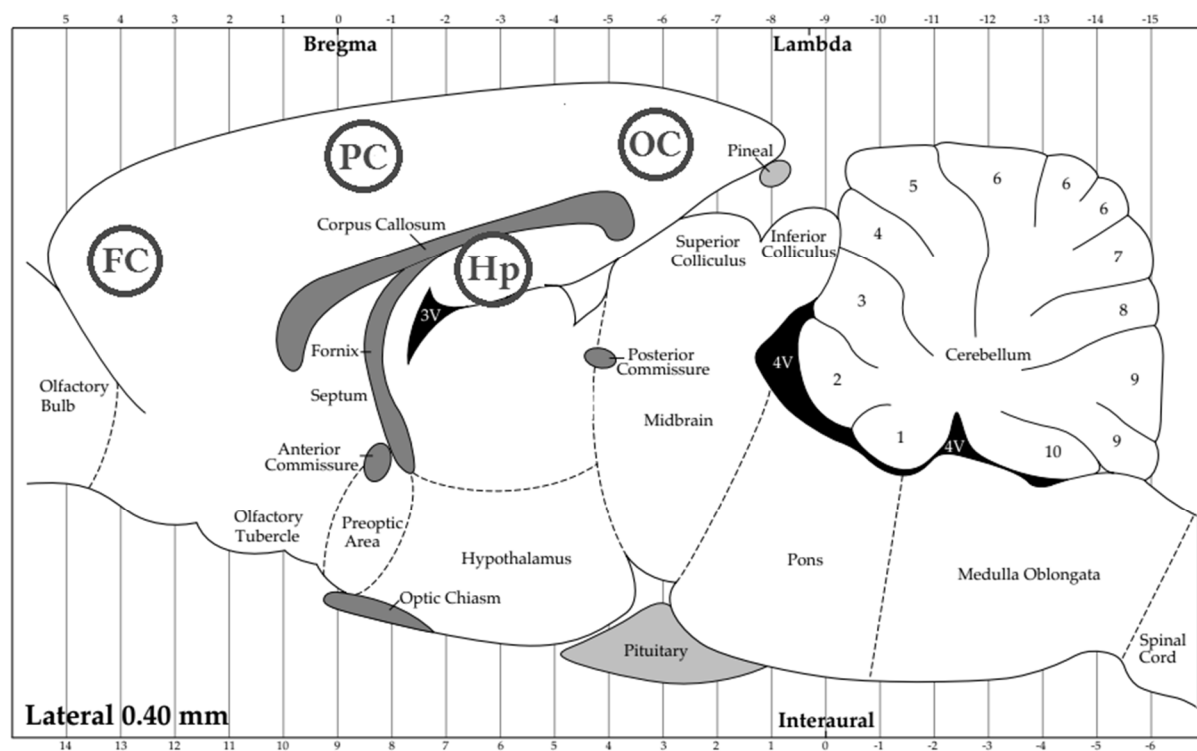


Рис.1. Мозг крысы. Нир- гиппокамп, FC-лобная кора, PC-теменная кора, ОС-затылочная кора.

- 1) $[-5; -3]$ с до начала разряда (фоновая активность);
- 2) $[-2; 0]$ с — преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда;
- 3) $[0; 2]$ с — начало разряда, соответствует в основном интервалу потери связанности, обнаруженному в [1];
- 4) $[2; 4]$ с — поддержание разряда;
- 5) $[T-2; T]$ с — стадия завершения разряда;
- 6) $[T; T+2]$ с — постиктальная стадия.

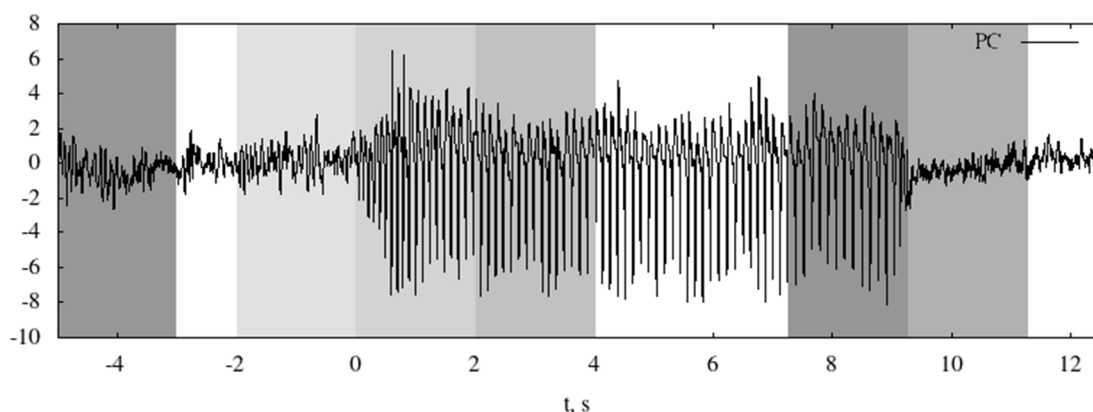


Рис.2. Временной ряд локальных потенциалов теменной (сомато-сенсорной) коры для крысы №6. Серым фоном по порядку обозначены исследуемые в работе интервалы: $[-5; -3]$ с до начала разряда (фоновая активность); $[-2; 0]$ с — преиктальная активность, во время которой, как правило, уже обнаруживаются изменения в связанности, приводящие к инициации разряда; $[0; 2]$ с — начало разряда, соответствует в основном интервалу потери связанности; $[2; 4]$ с — поддержание разряда; $[T-2; T]$ с — заключительная стадия разряда; $[T; T+2]$ с — постиктальная динамика.

Данные анализировались функцией взаимной информации. Существует несколько подходов к расчету взаимной информации. Мы использовали современный подход, основанный на учете ближайших соседей и предъявляющий наименьшие требования к объему данных [2], что важно при изучении нестационарных по своей природе физиологических сигналов. Поскольку метод имеет значительную вычислительную сложность, был использован алгоритм сортировки [3]. Целью работы является расчет оптимального лага вложения, который в дальнейшем будет использоваться в авторегрессионных моделях прогнозирования с целью прогнозирования и анализа связей. В каждом случае (животное и сегмент) рассматривались различные лаги и выбиралось значение, соответствующее первому минимуму в зависимости функции взаимной информации от временного лага. Полученные данные представлены в виде гистограмм на рис.3.

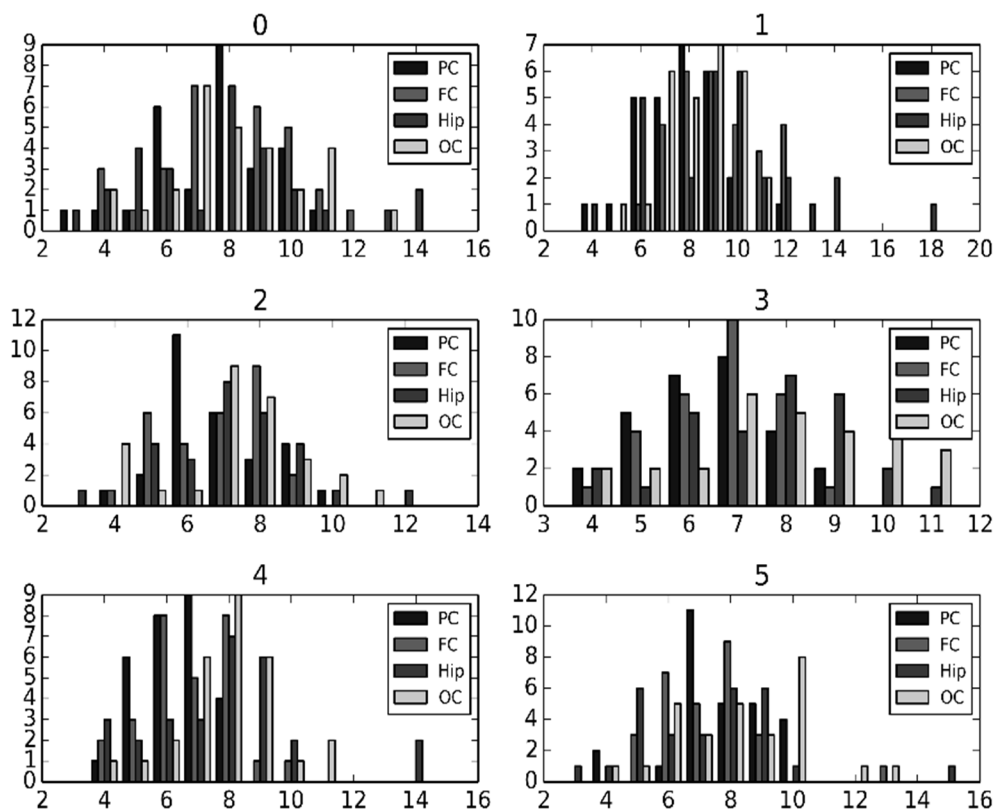


Рис. 3. Гистограммы для функции взаимной информации при расчете диапазона прогноза (для Крысы № 6)

Рассчитанные гистограммы показали, что оптимальное отставание составляет около 8 интервалов выборки ($1/64 C$ или $1/8$ основной временной шкалы), этот результат был получен для большинства животных во всех отделениях как для припадочной, так и для преиктальной активности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ в рамках научного проекта No 19-72-10030

Библиографический список

1. *Volnova, A. B., Lenkov, D.* Absence epilepsy: mechanisms of hypersynchronization of neural ensembles. // Medical academic journal. 2012. V. 12. №1, P. 719.
2. *Kraskov A, Stogbauer H, Grassberger P.* Estimating mutual information. // Phys Rev E. 2004. V. 69.
3. *Sysoev I.V.* Comparison of numerical realisation of algorithm of mutual information calculation based on nearest neighbours. // Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics. 2016. V. 24. №4. P. 8695.

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОИСК АНАТОМИЧЕСКИХ ОРИЕНТИРОВ НА ДВУХМЕРНЫХ РЕНТГЕНОВСКИХ СНИМКАХ ПРИ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

И.О. Аюпова¹, М.В. Лебедева¹, А.В. Гайдель^{2,3}, К.С. Добратулин³, А.И. Ивлева^{4,5}

¹Самарский государственный медицинский университет

²ИСОИ РАН - филиал ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, г. Самара

³Самарский государственный университет

⁴Институт проблем управления сложными системами РАН – СамНЦ РАН, г. Самара

⁵Самарский государственный технический университет

E-mail: aypovaio@mail.ru

Аннотация: Необходимость повышения эффективности анализа накопленных в ортодонтии диагностических знаний в разных формах свидетельствует об актуальности разработки системы поддержки принятия решений при диагностике и лечении в ортодонтии. Целью исследования является автоматизированный поиск анатомических ориентиров на боковых двухмерных рентгенограммах головы пациента. Для решения поставленных задач осуществляется разработка методов автоматического выделения области интереса и ключевых точек на рентгеновских изображениях профиля черепа с использованием традиционных геометрических характеристик, а также свёрточных нейронных сетей.

Ключевые слова: ортодонтическая диагностика, анатомические ориентиры, цефалометрический анализ, машинное обучение, телерентгенография, обучающая выборка.

Ортодонтия является достаточно молодым и динамично развивающимся разделом стоматологии, в котором активно разрабатываются и внедряются новые виды аппаратов и систем, способы лечения и диагностики аномалий [1]. Методы лучевой диагностики играют важнейшую роль в планировании активного и ретенционного периодов лечения и сокращают сроки достижения устойчивого функционирования зубочелюстного аппарата и улучшения эстетики лица. Однако внедрение и усовершенствование технологий лучевых методов и их интерпретаций на всех этапах диагностики и лечения ортодонтических пациентов требует применения в отрасли современных информационных технологий.

Машинное обучение активно используется в медицинской информатике для разработки систем поддержки принятия решений, предназначенных для повышения эффективности диагностики заболеваний и лечения пациентов, в том числе в области ортодонтии [2]. Цифровые рентгенограммы и компьютерные томограммы черепа могут быть проанализированы автоматически с помощью математических моделей и методов обработки и анализа изображений [3,4]

Основными методиками диагностики и планирования лечения, а также контроля эффективности проведенного лечения в ортодонтии остается телерентгенография и ортопантомография [5,6]. На настоящий момент нет программного обеспечения для полноценной автоматизированной расшифровки результатов исследования. В

программном обеспечении DolphinImaging, которое имеет наиболее широкий из аналогов функционал обработки фотографий, изображений и рентгеновских снимков, реализована возможность лишь извлечения телерентгенографии из объемных изображений компьютерной томографии, а поиск ключевых точек осуществляется вручную[7]. Поэтому результаты диагностики, полученные данным методом, находятся в прямой зависимости от знаний анатомических структур и клинического опыта рентген-лаборанта, осуществлявшего расшифровку рентгеновских снимков.

Таким образом, проблема создания эффективных методик поиска анатомических структур на рентгеновских снимках и осуществления комплексной лучевой диагностики ортодонтических пациентов на основе современных информационных технологий и клинического опыта врачей-экспертов требует дальнейшего всестороннего изучения и развития. Опыт представления накопленных в ортодонтии диагностических знаний в разных формах, в том числе формирования знаний на основе результатов лучевой диагностики, пока не наработан. Это свидетельствует об актуальности разработки системы поддержки принятия решений при диагностике, построении персонализированных рекомендаций по лечению и оценке рисков осложнений лечения в ортодонтии.

Целью исследования является автоматизированный поиск анатомических ориентиров на боковых двухмерных рентгенограммах головы пациента.

Задачи исследования:

1. Разработка алгоритмов обнаружения ключевых точек на рентгеновских изображениях профиля черепа, основанных на различных локальных геометрических и текстурных признаках, а также их аналогов для контурного препарата изображения и для поля направлений.
2. Сравнительное исследование эффективности различных подходов к автоматизированному поиску анатомических ориентиров на двухмерных рентгеновских снимках головы пациента.
3. Экспериментальное исследование качества разработанных алгоритмов обнаружения ключевых точек на реальном наборе диагностических изображений.

Для решения поставленных задач осуществляется разработка методов автоматического выделения области интереса и ключевых точек на рентгеновских изображениях профиля черепа с использованием традиционных геометрических характеристик, а также свёрточных нейронных сетей.

В [8] был осуществлен поиск участков, схожих с обучающей выборкой, на основе признаков Хаара. Это один из методов, определяющих наиболее подходящие на начальном этапе позиции для постановки опорных точек. Обучающая выборка для формирования признаков состояла из 100 изображений размерами 64x64 пикселей для области в районе опорной

точки определенного типа. В результате для 10 случайно выбранных изображений из целевой выборки при сравнении их с 50 случайно выбранными изображениями из обучающей выборки среднее расстояние между оригинальной и вычисленной позицией одного из ключевых анатомических ориентиров составило 5,219 мм.

Выводы. Задача разработки системы поддержки принятия решений при диагностике, построении персонализированных рекомендаций по лечению и оценке рисков осложнений лечения в ортодонтии является актуальной и перспективной. На начальном этапе ее решения сделан вывод о целесообразности применения различных методов для работы с изображениями при цефалометрическом анализе. Детектор Хаара позволяет получить результат сравнительно быстро, однако полученные результаты требуют уточнения. Дальнейший анализ включает в себя исключение участков, не соответствующих оптимальным математическим значениям для участков из обучающей выборки, применение контурного аппарата для определения наилучшего участка, а также применения метода обучения свёрточных нейронных сетей.

Библиографический список

1. *Персин Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В.* Стоматология детского возраста: учебник в 3 ч. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Ч. 3. Ортодонтия. 240 с.
2. *Jung S.K., Kim T.W.* New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. V. 149. №1. 2016. P. 127–133.
3. *Singh J.R., Kambalyal P., Jain M., Khandelwal P.* Revolution in Orthodontics: Finite element analysis // Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry. 2016. V. 6. №2. P. 110–114.
4. *Sanke M.A.* Orthodontic Treatment Simulation Using Image Processing Techniques // International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering. 2017. V. 5. №10.
5. *Sun L. Yuan L., Wang B., Zhang L., Shen G., Fang B.* Changes of alveolar bone dehiscence and fenestration after augmented corticotomy-assisted orthodontic treatment: a CBCT evaluation // ProgOrthod. 2019. Vol. 18. №20(1).
6. *Gunenkova I.V., Samoylova N.V., Bondarets A.Y.* Optimization of diagnostics and orthodontic treatment planning in children and adolescents with multiply adentia. // Stomatologiya (Moscow). 2015. V. 94. №3. P. 61–66.
7. *Wang C.H., Randazzo L.* Evolution of imaging and management systems in orthodontics. // Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016. V. 149. №6. P. 798-805.
8. *Добратулин К.С., Аюпова И.О., Гайдель А.В., Ивлева А.И.* Локализация анатомических ориентиров на рентгеновских изображениях профиля головы. // Перспективные информационные технологии (ПИТ 2019) [Электронный ресурс]: труды Международной научно-технической конференции / под ред. С.А. Прохорова. – Самара: Изд-во Самарского научного центра РАН, 2019. С. 374-379.

МЕХАНИЗМЫ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ

В.О. Пластун¹, А.Н. Бокарев², И.Л. Пластун², Н.А. Дурнова¹

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

² Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

E-mail: foggy_morning@mail.ru, inna_pls@mail.ru

Аннотация: На основе экспериментов *in vivo* проанализирована степень антиоксидантной активности экстрактов двух видов очитков. Обнаружено, что антиоксидантная активность очитка пурпурного значительно превышает действие очитка большого. Методами компьютерного моделирования межмолекулярного взаимодействия компонентов этих экстрактов были изучены условия образования устойчивых молекулярных комплексов на основе водородных связей между продуктами окисления и отдельными компонентами экстрактов, дано теоретическое обоснование механизмов антиоксидантного действия.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, антиоксидантная активность, растительный экстракт, кверцетин, галловая кислота, водородная связь, ИК спектр, очиток большой, очиток пурпурный.

В настоящее время проявляется большой интерес к использованию растительных экстрактов, имеющих в своём составе большое количество флавоноидов, обуславливающих их высокую биологическую активность и дающих возможность использовать эти экстракты в качестве лечебных и общеукрепляющих средств [1]. Необходимо отметить, что комплексные извлечения из лекарственных растений очень часто имеют значительно более выраженное терапевтическое действие по сравнению с индивидуальными веществами [1, 2], что обуславливает актуальность задач исследования взаимодействия и взаимовлияния отдельных компонентов растительных экстрактов с целью выявления веществ, вносящих наибольший вклад в биологическую активность.

Установлено, что многие флавоноидсодержащие экстракты способны влиять на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявляя как прооксидантное, так и антиоксидантное действие [3]. К таким экстрактам относятся, например, экстракты очитка пурпурного и очитка большого, аврана лекарственного, бессмертника и многих других растений. Однако, точный механизм антиоксидантного действия экстрактов пока не установлен.

Как показали эксперименты *in vivo*, антиоксидантное действие экстракта о.пурпурного значительно превышает действие о.большого при равных условиях эксперимента. Учитывая тот факт, что данные растения являются близкородственными видами рода очиток, их химический состав в целом сходен. Одним из существенных отличий их состава является то, что о.пурпурный содержит галловую кислоту, относящуюся к группе фенолкарбоновых кислот, в то время как в экстракте о.большого ни одно из веществ этой группы не обнаружено. Таким образом, можно сделать вывод,

что существенное повышение антиоксидантной активности флавоноидсодержащих экстрактов обеспечивает галловая кислота.

Целью дальнейшего исследования было изучение и теоретическое обоснование условий образования устойчивых молекулярных комплексов на основе водородных связей между продуктами ПОЛ и отдельными компонентами экстракта, оказывающими наиболее существенное влияние на антиоксидантную активность. Исследование проводилось при помощи молекулярного моделирования взаимодействия компонент экстракта и промежуточного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА).

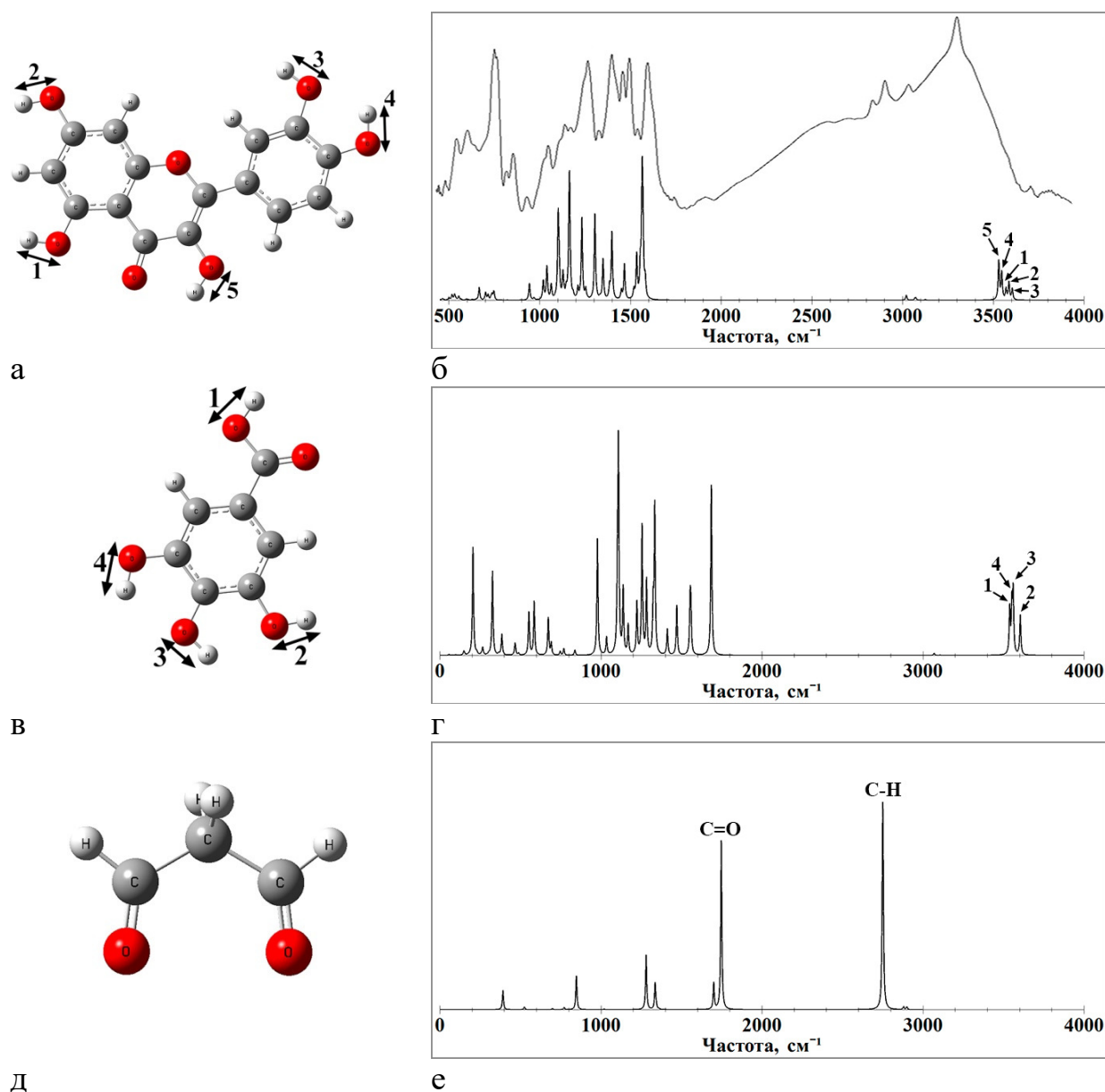


Рис. 1. Рассчитанные структуры (слева) и ИК спектры (справа) кверцетина (а,б), галловой кислоты (в,г) и малонового диальдегида (д,е)

В качестве исследуемых компонентов экстракта были рассмотрены кверцетин как один из основных флавоноидов большинства растений, в том числе и очитков, а также галловая кислота. Рассчитанные молекулярные структуры и ИК спектры данных веществ показаны на рис. 1.

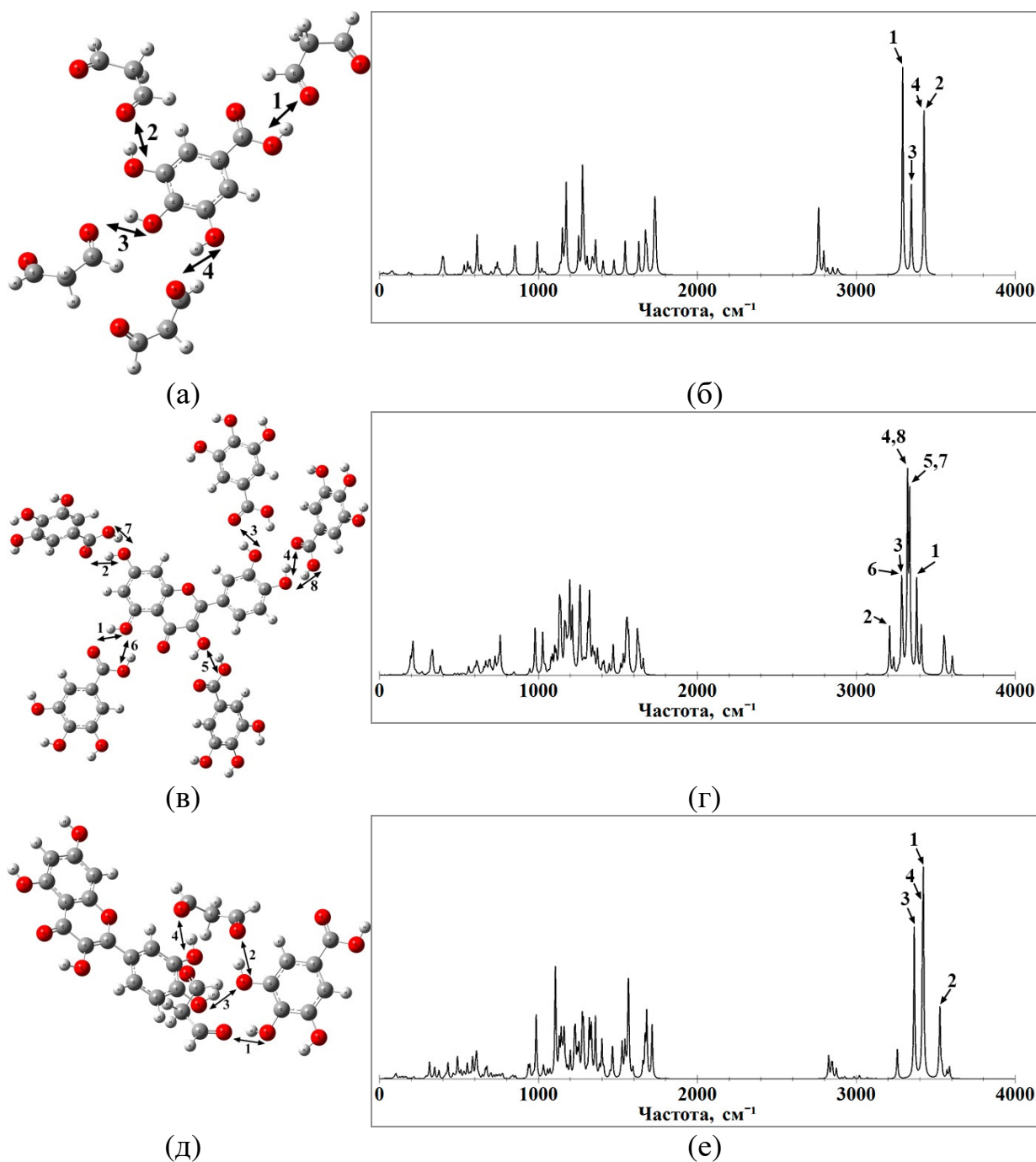


Рис. 2. Рассчитанные структуры (слева) и ИК спектры (справа) молекулярных комплексов, образующихся в растительных экстрактах: галловая кислота и 4 молекулы малонового диальдегида (а,б), кверцетин и 5 молекул галловой кислоты (в,г), кверцетин, галловая кислота и 2 молекулы малонового диальдегида (д,е)

Методами компьютерного моделирования были рассчитаны структура и ИК спектры образующихся молекулярных комплексов как попарно, так и в трёхкомпонентной смеси, а также проанализированы параметры образующихся водородных связей. Моделирование структуры и расчёт спектров молекул и их комплексов осуществлялись на основе метода теории функционала плотности (ТФП) [4] с использованием функционала V3LYP с использованием базиса 6-31G(d). Все процедуры молекулярного моделирования были проведены с использованием программного

комплекса Gaussian 09, который широко применяется для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии. Сила образовавшихся водородных связей оценивалась по длине водородного мостика, сдвигу частоты валентных колебаний О-Н связей в ИК-спектрах молекулярного комплекса относительно ИК-спектра отдельных молекул, а также по энергии связи, которая рассчитывалась по эмпирической формуле Иогансена.

Как показали расчёты, между молекулами кверцетина и МДА устанавливается пять водородных связей, и все они относятся к слабым (частотный сдвиг $\Delta\nu$ не превышал 90см^{-1} , а длина Н-мостика была 2.92 \AA и выше). Это говорит о том, что кверцетин практически не связывается с МДА. При взаимодействии галловой кислоты с МДА устанавливаются четыре водородные связи средней силы (частотный сдвиг $\Delta\nu$ составляет от 130 до 245см^{-1} , а длина Н-мостика – от 2.83 до 2.93 \AA), что свидетельствует об образовании достаточно стабильного молекулярного комплекса. Наиболее сильное взаимодействие происходит между кверцетином и галловой кислотой – образуется восемь водородных связей, каждая из которых является связью средней силы (частотный сдвиг $\Delta\nu$ составляет от 190 до 376см^{-1} , а длина Н-мостика – от 2.77 до 2.88 \AA), то есть, в этом случае можно утверждать о наличии супрамолекулярного взаимодействия [5]. Исходя из этих результатов, видно, что галловая кислота в процессе межмолекулярного взаимодействия выступает в качестве своеобразного катализатора, существенно повышая степень связывания кверцетина с продуктами окисления.

В результате проведенного теоретического и численного анализа можно сделать вывод о том, что степень антиоксидантной активности изученных растительных экстрактов в значительной степени определяется наличием в них галловой кислоты, за счёт которой существенно повышается степень связывания с токсичными продуктами перекисного окисления липидов, и в частности – с малоновым диальдегидом.

Библиографический список

1. Тараховский Ю. С. и др. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина // Пушино: Synchrobook. 2013, 310 с.
2. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. // Минск: Изд-во БГУ, 2004, 179 с.
3. Долгодилина Е. В., Кукулянская Т. А. Антиоксидантные и прооксидантные свойства некоторых флавоноидов. – 2009.
4. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Успехи физических наук. 2002. Т.172, № 3. С. 336–348
5. Стив Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия. В двух томах. // М.: Академкнига, 2007, Том 1. 480 с. Том 2. 416 с.

МЕТОД ИНФОРМАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ

Е.В. Солодкая¹, И.П. Логинов¹, С.З. Савин²

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

²Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск

E-mail: ya.soleil88@yandex.ru,

Аннотация: Рассматривается использование средств теоретико-игрового подхода к ранней диагностике и профилактике непсихотических депрессивных расстройств у подростков. На основе исследований, в результате которых были установлены информативно значимые показатели депрессивных расстройств, предложены диагностический опросник и информационная модель профилактики и выявления подростковых депрессий. Применение предлагаемой информационной модели превенции возможно при совместном взаимодействии врачей-психиатров, педиатров и психологов, а также сотрудников региональных департаментов образования и здравоохранения.

Ключевые слова: информационное моделирование, теоретико-игровой подход, депрессивные расстройства, подростки, суициды, коррекция деструктивного поведения, профилактика суицидов

До настоящего времени исследования в области подростковых депрессий проводились на незначительных выборках пациентов, при этом четко не сформулированы взаимосвязи суицидального поведения и случаев депрессивных расстройств у подрастающего поколения с наступлением наиболее прогностически неблагоприятного временного периода в жизни, когда происходят завершённые суициды [1, 2], остаются нерешёнными вопросы, касающиеся социально-психологических и клинических аспектов формирования и профилактики депрессивных расстройств [3, 4]. На Дальнем Востоке подобные исследования не проводились, несмотря на то, что регион является самым неблагополучным по уровню подростковых суицидов [4, 5]. В современный период в этом регионе сохраняется тенденция роста распространённости депрессий у подростков, которые достигают к концу пубертатного периода более 20% [5].

Цель работы – исследование с помощью метода информационного (стратегического) моделирования клиничко-патодинамических, социально-психологических, транскультуральных и медико-экологических аспектов непсихотических депрессивных расстройств у подростков для профилактики суицидального поведения. Материалом для решения поставленной цели послужили данные клиничко-психопатологического обследования 50 подростков с непсихотической депрессией, прошедших стационарное лечение в психиатрических больницах Хабаровска, родители которых дали информированное согласие на участие в исследовании. Объект исследования – пациенты возраста (11-18 лет), классифицируемые нами как ранние подростки 11-14 лет и поздние подростки 15-18 лет. Критерии включения в испытания – соответствие клинической картины непсихотического депрессивного расстройства одной из следующих

диагностических рубрик (МКБ-10): депрессивный эпизод лёгкой, средней степени (F32.0, F32.1); дистимия (F34.1); смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2); расстройство адаптации (F43.20-22). Необходимо было построить концептуальную модель процесса диагностики и создать соответствующие базы данных для основных информационных объектов [6]. Для создания информационной прогностической модели использовались прикладные программы (теоретико-игровые алгоритмы и процедуры), реализующие взаимосвязь моделей в уровнях и между уровнями [7, 8].

В результате исследований был разработан комплекс распознающих, классификационных и прогностических моделей, позволяющих на уровне индивида провести оценку риска развития депрессивного расстройства и спрогнозировать тяжесть возможного заболевания. На базе созданных информационных моделей индивидуального прогнозирования разработан программный комплекс для оценки вероятности развития депрессивных расстройств по медико-социальным и клинико-патодинамическим факторам риска. Приведены методические разработки и математический инструментарий для моделирования поведения, вызванного непсихотическими депрессивными расстройствами, а также модели работы психолога и психотерапевта с пациентами, имеющими высокий риск суицида. Разработаны оригинальные методологические подходы к системному анализу процессов распространения непсихотических депрессивных расстройств у подростков, проживающих на трансграничных территориях Приамурья России.

С позиций метода информационного моделирования сложных конфликтных систем анализируется поведение лиц, склонных к суициду. На основе собственных оригинальных методик и статистических материалов, данных отечественных и зарубежных авторов изучаются закономерности поведения, модели и способы коррекции деструктивного поведения. Для построения оригинальной модели превентивного выявления подростковых депрессий использовался алгоритм классификации значимых признаков на три группы: индивидуальные, групповые и популяционные. Проведено исследование информативной значимости индивидуальных клинических и социально-психологических показателей и разработана информационная модель превенции депрессивных расстройств у подрастающего поколения. На основе результатов информативного моделирования медико-социальных характеристик предложена модель превентивного выявления подростковых депрессий. На популяционном уровне – это наличие депрессивного эпизода в детстве и психопатологическая наследственность; на групповом – конфликтные отношения со сверстниками и родителями; на индивидуальном – ангедония и стрессоустойчивость.

На основе результатов многоуровневого информационного и классификационно-прогностического моделирования с учетом индивидуальных клинико-патодинамических, социально-психологических,

транскультуральных и медико-экологических факторов риска сформированы практические рекомендации, направленные на повышение эффективности профилактики депрессивных расстройств у подростков. Результаты исследований могут использоваться специалистами по медицинской психологии и социальной психиатрии, социологии, психологии и медицине, конфликтологии, информационному моделированию и системному анализу в медицинской психологии, нейроинформатике, нейролингвистическому программированию, а также врачами-суицидологами, неврологами и психотерапевтами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаенальных исследований (проект № 19-013-00018).

Библиографический список

1. *Положий Б.С.* Концептуальная модель суицидального поведения // Суицидология. 2015. Т.6. № 1(18). С. 3-8.
2. *Положий Б.С.* Суицидальная ситуация среди детей и подростков в России / Б. С. Положий // Российский психиатрический журнал. 2012. № 4. С. 52-56.
3. *Якупова В.А.* Роль психологических и физиологических условий материнства в развитии послеродовой депрессии // Российский психологический журнал. 2018. Т. 15 №1. С. 8-23.
4. *Самсонов А.С., Куташов В.А., Чопоров О.Н.* Интеллектуализация анализа распространенности и прогнозирования депрессивных расстройств на основе математического моделирования // Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко. 2014. 170 с.
5. *Логинов И.П., Солодкая Е.В.* Клинические характеристики депрессивных расстройств подростков Дальнего Востока России и Северного Китая // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. Т. 2. №103. С.108-112.
6. *Золотов Е.В., Кондратьев А.И., Ионичевский В.А., Савин С.З.* Информационное моделирование живых систем // Владивосток: Дальнаука, 1991. 282 с.
7. Проблемы применения теории игр в психологии // Психология и математика. / Под ред. Г.Е. Журавлева и др. / М.: Наука. 1976. 296 с.
8. *Кондратьев А.И.* Теоретико-игровые модели в задачах распознавания // М.: Наука. 1986. 324 с.

Научное издание

**МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2019**

Сборник статей Всероссийской школы-семинара, посвященной
110-летию Саратовского государственного университета имени
Н.Г. Чернышевского

Под редакцией профессора *А.В.Скрипаля*

Подписано в печать 01.11.19.

Формат 60×84 1/16.

Усл.печ.л. 12,3. Тираж 100 экз. Заказ №310

Издательство “Саратовский источник”.

410012, Саратов, Кутякова 138б

Типография “Саратовский источник».

410012, Саратов, Кутякова 138б