

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

# М Е Т О Д Ы КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2020

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора *Ан.В. Скрипаля*

Саратов

2020

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

**Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2020:** Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Ан.В. Скрипаль. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2020. – 165 с.: ил.  
ISBN 978-5-6045416-7-8

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, Ал. Скрипаль, Ульянов С.С.*

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

ISBN 978-5-6045416-7-8

© Коллектив авторов, 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1. БИОИНФОРМАТИКА</b> .....	9
<i>С. С. Зайцев, М. А. Хижнякова, В. А. Федорова</i>	
МЕТАГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ – ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ БИОИНФОРМАТИКИ.....	9
<i>С.Н. Шахаб, М.А. Ханчевский, Е.И. Квасюк</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТЫКОВКИ НЕЛАРАБИНА С ВИРУСОМ ИММУНОДИФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 4НКК .....	12
<i>С.Н. Шахаб, М.А. Ханчевский, Е.И. Квасюк</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТЫКОВКИ ФЛУДАРАБИНФОСФАТА С ЛИМФОЦИТ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ КИНАЗОЙ LCK 1QPC.....	16
<i>В.А. Федорова</i>	
ГЕНОМНЫЕ И ПОСТГЕНОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ И ДИАГНОСТИКЕ ХЛАМИДИОЗОВ.....	19
<i>Ю.В. Салтыков, А.А. Колосова, Н.Н. Филонова, В.А. Федорова</i>	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ГЕНА GPCR ВИРУСА ЗАРАЗНОГО УЗЕЛКОВОГО ДЕРМАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИНФОРМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ.....	22
<i>А.А. Короновский (мл.)</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ФЛУКТУАЦИОННОГО АНАЛИЗА К НЕСТАЦИОНАРНЫМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ВРЕМЕННЫМ РЯДАМ .....	25
<b>2. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ</b> .....	29
<i>Д.К. Тучина, А.Н. Башкатов, Н.А. Наволокин, В.В. Тучин</i>	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИЧЕСКОГО ПРОСВЕТЛЕНИЯ МОЗГА EX VIVO С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ .....	29
<i>А.В. Иванова, А.Е. Спивак, И.Ю. Демин</i>	
ИЗМЕРЕНИЯ ВЯЗКИХ-УПРУГИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФАНТОМОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ И ЖИДКОСТЕЙ МЕТОДОМ КАМЕРТОНА И МЕТОДОМ ЭЛАСТОГРАФИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ.....	32

<i>А. В. Скрипаль, А.С. Бахметьев, Н.Б. Бриленок, С.Ю. Добдин, Р.Т. Баатыров, А.С. Тихонова</i>	
ДИАГНОСТИКА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ СПОРТСМЕНОВ МЕТОДОМ ДУПЛЕКСНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ .....	35
<i>А.Э. Постельга, В.О. Шароватов, Н.А. Калякина, А.А. Исаева</i>	
КОНТРОЛЬ РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЗУБНОЙ ЭМАЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЛИЖНЕПОЛЕВОГО СВЧ-МИКРОСКОПА, РАБОТАЮЩЕГО В АВТОДИННОМ РЕЖИМЕ .....	39
<i>И.А. Серебрякова, Ю.И. Сурков, Э.А. Генина, А.Н.Башкатов, В.В.Тучин, В.П. Жаров</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛАНИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПТИЧЕСКОГО ПРОСВЕТЛЕНИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА.....	42
<i>Ю.И. Сурков, И.А. Серебрякова, А.Н. Башкатов, В.В. Тучин, Э.А. Генина</i>	
ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИММЕРСИОННОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА IN VIVO	45
<i>Н. А. Бабкина, В.В. Винник, А.С. Фомин, А.П. Рытик, А.А. Широков, О.В. Семячкина-Глушкова<sup>1</sup></i>	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ГЛИОМЫ КРЫСЫ (С6) ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА.....	48
<i>В. Чарыкова, М. Юсупова, С.М. Зайцев, А.Н.Башкатов, В.В.Тучин, Э.А.Генина</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОЛЕИНОВОЙ И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТ НА ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА IN VIVO.....	53
<i>Д.И. Майсков, И.С. Залетов, А.В. Фомин, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный</i>	
ИНТЕГРАЛЬНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ МЕТОДОМ ТЕРМОГРАФИИ.....	56
<i>И.С. Залетов, Д.И. Майсков, А.В. Фомин, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный</i>	
ТЕРМОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ В КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫХ КОНЕЧНОСТЯХ.....	60
<i>Р.Р.Вафин, Р.В. Насыров</i>	
РАЗРАБОТКА ИНТЕРФЕЙСА СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА .....	64

<i>С.О. Усталков, А.А. Скапцов</i>	
МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДЕНАТУРИРОВАННОГО ЯИЧНОГО АЛЬБУМИНА.....	67
<i>П.М. Синицын, И.Ю. Демин</i>	
О ГРАФИЧЕСКОМ РЕШЕНИИ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ МОДУЛЕЙ УПРУГОСТИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ .....	70
<i>Ю.М. Ишбулатов, С.М. Вербицкий, А.С. Караваяев, Б.П. Безручко</i>	
ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ РАЗБРОСА ОЦЕНОК СПЕКТРАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММЫ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ .....	73
<i>С.Ю. Алдашкин, И.В. Бакуткин, В.В. Бакуткин</i>	
КОМПЬЮТЕРНАЯ СИСТЕМА ОБУЧЕНИЯ ЭКЗОФТАЛЬМОМЕТРИИ .....	75
<i>И.В. Бакуткин, В.В. Бакуткин, В.А. Зеленов</i>	
КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ОБЪЕМА ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ЧЕЛОВЕКА.....	77
<i>Е.В. Солодкая, Е.А. Левкова, С.З. Савин</i>	
МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОДРОСТКОВ, СТРАДАЮЩИХ ДЕПРЕССИЕЙ.....	79
<i>С.Г. Геворкян, И.П. Логинов, С.З. Савин, Е.В. Солодкая</i>	
СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАМУРЬЯ.....	82
<i>О.С. Антропова, Ю.И. Стрельченко</i>	
НОВЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ТРАВМЫ.....	85
<i>И.Ю. Волков, Д.И. Майсков, А.В. Фомин, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный</i>	
ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕЙ КОМПРЕССИИ НА ДАННЫЕ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ В ОБЛАСТИ ПАЛЬЦА .....	89
<b>3. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ.....</b>	<b>94</b>
<i>А.П. Хороводов, А.А. Широков, А.С. Фомин, Н.А. Новолокин, А.В. Терсков, М.М. Климова, А.Т. Мамедова, И.А. Блохина, Н.Д. Лежнев, А.С. Евсюкова,</i>	
<i>О. В. Семячкина-Глушковская</i>	
РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ГЛИОМЫ.....	94
<i>Ю.Д. Гудова, А.А. Скапцов</i>	
ВОЗМОЖНОСТЬ ПОВТОРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОСТОВЫХ РАСТВОРОВ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ.....	98

<i>О.М. Цивилева, Е.В. Любунь, Н.А. Юрасов, А.Н. Панкратов, В.А. Волков, В.М. Мисин</i>	
КСЕНОБИОТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ – ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В БИОМАТЕРИАЛЕ ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ .....	100
<i>Н.А. Светлицына, А.В. Козловский, С.В. Стецюра</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МНОГОСЛОЙНЫХ СТРУКТУР ДЛЯ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ БИОСЕНСОРОВ .....	103
<i>Е.С. Федотова, Н.А. Бурмистрова</i>	
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИАНИЛИНА И ПЕРОКСИДАЗЫ ХРЕНА.....	106
<i>С.В. Стецюра, П.Г. Харитоновна, И.В. Маляр</i>	
НОВЫЙ МАГНИТОМЯГКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ.....	108
<i>А.А. Масленникова, А.В. Козловский, С.В. Стецюра</i>	
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ АДСОРБЦИИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ ИЗ РАСТВОРА.....	111
4. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ.....	115
<i>М.А. Петрова, И.Ю. Демин</i>	
ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ВНЕШНИХ НАГРУЗОК.....	115
<i>М.А. Басова, Ю.А. Кураченко</i>	
ДОЗОВЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ КОНВЕРСИИ ДЛЯ ИЗОТОПОВ ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА.....	117
<i>М.В. Давидович</i>	
О СИЛЕ КАЗИМИРА-ЛИФШИЦА МЕЖДУ ДВУМЯ СФЕРИЧЕСКИМИ КЛАСТЕРАМИ В ПРОЗРАЧНОЙ ЖИДКОЙ СРЕДЕ.....	121
<i>М.В. Давидович</i>	
О ПРОНИКНОВЕНИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ТКАНЬ ЧЕЛОВЕКА.....	124
<i>С.Ф. Салем, В.В. Тучин</i>	
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРЕНОСА ЧАСТИЦ В РАЗВЕТВЛЕННОМ КРОВЕНОСНОМ СОСУДЕ В ПРИСУТСТВИИ МАГНИТНОГО ПОЛЯ.....	127
<i>А.А. Захаров, И.Л. Пластун, А.А. Наумов</i>	
МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ И ФЛАГЕЛЛИНА ПРИ ОБРАЗОВАНИИ НАНОЧАСТИЦ СУЛЬФИДА СЕРЕБРА .	130

<b>5. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ</b> .....	134
<i>М.О. Цой, Д.Э. Постнов, В.А.Клочков</i>	
МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ЗНАЧИМЫХ КОМПОНЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ФОРМЫ ПУЛЬСОВЫХ ВОЛН .....	134
<i>А.А. Капустников, И.В. Сысоев, М.В. Сысоева</i>	
МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНИЦИАЦИИ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ МАЛЫМИ АНСАМБЛЯМИ НЕЙРООСЦИЛЯТОРОВ .....	138
<i>Д. А. Лачинова, Р. Ossenblock, G. van Luijtelaar, И. В. Сысоев</i>	
РЕГИСТРАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ НАЧАЛА ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ С ПОМОЩЬЮ ЧАСТОТНО- ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАММ .....	142
<i>А.В.Курбако, Д.Д.Кульминский, В.С.Хорев, О.М.Посненкова</i>	
ВЛИЯНИЕ ПОЛОСЫ ПРОПУСКАНИЯ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОГО ДАТЧИКА НА ВОЗМОЖНОСТЬ АНАЛИЗА НИЗКОЧАСТОТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	145
<i>А. Ю. Долинина, М. В. Сысоева, И. В. Сысоев</i>	
АВТОМАТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРЕЗАПУСКОВ В РАЗРЯДЕ ПРИ АБСАНСНОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ .....	147
<i>А.Н. Храмов, Е.И. Боровкова, Б.П. Безручко</i>	
МЕТОД ПРИГОТОВЛЕНИЯ ТЕСТОВЫХ СИГНАЛОВ ДЛЯ СОПОСТАВЛЕНИЯ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИСТЕМ ПО ИХ ВРЕМЕННЫМ РЕАЛИЗАЦИЯМ.....	150
<i>Е.М. Калинин, А.А. Лусин, И.Ю. Демин</i>	
ГРАФИЧЕСКИЙ ИНТЕРФЕЙС ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ СДВИГОВЫХ ВОЛН В МЯГКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ.....	152
<i>И.А. Русанова, Д.А. Таюрский</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА .....	155
<i>М. Я. Ядгаров, Ю. Н. Ликарь, Н. В. Матвеев</i>	
КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ОФЭКТ/КТ ИЗОБРАЖЕНИЙ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА И АСФЕРИЧНОСТИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ .....	158
<i>В.В. Кислухин, Е.В. Кислухина</i>	
АНАЛИЗ РЯДОВ ЭЭГ, ЭМГ, ЛАЗЕР-ДОПЛЕР ФЛОУМЕТРИИ (ЛДФ), РИТМОГРАММ (ЭКГ) НА ПРИМЕРЕ ЭКГ И ЛДФ.....	161

## **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 2020 году 148 участниками представлено 52 доклада из 5 стран и 13 городов России и зарубежья.

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

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



# 1. БИОИНФОРМАТИКА

## МЕТАГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ – ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ БИОИНФОРМАТИКИ

*С. С. Зайцев, М. А. Хижнякова, В. А. Федорова*

Саратовский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный  
исследовательский центр вирусологии и микробиологии»

E-mail: feodorovav@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-9-12>

**Аннотация:** В данной работе представлены результаты метагеномного анализа массива «сырых» данных, полученных с использованием секвенирования второго и третьего поколения с целью определения спектра микроорганизмов, содержащихся в биоматериале от больного сельскохозяйственного животного. Аннотация и расшифровка коротких и длинных прочтений с использованием автоматизированного сервера MG-RAST выявило коинфицирование животного двумя патогенами, имеющими различную таксономическую принадлежность.

**Ключевые слова:** метагеномный анализ, NGS, Oxford Nanopore, Illumina, инфекционные заболевания, диагностика, биоинформатика, сельскохозяйственные животные

Инфекционные заболевания (ИЗ) репродуктивной системы сельскохозяйственных животных (с/х животных) широко распространены во всем мире и являются глобальной проблемой для сельского хозяйства. ИЗ репродуктивной системы с/х животных могут вызывать инфекционные аборт, мертворождение и приводить к бесплодию, нанося колоссальный экономический ущерб промышленному животноводству. Возбудителями данной группы заболеваний является целый ряд микроорганизмов, относящихся как к патогенной, так и к условно-патогенной флоре [1,2].

Наиболее важным аспектом успешного лечения ИЗ и предотвращения распространения возбудителей среди поголовья является своевременная точная диагностика и идентификация патогена. Наряду с классическими микробиологическими подходами и ПЦР диагностикой, все более широкое распространение приобретает метагеномный анализ, основанный на технологиях «секвенирования нового поколения» (от англ. Next Generation Sequencing, NGS), включающих в себя группу методов для получения информации о полной последовательности молекулы ДНК.

NGS обладает рядом неоспоримых преимуществ. Во-первых, в отличие от таргетной ПЦР диагностики, данный метод позволяет определить весь спектр патогенов в исследуемом клиническом образце, что особенно важно при смешанных инфекциях. Во-вторых, существенно сокращается время анализа по сравнению с бактериологическими методами,

подразумевающими высев биоматериала на дифференциальные питательные среды. Также становится возможным идентифицировать большинство микроорганизмов, некультивируемых на рутинных бактериологических средах [3].

Отличительной особенностью методов NGS от более ранних вариантов секвенирования является высокая пропускная способность, т.е. возможность прочтения различных участков генома одновременно. На сегодняшний день наибольшую популярность приобрели два подхода к получению массива данных: секвенирование повторяющихся коротких фрагментов ДНК длиной до 250 олигонуклеотидных пар (о.п.) (секвенирование второго поколения), реализуемое на различных платформах (Illumina и др.), и секвенирование длинных прочтений молекулы ДНК от 2000 о.п. (секвенирование третьего поколения), представленное такими производителями как Oxford Nanopore. Однако анализ полученных последовательностей методами NGS не представляется возможным без применения современных биоинформатических подходов для обработки данных [4].

Целью данного исследования являлось проведение метагеномного анализа биоматериала крупного рогатого скота (КРС) с использованием данных секвенирования второго и третьего поколения на платформах Illumina HiSeq 2500 и Oxford Nanopore MinION.

Для выделения ДНК из биоматериала КРС использовали коммерческий набор «DNeasy Blood & Tissue Kits» (Qiagen, Германия). Подготовку библиотек для секвенирования производили согласно протоколам производителей. Для получения длинных прочтений использовали секвенатор Oxford Nanopore MinION с проточной ячейкой FLO-MIN106 (Oxford Nanopore Technologies Ltd, Великобритания). Для получения коротких прочтений секвенирование осуществляли на Illumina HiSeq 2500 (Illumina, Inc., США).

В результате нами был получен массив данных размером 1,28 Гб (содержащий 10 656 638 последовательностей общей длиной 2664 159 500 о.п.) для коротких и 16,2 Гб (1 056 043 последовательностей общей длиной 1 526 561 299 о.п.) для длинных прочтений, соответственно. Дальнейший анализ полученных прочтений (ридов) производили на базе сервера MG-RAST для филогенетического и функционального анализа метагеномов.

Реализуемый на сервере алгоритм присвоения 32-символьного шестнадцатеричного отпечатка MD5 для каждой последовательности позволил произвести сравнение метаданных с аннотациями в онлайн базах данных нуклеотидных и белковых последовательностей [6]. Таксономическую аннотацию коротких и длинных ридов осуществляли за счет алгоритма contigLCA (Lowest Common Ancestor).

Проведенный метагеномный анализ коротких и длинных прочтений позволил идентифицировать ДНК микроорганизмов, содержащихся в биоматериале от КРС. На рисунке 1 продемонстрировано распределение

таксономических единиц в ридов. Как видно из диаграммы, доминирующее количество прочтений, полученных с применением NGS платформ, было отнесено к генетическому материалу представителей семейства *Enterobacteriaceae*, являющихся этиологическим фактором воспалительных ИЗ репродуктивной системы животных [7].

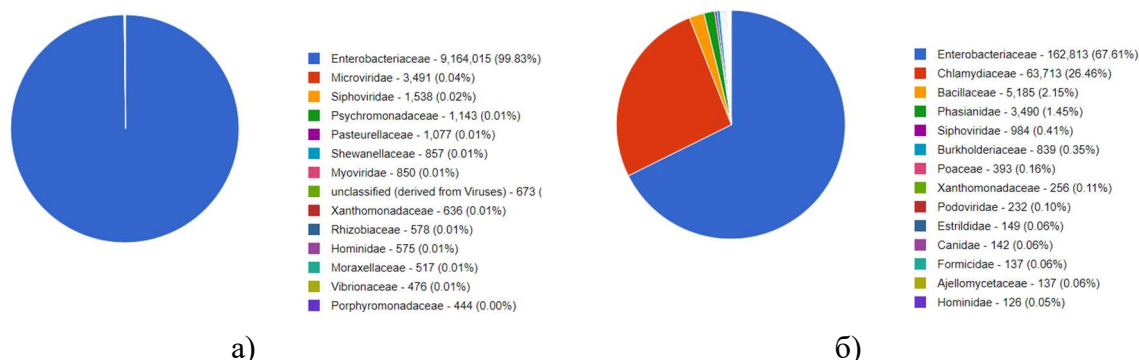


Рис. 1. Сравнительный метагеномный анализ полученных «сырых» данных на двух NGS платформах: а) Illumina HiSeq 2500; б) Oxford Nanopore.

Стоит отметить, что проведенный метагеномный анализ длинных прочтений, полученных с применением платформы Oxford Nanopore, позволил также идентифицировать таксономическую принадлежность 26,46% ридов к микроорганизмам семейства *Chlamydiaceae*, что может свидетельствовать о факте наличия коинфекции в исследуемом образце. Как известно, представители данного семейства не культивируются на твердых и жидких питательных средах и могут быть выращены *in vitro* только в специальных условиях (путем инфицирования куриных эмбрионов или перевиваемых клеточных культур). Важно, что эти патогены играют ключевую роль в возникновении инфекционных абортос у КРС [8]. Оставшаяся часть идентифицированных последовательностей, имеющая низкий процентный состав (менее 2%) от общего числа ридов, была исключена из анализа.

Таким образом, применяемые биоинформатические подходы для метагеномного анализа, выполненного с использованием NGS технологий, являются мощным инструментом, позволяющим с высокой точностью и в кратчайшие сроки выявить наличие коинфекции и определить спектр патогенов в клиническом образце при диагностике ИЗ у с/х животных.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-316-90024.*

#### Библиографический список

1. Yoo H. S. Infectious causes of reproductive disorders in cattle // J Reprod Dev. 2010. V. 56. P. 53-60.
2. Hoffmann H., Stindl S., Ludwig W., et al. Enterobacter hormaechei subsp. oharae subsp. nov., E. hormaechei subsp. hormaechei comb. nov., and E. hormaechei subsp. steigerwaltii subsp. nov., Three New Subspecies of Clinical Importance // J Clin Microbiol. 2005. V. 43. №7. P. 3297–3303.
3. Равин Н.В., Марданов А.В., Скрябин К.Г. Метагеномика как инструмент изучения "некультивируемых" микроорганизмов. Генетика. 2015. Том 51. №5. С. 519.

4. Eisen J.A. Environmental Shotgun Sequencing: Its Potential and Challenges for Studying the Hidden World of Microbes // PLoS Biol. 2007. V. 5. №3. P. 82.
5. Wilke A., Harrison T., Wilkening J., et al. The M5nr: a novel non-redundant database containing protein sequences and annotations from multiple sources and associated tools // BMC Bioinformatics. 2012. V. 13. №141.
6. Wang Z., Duan L., Liu F., et al. First report of *Enterobacter hormaechei* with respiratory disease in calves // BMC Veterinary Research. 2020. V. 16. №1.
7. Vidal S., Kegler K., Greub G., et al. Neglected zoonotic agents in cattle abortion: tackling the difficult to grow bacteria // BMC Veterinary Research. 2017. V. 13. №373.

## ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТЫКОВКИ НЕЛАРАБИНА С ВИРУСОМ ИММУНОДИФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 4NKK

С.Н. Шахаб<sup>2</sup>, М.А. Ханчевский<sup>1</sup>, Е.И. Квасюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Беларусь

E-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-12-15>

**Аннотация:** Молекулярный анализ стыковки - важный инструмент для разработки лекарств и молекулярной структурной биологии. Целью молекулярного стыковочного анализа является прогнозирование предпочтительного места связывания, аффинности и активности молекул лекарства и их белковых мишеней. Квантово-химическим моделированием и молекулярным докинг-ом исследовано взаимодействие неларабина с вирусом иммунодефицита человека 4NKK.

**Ключевые слова:** неларабин, докинг, вирус иммунодефицита человека 4NKK.

Возникновение резистентности к действию лекарственных препаратов требует их постоянного обновления для обеспечения эффективности процесса лечения различных заболеваний. В результате постоянно проводимых научных исследований по поиску биологически активных соединений и появляются препараты нового поколения. Одним из таких соединений является модифицированный нуклеозид 2-амино-6-етокси-9-(β-D-арабинофуранозил) пурин (неларабин). Это соединение, обладающее противоопухолевой и противовирусной активностью, наряду с флударабином и кладрибином, пополнило арсенал противолейкозных соединений нового поколения [1-3]. Неларабин относится к антиметаболитам пуринового ряда и является аналогом дезоксигуанозина. По механизму своего действия неларабин можно отнести к про-лекарствам, а его активной формой является продукт дезаминирования – арабинофуранозилгуанин (araG), который, превращаясь в клетках в соответствующий 5'-трифосфат, ингибирует синтез ДНК, оказывая цитотоксическое действие. Преимуществом неларабина, как противоопухолевого препарата, в сравнении с araG, является его большая (в ~10 раз) растворимость [2-4]. К недостаткам следует отнести более сложный синтез соединения. К настоящему времени другие биологические свойства неларабина изучены недостаточно, и их дальнейшее изучение является весьма перспективным.

Для расчета стартовой геометрии молекулы неларабина выбран метод молекулярной механики (ММ<sup>+</sup>) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ<sup>+</sup> обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи [5]. Стартовую геометрию молекулы дополнительно оптимизировали в среде растворителя (вода) полуэмпирическим методом PM7 программного пакета Gaussian 09W до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем. Для определения глобального энергетического минимума и наиболее устойчивых конформеров находили и анализировали все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии молекулы. Методом PM7 находят оптимизированные геометрические конфигурации, общую энергию молекул, электронные свойства и энтальпию образования вещества [6,7]. Для визуализации результатов использовали программу Gauss View 05 и ChemCraft 1.7. Равновесная геометрия молекулы полуэмпирическим методом PM7 приведена на рисунке 1.

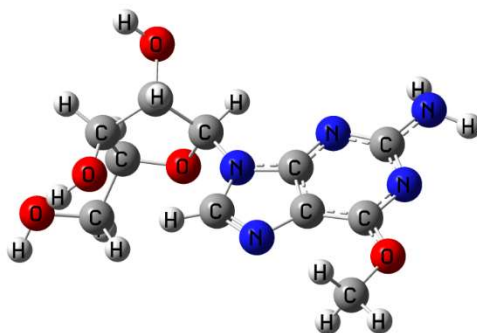


Рис. 1. Структурная формула молекулы неларабина

Химическая структура белка 4NKK взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/>. Из 26 предложенных структур, имеющих разрешение от 1 до 2Å, выбрана молекула 4NKK с разрешением 1.80Å и молекулярным весом 10.73 kDa. Выбранная модель была очищена от низкомолекулярных соединений, включённых в структуру белка.

В ходе проведения расчетов найдены 7 возможных комплексов, имеющих значения полных энергий от -245.0075 до -129.6501 kcal/mol. Из полученных комплексов выбор сделан в пользу комплекса, имеющего наибольшее количество межмолекулярных водородных и стерических взаимодействий (рис. 2).

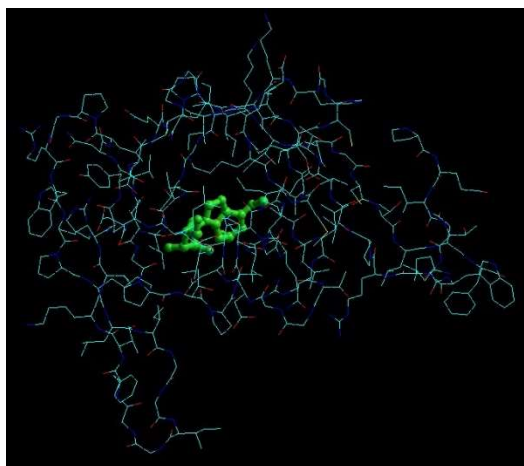


Рис. 2. Докинг между 4NKK и неларабином

Установлено, что в ходе докинга 4NKK и неларабина возникает 5 водородных связей между аминокислотой Asn 88 и атомом N-9 неларабина, аминокислотами Thr 31, Asp 30 и Thr 91 4NKK и атомами кислорода гидроксильных- и метокси-групп неларабина. При этом аминокислота Asp 30 формирует две водородные связи с атомами кислорода вторичных гидроксильных групп молекулы неларабина (рис. 3).

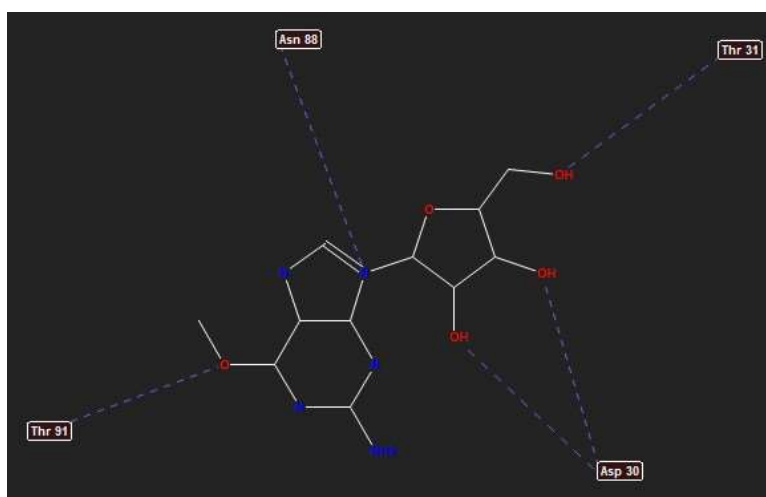


Рис. 3. Водородные связи между 4NKK и неларабином

Кроме водородных связей имеют место и стерические взаимодействия, в которых участвует ряд аминокислот (рис. 4).

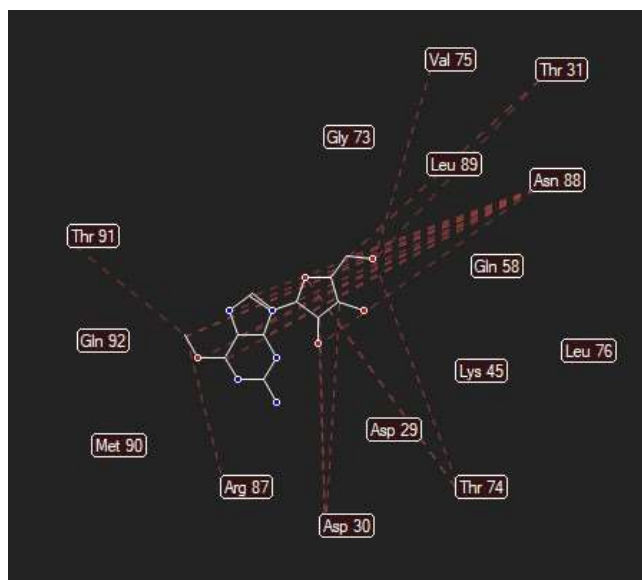


Рис. 4. Стерические взаимодействия между 4NKK и неларабином

В результате проведенного анализа можно предположить, что образование водородных связей и стерических взаимодействий между молекулой неларабина и вирусом иммунодефицита человека способно разрушить белковую структуру 4NKK и вызвать его инактивацию.

#### Библиографический список

1. *Averett D.V.* 6-Methoxypurine arabinoside as a selective and potent inhibitors of varicella-zoster virus // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991. Vol. 35, № 5. P. 851–857.
2. *Lambe C.U.* 2-Amino-6-methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 3352–3356.
3. *Buie L.W.* Nelarabine: a novel purine antimetabolite antineoplastic agent // *Clinical Therapeutics.* 2007. Vol. 29. № 9. P. 1887–1899.
4. *Квасюк Е.И., Зинченко А.И., Шахаб С.Н., Сыса А.Г.* Синтез неларабина // Сахаровские чтения 2020 года: экологические проблемы XXI века: материалы 20-й международной научной конференции 21-22 мая 2020 г., г. Минск, Республика Беларусь / под ред. С.А. Маскевича, М.Г. Герменчук – Минск: ИВЦ Минфина. 2020. Ч. 2. С. 73–76.
5. *Sheikhi M.* New derivatives of (E,E)-azomethines: design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: experimental and theoretical investigations // *J. of Molecular Structure.* 2018. Vol. 1152. P. 368–385.
6. *Shahab S.* Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes // *J. of Molecular Structure.* 2017. Vol. 1148. P. 134–149.
7. *Sheikhi M.* New derivatives of (E,E)-azomethines: design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: experimental and theoretical investigations // *J. of Molecular Structure.* 2018. Vol. 1152. P. 368–385.

# ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТЫКОВКИ ФЛУДАРАБИНФОСФАТА С ЛИМФОЦИТ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ КИНАЗОЙ LCK 1QPC

*С.Н. Шахаб<sup>2</sup>, М.А. Ханчевский<sup>1</sup>, Е.И. Квасюк<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Беларусь

E-mail: maks.khanchevskiy@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-16-19>

**Аннотация:** Молекулярный анализ стыковки - важный инструмент для разработки лекарств и молекулярной структурной биологии. Целью молекулярного стыковочного анализа является прогнозирование предпочтительного места связывания, аффинности и активности молекул лекарства и их белковых мишеней. Проведено полное квантово-химическое моделирование флударабинфосфата методом B3LYP/6-311+G\*\*. Молекулярным докингом установлено, что флударабинфосфат способен разрушить белковую структуру вируса иммунодефицита человека 1QPC.

**Ключевые слова:** молекулярный докинг, неэмпирический метод, флударабинфосфат.

Lck (англ. Lymphocyte kinase (Lck)) — протеин из группы тирозинкиназ, фосфорилирующий тирозиновые остатки клеточных белков-мишеней в Т-лимфоцитах.

Экспрессия Lck специфична для Т-лимфоцитов. Молекулы Lck ассоциируются с цитоплазматической частью ко-рецепторов CD4 и CD8 в Т-хелперах и Т-киллерах, соответственно, и вовлечены в передачу сигнала от Т-клеточного рецептора. При взаимодействии Т-клеточного рецептора со специфическим антигеном происходит активация Lck, которая фосфорилирует внутриклеточные участки ко-рецептора CD3 и ζ-субъединицы Т-клеточного рецептора, что в дальнейшем приводит к их взаимодействию с другой цитоплазматической тирозинкиназой ZAP-70. Lck также способна фосфорилировать и активировать молекулы ZAP-70, которые, в свою очередь, фосфорилируют следующий элемент сигнальной цепи – LAT. LAT представляет собой трансмембранный протеин, служащий платформой для взаимодействия важных Т-клеточных сигнальных молекул, таких как фосфоинозитид-3-киназа или фосфолипаза С. Каскад фосфорилирования тирозина, инициированный Lck и Fyn, завершается внутриклеточной мобилизацией ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) и активацией важных сигнальных каскадов в лимфоцитах.

Флударабинфосфат представляет собой бимодифицированный пуриновый нуклеотид, являющийся антиметаболитом природного соединения аденозин-5'-монофосфата (АМР). В гетероциклической части, в положении С-2 вместо атома водорода присутствует атом фтора, а углеводный фрагмент представлен D-арабинофуранозой вместо D-рибозы. Полное химическое название соединения – (9-β-D-арабинофуранозил)-2-фторадеин-5'-монофосфат (araFAMP).



Присутствие атома фтора в положении С-2 пуринового гетерооснования в молекуле нуклеозида araFA способствует устойчивости соединения к действию аденозиндезаминазы и появлению высокой биологической активности. Однако, araFA не нашёл широкого применения из-за его низкой растворимости. Фосфорилирование araFA приводит к его 5'-монофосфату araFAMP, обладающему большей растворимостью. Это позволило создать противоопухолевые препараты именно на его основе. В клетках под действием специфичных нуклеотидкиназ флударабинфосфат превращается в 5'-трифосфат (araFATP), являющийся его активным метаболитом. Образовавшийся трифосфат, обладает широким спектром биологической активности [1]. Так araFATP замедляет синтез ДНК не только посредством внедрения в неё вместо природного метаболита – аденозинтрифосфата (АТР), но также путём ингибирования ДНК-полимеразы. Одновременно с этим araFATP действует на РНК-полимеразу, что приводит к ингибированию синтеза белка в опухолевых клетках. В экспериментах *in vitro* показано, что он активирует апоптоз не только в растущих, но и покоящихся лимфоцитах больных хроническим лейкозом. Наиболее выраженной активностью araFATP обладает в отношении лейкозных клеток. Эта избирательность терапевтического эффекта соединения связана, предположительно, как с селективностью его транспорта в лейкозные клетки, так и его более медленным выходом из них в сравнении с гемопоэтическими клетками [2]. На основании этих данных можно считать, что определенную роль в биологическую активность соединения вносят, как модифицированное гетероциклическое основание, так и углеводный фрагмент. Данное предположение подтверждается тем, что и нуклеозид araFA обладает аналогичным профилем биологической активности.

Химическая структура белка 1QPC взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/>. Из 6 предложенных структур, имеющих разрешение от 1 до 2Å, выбрана молекула 1QPC с разрешением 1.80Å. Выбранная модель была очищена от низкомолекулярных соединений, включённых в структуру белка. Для расчета стартовой геометрии выбран метод Amber99 программного пакета HyperChem 08 [3,4]. Для оптимизации геометрии белка выбраны следующие параметры: Algorithm – Steepest Descent, RMS gradient – 0.1 kcal/mol, maximum cycles – 23775.

В ходе проведения расчетов найдены 7 возможных комплексов, имеющих значения полных энергий от -1680.4468 до -782.1194 kcal/mol. Из полученных комплексов выбор сделан в пользу комплекса, имеющего наибольшее количество межмолекулярных водородных и стерических взаимодействий (рис. 1,2).

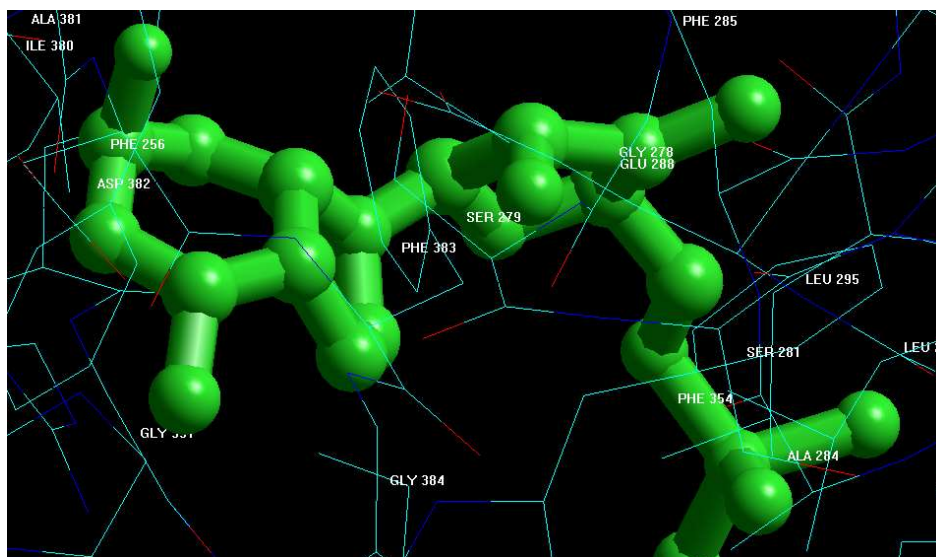


Рис. 1. Докинг между 1QPC и флударабинфосфатом

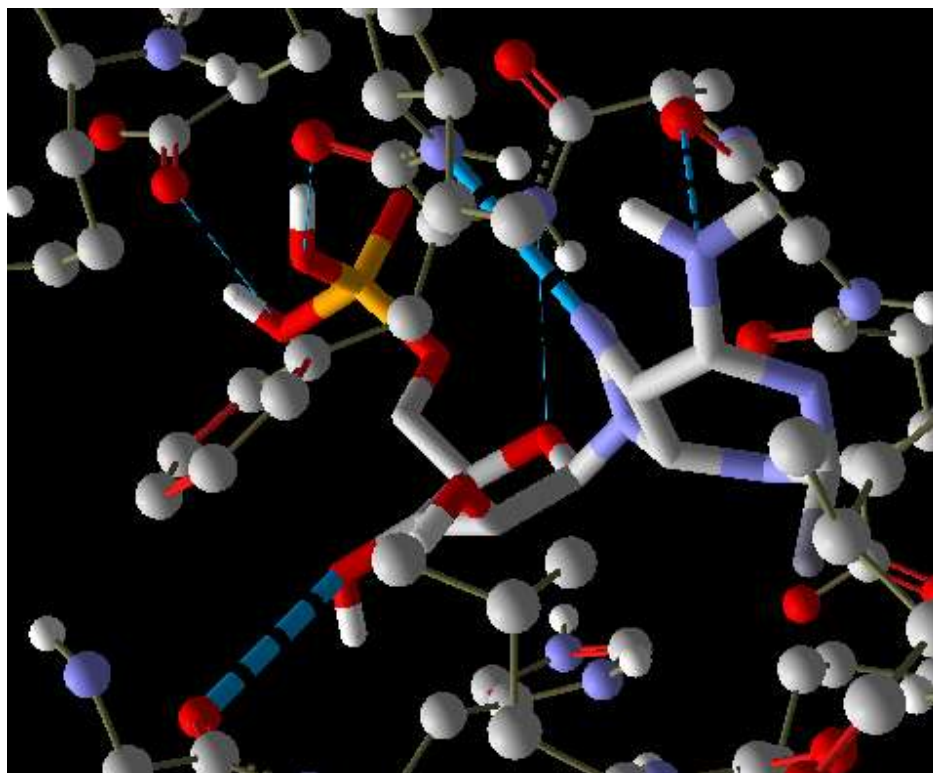


Рис. 2. Водородные связи между 1QPC и флударабин фосфатом

В результате проведенного анализа можно предположить, что образование водородных связей и стерических взаимодействий между молекулой флударабинфосфата и лимфоцит-специфической киназой Lck способно привести к активации важных сигнальных каскадов в лимфоцитах.

#### Библиографический список

1. *Morabito, F.* Expression of CD10 by B-chronic lymphocyte leukemia cells undergoing apoptosis in vivo and in vitro / F. Morabito et al. // *Haematologica*. 2003. V. 88. № 8. P. 864–873.

2. *Johnson, S. A.* Therapeutic potential of purine analogues combinations in the treatment of lymphoid malignancies / S.A. Johnson, W. Thomas // *Hematol. Oncol.* 2000. V. 18. P. 141–153.

3. *Sheikhi M.* New derivatives of (E,E)-azomethines: design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: experimental and theoretical investigations // *J. Molecular Structure.* 2018. Vol. 1152. P. 368–385.

4. *Shahab S.* Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes // *J. Molecular Structure.* 2017. Vol. 1148. P. 134–149.

## ГЕНОМНЫЕ И ПОСТГЕНОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ И ДИАГНОСТИКЕ ХЛАМИДИОЗОВ

*В.А. Федорова*

Саратовский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный  
исследовательский центр вирусологии и микробиологии»

E-mail: feodorovav@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-19-22>

**Аннотация:** В работе обсуждаются современные достижения в области биологии хламидий – патогенных микроорганизмов, способных вызывать острые и хронические хламидийные инфекции (хламидиозы) животных и человека. Показана определяющая роль современных методов молекулярной биологии, биоинформатики и математического моделирования в прояснении особенностей зоонозного происхождения, таксономического положения, современной классификации и значимости отдельных видов хламидий для этиологии вызываемых ими заболеваний. Представлены краткие сведения о новейших диагностических платформах, пригодных, в том числе, для быстрой идентификации некультивируемых форм возбудителя хламидиоза.

**Ключевые слова:** геномные технологии, хламидии, диагностика, математическое моделирование, биоинформатика, молекулярная биология.

Хламидиозы представляют собой группу заболеваний человека, сельскохозяйственных, домашних и диких животных, земноводных, птиц, рептилий, рыб и других представителей аквакультуры [1]. Как самостоятельная нозология заболевание (трахома) было известно в Египте и Китае и даже Древней Греции за несколько веков до н.э. Этиологическим фактором являются хламидии - древнейшие микроорганизмы, возраст которых был недавно определен с помощью молекулярных часов. Предполагается, что хламидии путем редуktивной эволюции могли эволюционировать от общего предка не позднее 700 млн лет назад [2].

Первооткрывателями возбудителя хламидиоза считаются S. Prowazek и L. Halberstädter, которые первыми в 1907 г. включили открытый ими микроорганизм, названный в их честь гальпровией, в таксон *Chlamydozoa* (от греч. «zoa» - τα ζώα – животные). Интересно, что тот же микроорганизм под названием «бацилла пситтакоза» был описан еще в 1893 г. E. Nocard, выделившим его от больного попугая с пситтакозной инфекцией.

Первоначально возбудитель хламидиоза считали бактерией, несмотря на безуспешные попытки выделить «чистую» культуру классическим бактериологическим методом с применением твердых и жидких питательных сред. Однако возможность выращивать патоген *in vitro* только в куриных эмбрионах или перевиваемых клеточных линиях привела к ошибочному выводу (примерно с начала 40-х гг. 20 в.) о принадлежности хламидий к промежуточному звену между бактериями и вирусами. Окончательно этот микроорганизм был отнесен к бактериям только после секвенирования генома хламидий в начале XXI в. Современная классификация 2019 г. основана на данных молекулярно-генетического анализа - хламидии относят к порядку *Chlamydiales*, представленному 4 семействами; все патогенные варианты включены в семейство *Chlamydiaceae*, в котором выделяют 1 род *Chlamydia* и 17 видов хламидий [1-4] (рис.1).

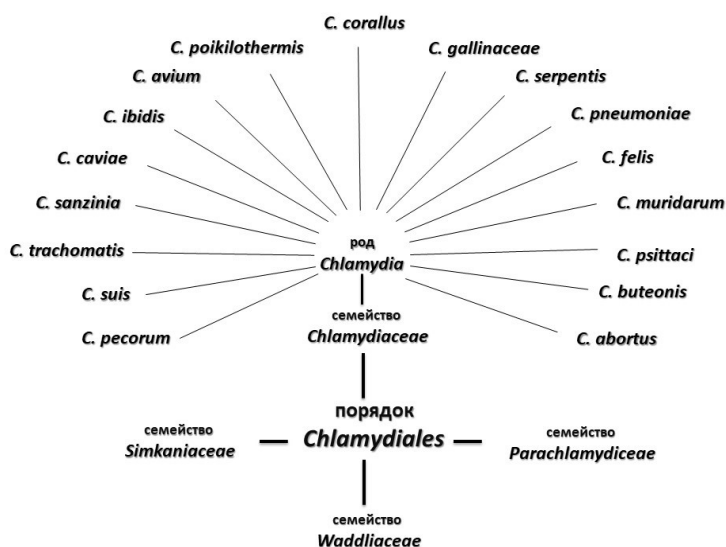


Рис.1. Современная классификация хламидий с учетом данных 2019 г. [3, 9].

Очевидно, что такое генетическое разнообразие хламидий связано с высоким тропизмом возбудителя хламидиоза к эпителиальным клеткам конъюнктивы, урогенитального тракта и легких разных животных и определяет полигостальность возбудителя. Тем не менее, в последние годы сообщается об определяющей роли хламидий не только в возникновении урогенитальных заболеваний, пневмоний, инфекций верхнего дыхательного тракта, инфекционных аборт, воспалительных заболеваний малого таза (ВЗОМТ) и т.д., но и в развитии астмы, рака легкого, саркоидоза, ИБС, артритов [5-8]. Применение геномных и постгеномных технологий позволило выявить значительный полиморфизм таргентных генов хламидий, ранее считавшихся высококонсервативными. Обнаружены штаммы, несущие криптические плазмиды, бесплазмидные варианты, делеционные мутанты и т.д., а также резистентные к антибиотикам микроорганизмы благодаря их способности к точковым мутациям, горизонтальному переносу генов и гомологичным рекомбинациям [9-10].

Современная лабораторная диагностика хламидиозов основана преимущественно на методах амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), Rapid Point-Of-Care Tests (РОС) и др., заменивших в качестве «золотого стандарта» иммуносерологические методы [9, 11]. Недавно предложены инновационные варианты детекции хламидий с применением когерентно-оптических методов, пригодных для быстрого двумерного сканирования клинических образцов и автоматического распознавания единичных клеток возбудителя хламидиоза в практической ветеринарии и здравоохранения [12]. Более подробно современные достижения в области биологии хламидий представлены в монографии [9].

*Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 17-16-01099).*

#### Библиографический список

1. Sachse K., Bavoil P. M., Kaltenboeck B. Emendation of the family Chlamydiaceae: Proposal of a single genus, *Chlamydia*, to include all currently recognized species // Systematic and Applied Microbiology. 2015. Vol. 38. P. 99-103.
2. Clarke I.N. Evolution of *Chlamydia trachomatis* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2011. Vol. 1230. P. 11-18.
3. Laroucau K., Vorimore F., Aaziz R., Solmonson L., Hsia R.C., Bavoil P.M., Fach P., Hölzer M., Wuenschmann A., Sachse K. *Chlamydia buteonis*, a new *Chlamydia* species isolated from a red-shouldered hawk // Syst. Appl. Microbiol. 2019. Vol. 42. №5. P. 25997
4. Phillips S., Quigley B.L., Timms P. Seventy years of *Chlamydia* vaccine research - limitations of the past and directions for the future // Front. Microbiol. 2019. Vol. 10. P. 70.
5. Ivanova M.V., Kolkova N.I., Morgunova E.Y., Pashko Y.P., Zigangirova N.A., Zakharova M.N. Role of *Chlamydia* in multiple sclerosis // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. Vol. 159. №5. P. 646-648.
6. Iramain R., De Jesús R., Spitters C., Jara A., Jimenez J., Bogado N., Cardozo L. *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae*: Are they related to severe asthma in childhood // J. Asthma. 2016. Vol. 53. №6. P. 618-621.
7. Smith-Norowitz T.A., Perlman J., Norowitz Y.M., Joks R., Durkin H.G., Hammerschlag M.R., Kohlhoff S. *Chlamydia pneumoniae* induces interleukin-12 responses in peripheral blood mononuclear cells in asthma and the role of toll like receptor 2 versus 4: a pilot study // Ir. J. Med. Sci. 2017. Vol. 186. №2. P. 511-517.
8. Webley W.C., Hahn D.L. Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on *Chlamydia pneumoniae* and macrolides // Respir. Res. 2017. Vol. 18. №1. P. 98.
9. Федорова В.А., Ляпина А.М., Хижнякова М.А. и др. // Хламидиозы животных и человека. М.: Наука, 2019. 135 с. <https://www.libnauka.ru/books/khlamidiozy-zhivotnykh-i-cheloveka/>
10. Feodorova V.A., Zaitsev S.S., Khizhnyakova M.A., Saltykov Y.V., Evstifeev V.V., Khusainov F.M., Yakovlev S.I., Larionova O.S., Motin V.L. Data of *de novo* genome assembly of the *Chlamydia psittaci* strain isolated from the livestock in Volga Region, Russian Federation // Data Brief. 2020. Vol. 29. P. 105190.
11. Домейка М., Савичева А.М., Соколовский Е., Баллард Р., Унемо М. Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта // Изд-во Н-Л, С-Петербург. 2012. 288 с.
12. Ulianova O.V., Zaytsev S.S., Saltykov Y.V., Lyapina A.M., Filonova N.N., Ulyanov S.S., Feodorova V.A. Speckle-interferometry and speckle-correlometry of GB-speckles // Frontiers in bioscience-Landmark. 2019. Vol. 24. P. 700-711.

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ГЕНА GPCR ВИРУСА ЗАРАЗНОГО УЗЕЛКОВОГО ДЕРМАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИНФОРМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Ю.В. Салтыков, А.А. Колосова, Н.Н. Филонова, В.А. Федорова

Саратовский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный  
исследовательский центр вирусологии и микробиологии»

E-mail: feodorovav@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-22-24>

**Аннотация:** В работе представлены результаты исследования нуклеотидных последовательностей гена GPCR штаммов вируса заразного узелкового дерматита (ЗУД) биоинформатическими методами. В эксперименте использовали образцы ДНК, изолированной из материала крупного рогатого скота (КРС) во время вспышки ЗУД на территории Ершовского района Саратовской области в 2019 г. Приведены результаты множественных выравниваний нуклеотидных последовательностей выявленных штаммов вируса ЗУД и их филогенетический анализ в сравнении с референтными последовательностями штаммов вируса из GenBank.

**Ключевые слова:** заразный узелковый дерматит, GPCR, ген, ПЦР, вирус, нуклеотидные последовательности.

Заразный узелковый дерматит (ЗУД) или нодулярный дерматит (англ. - lumpy skin disease, LSD) крупного рогатого скота (КРС) – высококонтагиозная трансграничная болезнь вирусной этиологии, характеризующаяся появлением узелков (нодул) на коже и эпителии слизистых оболочек органов пищеварения и дыхания, лихорадкой, поражением глаз и лимфатической системы животных. Возбудителем ЗУД является ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к роду *Capripoxvirus* (семейство *Poxviridae*) [1, 2]. Согласно Всемирной организации по охране здоровья животных (ОИЕ), болезнь наносит существенный экономический ущерб и подлежит обязательной нотификации [3].

Первая вспышка ЗУД на территории Российской Федерации была зарегистрирована в 2015 г. в республике Дагестан Северо-Кавказского округа, далее болезнь распространилась на Южный, Приволжский, Центральный, Уральский и Сибирский федеральные округа. На территории Саратовской области вспышки болезни впервые зарегистрированы в 2017 г. [4].

Данное исследование проводилось на территории Ершовского района Саратовской области во время вспышки ЗУД КРС в октябре 2019 г. У животного наблюдались характерные для этого заболевания клинические признаки: апатия, потеря аппетита, лихорадка, лимфаденит, поражение кожи и множественные выделения из носа. Биоматериал от КРС (кровь и смыв из носа) был передан в ФИЦВиМ для дальнейшего исследования. После выделения ДНК была проведена ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческого набора «ВЕТСКРИН. Нодулярный

дерматит» (Литех, Россия). Исследуемые образцы (blood\_1 и nose\_1) показали положительный результат на наличие ДНК возбудителя ЗУД. Для идентификации гена GPCR использовали ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации, согласно протоколу, предложенному Le Goff *et al.* [5]. Секвенирование специфических ампликонов по методу Сэнгера выполняли в компании «Евроген» (Москва, Россия).

Сравнение расшифрованных нуклеотидных последовательностей гена GPCR показало их полную гомологию с референтными «вакциноподобными» штаммами вируса ЗУД типа Neethling (тип-N), депонированными ранее в GenBank (AF409138, KX764644, KX764645) (рис. 1).

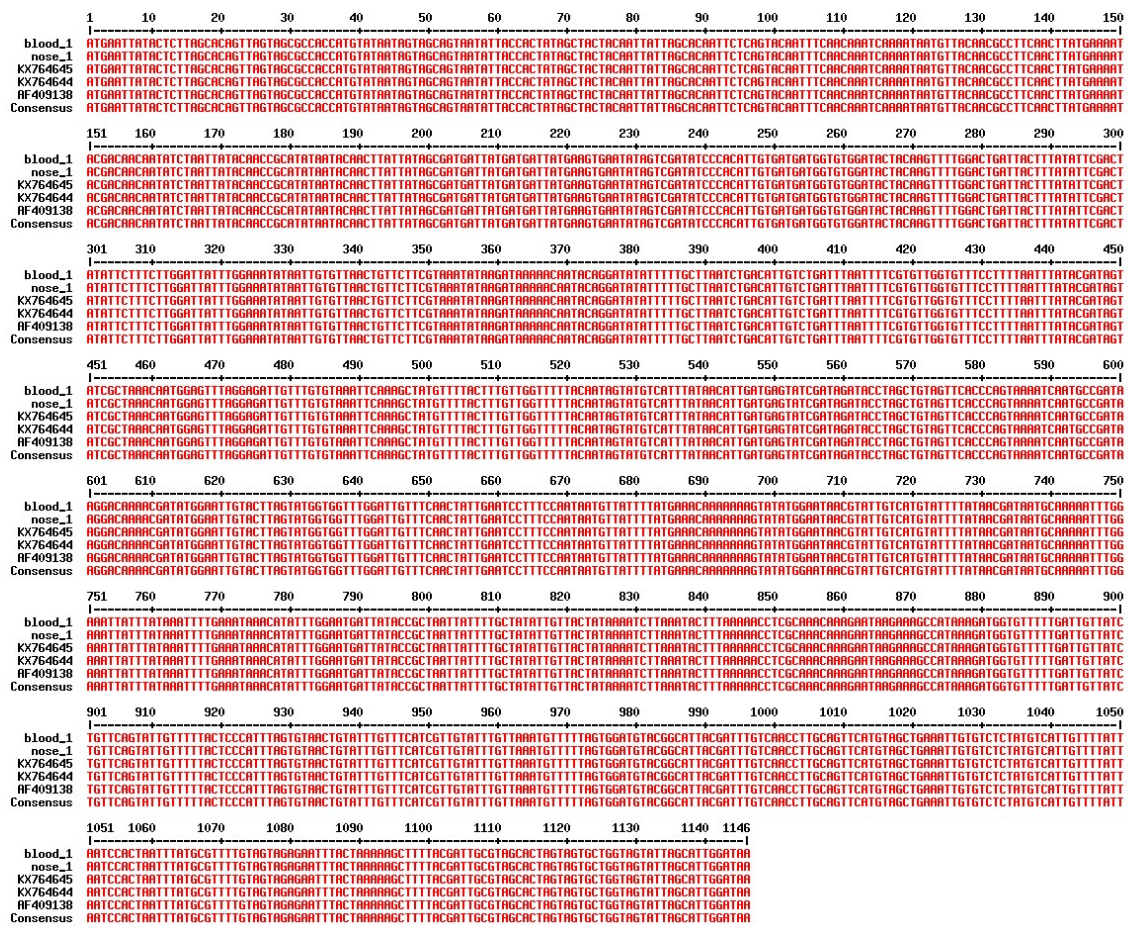


Рис. 1. Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей гена GPCR вируса ЗУД с применением программы Multalin (<http://multalin.toulouse.inra.fr/multalin/>).

При проведении филогенетического анализа установлено, что обнаруженные у КРС штаммы входили в общий кластер с референтными «вакциноподобными» штаммами вируса ЗУД тип-N из GenBank (рис. 2).

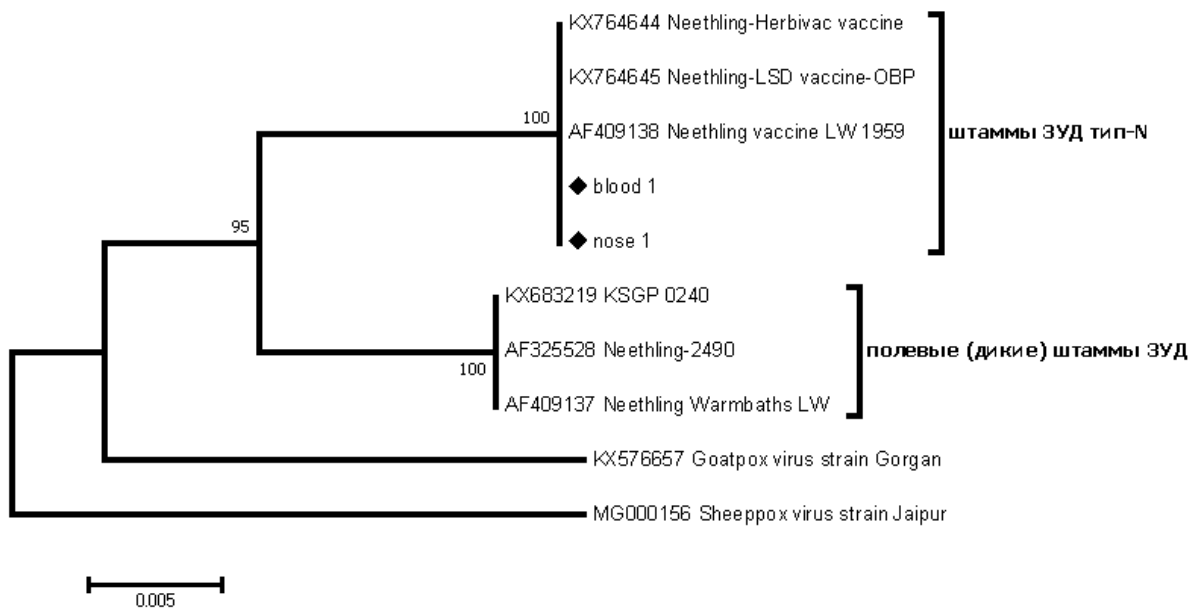


Рис. 2. Филогенетический анализ выделенных изолятов вируса ЗУД на основе последовательностей гена GPCR с применением программы MEGA 7.0 (<https://www.megasoftware.net>), алгоритм Neighbor Joining.

На основе полученных данных, можно предположить, что штаммы, выделенные на территории Ершовского района Саратовской области в 2019 г., принадлежат к «вакциноподобными» штаммами вируса ЗУД типа Neethling. Кроме того, использованные в данном исследовании биоинформатические методы позволили провести внутривидовую дифференциацию штаммов *Capripoxvirus*.

#### Библиографический список

1. Мищенко А.В., Мищенко В.А. и др. Проблема нодулярного дерматита крупного рогатого скота // Ветеринария Кубани. 2015. 5. С.3–6.
2. Tuppurainen E., Alexandrov T., Beltrán-Alcrudo D. Lumpy skin disease field manual – A manual for veterinarians // FAO Animal Production and Health Manual. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 2017. 20:60.
3. World Organisation for Animal Health (OIE). Lumpy skin disease. 2010. [www.oie.int](http://www.oie.int)
4. Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор) <https://fsvps.gov.ru>
5. Le Goff, C., Lamien, C. E., Fakhfakh, E., Chadeyras, A., Aba-Adulugba, E., Libeau, G., . . . Albina, E. Capripoxvirus G-protein-coupled chemokine receptor: a host-range gene suitable for virus animal origin discrimination // Journal of General Virology. 2009. 90. P.1967–1977.



# ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ФЛУКТУАЦИОННОГО АНАЛИЗА К НЕСТАЦИОНАРНЫМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ВРЕМЕННЫМ РЯДАМ

*А.А. Короновский (мл.)*

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

E-mail: alexander.koronovskiy@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-25-28>

**Аннотация:** Многие процессы в динамике природных систем демонстрируют дальние корреляции, описываемые степенной зависимостью. Исследование таких корреляций часто используется для понимания особенностей динамики систем, вызванных переменными внешними условиями или переходами между различными типами сложной динамики. Настоящая работа посвящена рассмотрению методов флуктуационного анализа, которые представляют собой эффективные инструменты анализа динамики физиологических систем по регистрируемым экспериментальным данным.

**Ключевые слова:** флуктуационный анализ, дальние корреляции, мультифрактальный спектр, физиологические системы

Метод флуктуационного анализа (detrended fluctuation analysis, DFA), первоначально предложенный в работах [1, 2], широко используется для анализа сигналов с меняющимися во времени характеристиками в условиях, когда привлечение стандартного корреляционного анализа не может быть осуществлено. Метод DFA базируется на идеологии обобщенной модели одномерных случайных блужданий.

На первом шаге алгоритма временной ряд приводится к нулевому среднему уровню, и осуществляется построение профиля (случайного блуждания)

$$Y_k = \sum_{i=1}^k (X_i - \bar{X}), \quad (1)$$

где  $\bar{X}$  - среднее значение  $X_i$ .

Следующий шаг состоит в том, чтобы разделить профиль на неперекрывающиеся сегменты одинакового размера  $L$  и осуществить линейную аппроксимацию профиля методом наименьших квадратов, определив уравнение прямой  $Z$ , описывающей локальный тренд в пределах одного сегмента. Далее тренд устраняется в каждом сегменте путем перехода к разности  $Y_k - Z_k$ , и проводится анализ среднеквадратического отклонения от локального тренда, то есть вычисляется функция:

$$F(L) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [Y_k - Z_k]^2}. \quad (2)$$

Такие вычисления повторяются для разных масштабов (различных размеров сегментов), чтобы получить зависимость  $F(L)$  в широком диапазоне значений параметра  $L$ . Обычно с ростом  $L$  функция  $F(L)$  также возрастает, и линейная зависимость  $\lg F(L)$  а от  $\lg L$  свидетельствует о

наличии свойства масштабной инвариантности (скейлинга), которое проявляется в степенной зависимости

$$F(L) \sim L^\alpha. \quad (3)$$

В этом случае флуктуации можно охарактеризовать показателем скейлинга  $\alpha$ , представляющим собой наклон соответствующего линейного участка при представлении зависимости (3) в двойном логарифмическом масштабе – линии регрессии.

В рамках метода DFA отличия локальных значений стандартных отклонений, вычисленных для разных сегментов, не учитываются, хотя они могут оказывать существенное влияние на величину функции (3). Поэтому в работах [3, 4] было предложено ввести в рассмотрение дополнительную меру, которая характеризует эффекты нестационарности,

$$dF(L) = \max[F_{loc}(L)] - \min[F_{loc}(L)], \quad (4)$$

где  $F_{loc}(L)$  – локальные среднеквадратичные отклонения профиля сигнала от аппроксимации тренда, вычисленные в пределах одного сегмента.

В качестве первого временного ряда для исследования была выбрана последовательность RR-интервалов электрокардиограммы здорового человека. RR-интервал – это показатель продолжительности сердечного цикла.

Для проверки результатов работы алгоритма было проведено сравнение с результатами, полученными ранее в работе [2].

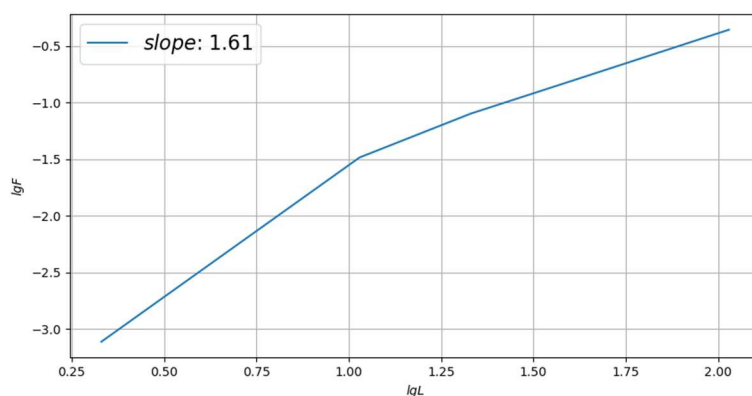


Рис. 1. Результат применения метода DFA к экспериментальным данным, который соответствует ранее полученным результатам, опубликованным в статье [2].

Полученный результат подтверждает наличие самоподобия в широком диапазоне масштабов. Показатель скейлинга на временных окнах длины 10-100 точек, близкий к значению 1.5, свидетельствует о динамике сердечного ритма, находящейся в пределах нормы, что соответствует ожидаемым результатам [2].

Применённый таким образом метод DFA для диагностики патологии сердечно-сосудистой системы позволяет с хорошей точностью сопоставить полученные результаты с более сложными методами количественного анализа временных рядов.

Следующий пример физиологических временных рядов, рассмотренный в данной работе, представляет собой динамику давления жидкости в проксимальных канальцах нефронов, полученную в результате экспериментов на крысах, проводимых в институте Панума (университет Копенгагена, Дания). Изучаемые колебания являются почти периодическими в норме, но при почечной гипертензии они становятся сильно нерегулярными, демонстрируя типичные характеристики динамического хаоса.

В результате сравнительного анализа динамики нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс были получены различные значения показателя скейлинга, свидетельствующие о возможности диагностики процесса развития почечной гипертензии (рис. 2). Показатель скейлинга, при котором возможно диагностировать почечную гипертензию, приблизительно равен значению 0.8.

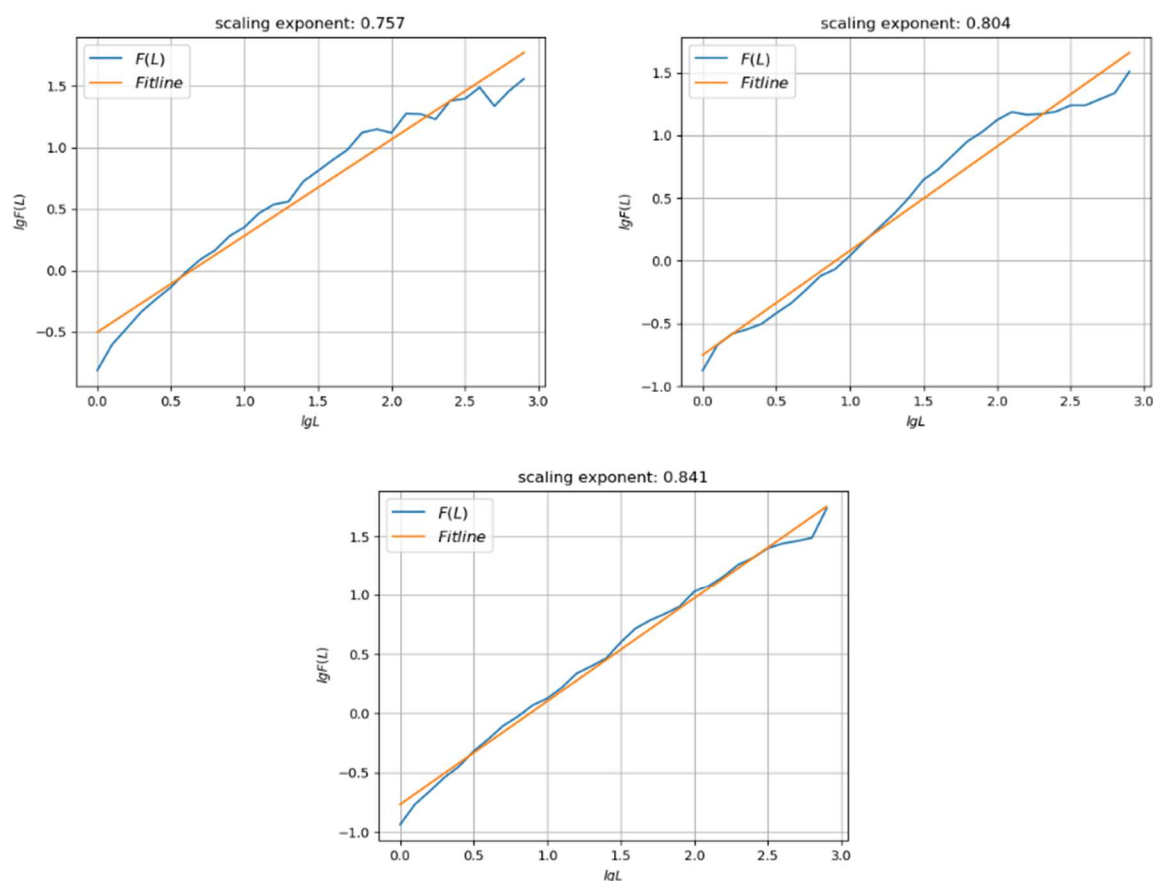


Рис. 2. Примеры применения метода DFA к экспериментальным данным давления жидкости в проксимальных канальцах нефронов.

В качестве следующего примера были проанализированы данные экспериментов на крысах по фармакологически индуцированной гипертензии. Были рассмотрены две группы животных: в контрольном состоянии и при резком повышении периферического артериального давления, вызванном введением мезатона. Наличие защитных механизмов препятствует выраженной реакции кровеносных сосудов головного мозга, и относительная скорость церебрального кровотока сравнительно слабо

меняется как в венах (увеличение составляет в среднем 2–3%), так и в сети капилляров (9–11%).

Результаты расчета показателя скейлинга  $\alpha$  расширенного метода DFA [3, 4], представленные на рисунке 3, демонстрируют относительно слабые реакции, которые сопоставимы со статистическими погрешностями при анализе небольшой выборки (десять лабораторных животных).

Вычисление показателя скейлинга  $\beta$  расширенного метода DFA позволило диагностировать более выраженные изменения, которые различаются для вен и капилляров по сравнению с контрольным состоянием.

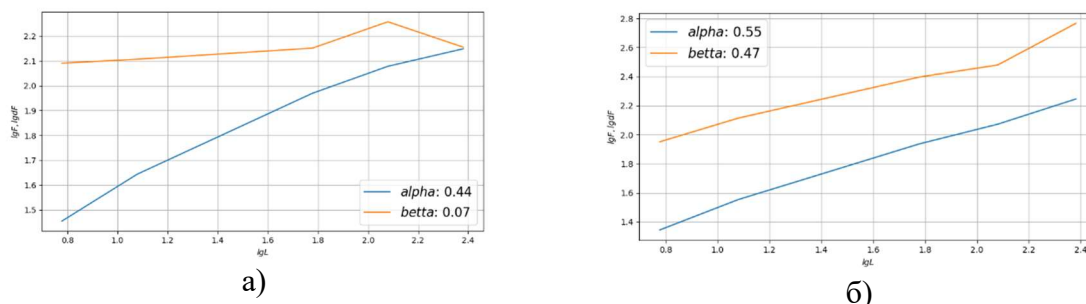


Рис. 3. Результаты расчета показателей скейлинга  $\alpha$  и  $\beta$  для контрольного состояния (а) и при резком повышении артериального давления (б)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что привлечение дополнительной характеристики в рамках расширенного метода DFA позволяет улучшить возможности диагностики структурных изменений динамики при изменении условий функционирования организма. Рассмотрена модификация метода DFA, основанная на расчете разности локальных значений стандартных отклонений, вычисленных для разных сегментов.

Вычисление показателя скейлинга расширенного метода DFA позволило диагностировать более выраженные изменения, которые различаются для вен и капилляров по сравнению с контрольным состоянием. Проведенное исследование динамики церебральных кровеносных сосудов демонстрирует преимущества расширенного метода DFA. Этот подход может применяться для исследования структуры нестационарных процессов в различных областях науки и техники.

#### Библиографический список

1. Peng C.-K., Buldyrev S.V., Havlin S. et al. Mosaic organization of DNA nucleotides // Phys. Rev. E. 1994. V. 49. N. 2. P. 1685–1689.
2. Peng C.-K., Havlin S., Stanley H.E. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // Chaos. 1995. V. 5. N. 1. P. 82–87.
3. Pavlov A.N., Abdurashitov A.S., Koronovskii Jr. A.A. et al. Detrended fluctuation analysis of cerebrovascular responses to abrupt changes in peripheral arterial pressure in rats // Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat. 2020. V. 85. P. 105232.
4. Pavlov A.N., Dubrovsky A.I., Koronovskii Jr. A.A. et al. Extended detrended fluctuation analysis of electroencephalograms signals during sleep and the opening of the blood-brain barrier // Chaos. 2020. V. 30. P. 073138.

## 2. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИЧЕСКОГО ПРОСВЕТЛЕНИЯ МОЗГА *EX VIVO* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Д.К. Тучина,<sup>1,2</sup> А.Н. Баикатов,<sup>1,2</sup> Н.А. Наволокин,<sup>3</sup> В.В.Тучин<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский

государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет

<sup>3</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

<sup>4</sup>Институт проблем точной механики и управления РАН, г. Саратов

E-mail: tuchinadk@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-29-32>

**Аннотация:** В настоящей работе представлены результаты сравнения эффективности и скорости оптического просветления головного мозга *ex vivo* при применении водного 60%-раствора сахарозы и водного 60%-раствора глицерина. Экспериментальные исследования проводились с применением оптической когерентной томографии на длине волны 930 нм. Томограммы мозга записывались до и во время оптического просветления, после чего были получены временные зависимости коэффициента ослабления света в образцах и произведена количественная оценка эффективности оптического просветления.

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, мозг, оптическое просветление, сахароза, коэффициент ослабления, коэффициент диффузии.

Головной мозг является наиболее важным органом, обеспечивающим работоспособность всех систем организма. Главной задачей при любых вмешательствах в нервную систему является сохранение его целостности и работоспособности, однако при возникновении необходимости подавления развития патологических факторов требуется наиболее эффективно воздействовать на пораженную область.

Оптические методы имеют большие перспективы в диагностике и терапии в том числе и заболеваний головного мозга в силу их неинвазивности и высокого качества получаемых результатов [1-9]. Однако, для некоторых оптических методов получение информации из внутренних глубокорасположенных слоев биотканей довольно затруднительно из-за сильного светорассеяния тканей, которое возможно снизить при помощи применения оптического просветления. При воздействии на ткань нетоксичными гиперосмотическими растворами рассеяние в ткани снижается за счет временной частичной дегидратации ткани и диффузии в нее молекул раствора [1, 10].

Исследования выполнялись на образцах мозга белых лабораторных крыс породы Wistar. Оптические измерения проводились на оптическом когерентном томографе (ОКТ) Spectral Radar OCT System OCP930SR 022 («Thorlabs Inc.», США) с рабочей длиной волны 930 нм (ширина спектральной полосы составляет 100 нм, выходная мощность – 2 мВт, оптическая глубина сканирования прозрачного стекла – 1.6 мм, разрешение системы по глубине - 6.2 мкм на воздухе).

В качестве оптического просветляющего агента использовался водный 60%-раствор сахарозы. Показатель преломления раствора был измерен на длине волны 930 нм с использованием рефрактометра Аббе DR-M2/1550 («Atago», Япония).

ОКТ-томограммы мозга *ex vivo* регистрировались до нанесения раствора на исследуемую область, а затем каждые 5 минут во время действия раствора после его нанесения на поверхность образца в течение 45 минут.

Из записанных томограмм (рис. 1) производился анализ кинетики изменения коэффициента ослабления света в мозге и рассчитывалась эффективность оптического просветления мозга *ex vivo* с использованием алгоритма, представленного в предыдущих работах [11], в пределах слоя образца толщиной 900 мкм. По временным зависимостям коэффициента ослабления излучения в мозге вычислялись скорость оптического просветления  $D$  и проницаемость мозга  $P$  [12]. Также произведена оценка параметров при оптическом просветлении образцов мозга водным 60%-раствором глицерина, результаты которого представлены в предыдущей публикации [11].

На рисунке 1 представлены томограммы мозга, записанные во время оптического просветления 60%-раствором сахарозы. После нанесения раствора сахарозы на образец мозга, становятся видны более глубокие слои образца.

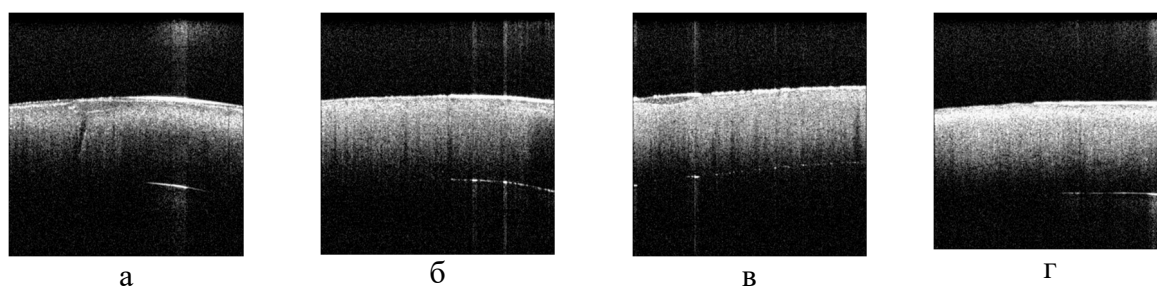


Рис. 1. Томограммы мозга крысы *ex vivo*, записанные до (а) и через 5 (б), 30 (в) и 40 (г) минут после нанесения водного 60%-раствора сахарозы на поверхность образца

На рисунке 2 приведен график зависимости коэффициента ослабления света в мозге *ex vivo* от времени действия водного 60%-раствора сахарозы. Видно снижение коэффициента ослабления света в мозге с первых минут действия раствора на мозг.

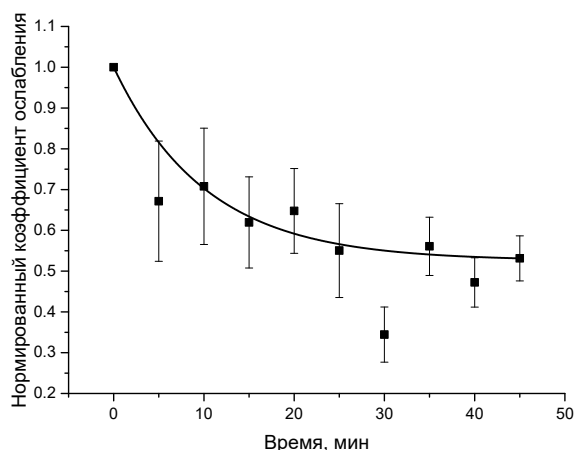


Рис. 2. Зависимость коэффициента ослабления света в мозге *ex vivo* от времени действия на него водного 60%-раствора сахарозы

В таблице 1 сведены параметры, рассчитанные из томограмм, полученных при оптическом просветлении образцов мозга водным 60%-раствором сахарозы и водным 60%-раствором глицерина.

Таблица 1

**Значения показателя преломления растворов ( $n$ ), максимальной степени ( $A$ ), характеристического времени ( $\tau$ ) и эффективности ( $OC_{eff}$ ) оптического просветления мозга при применении водного 60%-раствора сахарозы и водного 60%-раствора глицерина, а также значения скорости оптического просветления мозга *ex vivo* и проницаемости мозга для растворов**

	60%-раствор сахарозы	60%-раствор глицерина
$n$	1.4071	1.4048
$A$	$0.47 \pm 0.01$	$0.35 \pm 0.03$
$\tau$ , мин	$10 \pm 1$	$13 \pm 3$
$OC_{eff}$ , %	$66 \pm 7$	$42 \pm 3$ [11]
$D$ , см <sup>2</sup> /сек	$(1.38 \pm 0.14) \times 10^{-6}$	$(5.15 \pm 0.50) \times 10^{-7}$
$P$ , см/сек	$(2.00 \pm 0.15) \times 10^{-5}$	$(5.72 \pm 0.55) \times 10^{-6}$

Анализируя результаты, полученные при оптическом просветлении мозга крысы *ex vivo* с использованием водного 60%-раствора глицерина и водного 60%-раствора сахарозы, можно сделать вывод, что раствор сахарозы вызывает более эффективное и быстрое оптическое просветление головного мозга.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (№СП-3507.2018.4), РФФИ (грант №18-52-16025).*

#### Библиографический список

1. *Oliveira L. M. C., Tuchin V. V. The Optical Clearing Method: A New Tool for Clinical Practice and Biomedical Engineering. // Springer. 2019. 177 p.*
2. *Ning K., Zhang X., Gao X., Jiang T., Wang H., Chen S., Wang H., Chen C., Li A., Yuan J. Deep-learning-based whole-brain imaging at single-neuron resolution // Biomedical Optics Express. 2020. V.11. №7. P. 3567-3584.*

3. *Hamdy O., Mohammed H. S.* Investigating the transmission profiles of 808 nm laser through different regions of the rat's head // *Lasers in Medical Science*. 2020. P. 1-8.
4. *Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyron C., South A.P., Rafailov E.U.* Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells // *Scientific Reports*. 2013. V. 3. P. 3484-7.
5. *Salehpour F., Cassano P., Rouhi N., Hamblin M. R., De Taboada L., Farajdokht F., Mahmoudi J.* Penetration profiles of visible and near-infrared lasers and light-emitting diode light through the head tissues in animal and human species: a review of literature // *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. 2019. V. 37. № 10. P. 581-595.
6. *Min E., Ban S., Wang Y., Bae S.C., Popescu G., Best-Popescu C., Jung W.* Measurement of multispectral scattering properties in mouse brain tissue // *Biomed. Opt. Express*. 2017. V. 8. №3. P. 1763-1770.
7. *Tang W., Boateng D., Cheng P., Zhou Q., Wei X., He H.* Investigation on the optimal wavelength for two-photon microscopy in brain tissue // *AIP Advances*. 2018. V.8. №6. P. 065019.
8. *Wang H., Magnain C., Sakadžić S., Fischl B., Boas D. A.* Characterizing the optical properties of human brain tissue with high numerical aperture optical coherence tomography // *Biomed. Opt. Express*. 2017. V.8. №12. P. 5617-5636.
9. *Genina E.A., Bashkatov A.N., Tuchina D.K., Dyachenko P.A., Navolokin N.A., Shirokov A., Khorovodov A., Terskov A., Klimova M., Mamedova A., Blokhina I., Agranovich I., Zinchenko E., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Tuchin V.V.* Optical properties of brain tissues at the different stages of glioma development in rats: pilot study // *Biomed. Opt. Express*. 2019. V. 10. №10. P. 5182-5197.
10. *Zhu X., Huang L., Zheng Y., Song Y., Xu Q., Wang J., Sia K., Duana S., Gong W.* Ultrafast optical clearing method for three-dimensional imaging with cellular resolution // *Proc. of the National Academy of Sciences*. 2019. V. 116. №23. P. 11480-11489.
11. *Тучина Д.К., Башкатов А.Н., Наволокин Н.А., Тучин В.В.* Увеличение глубины проникновения света длиной волны 930 нм в головной мозг *ex vivo* с помощью метода оптического просветления // *Материалы ежегодной Всероссийской научной школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине»*. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2018. С. 176-179.
12. *Tuchin V. V.* Optical Clearing of Tissues and Blood. // *PM 154*, SPIE Press. Bellingham. WA. 2006. 256 p.

## **ИЗМЕРЕНИЯ ВЯЗКИХ-УПРУГИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФАНТОМОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ И ЖИДКОСТЕЙ МЕТОДОМ КАМЕРТОНА И МЕТОДОМ ЭЛАСТОГРАФИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ**

*А.В. Иванова, А.Е. Спивак, И.Ю. Демин*

Национальный исследовательский

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

E-mail: [Tonya-ivanova@yandex.ru](mailto:Tonya-ivanova@yandex.ru)

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-32-35>

**Аннотация:** Представлены результаты измерения вязко-упругих характеристик фантомов биологических тканей и жидкостей методом камертона и методом эластографии сдвиговой волны. Проведено сопоставление результатов измерения вязко-упругих характеристик на акустической системе Verasonics и УЗИ экспертного класса *pic Aixplorer* с использованием технологии *Supersonic Shear Imaging (SSI)*.

**Ключевые слова:** вязко-упругие характеристики мягких биологических тканей, камертон, эластография сдвиговой волной.



Важными диагностическими параметрами в медицине, связанными с ранним обнаружением различных новообразований, являются модули Юнга и сдвига в мягких биологических тканях. Это связано с тем, что изменения упругих характеристик биологических тканей могут достигать нескольких порядков и, соответственно, обладают диагностической информативностью. Также большое значение приобретает правильное измерение и оценка коэффициента вязкости биологических тканей, особенно при медицинской диагностике заболеваний печени.

В работе [1] была предложена методика измерения коэффициента вязкости биологических тканей и жидкостей по затуханию колебаний камертона

$$\eta = \frac{K_{эфф}}{\rho} (\gamma - \gamma_0)^2, \quad (1)$$

где  $K_{эфф}$  - коэффициент пропорциональности (определяется при калибровке камертона),  $\rho$  - плотность жидкости,  $(\gamma - \gamma_0)$  - разность декрементов затухания колебаний камертона с каплей и без неё.

Основной частью экспериментальной установки (см. рис.1) является высокочастотный лабораторный камертон (собственная частота  $f=400$  Гц), представляющий собой П-образную металлическую рамку. На поверхность камертона (на его «ножки») наносятся капли исследуемой жидкости. Колебания камертона возбуждаются молоточком и регистрируются с помощью микрофона Brüel & Kjær 4189, подключённого к осциллографу ТЕКТРОНИХ DPO 4034. Данные, записанные на осциллограф, обрабатываются на компьютере в программной среде MATLAB. После этого вычисляется декремент затухания и искомый коэффициент вязкости.



Рис. 1. Экспериментальная установка по определению коэффициента вязкости биологических тканей и жидкостей методом камертона

Измеренный с помощью камертона декремент затухания сметановидных фантомов был пересчитан в коэффициент динамической вязкости молочных продуктов. Коэффициенты вязкости кефира, сметаны и творога близки к данным, полученными другими методами измерения. Результаты измерений представлены в таблице 1.

Исследуемый образец	Модуль Юнга (кПа)	Коэффициент вязкости (Па*с)
вода	—	0,00101
молоко	—	0,02790
кефир	5,2	0,88680
сметана	3,5	4,95240
творог	15,9	3,88439

Получены результаты по измерению коэффициента вязкости биологических тканей, гнойного содержания (киста). Актуальность этого исследования обусловлена тем, что киста представляет собой патологическую полость в тканях или органах, имеющая стенку и содержимое, как правило гной и биологическая жидкость. Были проведены измерения упругих характеристик (модуль Юнга) образцов, содержащих гной (см рис.2). Измерения проводились на акустической системе Verasonicsc и УЗИ экспертного класса Supersonic Aixplorer с использованием технологии Supersonic Shear Imaging [2].

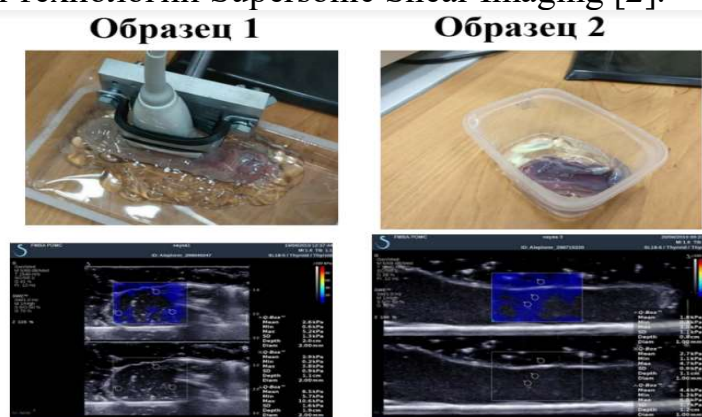


Рис.2. Примеры измерения вязко-упругих характеристик кисты на акустической системе Verasonics

На диаграмме (см. рис.3) показаны значения, измеренных модуля Юнга и коэффициента вязкости образцов 1 и 2.

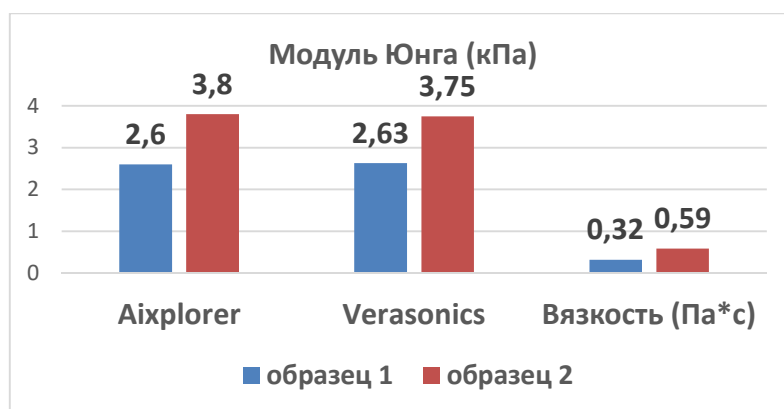


Рис. 3. Диаграмма измеренных значений модуля Юнга и коэффициента вязкости образцов.

Из приведенных результатов видно, что коэффициент вязкости наряду с упругими характеристиками мягких биологических тканей даст дополнительную диагностическую информацию при исследовании мягких биологических тканей.

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

#### **Библиографический список**

1. *Жданов А. Г., Пятаков А. П.* Измерение динамической вязкости жидкости по затуханию колебаний камертона //Физическое образование в вузах. 2002. Т.8. № 4. С. 117-126.
2. *Демин И.Ю., Стивак 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.

## **ДИАГНОСТИКА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ СПОРТСМЕНОВ МЕТОДОМ ДУПЛЕКСНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ**

*А. В. Скрипаль<sup>1</sup>, А.С. Бахметьев<sup>2</sup>, Н.Б. Бриленок<sup>2</sup>, С.Ю. Добдин<sup>1</sup>,  
Р.Т. Баатыров<sup>1</sup>, А.С. Тихонова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н. Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
E-mail: skripalav@info.sgu.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-35-38>

**Аннотация:** Проведены исследования объемного кровотока артериальных сосудов юных спортсменов, занимающихся интенсивными видами спорта. Проводилась измерения скорости кровотока в максимуме пульсовой волны и диаметр плечевой артерии методом дуплексного ультразвукового сканирования. Показано, что после проведения окклюзионного теста у группы спортсменов среднее значение прироста объемного кровотока уменьшалось на 22%, в то время как у контрольной группы среднее значение прироста объемного кровотока увеличилось на 34%, что свидетельствует о ремоделировании артериальной сосудистой системы юных спортсменов.

**Ключевые слова:** диагностика артериальных сосудов, пульсовая волна, дуплексное ультразвуковое сканирование, окклюзионная проба.

У юных спортсменов сердечно-сосудистая система подвержена функциональным изменениям, связанным с увеличением, как вазодилататорной емкости сосудов, так и увеличением вазоконстрикции [1-4]. Для диагностики функциональных изменений сосудистой системы может быть использован метод дуплексного ультразвукового сканирования, который может характеризовать ремоделирование артериальной сосудистой системы юных спортсменов.

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.

Дуплексное ультразвуковое сканирование артериального русла проводилось с помощью по методике [5] с исследованием потокозависимой вазодилатации плечевой артерии (эндотелий опосредованная реакция). Плечевая артерия визуализировалась на ультразвуковом приборе экспертного класса Philips HD 15 XE (Нидерланды) с помощью линейного датчика. Измеряли внутренний диаметр плечевой артерии и максимальную линейную скорость кровотока ( $V_{max}$ ) в ней, после чего проводили ее трехминутную окклюзию плеча манжетой сфигмоманометра за счет создания давления, превышающего исходное систолическое на 30-40 мм рт. ст. Сразу после окончания окклюзии в течение первых 30 с измеряли  $V_{max}$  в плечевой артерии и ее диаметр. Затем рассчитывали изменение объемного кровотока после реактивной гиперемии относительно исходного значения, выраженное в процентах. Принято считать нормальной реакцией ПА в пробе с реактивной гиперемией увеличение объемного кровотока более чем на 10% от исходного значения [6**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

На рис. 1 приведены результаты дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена до окклюзии на приборе Philips HD 15 XE с помощью линейного датчика частотой 3,8 МГц.

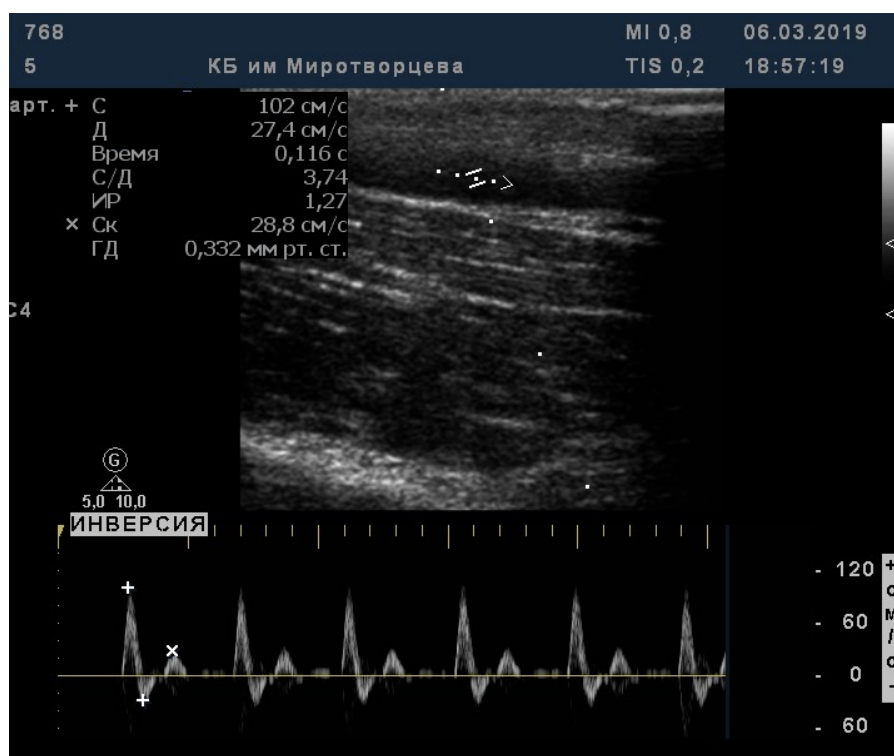


Рис. 1. Окно дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена до окклюзии

Как видно из рис. 1, максимальная скорость кровотока в плечевой артерии составляет 102 см/с, а диаметр артерии 2,8 мм.

Далее проводили трехминутную окклюзию путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра, наложенной выше места визуализации сосуда, и созданием давления, превышающего исходное систолическое на 30-40 мм рт. ст.

На рис. 2 приведены результаты дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена после окклюзии. Как видно из рис. 2, сразу после окклюзии максимальная скорость кровотока в плечевой артерии увеличилась до 200 см/с, а диаметр артерии уменьшился в два раза.

Через 20 секунд после окклюзии появилась обратная волна, свидетельствующая о процессе восстановления тонуса гладких мышц периферической системы. В дальнейшем скорость кровотока в плечевой артерии уменьшалась, а диаметр артерии увеличивался. Через 60 секунд происходило восстановление исходных значений скорости кровотока и диаметра плечевой артерии.

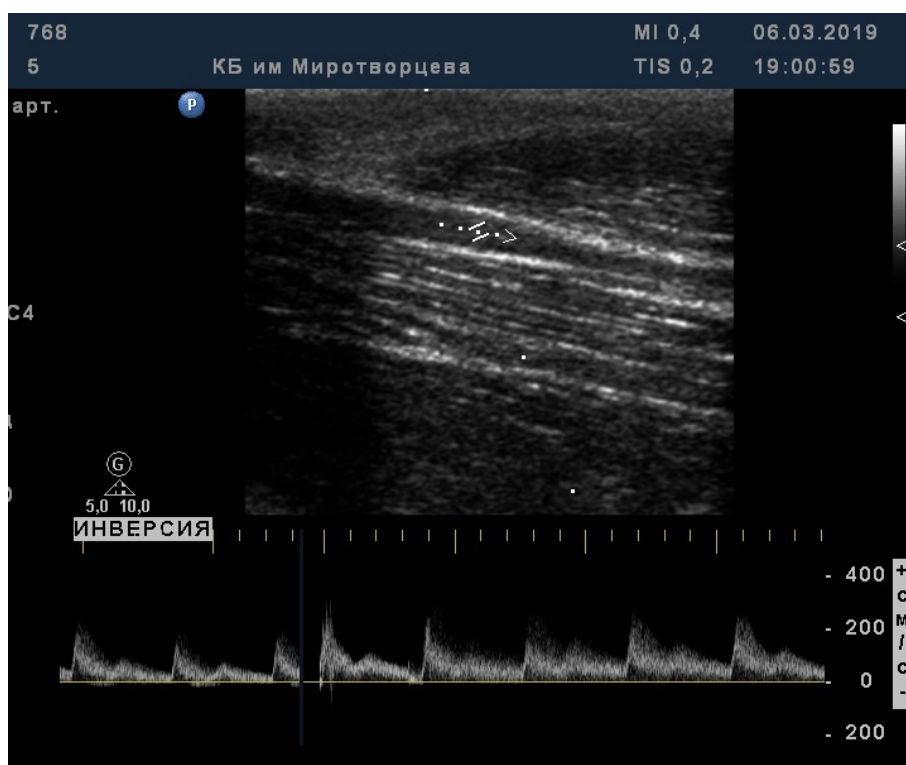


Рис. 2. Окно дуплексного ультразвукового сканирования спортсмена после окклюзии

Результаты измерений пикового значения объемного кровотока артерий у двух групп обследуемых до и через 20 секунд после реактивной гиперемии приведены в таблице 1.

**Показатели эндотелийзависимой вазодилатации у двух групп обследованных**

Группа обследуемых	Прирост объемного кровотока, %	Среднеквадратическое отклонение $\sigma$ , %
Спортсмены	-22%	3,5
Контроль	34%	4,2

После проведения окклюзионного теста у группы спортсменов среднее значение прироста объемного кровотока уменьшалось на 22%, в то время как у контрольной группы среднее значение прироста объемного кровотока увеличилось на 34%, что свидетельствует о ремоделировании артериальной сосудистой системы юных спортсменов.

**Библиографический список**

1. 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.
  2. Кудря О.Н., Кирьянова М.А., Капилевич Л.В. Особенности периферической гемодинамики спортсменов при адаптации к нагрузкам различной направленности // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11. №3. С. 48-52.
  3. Борисова О.Л., Викулов А. Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у спортсменов // Ярославский педагогический вестник. 2011.Т. 3. № 1. С.82-85.
  4. Скрипаль Ан. В., Бахметьев А. С., Бриленок Н. Б., Добдин С. Ю., Сагайдачный А. А., Баатыров Р. Т., Усанов А. Д., Тихонова А. С. Индекс отражения пульсовой волны у юных спортсменов // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2020. Т. 20, вып. 2. С. 125–133.
  5. 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 // The lancet. 1992. Vol. 340. №8828. P. 1111-1115.
- 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. Vol. 39. №2. P. 257-265.

# КОНТРОЛЬ РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЗУБНОЙ ЭМАЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЛИЖНЕПОЛЕВОГО СВЧ-МИКРОСКОПА, РАБОТАЮЩЕГО В АВТОДИННОМ РЕЖИМЕ

*А.Э. Постельга, В.О. Шароватов, Н.А. Калякина, А.А. Исаева*

Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

E-mail: [apostelga@gmail.com](mailto:apostelga@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-39-42>

**Аннотация:** В работе представлена возможность контроля реминерализирующей терапии средствами ближнеполевой СВЧ-микроскопии. Рассмотрена блок-схема ближнеполевого СВЧ-микроскопа, работающего в автодинном режиме, а также приведены результаты эксперимента по контролю процесса деминерализации и реминерализации зубной эмали *in vitro*, а также *in vivo*.

**Ключевые слова:** ближнеполевой СВЧ-микроскоп, зубная эмаль, деминерализация, реминерализация.

Особенности изменения структурного строения эмали и изменение ее качественного состояния могут характеризовать появление и развитие кариозного повреждения эмали, а также результаты проведения реминерализирующей терапии [1,2], восстанавливающей её целостность.

Известны методы, которые позволяют измерять параметры зубной эмали и свидетельствовать о её деминерализации либо реминерализации [3,4]. Однако эти методы либо являются контактными [3], либо могут применяться только в лабораторных условиях на специально подготовленных образцах [4].

Методом контроля реминерализирующей терапии может выступать ближнеполевая СВЧ-микроскопия [5–8]. Контроль диэлектрической проницаемости зубной эмали и её толщины в совокупности предлагаемым методом позволяет оценить качество процедуры реминерализации.

Для иллюстрации возможностей предлагаемого способа были выбраны интактные зубы и зубы с кариозными образованиями, удаленные по ортодонтическим показаниям, на которые было оказано воздействие деминерализирующего вещества (слабый раствор 10% соляной кислоты) и реминерализирующего вещества (фторсодержащая паста). Диагностику толщины проводили в разных областях зуба, на которые были нанесены тестовые точки. В области этих точек действовало излучение электромагнитного сигнала от измерительной части ближнеполевого СВЧ-микроскопа, на выходе которого образуется зона действия ближнего поля с частотой 12 ГГц значением потока мощности, не превышающим 100 мкВт/см<sup>2</sup> [5]. Блок-схема установки представлена на рис. 1.

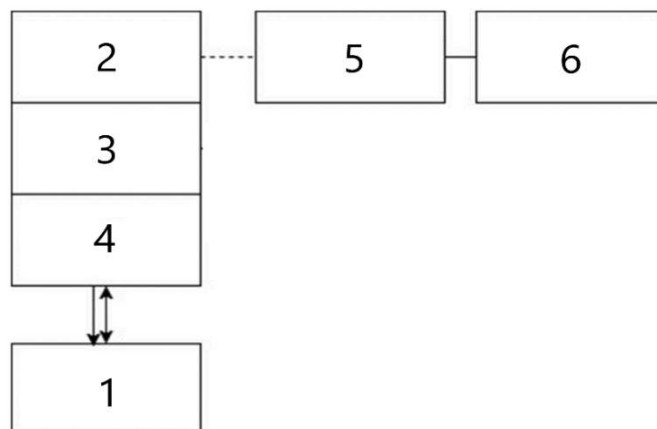


Рис. 1. Блок-схема ближнеполевого СВЧ-микроскопа: 1 – опытный образец, 2 – СВЧ-автодин, 3 – коаксиально-волноводная линия передачи, 4 – измерительная часть ближнеполевого СВЧ-микроскопа, 5 – аналого-цифровой преобразователь, 6 – ЭВМ для обработки данных

Результаты, полученные в ходе контроля деминерализации и реминерализации средствами ближнеполевого СВЧ-микроскопа, представлены на гистограмме рис. 2.

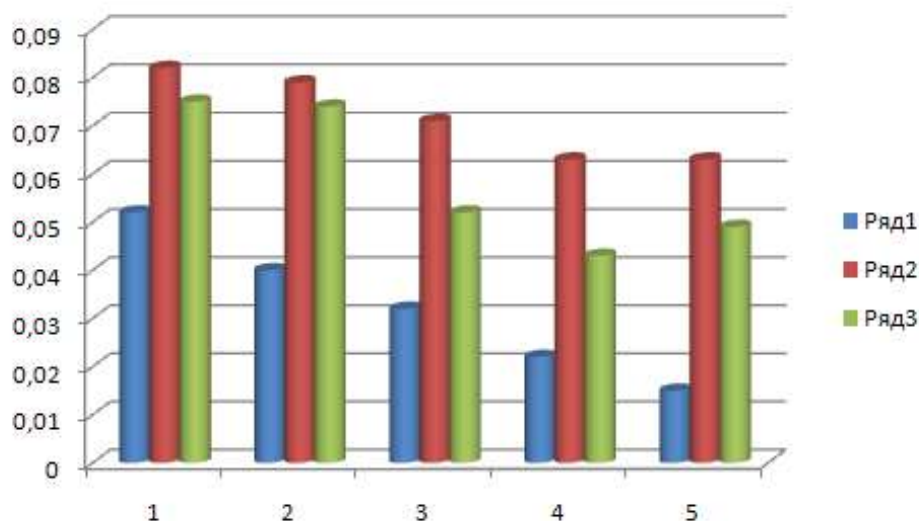


Рис. 2. Зависимость напряжения на детектирующей диоде СВЧ-автодина (мВ) при отражении от участка зуба при воздействии на него деминерализующим и реминерализующими составами (интактный клык, муж, 55л) в контрольных точках зуба 1-5, с убывающей толщиной зубной эмали. Ряд 2 – изначальное состояние, Ряд 1 – после 10 минутного воздействия 10% соляной кислоты, Ряд 3 – после последующего суточного воздействия фторсодержащей пасты

Экспериментальные данные, представленные на рис. 2, показывают, что предлагаемый метод позволяет эффективно контролировать изменение толщины зубной эмали, а также её общего состояния при разрушающем и восстанавливающем воздействии.



Также, на основании экспериментальных данных контроля реминерализующей терапии *in vitro*, был проведён контроль реминерализации *in vivo*, в медицинских условиях. Схема экспериментальной установки осталась прежней и совпадает с блок-схемой на рис. 1, однако измерительная часть была доработана для работы с пациентом и для удобства при эксплуатации врачом-стоматологом. Измерения проходили до и после процедуры реминерализации (3 минуты воздействия реминерализующего состава). Для наглядности и удобства восприятия врачом-стоматологом результаты были представлены в относительных единицах, увидеть их можно на рис. 3.

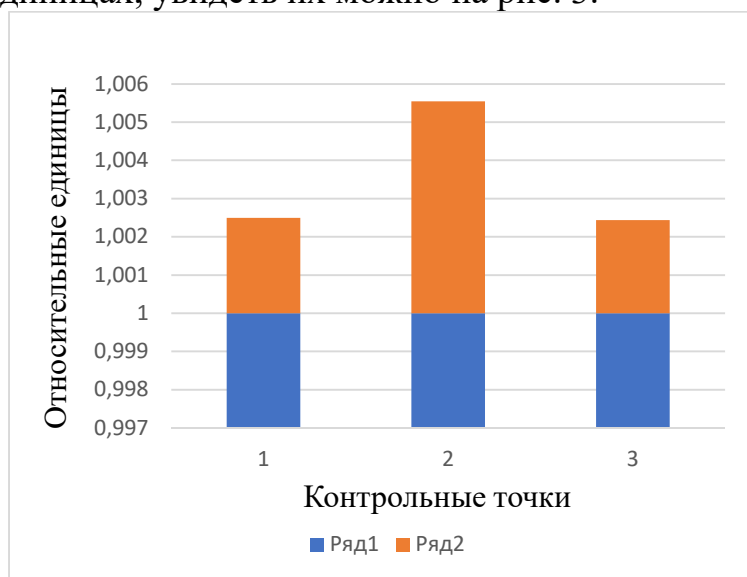


Рис. 3. Результат проведения реминерализующей терапии *in vivo*. Представление относительных единиц. Ось X – контрольные точки зуба от шейки зуба до режущего края, ось Y - показания с детектирующего диода СВЧ-автодина в относительных единицах. Синие столбцы – результат ДО, красные столбцы – результат ПОСЛЕ.

Как видно из рис. 3, ближнеполевой СВЧ-микроскоп, работающий в автодинном режиме, регистрирует изменения состояния зубной эмали *in vivo*, даже с переделанной измерительной частью, после краткого времени воздействия реминерализующего состава. Результаты также информативны и могут помочь врачу-стоматологу оценить качество проделанной процедуры.

Таким образом, показана возможность контроля реминерализующей терапии с помощью использования ближнеполевого СВЧ-микроскопа, работающего в автодинном режиме.

#### Библиографический список

1. Макарова Н.Е., Винниченко Ю.А. Очаговая деминерализация эмали. Методы диагностики и лечения // Стоматология. 2017. №4.
2. Костиленко Ю.П., Бойко И.В., Петренко А.И. Морфологические особенности кариеса соприкасающихся поверхностей зубов человека // Медицинский алфавит. 2015. Т. 2. № 5. С. 14-16.

3. *Русанов Ф.С., Маев Р.Г., Титов С.А.* Неразрушающий метод измерения толщины эмали с помощью ультразвуковых волн // *Стоматология*. 2012. №4. С. 4-6.
4. *Воллодарская С.И., Зайцев К.И., Красик В.Е., Новицкая Е.В., Фокина И.Н.* Экспериментальное обоснование возможности ранней диагностики кариозных поражений эмали зуба с помощью терагерцовой спектроскопии // *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана, Сер. «Приборостроение»*. 2013. №2. стр. 47.
5. *Постельга А.Э., Усанов Д.А., Дорошенко А.А.* Определение динамических параметров движения упругих сферических оболочек на примере модели глазного яблока с использованием ближнеполевого СВЧ-микроскопа // *Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2018. Сборник статей Всероссийской школы-семинара*. 2018. С.198-203.
6. *Kim J., Lee K., Friedman B. and Cha D.* Near-field scanning microwave microscope using a dielectric resonator // *Appl. Phys. Lett.* 2003. V. 83. №5. P. 1032–1034.
7. *Guidoni G.M., Swain M.V., Jäger I.* Wear behavior of dental enamel at the nanoscale with a sharp and blunt indenter tip // *Wear*. 2009. Vol. 266, No. 1–2. P. 60–68.  
*Lawn B.R., Lee J.J.-W., Chai H.* Teeth: among nature’s most durable biocomposites // *Ann. Rev. Mater. Res.* 2010. Vol. 40. P. 55–75.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛАНИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПТИЧЕСКОГО ПРОСВЕТЛЕНИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

*И.А. Серебрякова<sup>1</sup>, Ю.И. Сурков<sup>1</sup>, Э.А. Генина<sup>1,2</sup>,  
А.Н. Баикатов<sup>1,2</sup>, В.В. Тучин<sup>1,3</sup>, В.П. Жаров<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет

<sup>3</sup>Институт проблем точной механики и управления, РАН, г. Саратов

<sup>4</sup>Арканзасский Центр Наномедицины, Арканзасский Университет Медицинских Наук,  
Литл-Рок, США

E-mail: s.izabell2014@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-42-45>

**Аннотация:** В работе представлены результаты экспериментального исследования воздействия олеиновой кислоты (ОК), микродермабразии, ультразвукового облучения и их комбинации на глубину зондирования оптической когерентной томографии кожи человека II и VI фототипов. Полученные результаты мониторинга свидетельствуют о значительном увеличении глубины оптического зондирования как для светлой, так и для сильнопигментированной кожи при применении ОК в сочетании с микродермабразией и сонофорезом. Эффективность оптического просветления при данном подходе составила для кожи II и VI фототипов  $32 \pm 1.8\%$  и  $20.7 \pm 1.6\%$ , соответственно.

**Ключевые слова:** оптическое просветление, микродермабразия, сонофорез, оптическая когерентная томография, меланин.

Серьезной проблемой медицины является транспорт зондирующего излучения через слои биоткани [1]. Пигментация кожи является одной из причин ослабления светового луча. К сожалению, в литературе практически отсутствуют какие-либо данные (за исключением работы [2]) о возможности оптического просветления темной кожи человека, в частности

VI фототипа в соответствии с классификационной шкалой типов кожи Фитцпатрика [3].

**Целью** данного исследования является сравнение эффективности оптического просветления кожи человека II и VI фототипов при воздействии олеиновой кислоты и мультимодального метода повышения проницаемости эпидермиса *in vivo*.

Объект исследования – кожа тыльной стороны кисти руки шести добровольцев в возрасте 20 - 26 лет.

Определение индекса меланина в коже проводилось с помощью эритемо/меланинометра 002E (Palomar, США) [4]. Измерение спектров диффузного отражения кожи проводилось с помощью спектрометра USB4000-Vis/NIR (Ocean Optics, США). В качестве иммерсионного агента была выбрана олеиновая кислота (ОК) (Radiacid® 0212, Oleon, Бельгия). Показатель преломления, измеренный на длине волны 930 нм и при температуре 36°C с использованием рефрактометра DR-M2/1550 (ATAGO, Япония), составил 1.45. Микродермабразия проводилась с помощью устройства Gézatone MD-3a 933 (Gézanne I.T.C., Франция). Время обработки кожи составляло 1 минуту. Для сонофореза использовалось ультразвуковое (УЗ) устройство Dynatronics 125 (Dynatrone, США), оборудованное зондом диаметром 2 см, работающее в режиме непрерывного облучения с частотой 1 МГц и плотностью мощности 1 Вт/см<sup>2</sup>. Облучение проводилось шесть раз по 1 мин. с четырехминутными паузами.

Обработка участка кожи в эксперименте осуществлялась одним из четырех способов: 1 – нанесение ОК на интактную кожу; 2 – микродермабразия, а затем нанесение ОК, 3 – сонофорез с ОК; 4 – комплексное действие микродермабразии, ОК и УЗ. Каждый способ исследовался на 2 участках.

Мониторинг состояния кожи проводился с помощью оптического когерентного томографа (ОКТ) SpectralRadar OCT System OCP930SR 022 (Thorlabs Inc., США). ОКТ сигнал регистрировался от интактной кожи и затем каждые 5 минут в течение 30 минут. Оптическая глубина зондирования (ОГЗ) определялась как расстояние между первым пиком, возникающим на границе воздух-эпидермис, и глубиной, на которой отношение усреднённого полезного сигнала от кожи и усреднённого фонового сигнала составляло 1.1. Для оценки эффективности оптического просветления (ЭОП) была применена следующая формула:

$$\text{ЭОП} = \frac{H_t - H_0}{H_0} \times 100\%, \quad (1)$$

где  $H_0$  – среднее значение ОГЗ в начале эксперимента;  $H_t$  – среднее значение ОГЗ в течение эксперимента.

Результаты определения индекса и спектров диффузного отражения кожи, представлены на рисунке Рис. 1. Оптические характеристики кожи человека II и VI фототипов: а) индекс меланина, б) коэффициент диффузного отражения кожи..

Из рисунка следует, что увеличение степени пигментации кожи приводит к снижению коэффициента диффузного отражения за счёт поглощения части зондирующего светового пучка меланином.

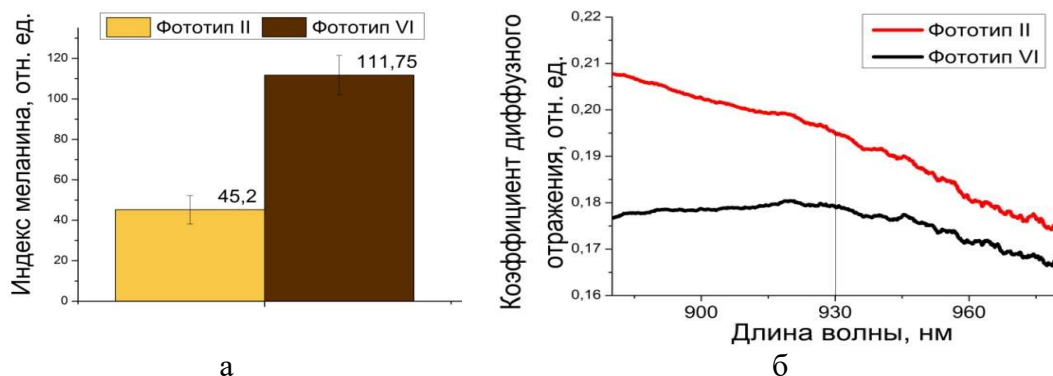


Рис. 1. Оптические характеристики кожи человека II и VI фототипов: а) индекс меланина, б) коэффициент диффузного отражения кожи.

Рисунок 2 демонстрирует результаты расчета ЭОП через 30 мин после начала экспериментов.

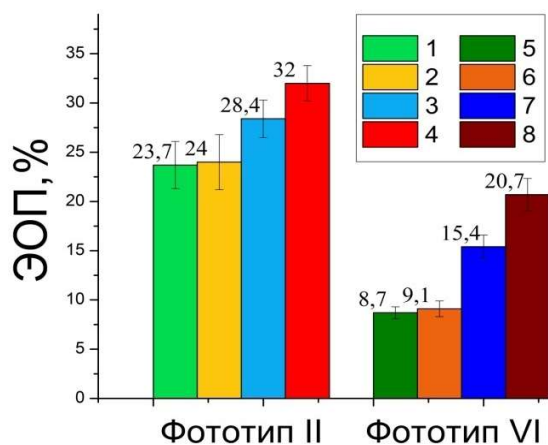


Рис. 2. Эффективность оптического просветления: Цифрами обозначены способы воздействия на кожу в ходе проведения эксперимента: 1 и 5 – ОК; 2 и 6 – микродермабразия и ОК, 3 и 7 – сонофорез с ОК, 4 и 8 – комбинация микродермабразии, ОК и УЗ.

### Заключение

Увеличение степени пигментации кожи приводит к снижению коэффициента диффузного отражения за счёт поглощения части зондирующего светового пучка меланином. Полученные результаты ОКТ мониторинга свидетельствуют о значительном увеличении глубины оптического зондирования как для слабо, так и для сильнопигментированной кожи при применении ОК в сочетании с микродермабразией и сонофорезом. Наибольшая эффективность оптического просветления наблюдалась при комплексном подходе и составила для кожи II и VI фототипов  $32 \pm 1.8 \%$  и  $20.7 \pm 1.6 \%$ , соответственно.

### Библиографический список

1. *Costantini I., Cicchi R., Silvestri L., Vanzi F., Pavone F. S.* In-vivo and ex-vivo optical clearing methods for biological tissues: review // *Biomed. Opt. Express*, 2019. vol. 10. no. 10. P. 5251-5267.
2. *Genina E.A., Surkov Yu.I., Serebryakova I.A., Bashkatov A.N., Tuchin V.V., Zharov V.P.* Rapid ultrasound optical clearing of human light and dark skin // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2020.
3. <https://www.arpana.gov.au/sites/g/files/net3086/f/legacy/pubs/RadiationProtection/FitzpatrickSkinType.pdf>. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency. Fitzpatrick skin phototype. Обращение к ресурсу 28.03.2020
4. *Синичкин Ю.П., Долотов Л.Е., Зимняков Д.А.* Специальный практикум по оптической биофизике. *In vivo* отражательная и флуоресцентная спектроскопия кожи человека // Учеб. пособие для студентов вузов – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 2003. 159 с.

## ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИММЕРСИОННОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO*

Ю.И. Сурков<sup>1</sup>, И.А. Серебрякова<sup>1</sup>, А.Н. Башкатов<sup>1,2</sup>, В.В. Тучин<sup>1,2,3</sup>, Э.А. Генина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский

государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет

<sup>3</sup>Институт проблем точной механики и управления РАН, г. Саратов

e-mail: surkov9898@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-45-48>

**Аннотация:** В работе представлены результаты экспериментального исследования влияния ультразвукового (УЗ) облучения (на частотах 1 и 3 МГц с плотностью мощности 0.5 - 2 Вт/см<sup>2</sup>) на оптические характеристики кожи человека *in vivo* и на эффективность иммерсионного оптического просветления. Определены параметры ультразвукового облучения кожи, достаточные для наблюдения эффективного оптического просветления с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Обнаружено, что УЗ облучение с параметрами 1 МГц, 2 Вт/см<sup>2</sup> в непрерывном режиме без оптического просветляющего агента увеличило глубину зондирования ОКТ в ~1.3 раза в течение 5 мин. Комбинированное использование УЗ с олеиновой кислотой позволило увеличить оптическую глубину зондирования в среднем в ~1.4 раза.

**Ключевые слова:** ультразвук, ОКТ, оптическое просветление.

Для эффективного изменения оптических свойств биотканей используют, в частности, оптические просветляющие агенты (ОПА) [1, 2]. Такое управление, направленное на снижение рассеяния биоткани, чрезвычайно важно для повышения глубины проникновения светового излучения в биологические ткани, что, в свою очередь увеличивает эффективность диагностических и терапевтических оптических методов.

Широкое применение техники сонофореза для увеличения скорости и глубины проникновения ОПА [3] в кожу требует изучения его воздействия не только на поверхностный слой эпидермиса, но и на более глубокие слои

биотканей. При изучении действия ультразвука (УЗ) на биоткани наблюдались: нагрев облучаемого участка, тенденция к выравниванию концентраций растворённых веществ вне и внутри клетки, дестабилизация связей между молекулами коллагена и окружающим матриксом, тисотропный (разрыхление соединительной ткани) и тиксотропный (переход геля в золь) эффекты [4]. Однако влияние различных параметров УЗ воздействия на оптические характеристики кожи неочевидно и требует практических измерений.

Целью данной работы является исследование влияния УЗ излучения на частотах 1 и 3 МГц, используемых для сонофореза, на оптические характеристики и иммерсионное просветление кожи человека *in vivo*.

Объектом исследования служила кожа тыльной стороны кисти четырёх добровольцев обоих полов в возрасте 19 – 22 лет.

Максимальная оптическая глубина зондирования определялась по усреднённому А-скану ОКТ как расстояние от первого пика, соответствующего поверхности кожи, до ближайшей точки, где полезный сигнал превышал фоновый на 10%. Эффективность оптического просветления (ЭОП) определялась как отношение разности глубины зондирования до и после оптического просветления к начальной глубине зондирования, выраженная в процентах.

Для определения влияния УЗ облучения на оптические свойства кожи человека *in vivo* облучение тыльной стороны кисти УЗ проводилось в течение 30 минут через каждые 5 минуты по 1 минуте. Для акустического контакта УЗ зонда с кожей использовалась вода.

Для определения влияния параметров сонофореза на оптическое иммерсионное просветление в качестве ОПА была выбрана олеиновая кислота (Radiacid® 0212, Oleon, Бельгия). Показатель преломления, измеренный на длине волны 930 нм с использованием многоволнового рефрактометра DR-M2/1550 (ATAGO, Япония), составил 1.45. Обработка участка кожи осуществлялась одним из двух способов: 1 – нанесение ОК; 2 – нанесение ОК и сонофорез с различными начальными параметрами УЗ. Спустя 30 минут после начала эксперимента в обоих случаях остатки ОПА удалялись с поверхности кожи.

Для мониторинга состояния кожи проводилось сканирование исследуемого участка с помощью спектрального оптического когерентного томографа SpectralRadar OCT System OCP930SR 022 (Thorlabs, США), работающего на центральной длине волны  $930 \pm 5$  нм, с шириной спектральной полосы на полувысоте  $100 \pm 5$  нм, выходная мощность – 2 мВт, оптическая глубина сканирования – 1.6 мм, пространственное разрешение системы по глубине – 6.2 мкм, поперечное разрешение – 9.6 мкм на воздухе и длина области сканирования 2 мм. Сканирование исследуемого участка кожи проводилось каждые пять минут в течение одного часа. Таким образом, общее время наблюдения составляло 60 минут, 30 минут с нанесением ОК и/или периодическим сонофорезом и 30 минут без каких-

либо дополнительных воздействий. Результаты представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение.

На рисунке 1 представлена кинетика глубины зондирования ОКТ и ЭОП при облучении кожи УЗ без ОПА.

На рисунке 2 представлена кинетика изменения глубины зондирования ОКТ, ЭОП и время достижения 20% ЭОП при нанесении ОК и облучении кожи УЗ.

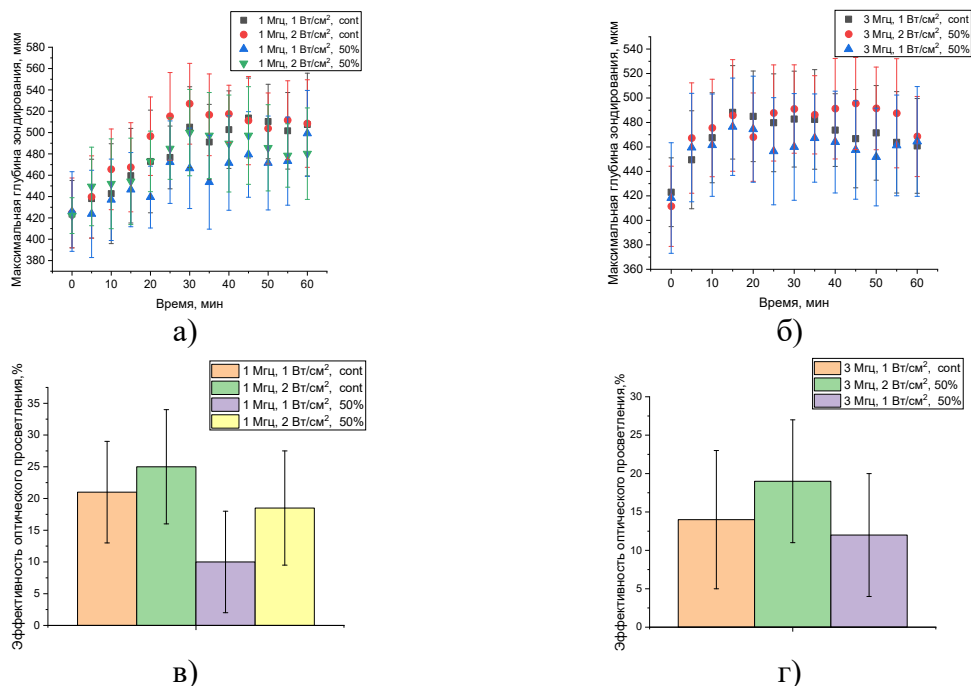


Рис. 1. а) и б) Зависимость максимальной оптической глубины зондирования от времени, в) и г) ЭОП при облучении кожи УЗ с частотой а) и в) 1 МГц, б) и г) 3 МГц, cont соответствует непрерывному режиму облучения, 50% импульсному режиму, при котором длительность импульса облучения составляет 0.5 с, период 1 с

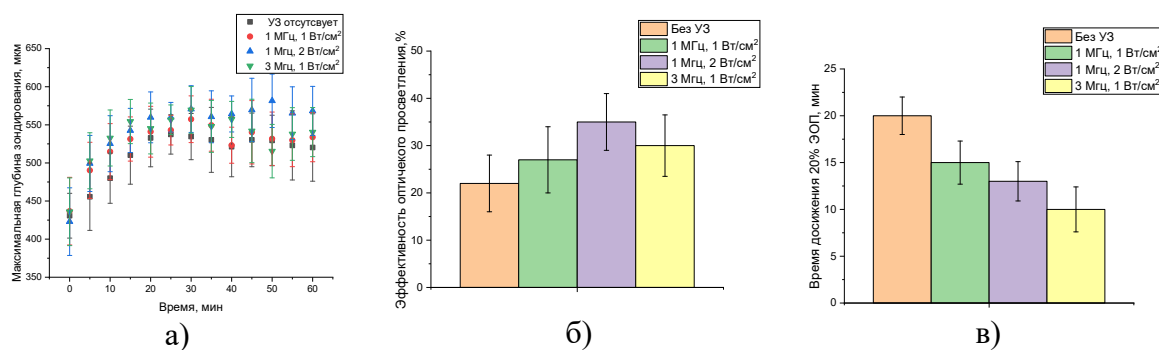


Рис. 2. а) Зависимость максимальной оптической глубины зондирования от времени, б) ЭОП и в) время достижения 20% ЭОП при облучении кожи УЗ

## Заключение

Впервые получены статистически значимые результаты, свидетельствующие о долговременном оптическом просветлении кожи человека под действием УЗ облучения *in vivo*. Наибольшая эффективность ( $26 \pm 8\%$ ) достигнута при использовании параметров УЗ: 1 МГц, 2 Вт/см² в непрерывном режиме.

Получена оценка влияния параметров УЗ на просветление кожи человека с помощью ОК. Результаты свидетельствуют о статистически значимом повышении ЭОП при применении сонофореза и ОК. Максимальная ЭОП составила  $35 \pm 6\%$  спустя 30 минут после нанесения олеиновой кислоты и сонофореза при параметрах облучения 1 МГц, 2 Вт/см<sup>2</sup> в непрерывном режиме. Время достижения 20% ЭОП вдвое меньше при использовании сонофореза с частотой 3 МГц и интенсивностью 1 Вт/см<sup>2</sup> по сравнению со случаем без облучения УЗ.

#### Библиографический список

1. *Costantini I., Cicchi R., Silvestri L., Vanzi F., and Pavone F. S.* In-vivo and ex-vivo optical clearing methods for biological tissues: review // *Biomed. Opt. Express*. 2019. vol. 10. no. 10. P. 5251-5267.
2. *Genina E.A., Bashkatov A.N., Sinichkin Yu.P., Yanina I.Yu., Tuchin V.V.* Optical Clearing of Tissues: Benefits for Biology, Medical Diagnostics and Phototherapy // Chapter 10 in: *Handbook on Optical Biomedical Diagnostics, Vol. 2: Methods*, 2nd ed., Valery V. Tuchin, Bellingham, Washington: SPIE Press. 2016. P. 565-937.
3. *Polat B. E., Hart D., Langer R., and Blankschtein D.* Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends // *J. Control. Release*. 2011. vol. 152. no. 3. P. 330-348.
4. *Акопян В.Б.* Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. // М.: Изд-во МГТУ имени Н.Э. Баумана. 2005. 224 с.

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

*Н. А. Бабкина<sup>1</sup>, В.В. Винник<sup>1</sup>, А.С. Фомин<sup>1</sup>, А.П. Рытик<sup>1</sup>,  
А.А. Широков<sup>2</sup>, О.В. Семячкина-Глушкова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов

E-mail: ra4csz@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-48-53>

**Аннотация:** В работе приведены результаты исследований по влиянию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц при плотности мощности 4 мВт/см<sup>2</sup> на жизнеспособность монослойной клеточной линии глиомы крысы С6. Можно заключить, что получены предпосылки и использованию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц для разработки физиотерапевтических методов и создания метода физического курирования роста глиомы.

**Ключевые слова:** глиома, воздействие СВЧ-излучения, жизнеспособность клеточной линии.

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/см<sup>2</sup>. 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 (рис.1). Время до начала воздействия излучения от начала посева на питательную среду составляло 24 часа.

В работе приведены результаты исследований по влиянию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц при плотности мощности 4 мВт/см<sup>2</sup> на жизнеспособность монослойной клеточной линии глиомы крысы С6.

Можно заключить, что в данной работе получены предпосылки к использованию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ ЭМИ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц для разработки физиотерапевтических методов и создании метода физического курирования роста глиомы.

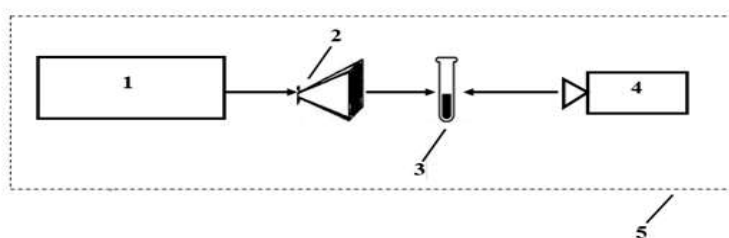


Рис.1. Блок-схема экспериментальной установки: 1. Генератор сигналов высокочастотный Г4-142; 2. Рупорная металлическая антенна; 3. Колба с питательной средой; 4. Регистрирующее устройство (видеокамера); 5. Термостат (Biosan Thermo Scientific)

Установка имеет следующие основные элементы:

1. Генератор сигналов высокочастотный Г4-142-предназначены для использования в качестве источников СВЧ колебаний при настройке, регулировке и испытаниях радиотехнических устройств миллиметрового диапазона волн.

Уровень мощности изменяли от 0 до максимальной  $4 \cdot 10^{-3}$  Вт при помощи аттенюатора, проградуированного от 0 до 100дБ.

Погрешность установки частоты: 1%

А) Аппарат КВЧ терапии и миллиметрового диапазона (1-10мм) крайне высокой частоты молекулярных спектров оксида азота ( $150 \pm 0,75$  ГГц) и кислорода ( $129 \pm 0,75$  ГГц).

2. Рупорная металлическая антенна

3. Колба с питательной средой. Клетки глиомы крысы С6 в питательной среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков пенициллин  $10^5$ ед/л, стрептомицин 100 мг/л. (Среда во время облучения была открыта)

4. Регистрирующее устройство (Видеокамера)

5. Термостат (Biosan Thermo Scientific, прибор, предназначенный для поддержания постоянной температуры)

Клетки линии глиомы крысы С6 [6] культивировали в питательной среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков (пенициллин  $10^5$ ед/л, стрептомицин 100 мг/л). Клетки культивировали в 6-ти луночной планшете, вносили  $0,5 \cdot 10^5$  кл/луночка. По достижении 70-90% монослоя клеток, проводили облучение клеток. Через 24 часа проводили подсчет общего количества живых клеток. Жизнеспособность культур оценивали с помощью окрашивания 4%-ным раствором трипанового синего цвета (BioRad, США), клеточную суспензию смешивали с реактивом, в соотношении 1:1. Через 5 мин проводили подсчет общего количества и доли живых клеток, 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.

Результаты эксперимента показаны на рисунке 2 и приведены в таблице №1.

Так же жизнеспособность культур оценивали с помощью окрашивания пропидиум йодидом и бисбензимидам (Hoechst 33342) по стандартному методу [7,8]. Суспензию клеток культивировали в питательной среде ДМЕМ с добавлением пропидиум йодида 5 мкг/мл и бисбензимида 5 мкг/мл при 370С с 5% содержанием CO<sub>2</sub>, в течении 10 мин.

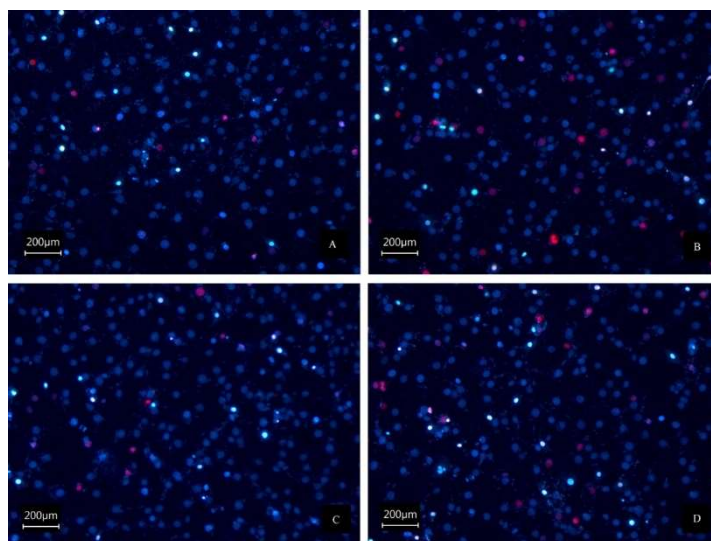


Рис.2. Фотографии клеток С6, контрольной группы (А) и после воздействия СВЧ на частотах 60, 129 и 150 ГГц (В, С, D) при плотности мощности 4 мВт/см<sup>2</sup>, окрашенные пропидиум иодидом и бисбензими́дом.

Из рисунка 2 видно, что гомогенность окрашенной среды при подсчете живых клеток разная, наибольшее отличие наблюдается в случае воздействия излучения на частоте 150 ГГц. Данные по количеству живых клеток представлены в следующей таблице №1.

Таблица 1

**Количество жизнеспособных клеток**

Исследуемая группа	Количество всех клеток, *10 <sup>5</sup> кл/лунка	Количество живых клеток, *10 <sup>5</sup> 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 NO ГГц	2,01 ± 0,35	1,01 ± 0,15	126,2 ± 22,2%	107 ± 6,3%
129 O <sub>2</sub> 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%

Из результатов анализа таблицы 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 ГГц и 129 ГГц, что говорит об одинаковом механизме влияния этого излучения. На частоте 150 ГГц наблюдается практически противоположный эффект.

По результатам проведенных исследований можно заключить, что воздействию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) на частотах 60 ГГц и 129 ГГц при плотности мощности 4 мВт/см<sup>2</sup> оказывают

угнетающее воздействие на клеточную линию С6 [6] , 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 (таблица №2-3).

Таблица 2

**Количество живых клеток в лунке, в % от контрольной группы**

	М	м
контр.	100,0	10,5
60 ГГц	83,1	8,1
129 ГГц	113,3	9,4
150 ГГц	102,2	5,9

Таблица 3

**Общее количество клеток, в % от контрольной группы**

	М	м
контр.	100,0	12,5
60 ГГц	88,4	12,3
129 ГГц	112,7	11,8
150 ГГц	119,7	10,5

Полученные данные по воздействию сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ ЭМИ) на частотах 60, 129 и 150 ГГц при плотности мощности 4 мВт/см<sup>2</sup> могут быть использованы для разработки физиотерапевтических методов и создании 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 НІТRAN-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-R. 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. Bohmer, R.-M. Flow cytometric cell cycle analysis using the quenching of 33258 Hoechst fluorescence by bromodeoxyuridine incorporation. *Cell Tissue Kinet.*, 12: 101–110, 1979.

8. Loken, M.M. 1980. Simultaneous quantitation of Hoechst 33342 and immunofluorescence on viable cells using a fluorescence activated cell sorter. *Cytometry* 1:136-142.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОЛЕИНОВОЙ И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТ НА ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА IN VIVO

В. Чарыкова<sup>1</sup>, М. Юсупова<sup>1</sup>, С.М. Зайцев<sup>1,2</sup>, А.Н.Баикатов<sup>1,3</sup>, В.В.Тучин<sup>1,3,4</sup>, Э.А.Генина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Университет Лотарингии, г. Нанси, Франция

<sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет

<sup>4</sup>Институт проблем точной механики и управления, РАН, г. Саратов

E-mail: vsteklyanova@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-53-56>

**Аннотация:** В статье описаны исследования, направленные на разработку эффективного метода повышения оптического просветления кожи человека *in vivo* с помощью полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) с добавлением олеиновой кислоты (ОК) или водного раствора гиалуроновой кислоты (ГК) в качестве агентов, усиливающих проницаемость эпидермиса. Также для ускорения диффузии иммерсионных жидкостей использовались микродермабразия и сонофорез. Для визуализации кожи использовался оптический когерентный томограф с центральной длиной волны источника излучения  $930 \pm 5$  нм. Максимальное увеличение оптической глубины зондирования кожи ( $\sim 1.38$  раза) наблюдалось при использовании смеси ОК/ПЭГ-400 через 25 мин после начала эксперимента.

**Ключевые слова:** визуализация кожи, олеиновая кислота, гиалуроновая кислота, полиэтиленгликоль-400, оптическая глубина зондирования, оптическая когерентная томография.

Преодоление эпидермального барьера для повышения эффективности оптического просветления кожи человека *in vivo* является достаточно сложной задачей и привлекает большое количество исследователей [1-3].

В качестве объекта исследования в данной работе была использована область кожи тыльной стороны кисти руки четырёх добровольцев (двое мужчин и две женщины в возрасте от 19 до 24 лет).

В качестве компонентов иммерсионных агентов были использованы полиэтиленгликоль-400(ПЭГ-400) (Sigma-Aldrich, США), олеиновая кислота (ОК) (Radiacid® 0212, Oleon, Бельгия) и водный раствор гиалуроновой кислоты (ГК) с концентрацией 36 г/л (Эвалар, Россия). Использование олеиновой и гиалуроновой кислот обусловлено тем, что они способствуют увеличению проницаемости рогового слоя эпидермиса и являются безопасными для организма.

Было изучено влияние комбинаций иммерсионных агентов и их последовательного нанесения на эффективность оптического просветления

кожи человека *in vivo*. Так в первых двух сериях экспериментов вещества наносились на образец в виде смесей: 1) ОК/ПЭГ-400 в объёмном соотношении 20%/80%; 2) ГК/ПЭГ-400 в соотношении 20%/80%. Во вторых двух сериях экспериментов вещества наносились отдельно: в первом случае сначала наносилась ОК, далее ПЭГ; во втором случае сначала наносилась ГК, далее ПЭГ.

Показатели преломления ПЭГ-400, ОК и ГК на длине волны 930 нм составляют 1.4581, 1.45 и 1.326 соответственно. Показатели преломления смесей рассчитывались на основе закона Гладстона-Далая:

$$n_{(p-ра)} = n_{(p-го\ в-ва)}x_{(p-го\ в-ва)} + n_{(p-ля)}x_{(p-ля)}$$
, (где  $n$  – показатель преломления,  $x$  – доля вещества). Таким образом, показатели преломления смесей  $n(\text{ОК/ПЭГ-400})=1.45648$  и  $n(\text{ГК/ПЭГ-400})=1.43168$ .

Для повышения проницаемости эпидермиса для иммерсионных агентов использовались микродермабразия поверхности кожи и сонофорез. Микродермабразия проводилась с помощью специализированного косметического устройства с сапфировым наконечником и вакуумным массажёром Gézatone (Gézanne I.T.C., Франция). Время обработки кожи составляло 1 мин. Для сонофореза использовалось ультразвуковое (УЗ) устройство Dynatronics 125 (Dynatrone, США), оборудованное зондом диаметром 2.2 см. Облучение проводилось в импульсном режиме (DutyCycle 50%) со следующими параметрами: частота 1 МГц, мощность 1 Вт, время облучения 5 мин.

При исследовании воздействий смесей ОК/ПЭГ и ГК/ПЭГ обработка участка кожи проводилась в следующем порядке: 1 – микродермабразия (1 мин), 2 – нанесение смеси на кожу и воздействие УЗ (5 мин). После окончания воздействия УЗ остатки оптического просветляющего агента аккуратно удалялись с поверхности кожи бумажной салфеткой.

При отдельном нанесении веществ ОК и ПЭГ, а также ГК и ПЭГ обработка участка кожи осуществлялась в следующей последовательности: 1 – микродермабразия (1 мин), 2 – нанесение одной из кислот с воздействием УЗ (2.5 мин), после чего остатки кислоты удалялись с поверхности кожи бумажной салфеткой, 3 – нанесение ПЭГ-400 с воздействием УЗ (2.5 мин), после чего остатки ПЭГ удалялись с поверхности кожи бумажной салфеткой.

Каждый из четырёх способов обработки исследовался на 9 участках кожи.

Для визуализации кожи использовался оптический когерентный томограф (ОКТ) ThorlabsОСР930R (Thorlabs, США) с центральной длиной волны источника излучения  $930\pm 5$  нм, длиной области сканирования 2 мм, поперечным разрешением 9.6 мкм и продольным разрешением в воздухе 6.2 мкм. Мониторинг состояния кожи проводился в начальный момент времени, после дермабразии, а также после нанесения ОПА и воздействия УЗ, а далее в течение 85 мин через каждые 5 мин.

На основании ОКТ-изображений кожи рассчитывалась оптическая глубина зондирования (ОГЗ). Данная величина, измеренная на В-сканах

полученных ОКТ изображений, представляет собой расстояние между пиком интенсивности, соответствующим поверхности кожи, и областью, где полезный сигнал от глубоко расположенных слоёв кожи переходит в фоновый шум (соотношение сигнал шум становится равным 1.1).

На рисунке 1 представлены нормированные усреднённые кинетические кривые для четырёх разных типов воздействия. Из рисунка следует, что в основном увеличение ОКТ-сигнала наблюдалось в процессе сонофореза и сразу после УЗ воздействия.

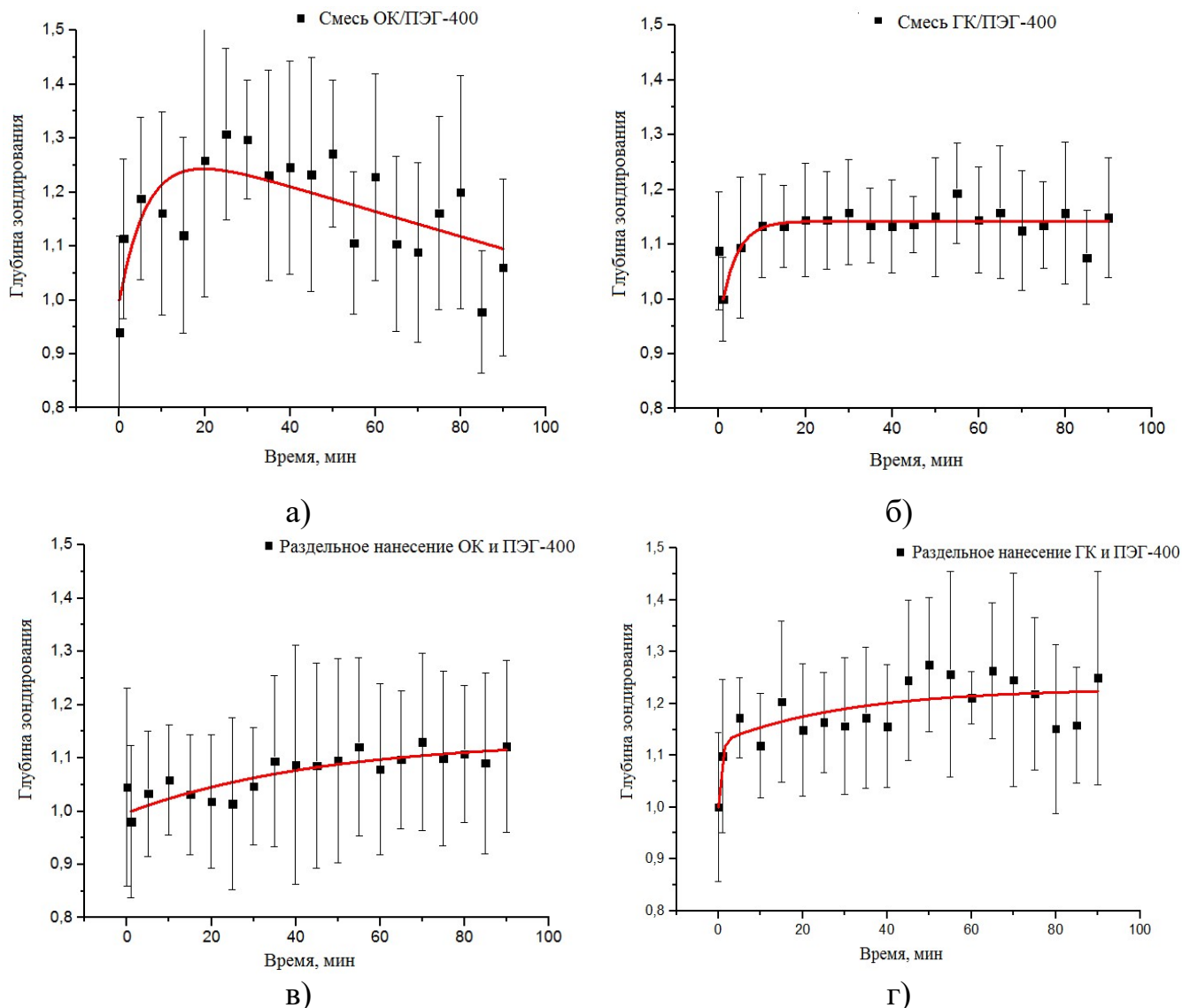


Рис. 1. а) смесь ОК/ПЭГ-400; б) смесь ГК/ПЭГ-400; в) раздельное нанесение ОК и ПЭГ-400; г) раздельное нанесение ГК и ПЭГ-400. Точками обозначены нормированные средние значения глубины зондирования, линиями - соответствующие нормированные экспоненциальные аппроксимации  $y = A_1 * e^{(-\frac{x}{t_1})} + A_2 * e^{(-\frac{x}{t_2})} + y_0$ .

При применении смеси ОК/ПЭГ-400 наблюдалось наиболее сильное увеличение глубины зондирования ОКТ уже через 25 мин наблюдения (~1.38 раза). Однако это условие имеет относительно большое значение стандартного отклонения (~ 33%), которое наблюдалось уже в начальный момент эксперимента. Это, вероятно, было связано с сильной

морфологической изменчивостью выбранных участков кожи и небольшой статистической выборкой.

*Работа поддержана грантами РФФИ №№ 20-32-90043 и 18-52-16025, а также стипендиальным грантом посольства Франции в России для совместной франко-российской аспирантуры в рамках программы “Вернадский” (2018-2021).*

#### **Библиографический список**

1. Damestani Y., Melakeberhan B., Rao M. P., Aguila G. Optical clearing agent perfusion enhancement via combination of microneedle poration, heating and pneumatic pressure // *Lasers Surg Med.* 2014. 46:488-98.

2. Zhao Q., Dai C., Fan S., Lv J., Nie L. Synergistic efficacy of salicylic acid with a penetration enhancer on human skin monitored by OCT and diffuse reflectance spectroscopy // *Sci Rep.* 2016. 6:34954.

Feng W., Shi R., Zhang C., Liu S., Yu T., Zhu D. Visualization of skin microvascular dysfunction of type I diabetic mice using in vivo skin optical clearing method // *J Biomed Opt.* 2019. 24:031003.

## **ИНТЕГРАЛЬНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ МЕТОДОМ ТЕРМОГРАФИИ**

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

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

E-mail: dmayskov@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-56-60>

**Аннотация:** В работе проведен анализ работы потовых желез путем построения интегральной карты времени активности потовых пор. Показано, что при термографическом анализе гемодинамических процессов следует учитывать пространственное распределение потовых пор, а также учитывать двухкомпонентность температурного сигнала, обусловленного как испарением жидкости с поверхности кожи за счет работы потовых желез, так и влиянием периферической гемодинамики. Представленные карты активности потовых желез в перспективе могут использоваться для обнаружения патологий малых нервных волокон, развивающихся при ряде болезней, например, таких как сахарный диабет.

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

Интерес к изучению потовых желез обусловлен тесной взаимосвязью их активности с симпатической иннервацией периферических областей тела человека. Повышение активности потовых желез и выделение секрета происходит не только вследствие терморегуляции, но также является ответом на физиологическую и медикаментозную нагрузку [1].

Нарушение деятельности потовых желез проявляется при таких патологиях как сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипергидроз, тиреотоксикоз и др. [2 - 4]. Поэтому количественный анализ активности потовых желез имеет фундаментальное значение для биомедицинской диагностики и контроля процесса лечения широкого



спектра болезней. Использование инфракрасных изображений для визуализации открытых потовых пор стало возможным относительно недавно лишь с повышением амплитудного и пространственного разрешений термограмм. Последнее позволило открыть ряд новых физиологических эффектов и описать регуляторные реакции во время физической и тепловой нагрузки [5, 6]. Для оценки общего уровня активности потовых желез у конкретного индивида целесообразно учесть как временную, так и пространственную динамику процесса открытия/закрытия потовых пор.

Цель данной работы состоит в анализе работы потовых желез путем построения интегральной карты времени активности потовых пор.

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

После получения первичных термографических данных производился поиск потовых пор на термограмме с помощью алгоритма, который подробно описан в работе [7]. В результате получали карты распределения потовых пор (рисунок 1).

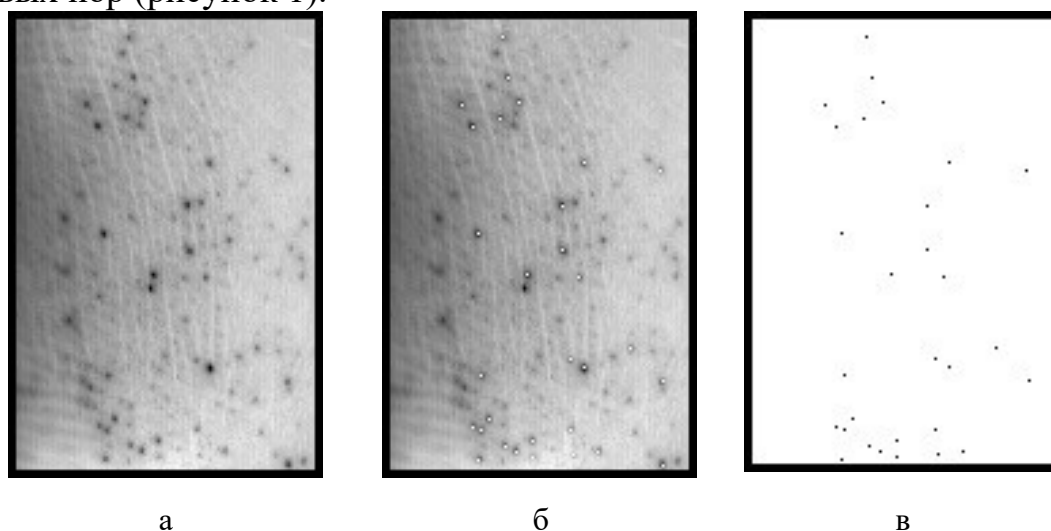


Рис. 1. Пример термограммы с найденными открытыми потовыми порами: а – исходная термограмма; б – обнаруженные открытые потовые поры; в – карта локальных минимумов, соответствующая обнаруженным потовым порам

На основе карты открытых потовых пор строилась интегральная карта, каждая точка которой с координатами  $(i, j)$  количественно

характеризует процент времени, в течение которого данная потовая пора находилась в открытом состоянии по отношению к общему времени наблюдения (1).

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

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

Затем к построенной интегральной карте применялась цветовая палитра в градиентах серого (рисунок 2). Белые точки на данной карте соответствуют областям с потовыми порами. Для анализа были выбраны несколько областей: с наличием потовых пор и без них. Координаты данных областей использовались при анализе исходных массивов температурных данных.

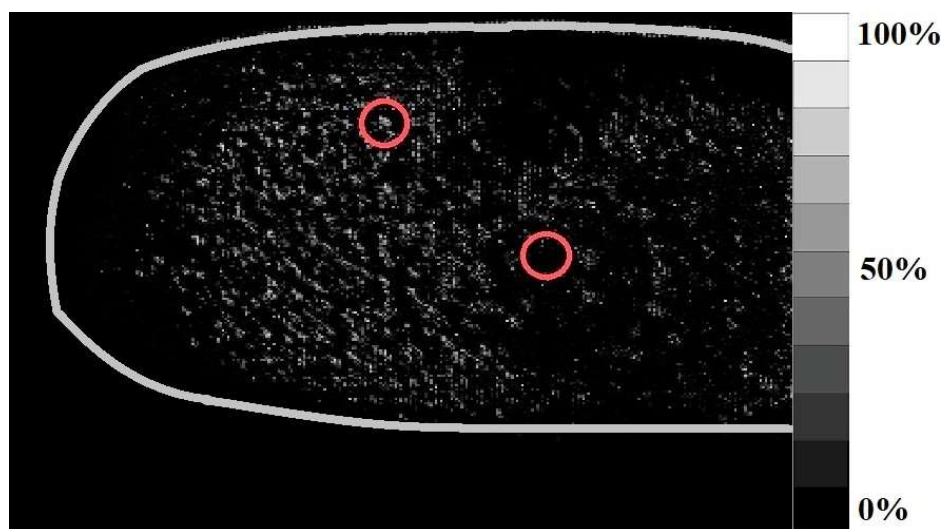


Рис. 2. Интегральная карта времени активности потовых желез.

На рисунке 3 приведены кривые, отражающие зависимость температуры от времени в областях с отсутствием потовых пор и в точке, которая соответствует центру потовой поры (обладает наибольшей интенсивностью в области, соответствующей потовому каналу на интегральной карте (рисунок 2)).

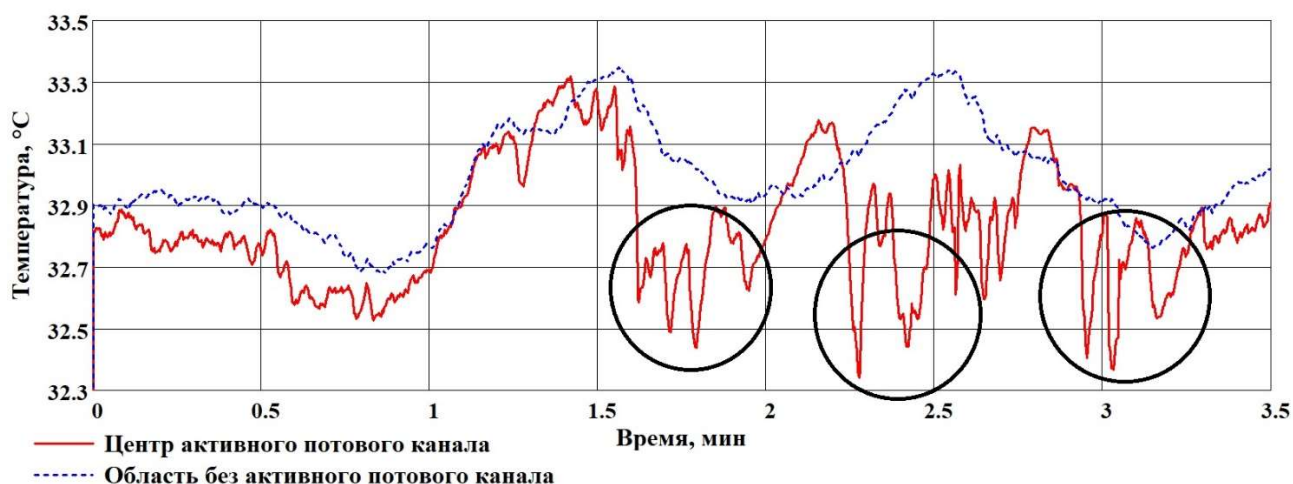


Рис. 3. Динамика температуры: в области без активных потовых каналов (пунктир), в точке, соответствующей центру потовой поры (сплошная).

Как видно, при анализе различных областей на термограмме температурные зависимости, соответствующие, выбранным областям, будут отличаться. Ранее считалось, что вклад активности потовых желез в температурное распределение на поверхности кожи незначителен по сравнению с вкладом периферической гемодинамики. Но, из рисунка 3 следует, что в области, в которой отсутствуют активные потовые поры большой вклад в распределение вносит периферическая гемодинамика, в центре активного потового канала заметны локальные минимумы, соответствующие понижению температуры в этой точке, при открытии потового канала (выделенные области на рисунке 3).

Таким образом, при термографическом анализе гемодинамических процессов следует учитывать пространственное распределение потовых пор, а также учитывать двухкомпонентность температурного сигнала, обусловленного как испарением жидкости с поверхности кожи за счет работы потовых желез, так и влиянием периферической гемодинамики. Описанный метод построения интегрального изображения активности потовых желез в перспективе может использоваться для количественной оценки прогрессирования и терапии патологий, сопровождающихся поражением малых нервных волокон, иннервирующих потовые железы, например, при сахарном диабете.

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

#### Библиографический список

1. *Shibasaki M., Kondo N., Crandall C.G.* Non-thermoregulatory modulation of sweating in humans // *Exercise and sport sciences reviews.* 2003. V. 31. № 1. P. 34-39
2. *Вайнер Б. Г.* Матричное тепловидение в физиологии. // Сиб. отд-ния Рос. АН. 2004. 95 с.

3. *Вайнер Б.Г.* Коротковолновые матричные тепловизоры – оптимальное средство медицинской диагностики и контроля // Больничный лист. 2002. С. 14-21
4. *Vainer B. G.* FPA-based infrared thermography as applied to the study of cutaneous perspiration and stimulated vascular response in humans // *Physics in Medicine & Biology*. 2005. V. 50. № 23. p. 63
5. *Shastri D., Merla A., Tsiamyrtzis P., Pavlidis I.* Imaging facial signs of neurophysiological responses // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2009. V. 56. № 2. P. 477-484.
6. *Cardone D., Pinti P., Merla A.* Thermal infrared imaging-based computational psychophysiology for psychometrics // *Computational and mathematical methods in medicine*. 2015.
7. *Сагайдачный А. А., Майсков Д. И., Залетов И. С., Фомин А. В., Скрипаль Ан. В.* Детектирование активности единичных потовых желез методом макротермографии и ее взаимосвязь с температурой кожи и периферической гемодинамикой // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика*. 2020. Т. 20, вып. 2. С. 103–115.

## ТЕРМОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ В КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫХ КОНЕЧНОСТЯХ

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

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-60-64>

**Аннотация:** Рассматривается возможность использования метода термографической оценки корреляции гемодинамики в контралатеральных конечностях с целью диагностики нарушения процессов регуляции кровообращения. Производится оценка коэффициентов корреляции температурных кривых и их вейвлет–спектров в низкочастотном диапазоне колебаний менее 0.02 Гц.

**Ключевые слова:** термография, система кровообращения, гемодинамика, окклюзионная проба.

Известно, что такие параметры как артериальное давление, скорость кровотока, объемное кровенаполнение и тонус артериальных сосудов подвержены влиянию различных физиологических механизмов регуляции, обеспечивающих адаптацию организма к изменяющимся внешним и внутренним условиям. Это приводит к наличию колебаний указанных параметров, которые, в общем случае, можно разделить на спонтанные и стимулированные (вынужденные).

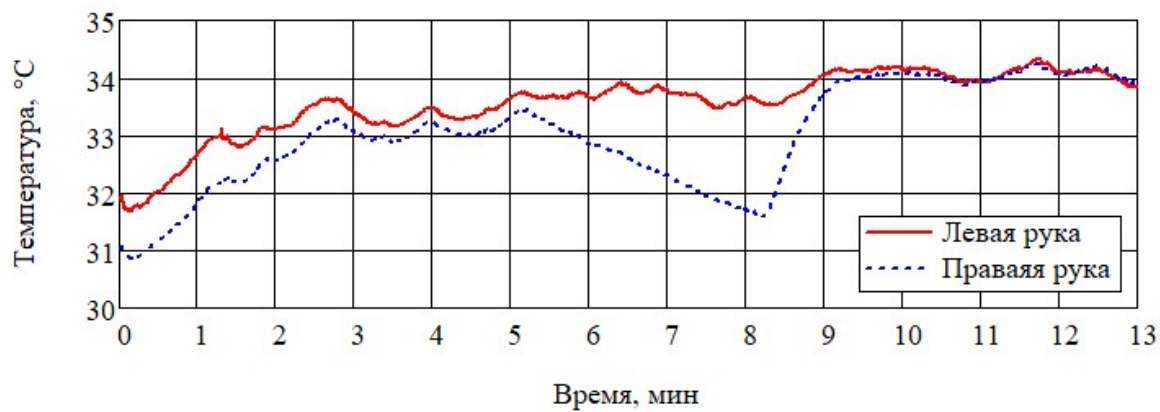
Принято считать, что колебания кожного кровотока включают пять неперекрывающихся частотных интервалов в диапазоне 0.005 – 2 Гц с постоянными границами: эндотелиальный (Е), нейрогенный (N), миогенный (М), дыхательный (R) и сердечный (С). При этом Е, N и М интервалы принято считать локальными (местными), связанными с низкочастотными колебаниями кожного кровотока, а R и С – центральными, проникающими из вне и связанными с высокочастотными колебаниями кожного кровотока (дыханием и сердцебиением) [1]. Отсюда следует, что

при регистрации колебаний параметров кровотока с различных конечностей должна присутствовать корреляция центральных ритмов, проникающих как в правую, так и в левую конечность. Экспериментальная оценка корреляции фотоплетизмографических (ФПГ) сигналов контралатеральных конечностей демонстрирует высокую корреляцию (более 0.9) в области частот, в которой должно проявляться влияние местных механизмов регуляции гемодинамики [2]. Но тогда корреляция гемодинамических параметров с противоположных конечностей в частотной области влияния местных низкочастотных механизмов должна быть наоборот – низкой, что можно расценить, как противоречие.

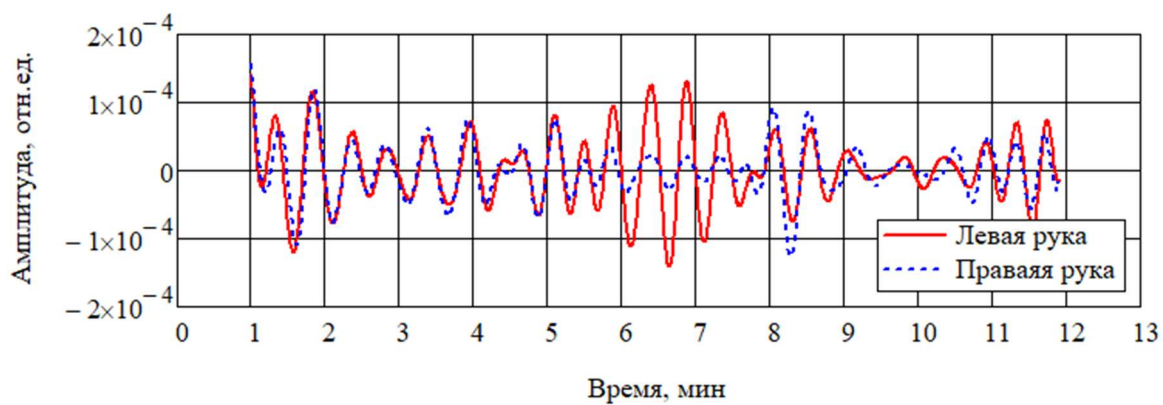
Целью данной работы является оценка корреляции гемодинамических процессов противоположных конечностей в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах методом термографии в условиях покоя и нагрузки в виде окклюзионной пробы.

Измерения проводились при помощи охлаждаемой матричной камеры ThermaCam SC 3000, FLIR Systems на основе QWIP детектора (Quantum Well Infrared Photon detector). Данная камера имеет чувствительность измерения температуры  $0.02^{\circ}\text{C}$  при температуре объекта  $30^{\circ}\text{C}$  и пространственном разрешении  $320 \times 240$  пикселей. Дальнейшая обработка проводилась в программе, написанной на языке Python. Температурный сигнал, получаемый при тепловизионной съемке, может быть преобразован в фотоплетизмографический сигнал [3], следовательно, можно предполагать, что оценка корреляции низкочастотных колебаний температуры кожи аналогична оценке низкочастотных колебаний ФПГ–сигнала.

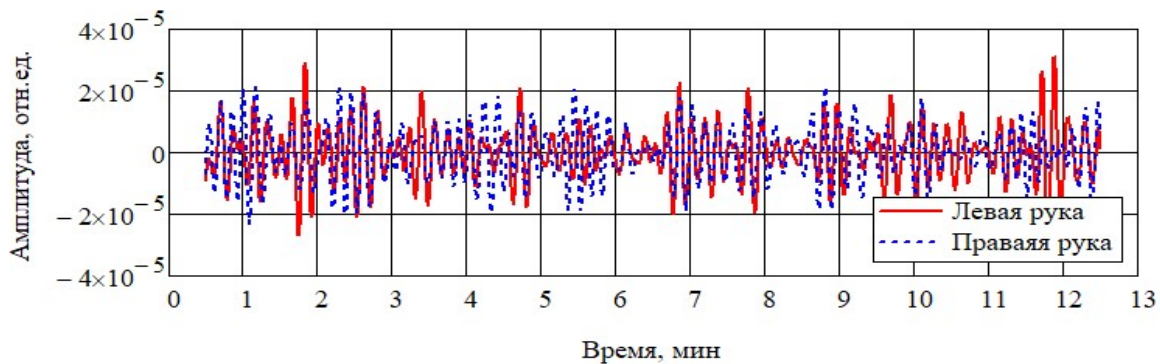
В качестве нагрузки была выбрана окклюзионная проба, интерес к которой обусловлен возможностью ранней диагностики нарушений механизмов регуляции гемодинамики на уровне макро - и микрососудов с целью предсказания рисков развития, прежде всего таких патологий как атеросклероз, артериальная гипертензия и сахарный диабет [4]. Результаты оценки корреляции приведены в состоянии покоя и под нагрузкой в виде окклюзионной пробы (полная окклюзия предплечья при давлении манжеты 180 мм.рт.ст. и времени окклюзии 3 мин.).



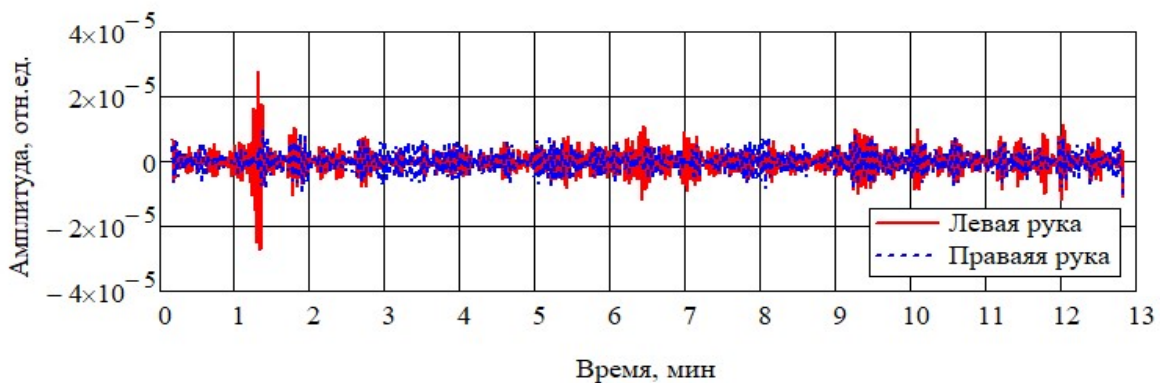
а



б



в



г

Рис. 1. Сопоставление температурной динамики контралатеральных конечностей при проведении окклюзионной пробы: а – колебания температуры и компонент

температурного сигнала, выделенных с помощью вейвлет фильтрации в эндотелиальном (б), нейрогенном (в), миогенном (г) диапазонах частот.

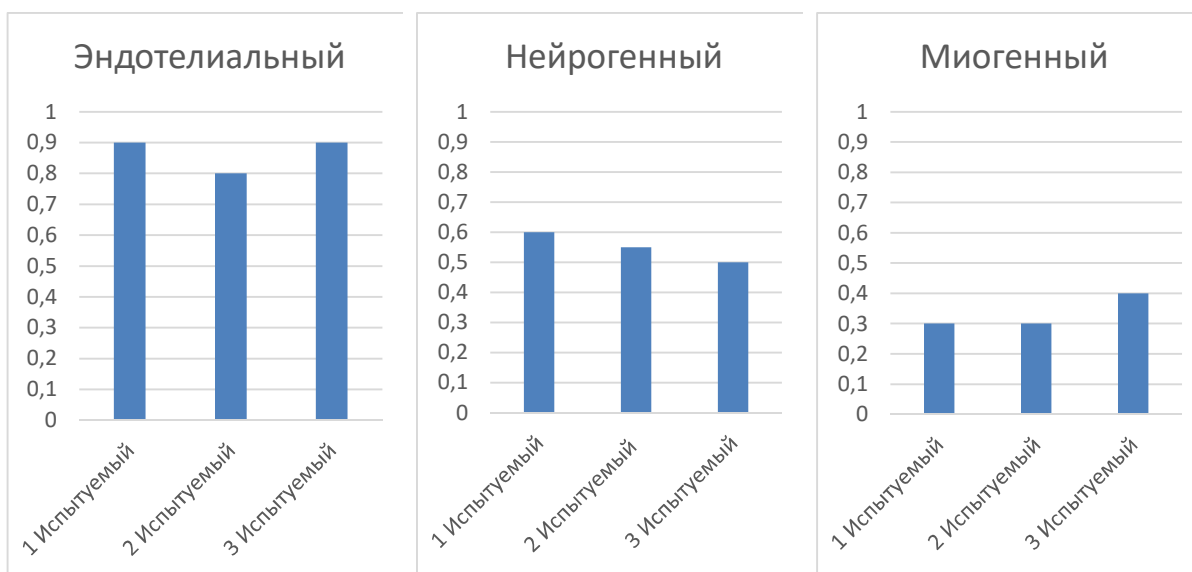


Рис. 2. Коэффициенты корреляции температурных кривых левой и правой конечностей одного и того же испытуемого в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах частот в состоянии покоя ( 5 минут до окклюзии)

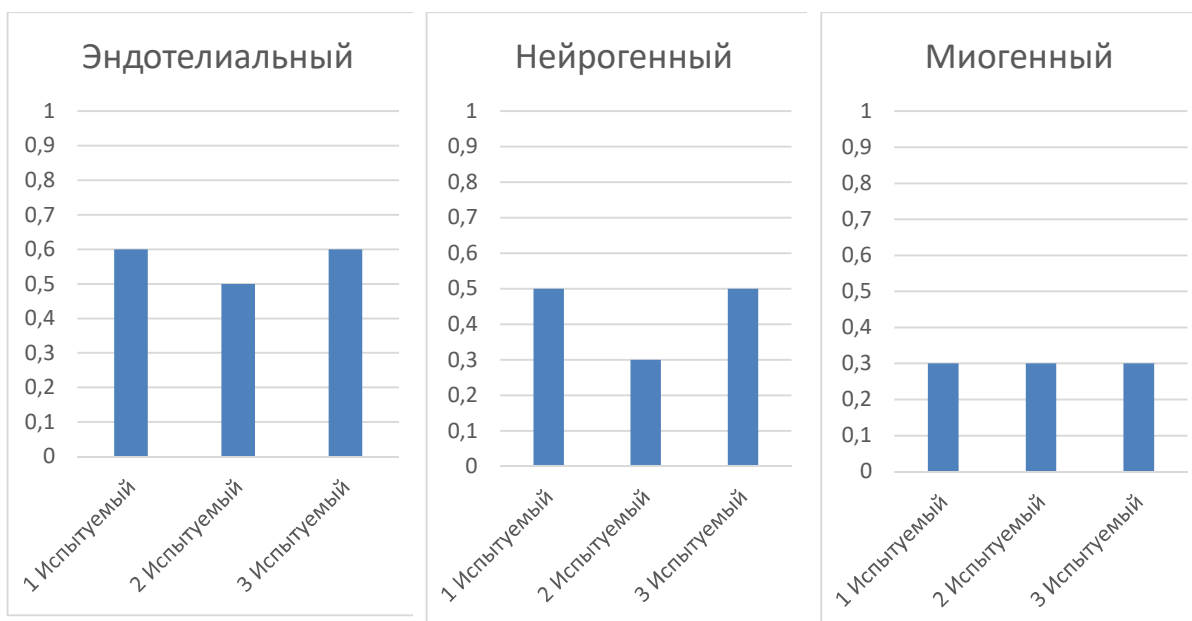


Рис. 3. Уровень корреляции температурных кривых в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах частот во время проведения окклюзионной пробы

Высокая степень корреляции температурных колебаний в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах, а также весомый уровень корреляции в миогенном диапазоне позволяют говорить о наличии механизма регуляции гемодинамики, проявляющегося одинаково как в правой, так и в левой конечностях, т.е. имеющего центральную природу. При этом исследованные частотные диапазоны по классификации относят

как раз к местным механизмам регуляции гемодинамики, что требует дальнейшего объяснения.

В исследовании [2] показано, что снижение корреляции низкочастотных фотоплетизмографических колебаний гемодинамики характерно для группы пациентов с сахарным диабетом. В работе [5] продемонстрировано отсутствие восстановления эндотелиальных и нейрогенных колебаний температуры после проведения холодовой пробы в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Отсюда можно сделать вывод о том, что и предложенный в данной работе способ оценки корреляции низкочастотных колебаний температуры в контралатеральных конечностях имеет диагностический потенциал, в частности, при анализе группы пациентов с сахарным диабетом.

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

#### **Библиографический список.**

1. *Крупаткин А.И., Сидорович В.В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. // М.: Книжный дом “ЛИБРКОМ”. 2013.
2. *Buchs A, Slovik Y, Rapoport M, Rosenfeld C, Khanokh B, Nitzan M.* Right-left correlation of the sympathetically induced fluctuations of photoplethysmographic signal in diabetic and non-diabetic subjects. // *Med Biol Eng Comput.* 2005. V. 43. №2. P.252-257.
3. *Усанов Д. А., Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Фомин А. В.* Взаимосвязь колебаний температуры и кровотока пальцев рук. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2012. Т. 11. № 2. С. 37-42.
4. *Сагайдачный А.А.* Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018. Т. 17. №3. С. 5-22.
5. *Смирнова, Е. Н., Подтаев, С. Ю., Мизева, И. А., Жукова, Е. А.* Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодовой пробы. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2012. Т. 11. №1. С. 30-34.

## **РАЗРАБОТКА ИНТЕРФЕЙСА СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

*Р.Р.Вафин, Р.В. Насыров*

Уфимский государственный авиационный технический университет

E-mail: [vafrus74@gmail.com](mailto:vafrus74@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-64-67>

**Аннотация:** В настоящее время широко распространены медицинские информационные системы, которые позволяют вести работу с электронной картой пациента в полностью электронном виде. В то же время данные системы в большинстве случаев не имеют возможностей поддержки принятия решений и формализации медицинского технологического процесса, таких как диагностика, лечение и



реабилитация пациента. В данной работе представлен прототип интерфейса системы, которая бы имела поддержку всего перечисленных возможностей.

**Ключевые слова:** СППВР, МИС, пользовательский интерфейс, UI.

Проблема здравоохранения является наиболее приоритетной проблемой в современном обществе. Большое количество различных заболеваний, имеющих различные формы, вынуждает врачей запоминать огромные объемы информации по диагностике, лечению и реабилитации. Из-за информационной перегрузки врачи начинают действовать шаблонно, не учитывая индивидуальные особенности пациентов, тем самым ухудшая качество оказания медицинской помощи.

В настоящее время активно применяются различные медицинские информационные системы (МИС), которые используются на различных уровнях: учреждения, территориальный и федеральный уровень [1]. Большинство МИС являются аналогами бухгалтерских систем, которые поддерживают организационные процессы оказания медицинской помощи. Отдельно стоит выделить системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), которые помогают врачам принимать решения на основе электронной медицинской карты и формализованных знаний в предметной области. Интеграция СППВР в МИС уменьшит количество врачебных ошибок и повысит качество оказания медицинской помощи [5, 6].

Достаточно часто в России оказание медицинской помощи отдельному пациенту проводится силами нескольких медицинских учреждений. Это связано с тем, что некоторых узкопрофильных врачей, лабораторного и диагностического оборудования может не оказаться в рамках одного учреждения. В связи с этим возникает необходимость МИС территориального и федерального уровня [4].

В обзоре [2] указывается, что на данный момент в России практически не применяются МИС, которые интегрированы с СППВР для комплексного обеспечения медицинского технологического процесса [3]. Известный анализ [7] Российских СППВР выявил, что большая часть систем предназначена для частных случаев диагностики и лечения. Систем, которые бы обеспечивали поддержку медицинского технологического процесса достаточно мало, и они по большей части либо предоставляют оцифрованные версии клинических рекомендаций, либо частично поддерживают принятие решений на основе клинических рекомендаций.

В связи с этим, задача разработки МИС с полной поддержкой медицинского технологического процесса, интегрированного с СППВР, является актуальной задачей. В данной работе ставятся следующие задачи. Во-первых, разработки навигационной схемы интерфейса. Во-вторых, определение наиболее важных функциональных блоков и формирование для них прототипа интерфейса МИС, совмещенного с СППВР, который бы поддерживал медицинский технологический процесс для нескольких заболеваний.

Первым этапом является разработка навигационной карты системы. На рис. 1 показана упрощенная навигационная карта интерфейса предлагаемой МИС, разработанной с учетом того что, функциональные компоненты тесно интегрированы с интерфейсом системы.

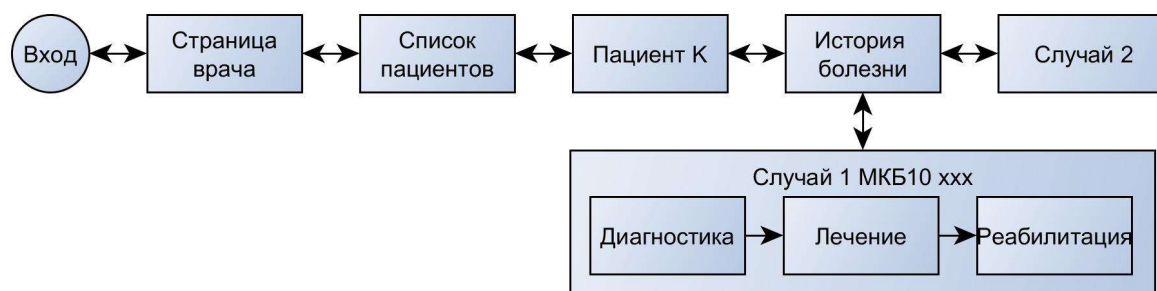


Рис. 1. Навигационная карта интерфейса системы

Для каждого пациента в данной системе содержатся различные случаи обращения с указанием конкретного заболевания. В пределах данного случая система последовательно проходит этапы медицинского технологического процесса. На каждом из этапов предлагается использовать возможности СППВР для назначения оптимального лечения.

Интерфейс разрабатывается с учетом реализации системы в виде веб-приложения, что позволит сократить расходы на разработку и сопровождения системы и позволит системе быть кроссплатформенной. На рис. 2 показаны макеты экранных форм для наиболее важных функциональных компонентов системы. На рис. 2 а показана медицинская карта пациента с указанием различных обращений по различным болезням. На рис. 2 б показан интерфейс ввода анамнеза пациента. На рис. 2 в показан интерфейс СППВР, на котором показаны варианты диагностики по текущим данным пациента, объяснение анализа СППВР показано на рис. 2 г.

**а**

Болезнь	Статус	Дата начала	Дата завершения
Гастрит	Вылечено	01.02.2019	01.07.2019
Грипп у взрослых	Диагностика	11.11.2019	-
COVID-19	Диагностика	11.11.2019	-
ХОБЛ	Диагностика	11.11.2019	-

**б**

Ввод данных пациента на 01.01.2020 по случаю 11.11.2019 Грипп у взрослых

Симптомы:  Головная боль,  Беспокойство,  ЧДД,  Головокружение,  Температура тела

**в**

Болезнь	Важ.	Результат	Ссылка на исследование	Вероятность
COVID-19	Диагностика	Подозрительный на COVID-19 случай	См. документ COVID-19 глава Диагностика, с. 17...	50%
COVID-19	Тяжелое	Среднетяжелое	См. документ COVID-19 глава Диагностика, с. 17...	
COVID-19	Клинический вариант	Пациенте без острой диалитической нефропатологии	См. документ COVID-19 глава Диагностика, с. 17...	
COVID-19	Показание к лабораторной диагностике	Анализ на наличие PRC SARS-CoV-2 в носовом и оральном мазке	См. документ COVID-19 глава Диагностика, с. 17...	
ХОБЛ	Диагностика	Вероятный	См. документ COVID-19 глава Диагностика, с. 17...	20%
Чесн.-по	Лечение	Важные лекарства (использованы...)	См. документ COVID-19 глава Диагностика, с. 17...	

**г**

Объяснение результатов компьютерного анализа данных пациента

Результат: подозрительный случай на COVID-19

Уровень убедительности рекомендаций: D

Уровень достоверности доказательств: IV

Сработавшее правило: ИСДП температура тела выше 37,5 °C И кашель — сухой или со слезной мокротой, ИМН одышка, ИМН одышка ассоциирована с грудной клеткой, ИМН повышение крови в скорости по данным пульсоксиметрии (SpO2) > 95%, ИМН боль в горле, насморк и другие симптомы простуды, ИМН сыпь, ИМН одышка боль, ИМН одышка, ИМН одышка. И при отсутствии других вероятных причин, которые объясняют клиническую картину все вероятности для инфекционного заболевания: 1) Подозрительный на COVID-19 случай.

Текст клинических рекомендаций

Рис. 2. Прототипы экранных форм

В результате работы было показано, что текущие МИС не имеют достаточного количества возможностей для всесторонней поддержки медицинского технологического процесса, вследствие чего была поставлена задача разработки прототипа интерфейса для такой системы. Была разработана навигационная карта системы и прототипы экранных форм наиболее важных функциональных блоков предлагаемой системы.

#### **Библиографический список**

1. *Атьков О.Ю.* Система поддержки принятия врачебных решений. //Врач и информационные технологии. 2013. № 6. С. 67-75.
2. *Ефименко И. В.* Интеллектуальные системы поддержки принятия решений в медицине: ретроспективный обзор состояния исследований и разработок и перспективы / И. В. Ефименко, В. Ф. Хорошевский // Открытые семантические технологии проектирования интеллектуальных систем. Минск: БГУИР. 2017. №7. С. 251-260.
3. *Назаренко Г.И.* Основы теории медицинских технологических процессов. / Г.И. Назаренко, Г.С. Осипов // Ч.1. М.: Физматлит. 2005. 144 с.
4. *Зайцева Н. В., Ошкордина А. А., Цвиренко С. В.* Опыт внедрения программного комплекса "лабораторная информационная система" РИАМС" ПРОМЕД" в многопрофильном лечебном учреждении // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. 2018. С. 27-32.
5. *Романов Н. А., Сачек М. М.* Системы поддержки принятия клинических решений: современное состояние проблемы // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2018. №. 3. С. 18-25.
6. *Симанков В. С., Халафян А. А.* Системный подход к разработке медицинских систем поддержки принятия решений // Известия высших учебных заведений. Северокавказский регион. Технические науки. 2010. №. 1. С. 29.
7. <https://www.kmis.ru/blog/obzor-rossiiskikh-sistem-podderzhki-priniatiia-vrachebnykh-reshenii/> Гусев А. В. Обзор Российских систем поддержки принятия врачебных решений // Комплексные медицинские информационные системы Обращение к ресурсу 29.02.2020.

## **МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДЕНАТУРИРОВАННОГО ЯИЧНОГО АЛЬБУМИНА**

*С.О. Усталков, А.А. Скапцов*

Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского  
E-mail: [ustalkovsergey@gmail.com](mailto:ustalkovsergey@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-67-69>

**Аннотация:** В работе представлен метод определения оптических свойств денатурированного альбумина. Была установлена и аналитически аппроксимирована спектральная зависимость коэффициента ослабления денатурированного яичного альбумина в спектральном диапазоне от 500 до 1050 нм. Полученные результаты имеют среднестатистическое отклонение менее 10%.

**Ключевые слова:** яичный альбумин, денатурация, коэффициент ослабления.

Яичный альбумин является доступным, легко воспроизводимым биологическим объектом для биомедицинских исследований, например для

задач плазмонно-резонансной фототермотерапии [1], люминесцентной термометрии [2], в отличие от твердых фантомов [3]. Являясь прозрачным в видимой части спектра, под действие тепла нативная форма белка денатурирует, что приводит к резкому росту коэффициента ослабления. Этот факт известен с древних времен, однако количественные исследования спектральной зависимости коэффициента ослабления денатурированного яичного альбумина в литературе описаны слабо. Целью данной работы является установление и аналитическая аппроксимация спектральной зависимости коэффициента ослабления денатурированного яичного альбумина.

В качестве исследуемого образца использовался яичный альбумин со средним значением массовой доли воды – 87%. Масса воды определялась путем термогравиметрического анализа с помощью термогравиметрического анализатора TGAQ500 (TA Instruments, США). Нативная форма яичного альбумина зажималась двумя предметными стеклами, по краям которых устанавливались силиконовые прокладки. Затем образец оборачивался защитной пленкой и погружался в воду температурой 95°C на 10 минут.

Далее толщина денатурированного яичного альбумина измерялась с помощью оптического микроскопа O-5ER-2 (Olympus, Япония). Объектив микроскопа и пространственное расположение образца с биологической тканью выбирались таким образом, чтобы во входной зрачок объектива микроскопа попадали края обоих предметных стекол, соприкасаемых с яичным альбумином. Посредством оптической микроскопии установлено, что группа заготовленных образцов денатурированного яичного альбумина имела толщину, варьирующуюся от 64 до 142 мкм.

Спектры коллимированного пропускания образцов измерялись оптической установкой, состоящей из вольфрамового галогенного источника LSH-4 (Биоспек, Россия) и полихроматора QE-PRO (Ocean Optics, США). Измерения проводились в спектральном диапазоне длин волн от 500 до 1050 нм.

По полученным спектрам пропускания находились спектры оптической плотности денатурированного яичного альбумина для каждого образца известной толщины. Далее, они нормировались на соответствующую для данного образца толщину, а после аппроксимировались функцией вида:

$$\alpha(\lambda) = A + B \times \lambda^n,$$

где  $A$ ,  $B$  и  $n$  – коэффициенты подгонки, а  $\lambda$  – длина волны в нм. На рисунке 1 представлены полученные результаты аппроксимации ( $A = -24.5$ ;  $B = 6.14 \times 10^5$ ;  $n = -1.32$ ) в виде графика аппроксимированной функции и рассчитанных коэффициентов подгонки, а также стандартное отклонение полученной функции.

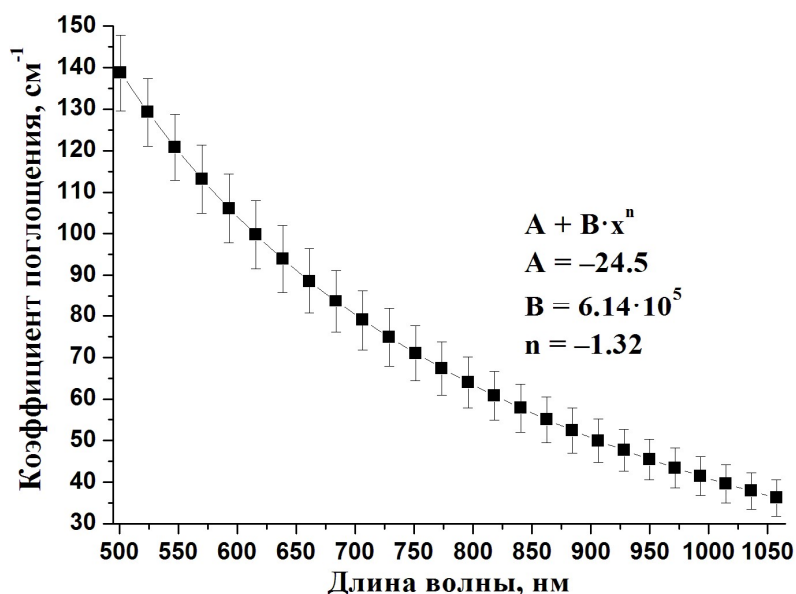


Рис.1. Спектр коэффициента ослабления денатурированного яичного альбумина

По результатам работы апробирован метод, с помощью которого возможно осуществить измерение оптических свойств денатурированного яичного альбумина. Кроме того, в работе показаны результаты измерения с помощью предложенного метода спектра коэффициента ослабления денатурированного альбумина и предложена функция зависимости коэффициента ослабления от длины волны для денатурированного альбумина на спектральном диапазоне длин волн от 500 до 1050 нм.

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

#### Библиографический список

1. Скапцов А.А., Усталков С.О., Мохаммед А.Х.М., Захаревич А.М., Козырев А.А., Сагайдачная Е.А., Кочубей В.И. Применение люминесценции апконверсионных наночастиц NaYF<sub>4</sub>: Yb,Er для исследования динамики коагуляции белков // Оптика и спектроскопия. 2020. Т.128. N.7. С.943-949
2. Sagaidachnaya E.A., Konyukhova J.G., Kazadaeva N.I., Doronkina A.A., Yanina I.Yu., Skaptsov A.A., Pravdin A.B., Kochubey V.I. Dependence of the luminescent properties of thermostabilized upconversion NaYF<sub>4</sub>:Yb, Er particles on the excitation power and temperature // Optical Engineering. 2019 V.59 I.6
3. 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

# О ГРАФИЧЕСКОМ РЕШЕНИИ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ МОДУЛЕЙ УПРУГОСТИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

*П.М. Сеницын, И.Ю. Демин*

Национальный исследовательский

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

E-mail: [inthefifth@yandex.ru](mailto:inthefifth@yandex.ru)

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-70-72>

**Аннотация:** Предложен метод графического решения обратной задачи по определению модулей упругости скелетных мышц на основании скоростей сдвиговой волны вдоль и поперек в мягких биологических тканях. Измерения выполнены методом эластографии сдвиговой волной на акустической системе Verasonics.

**Ключевые слова:** упругие характеристики мягких биологических тканей, скорость сдвиговых волн, акустическая система Verasonics, обратная задача.

В настоящее время в ультразвуковой медицинской диагностике активно используется метод эластографии сдвиговой волной. В результате диагностики пациента врач получает информацию об упругих характеристиках исследуемой мягкой биологической ткани (печень, молочная и поджелудочная железы, скелетная мышца, почки и т.д.) [1]. Отметим, что решение обратной задачи по определению упругих характеристик скелетных мышц может открыть новые области исследования физиологии мышц и патологии. Список мышечных нарушений, которые могут быть оценены с помощью приборов для количественной оценки мышечной вязкости и эластичности, включает мышечную дистрофию, заболевания двигательных нейронов, воспалительные и метаболические миопатии.

В работе Руденко О.В. и др. [2] предложена математическая модель скелетной мышцы, которая представляет собой мелкослоистая среду с периодически чередующимися слоями мышц и среды заполнения (желатин) толщиной  $h_1$ , и  $h_2$ , сдвиговые упругости и плотности которых равны  $\mu_1$ ,  $\rho_1$  и  $\mu_2$ ,  $\rho_2$  соответственно. В работе были получены уравнения движения для такой среды и определены скорости сдвиговых волн вдоль и поперек направления распространения сдвиговой волны (положения ультразвукового датчика):

$$C_{PAR} = \sqrt{\frac{h_1\mu_1 + h_2\mu_2}{h_1\rho_1 + h_2\rho_2}} \quad (1)$$

$$C_{ORT} = \sqrt{\frac{\mu_1\mu_2(h_1+h_2)^2}{(\mu_1h_1+\mu_2h_2)(h_1\rho_1+h_2\rho_2)}} \quad (2)$$

Данные уравнения (1-2) позволили решать обратную задачу по определению модулей сдвига желатина (среда подложки) и струн из экспериментально полученных значений по измерению скорости сдвиговой волны вдоль и поперек натянутых струн. В результате была получена

параметрическая система уравнений, которая может быть решена графическим способом:

$$\mu_2 = \frac{C_{ORT}^2 h_2 (h_1 \rho_1 + h_2 \rho_2)}{(h_1 + h_2)^2 - \frac{C_{ORT}^2 h_1 (h_1 \rho_1 + h_2 \rho_2)}{\mu_1}}$$

$$\mu_2 = \frac{C_{PAR}^2 (h_1 \rho_1 + h_2 \rho_2)}{h_2} - \frac{h_1}{h_2} \mu_1$$

Для решения обратной задачи (3-4) были использованы результаты физического моделирования по измерению скоростей сдвиговых волн в модельном эксперименте желатинового фантома с натянутыми струнами, который хорошо имитирует математическую модель скелетной мышцы. Этот физический эксперимент был выполнен на акустической системе Verasonics, на котором был реализован метод эластографии сдвиговой волной, применяемый в медицинской диагностике [3].

Из экспериментальных результатов по определению скорости сдвиговой волны вдоль и поперек натянутых струн в желатине взяли следующие значения:  $C_{PAR} = 6,62$  (м/с) и  $C_{ORT} = 5,58$  (м/с).

Решение системы уравнений для модулей сдвига  $\mu_1$  и  $\mu_2$  было найдено графически. Для построения графиков и как функций  $\mu_2=f_1(\mu_1)$  и  $\mu_2=f_2(\mu_1)$  были взяты числовые значения, которые использовались при построении струнной модели скелетной мышцы (приведены в табл.1).

Таблица 1

Обозначение	Расшифровка обозначения	Размерность	Значение
$\rho_{стр}$	плотность струны	кг/м <sup>3</sup>	1300
$\rho_{жел}$	плотность желатина	кг/м <sup>3</sup>	1000
$h_{стр}$	толщина струны	м	$0,12 \times 10^{-3}$
$h_{жел}$	толщина желатина	м	$5 \times 10^{-3}$

Из экспериментальных результатов по определению скорости сдвиговой волны вдоль и поперек натянутых струн в желатине взяли следующие значения:  $C_{PAR} = 6,62$  (м/с) и  $C_{ORT} = 5,58$  (м/с).

По данным приведенным в табл.1 и значениям  $C_{PAR}$  и  $C_{ORT}$ , приведенным выше, были построены графики  $\mu_2=f_1(\mu_1)$  и  $\mu_2=f_2(\mu_1)$ . Пересечение этих графиков позволило нам определить модули сдвига желатинового фантома  $\mu_2$  и струн  $\mu_1$  (рис. 1).

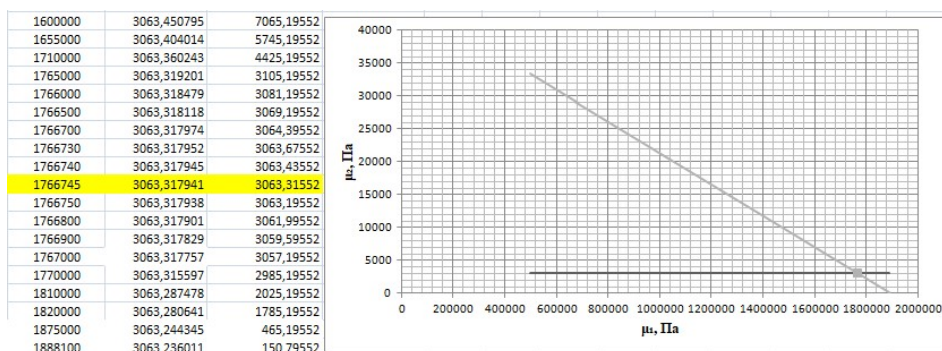


Рис. 1. Графическое решение системы уравнений

По полученному графику получили решение системы уравнений: модуль сдвига желатинового фантома  $\mu_2 = 3,06$  кПа, модуль сдвига струн  $\mu_1 = 1,76$  МПа.

Отметим, что при проведении физического моделирования на системе Verasonics использовались струны, в виде рыболовных флюоро-карбоновых лесок, модуль сдвига которых (по техническим паспорту) 1,6 МПа. Это означает, что наши экспериментальные данные и модель скелетной мышцы в виде матрице струн, подтверждают возможность решения обратной задачи с использованием метода эластографии сдвиговой волной. Что касается желатинового фантома – в эксперименте использовался 7,5 % желатин, модуль сдвига которого был 5,1 кПа. Здесь проявилось некоторое отличие результатов, которое, видимо, связано большой разницей в сдвиговых характеристиках фантома и струн, что отражается на приближении модельных экспериментов к реальны, где эти характеристики должны быть близки.

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

### Библиографический список

1. Сафонов Д.В., Рыхтик П.И., Шатохина И.В., Романов С.В., Гурбатов С.Н., Демин И.Ю. Эластография сдвиговой волной: сравнение точности показателей разных ультразвуковых сканеров в эксперименте с калиброванными фантомами // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 4. С. 51-59.
2. Руденко О. В., Цюрюпа С. Н., Сарвазян А. П. Скорость и затухание сдвиговых волн в фантоме мышцы - мягкой полимерной матрице с замороженными натянутыми волокнами // Акустический журнал. 2016. Т. 62. № 5. С. 609–615.
3. Спивак А.Е., Лисин А.А., Шнейдман Д.Д., Демин И.Ю. Исследование вязкоупругих свойств скелетной мышцы на акустической системе Verasonics с применением системы обработки данных в реальном времени // 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. 49-51.



# ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ РАЗБРОСА ОЦЕНОК СПЕКТРАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММЫ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ

Ю.М. Ишбулатов<sup>1</sup>, С.М. Вербицкий<sup>2</sup>, А.С. Караваев<sup>1</sup>, Б.П. Безручко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский филиал института

радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский

государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

E-mail: ishbulatov95@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-73-75>

**Аннотация:** Спектральный анализ последовательности временных интервалов между R-пиками электрокардиограмм важен для медицинской терапии и фундаментальных исследований, однако, существующие регламенты ограничивают длину исследуемых временных рядов, что негативно сказывается на границах применимости методов. В работе на примере анализа сигналов математических моделей исследуется зависимости разброса оценок спектральных индексов в зависимости от продолжительности временных рядов.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, спектральный анализ, медицинская диагностика, математическое моделирование

Расчет индексов активации системы автономного контроля сердечного ритма является распространенной практикой в медицинской диагностике и фундаментальных исследованиях [1-5]. Общепринятая процедура расчета данных индексов включает выделение последовательности временных интервалов между R-пиками электрокардиограмм (RR-интервалограммы) и последующий расчет спектральных индексов [6, 7]: VLF - спектральную плотность мощности в диапазоне частот 0.005-0.04 Гц, LF - спектральную плотность мощности в диапазоне частот 0.04-0.15 Гц; HF - спектральную плотность мощности в диапазоне частот 0.15-0.4 Гц;

В Российской Федерации расчет данных спектральных индексов стандартизирован [7]. Спектры оцениваются методом Уэлча, с использованием Хемминга, во временных окнах продолжительностью по 3 минуты и перекрытием в одну минуту. В уважаемых зарубежных работах также предлагается использовать короткие временные окна. Обоснованием данных строгих регламентов является нестационарность сердечно-сосудистой системы, а также необходимость принять как можно большее количество пациентов за ограниченный срок. Однако окно в 3 минуты содержит только 18 периодов наиболее выраженного ритма LF диапазона, который связывают с влиянием симпатического контроля на сердечный ритм. Из опыта радиофизики следует, что 18 характерных периодов, как правило, недостаточно для достоверной оценки спектральных характеристик. Для ритмов VLF диапазона ситуация еще сложнее.

Данные рассуждения подтверждаются также практикой биомедицинских исследований [8], в которых наблюдается значительный разброс LF и HF индексов. Таким образом, перспективным представляется

исследование, направленное на подбор минимально необходимой продолжительности временных реализаций для оценки данных спектральных индексов.

Проведение подобных исследований на примере экспериментальных данных сопряжено с принципиально непреодолимыми проблемами. Для получения достоверных результатов необходима большая статистика, но, как отмечалось ранее, сердечно-сосудистая система нестационарна, также значения спектральных индексов значительно флуктуируют для разных испытуемых. Таким образом, оценка разброса спектральных индексов по экспериментальным данным даст оценку, зависящую не только от точности метода, но и от вариабельности индексов среди испытуемых.

В настоящей работе разброс индексов исследуется на примере анализа сигналов математической модели RR-интервалограммы, которая представляет собой нормальный белый шум, которому был задан спектральный профиль реальной КИГ, усредненный по данным 50 здоровых испытуемых. Были получены зависимости коэффициенты вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению, выраженное в процентах) полученных оценок VLF, LF и HF индексов в зависимости от длины временного окна. Окна перебирались в диапазоне 3-30 минут, перекрытие оставалось равным трети окна, результат усреднялся по 3 окнам. Для каждой длины временного окна стандартное отклонение рассчитывалось по 100 реализаций модели. Было показано, что при использовании 3 минутных коэффициенты вариации для VLF, LF и HF диапазонов составляют 50%, 18 % и 14%, соответственно. При использовании 30 минутных окон коэффициент вариации составляет для VLF, LF и HF диапазонов составляют 17%, 4 % и 6%, соответственно.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 19-12-00201.*

#### **Библиографический список**

1. *Dimitriev D.A., Saperova E.V., Dimitriev, A.D.* State anxiety and nonlinear dynamics of heart rate variability in students // PLoS ONE. 2016. V. 11. e0146131.
2. *Goldstein D.S., Benthon O., Park M.Y., Sharabi Y.* Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes // Exp. Physiol. 2011. V. 96(12). P. 1255-1261.
3. *Shvartz V.A., Karavaev A.S., Borovkova E.I., Mironov S.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Ishbulatov Y.M., Lapsheva E.E., Gridnev V.I., Kiselev A.R.* Investigation of statistical characteristics of interaction between the low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability in healthy subjects and myocardial infarction patients. // RusOMJ. 2016. V. 5. e0203.
4. *Sommers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M.* Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects // N. Engl. J. Med. 1993. V. 328. P. 303-307.
5. *Zemaityte D., Varoneckas G., Sokolov E.* Heart rhythm control during sleep // Psychophysiology. 1984. V. 21. P. 279-289.
6. *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.

7. Баевский 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: методические рекомендации // Вестник аритмологии. 2001. No. 24. С. 65-87.

8. 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 the earlobe and fingers // *Physiol. Meas.* 2016. V. 37. No. 4. P.580-595.

## КОМПЬЮТЕРНАЯ СИСТЕМА ОБУЧЕНИЯ ЭКЗОФТАЛЬМОМЕТРИИ

*С.Ю. Алдашкин, И.В. Бакуткин, В.В. Бакуткин*

«ООО «Международная академия консалтинга, аудита и образования», г. Саратов

E-mail: bakutv@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-75-77>

**Аннотация:** Экзофтальмометрия является распространенной методикой обследования при различных заболеваниях. Имеется необходимость в обучении данной методике с помощью компьютерных симуляционных программ. Разработан аппаратно-программный комплекс обучения экзофтальмометрии и специализированная компьютерная программа для контроля приобретенных знаний. Аппаратная часть обеспечивает создание различных клинических случаев, при которых необходимо применение экзофтальмометрии. Программная часть обеспечивает анализ процесса приобретения практических навыков, в том числе в дистанционном варианте.

**Ключевые слова:** компьютерные методы, экзофтальмометрия, диагностика состояния органа зрения, обучение, контроль приобретаемых знаний, симуляционное обучение.

Актуальность проблемы. Экзофтальмометрия широко применяемый диагностический метод, позволяющий выявить выстояние глазного яблока по отношению к окружающим тканям [1]. Положение глазного яблока определяется прежде всего по отношению к наружным анатомическим ориентирам орбиты и глазной щели [2]. Возможно смещение глазного яблока в полость орбиты, которое называется энтофтальмом, так и смещение кнаружи от орбитальных тканей, которое называется экзофтальмом [3]. Изменения положения глазного яблока возможно при многих заболеваниях. Чаще всего экзофтальм появляется при различных эндокринных заболеваниях [4]. Методика экзофтальмометрии требует специальной подготовки специалистов. В настоящее время в системе медицинского обучения возможны только симуляционные методы время обучения [5]. Имеется большая потребность в создании современных методов симуляционного обучения с созданием специализированных компьютерных методов.

**Цель работы:** Разработка и внедрение в процесс обучения компьютерных методов приобретения практических навыков экзофтальмометрии.

Наибольшее распространение в клинической практике имеет зеркальный экзофтальмометр. Он состоит из двух рамок, обеспечивающих перемещение оптических блоков. Данные блоки расположены под углом  $45^\circ$  к зрительной оси глаза зеркалами и миллиметровой шкалой. Фиксация экзофтальмометра производится к наружным стенкам орбиты обследуемого. В зеркале экзофтальмометра отражается вершина роговой оболочки, по миллиметровой шкале линейки можно видеть расстояние, центра роговицы от края орбиты. Эта цифра показывает выстояние глаза. Поочередно определяют степень выстояния каждого глазного яблока. Аппаратная часть обучающего комплекса представляет собой имитацию лицевой части обследуемого и орбитальную часть, с возможностью производить экзофтальмометрию в реальных клинических условиях. Компьютерная программа обеспечивает управление шаговыми двигателями, которые перемещают искусственные глазные яблоки в симуляторе в зависимости от клинической задачи. Параметры смещения задают в специальной программе управления с помощью планшетного компьютера.

Программная часть комплекса адаптирована для решения задач приобретения практических навыков экзофтальмометрии. Для контроля правильности выполнения практических навыков экзофтальмометрии производится видеозапись и последующий анализ как обучающимся, так и преподавателем. Определяется степень смещения глазного яблока и его соответствие клиническому случаю. По результатам обследования генерируется отчетная форма, которая сохраняется и может использоваться для сравнения. Данная методика основана на цифровых технологиях и применении компьютерного анализа. Исследование положения глазного яблока имеют место не только при глазных заболеваниях, но и эндокринных, неврологических, в педиатрической практике.

**Заключение.** Дистанционное симуляционное обучение практическим навыкам в медицинской практике приобретает все большее значение. Экзофтальмометрия является одной из распространенных методик обследования, применяемых в клинической практике. В настоящее время отсутствуют методы симуляционного обучения данным практическим навыкам. Многофункциональность получаемых данных при экзофтальмометрии заключается в их использовании в самых различных сферах медицины. Существенным недостатком имеющейся подготовки специалистов является невозможность их использования в дистанционном варианте с возможностью контроля качества обучения. Использование аппаратно-программного комплекса для обучения экзофтальмометрии и специализированных компьютерных программ обработки данных имеет различные сферы применения и имеют возможность объективизировать результаты обследования.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-29-03219 офи\_м «Методы построения быстросействующих алгоритмов*

распознавания переднего отдела глаза и зрачковых реакций человека для их автономного использования на мобильных устройствах»).

#### Библиографический список

1. Бровкина А.В. Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ), под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание. М. 2000. Т.27. С. 338.
2. Siritongtaworn P, Tongasawas S, Siltharm S. Diplopia in facial fractures. // J Med Assoc Thai. 2001. V. 84. № 2. P. 491-494.
3. Бакуткин И.В., Зеленев В.А., Чичев О.И. Аппаратно-программный комплекс для исследования зрачковых реакций и его применение в гигиене труда. // Медицина труда и промышленная экология. 2017. Т. 9. С. 17-18.
4. Athanasinov PA, Prabhakaran VC, Selva D. Non-traumatic enophthalmos: a review. // Acta Ophthalmologica. 2008. V. 86. P. 356-364.
5. Груша Я.О., Данилов С.С., Копиенко О.В., Коробков Г.И. Устройство для измерения дислокации глаза. №2573102/21.07.14. Бюл. №2 Патент РФ.

## КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ОБЪЕМА ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ЧЕЛОВЕКА

*И.В. Бакуткин, В.В. Бакуткин, В.А. Зеленев*

ООО «Международная академия консалтинга, аудита и образования», г. Саратов

E-mail: bakutv@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-77-79>

**Аннотация:** Определение объема движений глаз имеет большое значение в диагностике различных заболеваний. Существует необходимость использовать объективные методы анализа объема движений глаза человека. Разработан аппаратно-программный комплекс для определения объема движений глаз и специализированная компьютерная программа для анализа результатов. Аппаратная часть обеспечивает получение цифровых изображений переднего сегмента глаза, программная часть производит анализ полученных данных в том числе с возможностью их динамического сравнения.

**Ключевые слова:** компьютерные методы, объем движений глаз, диагностика состояния органа зрения, диагностика, мониторинг.

**Актуальность проблемы.** Определение объема движений глаз имеет большое значение в диагностике многих заболеваний [1]. Глазодвигательная активность обеспечивается 6 мышцами, которые управляются черепно-мозговыми нервами. Определение уровня и характера повреждения нервно-мышечного аппарата производится по характеру ограничения объема движений глазного яблока. Оценка степени нарушения движений глаз производится субъективно: врач перемещает светящийся объект в различных направлениях. В литературе встречаются работы, посвященные объективизации процесса движений глаз, в частности, при нистагме, в которых в качестве диагностики использовалась видеорегистрация и последующий анализ с помощью математических методов [2]. Также разработаны аппаратно-программные комплексы для цифровой фото и видеорегистрации переднего сегмента глаза, с возможностью определения объема движений глаз [3]. Условия получения

фото и видеоизображений должны быть стандартизированными, чтобы обеспечивать сравнимость результатов, прежде всего параметров освещения [4]. Актуальность проблемы прежде всего связана с высокой потребностью в данных исследованиях, имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение [5].

**Цель работы:** Разработка и изучение эффективности компьютерного анализа объема движений глаз.

Для проведения компьютерного анализа объема движений глаз разработан комплекс для цифровой биомикроскопии переднего сегмента глаза. Имеется возможность увеличения изображения и изменения параметров освещения. Для повышения информативности и детализации структур глаза используется как обычный белый свет, так и монохроматический вариант в красном, синем, зеленом диапазонах. В ходе дистанционного обследования исследователь может осуществлять фото-видео регистрацию отделов глаза. Программная часть комплекса адаптирована для решения задач определения объема движений глаз по 8 меридианам, в автоматическом режиме по анализу цифровой видеозаписи. Определяется степень смещения глазного яблока по каждому меридиану в градусах по отношению к центральной точке фиксации взора. Сравнивая результаты в виде графиков, можно определить динамику состояния. По результатам обследования генерируется отчетная форма, которая сохраняется и может использоваться для сравнения. Данная методика основана на цифровых технологиях и применении компьютерного анализа. Измерение степени смещения глазного яблока производится как в градусах, так и миллиметрах. Также возможно применять стандартную методологию определения горизонтального смещения глаза по Гиршбергу. Нарушения движений глазного яблока имеют место не только при глазных заболеваниях, но и эндокринных, неврологических, в педиатрической практике.

**Заключение.** Дистанционная диагностика и мониторинг объема движений глаз является комплексной проблемой, значение которой неуклонно возрастает. Многофункциональность получаемых данных компьютерного анализа объема движений глаз заключается в их использовании в самых различных сферах медицины и биологии. Существенным недостатком имеющейся модели диагностики состояния органа зрения является невозможность их использования в дистанционном варианте, необходимость специальной профессиональной подготовки специалистов. Использование аппаратно-программного комплекса для цифровой биомикроскопии и специализированных компьютерных программ обработки данных имеет различные сферы применения и имеют возможность объективизировать результаты обследования.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-29-03219 «Методы построения быстродействующих алгоритмов*

распознавания переднего отдела глаза и зрачковых реакций человека для их автономного использования на мобильных устройствах»).

#### Библиографический список

1. *Наливаева А.В.* Информационные технологии в медицине: доказанные факты и нерешенные проблемы // Бюлл. мед. Интернет-конференций. 2012. Т. 2. №11. С. 894-897.
2. *Усанова Т.Б., Скрипаль А.В., Усанов Д.А., Абрамов А.В.* Видеотехнология количественного контроля движения глазного яблока при нистагме // Вестник офтальмологии. 2002. № 4. С. 38.
3. *Бакуткин И.В., Зеленов В.А., Чичев О.И.* Аппаратно-программный комплекс для исследования зрачковых реакций и его применение в гигиене труда. // Медицина труда и промышленная экология. 2017. Т. 9. С. 17-18.
4. *Усанов Д.А., Кащенко Т.П., Скрипаль А.В., Рабичев И.Э., Усанова Т.Б., Абрамов А.В., Ячменева Е.И., Губкина Г.Л.* Эффект уменьшения амплитуды нистагма у детей при периодическом световом воздействии // Вестник офтальмологии. 2006. № 5. С. 21.
5. *Кащенко Т.П.* О тенденциях развития идей Э.С. Аветисова в исследовании бинокулярной зрительной системы в норме и патологии // Труды межд. конф. «Рефракционные и глазодвигательные нарушения», Москва 25–26 сентября 2007 М.: Изд-во «ФГУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца», 2007. С. 33.9–33.14.

## МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОДРОСТКОВ, СТРАДАЮЩИХ ДЕПРЕССИЕЙ

*Е.В. Солодкая<sup>1</sup>, Е.А. Левкова<sup>2</sup>, С.З. Савин<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>3</sup>Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск

E-mail: solodkaya@nm.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-79-82>

**Аннотация:** Проведенное междисциплинарное исследование выявило различия в состоянии соматической сферы здоровья подросткового населения трансграничных регионов России и Китая. Применение комплексного подхода позволяет повысить эффективность диагностики, лечения, реабилитации и профилактики соматических, психических и поведенческих расстройств. Предложенная модель организации терапевтической и психиатрической помощи в этнокультуральных трансграничных регионах позволит повысить уровень общественного и индивидуального соматического и психического здоровья.

**Ключевые слова:** психическое здоровье, диагностика, соматическая заболеваемость, депрессивные расстройства (ДР), этнокультуральные аспекты, Россия, Китай.

Развитие депрессивных расстройств зависит от сочетания субъективной значимости психотравмирующей ситуации, тяжести заболевания, длительности и степени предрасположенности к развитию депрессии [1,2,3,4]. Существенную роль в возникновении, формировании и развитии ДР играет социальный статус, этнические и гендерные особенности, сопутствующая соматическая или психическая патология,

индивидуальные возможности организма [5,6,7]. Исследование таких пациентов позволяет не только тщательно исследовать динамику аффективного расстройства, но и выявить его медико-клинические, личностные, психологические и социальные детерминанты, что позволяет создать объективную основу для разработки диагностических методов и целевых дифференцированных профилактических программ. Выбор материала и методов исследования определялся тем, что роль медико-социальных, социально-психологических и этнокультурных факторов в формировании клинической динамики ДР остается малоизученной [1,3,4,6,8].

Цель исследования: медико-диагностическое изучение клинко-патологической структуры соматических, психических и поведенческих нарушений у подрастающего населения на примере трансграничных регионов РФ и КНР.

#### **Материалы и методы исследования.**

Материалом при решении исследовательских задач стали результаты рандомизированных обследований 123 больных с симптомами ДР, среди которых 61 – этнические китайцы, проживающие в провинции Хэйлуцзян (Китай), поступившие на стационарное излечение в первый специализированный госпиталь Харбина, и 62 пациента, живущие в Хабаровском крае и наблюдавшиеся в Хабаровской краевой психиатрической больнице. В основу постановки диагноза непсихотического ДР были положены критерии классификации МКБ-10 и DCM-IV [4]. Методы – клинко-anamnestический с использованием анкеты-интервью; клинко-психопатологический; экспериментально-психологические методы (психодиагностические тесты, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (HARS, HAMD-17), многофакторная оценочная шкала SCL-90); оригинальный метод информационного моделирования [5]; метод обратного перевода [2]; методы математической статистики для обработки полученных данных – пакет прикладных программ «Statistica 21.0». Клинико-anamnestический метод применялся при изучении медико-социальных и этнокультуральных характеристик подростков, а также преморбидных обстоятельств депрессивного расстройства. Эти характеристики фиксировались на основании опроса, как самих пациентов, так и их ближайшего микро- и макросоциального окружения, а также данных медицинской документации. Все вопросники и тесты прошли процедуру обратного перевода [2]. Критерии включения: наличие информированного согласия пациента по участию в исследованиях; выявленная связь между содержанием ДР с его клиническими проявлениями и конкретным психотравмирующим фактором острого или пролонгированного характера; форма непсихотического уровня ДР; клиническая картина ДР соответствует расстройству хотя бы по одной диагностической рубрике МКБ-10: F32.0, F32.1 – депрессивному эпизоду легкого, среднего уровня; F34.1 – дистимии; F41.2 – смешанному



тревожному ДР; F43.20-22 – расстройству адаптации, а также отсутствию признака психических заболеваний другой этиологии и обострений хронических соматических заболеваний.

Исследование проводилось в несколько этапов: 1) набор первичного научного материала, основанный на критериях включения в соответствии с социально-демографическими (пол и возраст), терапевтическими и клиническими признаками; 2) статистическая обработка полученных материалов; 3) клинический анализ, интерпретация полученных результатов, их сопоставление с существующими литературными данными. Дополнительные источники – собеседования с родственниками подростков для получения объективных данных о соматических и психосоматических заболеваниях, поведенческих нарушениях, высказываниях, психотравмирующих ситуациях и прочим обстоятельствах. Информация, полученная при сборе анамнестических сведений и заполняемых на каждого пациента картах обследования, гарантировала возможность количественного анализа полученных результатов с последующей статистической обработкой.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При анализе сомато-неврологических расстройств у пациентов с непсихотическими депрессиями каких либо особенностей с той или иной формой заболевания выявлено не было: болезни органов пищеварения в обеих группах отмечались у 11 (11,7%) пациентов, среди них 7 (7,4%) мужчин и 4 (4,3%) женщин; заболевания органов дыхания выявлено в 9 случаях (9,7%), у 3 мужчин (3,2%) и 6 женщин (6,4%). Реже отмечались сердечно-сосудистые заболевания – у 3 (3,2%) пациентов (2 мужчины – 2,1% и 1 женщина (1,1%); болезни эндокринной системы – у 3 женщин (3,2%) и болезни почек – у 3 мужчин (3,2%). Большую роль играла не столько нозологическая форма заболевания, сколько его стадия. Пациенты отмечали, что в периоды обострения сомато-неврологических расстройств усиливались симптомы депрессии, а болевой синдром способствовал возникновению суицидальных мыслей. Среди китайских пациентов никто не был под наблюдением психиатра (44 (100%) чел), так как в КНР нет системы диспансерного психиатрического наблюдения. Кроме того, в Китае, в отличие от России, врач-психиатр не принимает участие во время профилактических медицинских осмотров в общеобразовательных учреждениях.

**Выводы.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистических достоверных различий между российской и китайской группами по сомато-неврологической заболеваемости. Из этого следует, что исследуемые группы сопоставимы, а имеющиеся незначительные отличия связаны с бытовой, этнической и общенациональной культурой стран. Недостаточная психопрофилактическая помощь населению, низкая просвещенность способствуют утяжелению и хронизации психической патологии, что указывает на важную роль превентивного выявления и ранней диагностики

в снижении частоты депрессивных расстройств и суицидов на фоне соматической заболеваемости.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-013-00018.*

#### Библиографический список

1. *Краснов В.Н.* Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины // Российский психиатрический журнал. 2011. № 6. С. 8-10.
2. *Логинов И.П., Савин С.З., Солодкая Е.В.* Сравнительный анализ распространения депрессивных расстройств у подростков России и КНР // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2019. №3. С. 4-12.
3. *Симаненков В.И.* Психосоматические аспекты депрессии в общетерапевтической практике // Клиническое питание. 2005. №4. С. 33-36.
4. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 432 с.
5. *Солодкая Е.В., Логинов И.П., Савин С.З., Сунпэй Чжан.* Гендерно-возрастные особенности и соматические нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах у подростков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. №4(105). С. 90–96.
6. *Чуркин А.А., Положий Б.С., Ревенко В.И., Ракицкий Г.Ф.* Этнокультуральные особенности распространенности и клиники психических расстройств // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2009. №2. С. 39-46.
7. *Jinnin R., Okamoto Y., Takagaki K. et al.* Detailed course of depressive symptoms and risk for developing depression in late adolescents with subthreshold depression: a cohort study // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2016. V.13. P.25–33.
8. *Kripke D.F., Lesse S.* The multivariant masks of depression // Am. J. Psychiatry. 1998. V.124. №1. P. 35–40.

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАМУРЬЯ

*С.Г. Геворкян<sup>1</sup>, И.П. Логинов<sup>1</sup>, С.З. Савин<sup>2</sup>, Е.В. Солодкая<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

<sup>2</sup>Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск

E-mail: savin.sergei@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-82-85>

**Аннотация:** Разработка методов диагностики, коррекции и профилактики психических расстройств у детей, особенно оставшихся без попечения родителей и детей-сирот, является серьезной проблемой, имеющей мультидисциплинарный характер. Проведенное междисциплинарное исследование выявило различия в состоянии соматической сферы здоровья подросткового населения удаленных регионов Востока России. Применение комплексного подхода позволило повысить эффективность диагностики, лечения, реабилитации и профилактики соматических, психических и поведенческих расстройств. Предложенная модель организации терапевтической и психиатрической помощи в этнокультуральных трансграничных регионах повышает уровень общественного и индивидуального соматического и психического здоровья коренного населения Приамурья.

**Ключевые слова:** психическое здоровье, подросток, диагностика, депрессивные расстройства (ДР), депривация, этнокультуральные аспекты.

Проблема поиска взаимосвязей между состоянием психического здоровья детей и их национальной принадлежностью, культурными и религиозными традициями, социально-политической и социально-экономической ситуацией в обществе представляет собой одну из самых актуальных задач современной психологии, психиатрии и медицины. Потеря коренными народами Дальнего Востока культурно-экологических основ вызывает существенный сдвиг в состоянии психического здоровья. Психические расстройства и наркологические проблемы коренных малочисленных народов Севера имеют в каждом случае свои социальные, биологические и генетические корни, сплетающиеся в один узел [1,2]. При этом исследователи, работающие с коренными жителями Дальнего Востока, обязаны оперировать не столько медицинскими представлениями, сколько культуральными особенностями [1,3,4]. Аффективные расстройства представляют собой гетерогенную группу, а механизмы их развития представляют собой комплексное нарушение функциональной активности нейрогуморальных систем организма человека [3,5]. Это требует дальнейшего изучения патогенеза аффективной патологии с учетом нарушений основных нейрогуморальных параметров при депрессии и их корреляции с клиническими и динамическими характеристиками, а также динамических изменений основных нейрогуморальных факторов при антидепрессивной терапии с целью ее оптимизации [5,6].

Сложной проблемой в развитии современной семьи у коренных народов Приамурья является разрыв между занятыми на производстве родителями и детьми, которые живут в интернатах и детских домах. В этих условиях проявляется мощный дестабилизирующий фактор в виде депривации детей: у 47% исследуемых детей региона отмечаются нарушения психического здоровья с доминированием резидуальной экзогенно-органической патологии, выявлена зависимость психической патологии детей от психопатологически отягощенной наследственности, экзогенных факторов [6]. Современная семья у народов Севера при существующей системе образования подрастающего поколения зачастую не может выполнять всех своих функций: воспитания, социализации, передачи опыта народной культуры, формирования этнического самосознания молодежи [4,6,7,8]. Разработка методов диагностики, коррекции и профилактики психических расстройств у детей, особенно оставшихся без попечения родителей и детей-сирот, является серьезной проблемой, имеющей мультидисциплинарный характер и требующей повышенного внимания со стороны различных государственных, юридических и научных институтов. Современные механизмы депривации и подростковой депрессии еще далеко не ясны и требуют вскрытия их функционирования [3,5,7].

Цель исследования: изучить синдромологическую структуру пограничных психических расстройств, возникающих у детского коренного

населения Хабаровского края воспитанников детских домов, приютов и интернатов с целью выявления видов психических нарушений.

Задачи исследования: провести скрининговое психологическое диагностическое исследование детей – представителей коренных малочисленных народов севера, воспитанников детских домов, приютов и интернатов с целью выявления видов психических нарушений; систематизировать типы психопатологических расстройств и выявить их возможную связь с депривацией; определить уровень социальной адаптации детей в условиях семейной депривации; установить механизмы этнокультуральных влияний при адаптации детей в условиях семейной депривации; на основании полученных данных разработать систему профилактики, лечения и социально-корректирующих мероприятий для изучаемого контингента больных. Объект исследования: дети 7-15 лет, воспитывающиеся в детских домах и интернатах Хабаровского края – представители коренных малочисленных народов Севера. Объем исследования: Всего обследовано до 120 человек, из них одна группа – дети коренного населения Хабаровского края, проживающие в школах-интернатах и детских домах – 60 чел.школьного возраста (7-15 лет); вторая контрольная группа – дети коренного населения Хабаровского края, проживающие в семье – 60 человек школьного возраста (7-15 лет).

Методы исследования: клинико-психопатологические; клинико-катамнестические; экспериментально-психологические (банк тестов по адаптации и депрессии); математико-статистические.

Для изучения синдромологической структуры пограничных психических расстройств, возникающих у детского коренного населения Хабаровского края воспитанников детских домов, приютов и интернатов с целью выявления видов психических нарушений, проведено скрининговое исследование детей-представителей коренных малочисленных народов севера, воспитанников детских домов, приютов и интернатов с целью выявления видов психических нарушений. Систематизированы типы психопатологических расстройств, выявлена их возможная связь с депривацией. Определены уровни социальной адаптации детей в условиях семейной депривации, установить механизмы этнокультуральных влияний при адаптации детей в условиях семейной депривации.

На основании полученных данных разработана система профилактики, лечения и социально-корректирующих мероприятий для изучаемого контингента. В результате исследования детей коренного населения Хабаровского края, проживающих в школах-интернатах и детских домах, определены целевые установки психопатологических расстройств у детей, находящихся в разных условиях по критериям социальной депривации. Выявлена роль и патогенетическое воздействие социальной депривации у детского коренного населения в генезе возникновения психических расстройств. Установлены предрасполагающие факторы в возникновении отклонений поведения и

психической патологии у детей, подвергающиеся социальной депривации. Предложен комплекс медицинских, социальных и психотерапевтических мероприятий для гармонизации условий школьного образования у детей склонных к депрессивному поведению.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-013-00018.*

#### **Библиографический список**

1. *Плющенко В. Н.* Демографическое здоровье коренных малочисленных народов Хабаровского края в зеркале демографических процессов в Хабаровском крае // *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2012. № 1. С. 17–22.
2. *Учакина Р. В., Козлов А. В., Ракицкая Е. В., Ли И. Д.* Физическое развитие подростков коренного населения Приамурья на современном этапе // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009. С. 60–62.
3. *Крылов В.И., Бутылин Д.Ю.* Клинико-психопатологические особенности ассоциированных навязчивых и деперсонализационных расстройств // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2019. №3. С. 42-47.
4. *Геворкян С.Г., Логинов И.П., Савин С.З.* Проблемы психического здоровья несовершеннолетних коренных жителей Хабаровского края, воспитывающихся в условиях депривации // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2019. №10. С.3-9.
5. *Краснов В.Н.* Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины // *Российский психиатрический журнал.* 2011. № 6. С. 8-10.
6. *Логинов И.П., Савин С.З., Солодкая Е.В.* Сравнительный анализ распространения депрессивных расстройств у подростков России и КНР // *Вопросы психического здоровья детей и подростков.* 2019. №3. С. 4-12.
7. *Прихожан А.М., Толстых Н.Н.* Психология сиротства. – СПб.: Изд-во Питер. 2005. 400 с.
8. *Проскурякова И. С., Ершова Т. Б.* Состояние здоровья населения России и Хабаровского края // *Социальное и экономическое развитие АТР: опыт, проблемы, перспективы – Комсомольск-на-Амуре: Амурский гуманитарно-педагогический государственный университет.* 2015. С. 106–112.

## **НОВЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ТРАВМЫ**

*О.С. Антропова<sup>1</sup>, Ю.И. Стрельченко<sup>2</sup>*

*Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина*

*E-mail: strelchenkoirui@gmail.com*

*DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-85-89>*

**Аннотация.** Путём математического метаанализа определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травмы, а также коэффициенты отягощения. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода травмы отличаются от показателей благоприятного. Методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции получен новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы, основанный на том, что экспериментальные или клинические данные (от 10 до 140 показателей) заносятся в специально разработанную таблицу Microsoft Excel, где приложение по встроенным формулам автоматически рассчитывает процент неблагоприятного исхода травмы.

**Ключевые слова:** травма, прогноз, исход.

Травматическая болезнь имеет сложный и ещё не до конца изученный патогенез. Большой вклад в её понимание в разные годы внесли видные учёные: Ельский В.Н., Фисталь Э.Я., Крюк Ю.Я., Золотухин С.Е., Кривобок Г.К., Городник Г.А., Зяблицев С.В. [1, 2]. Однако, продолжает оставаться открытым вопрос, где проходит граница показателей жизнедеятельности, когда их отклонение от условной нормы переходит из адаптивного, саногенетического (компенсированного) в дезадаптивное, патогенетическое (декомпенсированное) состояние. Это осложняет прогнозирование смертельного исхода травмы. В свете современной доказательной медицины отдаются предпочтения математическому метаанализу [3, 4], который позволяет пересмотреть данные исследований за большой период времени и выборку различных мощностей, получить новые показатели, взаимосвязи, уточнить упущенные и неопубликованные результаты, взглянуть на проблему под другим углом зрения. Эти нерешённые проблемы и послужили для нас мотивом и целью для проведения данного исследования.

Цель исследования – усовершенствовать способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы.

#### **Методы исследования**

Экспериментальные, инструментальные, биохимические, иммуноферментные и иммунологические исследования были выполнены с 2004 г. по 2014 г. на базе кафедры патологической физиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Для выполнения математического метаанализа в нашем исследовании было проанализировано 16 комплексных (ИНВХ, НИИТО, ЦНИЛ) научно-исследовательских работ за период более чем 40 лет (1976-2019 гг.). Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel, 2010 и MedStat v. 5.2 [5, 6]. Согласно формуле Бернулли [7] максимально возможная ошибка относительной величины при выборке  $n \geq 1000$  не превышает 0,01 (1%), которая и была взята нами для определения статистической различимости полученных показателей.

Все показатели, которые были взяты для метаанализа, получены в начальном периоде травматической болезни. Гемодинамические показатели определены в течение часа, а биохимические, иммунологические и нейроэндокринные – через три часа после травмы. Это как раз то время, которому уделялось больше всего внимания всеми авторами, так как именно в этот «золотой» промежуток времени ещё можно повлиять на прогноз и исход травмы. Большинство авторов разделяли животных (пациентов) на две (некоторые на три) группы, в зависимости от их выживаемости. Мы приняли такую классификацию и также выделили две основные группы: благоприятный исход и неблагоприятный исход. Для сравнения различных исследований между

собой абсолютные показатели были переведены в производные по отношению к группе сравнения (контроля) в каждом конкретном исследовании, в каждой серии опытов. Таким образом, оценивались направление (вектор) и относительная степень отклонения от группы сравнения (контроля), взятой за единицу. Затем нами вычислялась и оценивалась разница относительных показателей неблагоприятного и благоприятного исхода травмы. Так как многие абсолютные величины в наших исследованиях были взаимосвязаны, то и относительные величины одного типа в ряде случаев определялись через относительные величины другого типа. Основное условие правильного расчета наших относительных величин – сопоставимость сравниваемых показателей и наличие реальных связей между изучаемыми явлениями. Хочется отметить, что во всех экспериментальных исследованиях методики травматизации были стандартизированы (длительное раздавливание мягких тканей по Ельскому, метод Кеннона в модификации Золотухина, взрывная шахтная травма с её компонентами по Кривобоку и черепно-мозговая травма по Золотухину и Зяблицеву) и направлены на развитие трёх типов посттравматических реакций: шоковой смертельной (декомпенсированной, гиподинамической, тормозной), шоковой несмертельной (субкомпенсированной) и нешоковой (компенсированной, возбуждающей, нормо- или гипердинамической).

#### **Результаты и обсуждение**

Путём математического метаанализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты благоприятного и неблагоприятного исхода травмы, а также коэффициенты отягощения для 140 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных и пострадавших. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели неблагоприятного исхода травматической болезни отличаются от показателей благоприятного исхода у экспериментальных животных.

Данные коэффициенты могут быть полезны, если экспериментатору (врачу) нужно спрогнозировать, насколько показатели, полученные при моделировании травмы (у данного пострадавшего), будут отличаться от контрольных величин при неблагоприятном ее течении. Например, в эксперименте (при поступлении) получено, что МОК у экспериментального животного (пострадавшего) составил 0,9 по сравнению с группой контроля, что укладывается в показатели благоприятного исхода травмы. Коэффициент отягощения для МОК равен 0,91. Таким образом, можно спрогнозировать, что при снижении МОК у данного экспериментального животного (пострадавшего) до уровня  $(0,9 \times 0,91) = 0,82$  мы можем ожидать неблагоприятный исход травмы.

Естественно, по уровню всего одного показателя судить о прогнозе и исходе травмы немислимо. Поэтому методом полиномиальной

аппроксимации и интерполяции получен новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы, основанный на том, что данные (от 10 до 140 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где приложение по встроенным формулам автоматически рассчитывает процент неблагоприятного исхода травмы (см. рис.1).

Показатели	Единицы	Данные, полученные в эксперименте	Контрольные величины	<b>РЕЗУЛЬТАТ</b>	<b>64 %</b>
<b>ВИТАЛЬНЫЕ</b>				<b>возможен благоприятный</b>	
АД	мм рт. ст.	55	110	<b>Исход</b>	≤ 50 %
ЧСС	уд. в мин.	900	450		
УОК	мл	0,08	0,17	<b>возможен НЕблагоприятный</b>	
МОК	мл / мин.	35	75	<b>Исход</b>	≥ 50 %
ОЦК	мл	10	20		
Натрий	ммоль / л	90	140	<b>крайне НЕблагоприятный</b>	≥ 100 %
Калий	ммоль / л	10	5	<b>прогноз</b>	
Билирубин	мкмоль / л	50	10		
АсАТ	МЕ / л	60	10		
АлАТ	МЕ / л	100	10		
Нейтрофилы п / я	Г / л	1	0,1		
Нейтрофилы с / я	Г / л	15	2		
Лимфоциты общ.	Г / л	10	5		
T <sub>4</sub>	нмоль / л	75	75		
T <sub>3</sub>	нмоль / л	1,5	1,5		
Кортикостерон	нмоль / л	350	350		
<b>Рекомендуемые</b>					
ОПСС	усл. ед. (мм рт)	1,5	1,5		
ЛДГ	МЕ / л	680	680		
ГГТП	МЕ / л	20	20		
КФК	МЕ / л	500	500		
α-амилаза	МЕ / л	40	40		
КФ	МЕ / л	3	3		
РНК-за	МЕ / л	0,35	0,35		
ДНК-за	МЕ / л	0,2	0,2		
ДК НЖК	Е / мл	0,75	0,75		
Тропонин	нг / мл	0,25	0,25		
РgF <sub>2α</sub>	нг / мл	315	315		
CD 4	Г / л	2,25	2,25		
CD 20	Г / л	1,65	1,65		
ИРИ	ед.	1,8	1,8		
IL-1β	пкг / мл	25	25		

Рис.1. Общий вид приложения «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы»

В выделенный столбец экспериментатор (врач) заносит показатели, полученные у лабораторного животного в эксперименте или у пострадавшего при поступлении. Если какой-либо показатель получить не удалось, его опускают, или на усмотрение экспериментатора (врача) вносят его референтное значение. Приложение по встроенным специальным формулам автоматически и моментально рассчитывает: насколько данные, полученные в эксперименте (при поступлении), соответствуют данным неблагоприятного исхода травмы в %, которые высвечиваются в индикаторном окошке таблицы. При показателе до 50% – возможен благоприятный исход. При показателе от 50% до 100% возможен неблагоприятный исход. При показателе 100% и более – прогнозируется крайне неблагоприятный исход. Сами расчёты для удобства скрыты, но для экспериментатора (врача) справа автоматически и моментально высвечиваются интересующие его результаты, которые выделены жёлтым цветом на красном фоне.

Полученные предикторы благоприятного и неблагоприятного исхода травмы, коэффициенты отягощения и новый способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы, имеющий ряд преимуществ



(объективность, мобильность (таблица может быть скопирована на смартфон) и лёгкость в использовании, надёжность), будут полезны для хирургических и травматологических клиник, научно-исследовательских институтов и лабораторий, которые занимаются изучением травматической болезни.

#### **Библиографический список**

1. *Городник Г.А., Ельский В.Н., Смирнова Н.Н., Стрельченко Ю.И., Онищенко Е.В.* Патогенез боевой травмы (обзор литературных данных) // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2015. Т.24, №1. С. 51-57.
2. *Ельский В.Н., Гусак В.К., Кривобок Г.К., Талалаенко А.Н., Фисталь Э.Я.* Взрывная шахтная травма. Донецк; 2002. 170 с.
3. *Ферстрате М.* Возможности и ограничения метаанализа // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2004. №5. С. 11-15.
4. *Egger M, Smith G.D.* Meta-Analysis. Potentials and promise // BMJ (Clinical Research Ed.). 1997. V. 315. № 7119. P. 1371-1374.
5. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилов. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
6. *Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г.* Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004. Т.8. №1. С. 155-167.
7. *Езенов Д.* Стандартная ошибка доли. <https://statanaliz.info/statistica/opisanie-dannyh/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli/>.

## **ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕЙ КОМПРЕССИИ НА ДАННЫЕ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ В ОБЛАСТИ ПАЛЬЦА**

*И.Ю. Волков, Д.И Майсков, А.В. Фомин, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный*  
Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского  
E-mail: volkovivan27@yandex.ru  
DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-89-93>

**Аннотация:** В данной работе рассматривается влияние внешней компрессии на получаемые результаты фотоплетизмографической визуализации изменения гемодинамики в области фаланги пальца. Установлено, что при давлении 90 мм.рт.ст. (1,2 г/мм<sup>2</sup>) наблюдается максимум амплитуды пульсовых колебаний. Дальнейшее увеличение давления приводит к уменьшению амплитуды пульсовых колебаний. Продемонстрированы возможности двумерной ФПГ-визуализации для изучения воздействия внешней компрессии на гемодинамику конечностей.

**Ключевые слова:** гемодинамика, фотоплетизмография, компрессия ткани фотоплетизмографическая визуализация.

Для изучения периферической гемодинамики широко используется метод фотоплетизмографии (ФПГ), а в последние 10 лет активно развивается метод фотоплетизмографической визуализации (ФПГ-визуализации). Технология ФПГ-визуализации использует принципы отражательной фотоплетизмографии, где вместо источника оптического

излучения используется внешний осветитель, а в качестве приемника отраженного света – светочувствительная матрица камеры. Метод позволяет производить как локальные измерения, так и пространственную визуализацию распределения амплитуды ФПГ-сигнала. Основной проблемой метода является низкое отношение сигнал/шум, что ограничивает возможности его клинического применения. Для увеличения отношения сигнал/шум используют либо различные программные алгоритмы обработки сигнала, либо применяют внешнюю механическую нагрузку на кожу [1].

**Целью данных исследований** является установление влияния внешней компрессии на изменение данных ФПГ-визуализации гемодинамики в области дистальной фаланги пальца.

Для оказания компрессии на кожу дистальной фаланги указательного пальца был сконструирован стенд, представляющий собой электронные весы, поверх которых располагалась пенопластовая подложка с выемкой для фаланги пальца. Палец располагался внешней стороной к объективу камеры. Давление на палец создавалось с помощью прямоугольной стеклянной пластины один край которой располагался на дистальной фаланге пальца, а другой – на опоре. Величина прикладываемого давления регулировалась с помощью прижимного винта. Значение давления оценивалась по показаниям электронных весов.

Запись последовательности кадров изображения во время эксперимента производилась с помощью монохромной ПЗС-камеры с разрешением 720×480 пикселей. Для освещения использовался кольцевой осветитель из светодиодов с центральной длиной волны 530 нм. Камера и кольцевой осветитель располагались на расстоянии 1 м от объекта съёмки. ФПГ-данные из последовательности изображений извлекались помощью разработанного программного обеспечения на языке программирования C++. Для получения изображения пространственного распределение максимальной амплитуды сигнала в программе был использован алгоритм на основе Фурье фильтрации, который подробно описан в [2]. Обработка зависимости отраженного сигнала от времени в выбранной области изображения производилась с помощью математического пакета MathCad 15.

Эксперимент заключался в последовательном ступенчатом наложении давления величиной 30, 90, 140 и 200 мм. рт. ст. Выбор приведенных значений прикладываемого давления обоснован в [3], где первое значение выбрано ниже нормального диастолического артериального давления (ДАД), немного выше нормального ДАД, немного выше нормального систолического артериального давления (САД) и намного выше, чем САД, соответственно. Каждая прикладываемая нагрузка выдерживалась 4 минуты, в итоге общее время эксперимента составляло 16 мин. В эксперименте участвовали трое здоровых испытуемых мужского

пола в возрасте от 25 до 34 лет. До эксперимента добровольцы не употребляли алкогольных и тонизирующих напитков.

Вид фотоплетизмографического сигнала, получаемого в ходе обработки изображений с квадратной области размером  $100 \times 100$  пикселей ( $5 \times 5$  мм) расположенной в центральной части фаланги пальца представлен на рис. 1.

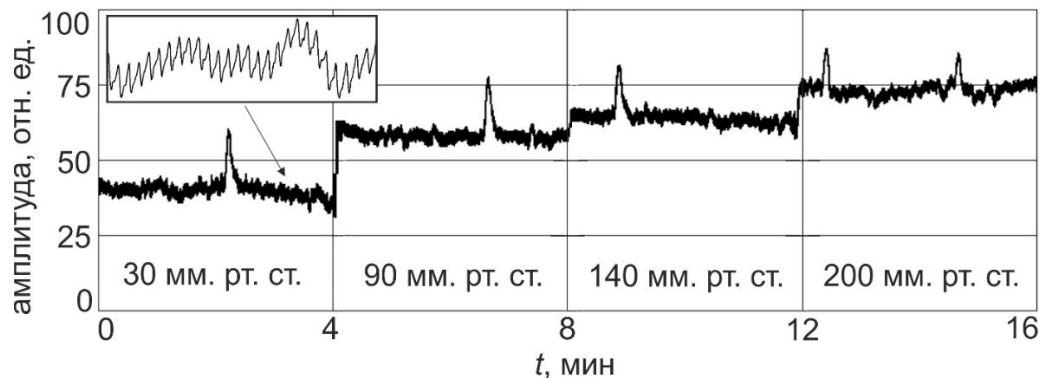


Рис. 1. Пример изменения ФПГ-сигнала при воздействии ступенчатого увеличения давления.

Для анализа изменения спектральных составляющих сигнала использовалось дискретное преобразование Фурье [4], которое вычислялось по формуле:

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

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

Изменение амплитуды спектральных составляющих ФПГ-сигнала в зависимости от величины прикладываемого давления представлено на рис. 2а. Отдельно производилась оценка изменения спектральной амплитуды кардиальных составляющих ФПГ-сигнала (рис. 2б).

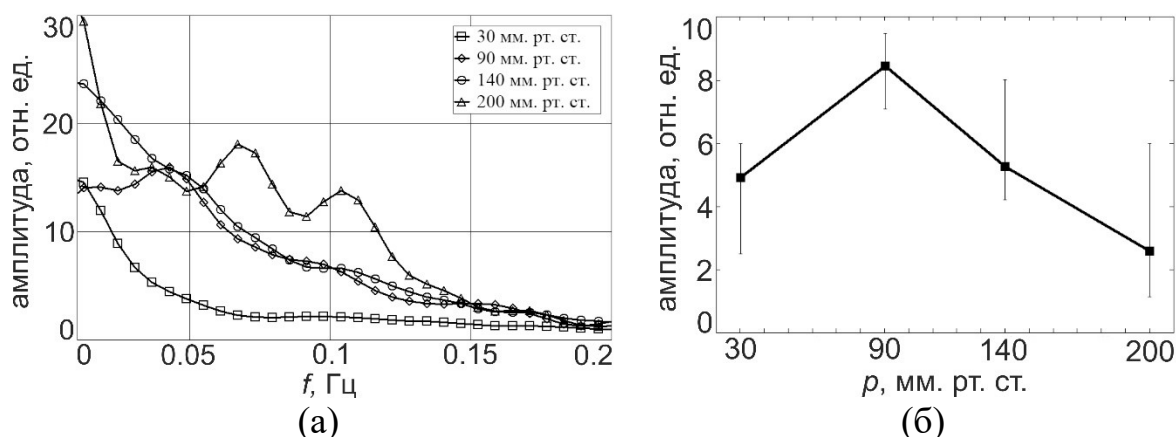


Рис. 2. Пример изменения спектра фотоплетизмографического сигнала от величины прикладываемой нагрузки - (а); зависимость изменения средней амплитуды спектра кардиальных колебаний от величины нагрузки - (б).

На рис. 3 показаны примеры фотоплетизмографической визуализации пространственного распределения амплитуды кардиальных колебаний кровотока в зависимости от прикладываемого давления.

В результате анализа спектров выявлено, что различные величины компрессии в общем случае по-разному влияют на изменение частотных составляющих сигнала. В частности, изменение низкочастотных составляющих сигнала у каждого испытуемого носят индивидуальный характер, но в основном, наблюдается увеличение амплитуды при увеличении нагрузки, как показано на рис. 2а. Наиболее выраженная закономерность наблюдается для кардиальных составляющих колебаний кровотока. Из графика на рис. 2б видно, что наибольшей амплитуды кардиальные колебания достигают при давлении 90 мм. рт. ст. (или 1,2 г/мм<sup>2</sup>), дальнейшее увеличение давления приводит к уменьшению амплитуды.

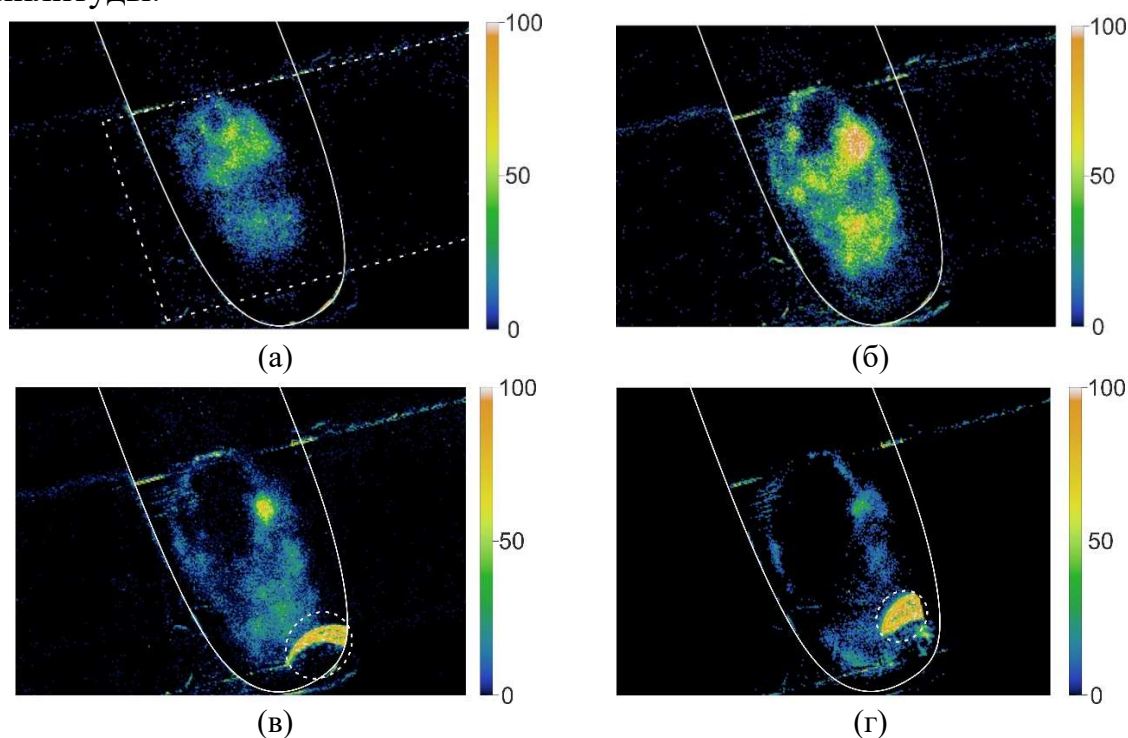


Рис. 3. Пространственное распределение амплитуды кардиальных колебаний кровотока в зависимости от прикладываемого давления: (а) – для 30 мм. рт. ст., (б) – для 90 мм. рт. ст., (в) – для 140 мм. рт. ст., (г) – для 200 мм. рт. ст.

Также отмечено, что помимо изменения амплитуды, форма спектра в области кардиального диапазона существенно не изменяется от величины прикладываемого давления.

На рис. 3 для одного из испытуемых представлены примеры ФПГ-визуализации - пространственного распределения амплитуды кардиальных составляющих кровотока. Амплитуда пульсаций кодируется псевдоцветами со шкалой, показанной в правой части каждого рисунка. Максимальное значение шкалы оценивается отдельно для каждого испытуемого и соответствует максимуму спектра в кардиальном диапазоне для всех

измерений. На рис. 3а пунктирной линией для наглядности отмечен край стеклянной пластины, с помощью которой оказывалось давление на фалангу пальца, а на рис. 3в и рис. 3г пунктирной областью отмечена область с артефактами измерений. При детальном рассмотрении изображений можно отметить, что при увеличении давления меняется картина распределения кровенаполнения, а именно, при давлении 90 мм. рт. ст. наблюдается максимальная амплитуда и максимальная площадь поверхности пальца, на которой ярко выражены кардиальные колебания кровотока. При дальнейшем увеличении давления амплитуда уменьшается и увеличивается область пространства, в которой колебания кровотока вовсе отсутствуют. Из этого следует, что существенным фактором уменьшения амплитуды кардиальных колебаний кровотока при локальных измерениях является увеличение области пространства, в которой за счет давления полностью или частично кровь вытесняется из капилляров, располагающихся в поверхностных слоях дермы кожи. Полученные данные согласуются с результатами исследования влияния механического давления датчика на палец при проведении лазерной доплеровской флоуметрии [3].

В результате установлено, что увеличение внешней компрессии изменяет как спектральный состав колебаний кровотока, так и объёмное перераспределение крови в коже. Выявлено, что амплитуда кардиальных колебаний кровотока имеет максимум при нагрузке 90 мм. рт. ст. (1,2 г/мм<sup>2</sup>). Полученные результаты могут использоваться для оценки влияния давления контактных ФПГ датчиков на результаты измерений, а также при выборе оптимального прикладываемого давления прозрачной пластины с целью увеличения амплитуды кардиальных составляющих кровотока при проведении ФПГ-визуализации.

#### **Библиографический список**

1. *Sidorov I.S., Volynsky M.A., Kamshilin A.A.* Influence of polarization filtration on the information readout from pulsating blood vessels // Biomedical optics express. 2016. V.7. №7. P.2469–2474.
2. *Wieringa F.P., Mastik F., Van der Steen A.F.W.* Contactless multiple wavelength photoplethysmographic imaging: a first step toward “SpO2 Camera” technology // Annals of Biomedical Engineering. 2005. V.33. №8. P.1034–1041.
3. *Mizeva, I.A., Potapova, E.V., Dremmin, V.V., Zherebtsov, E.A., Mezentsev, M.A., Shuleptsov, V.V., Dunaev, A.V.* Optical probe pressure effects on cutaneous blood flow // Clinical hemorheology and microcirculation. 2019. V.72. №3. P.259-267.
4. *Лайонс Р.* Цифровая обработка сигналов // Бином-Пресс. 2006. 656 с.

### 3. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

#### РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ГЛИОМЫ

*А.П. Хороводов<sup>1</sup>, А.А. Широков<sup>2</sup>, А.С. Фомин<sup>2</sup>, Н.А. Новолокин<sup>3</sup>, А.В. Терсков<sup>1</sup>, М.М. Климова<sup>1</sup>, А.Т. Мамедова<sup>1</sup>, И.А. Блохина<sup>1</sup>, Н.Д. Лежнев<sup>1</sup>, А.С. Евсюкова<sup>1</sup>,  
О.В. Семячкина-Глушковская<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н. Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов

<sup>3</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

Email: Khorovodov2012@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-94-97>

**Аннотация:** Глиома – крайне агрессивная опухоль головного мозга с очень плохим прогнозом, несмотря на многообразие методов лечения. Кроме того, недавняя неудача таргетной терапии этих опухолей подчеркивает необходимость соответствующих моделей грызунов для доклинических исследований. В ходе данных исследований получена новая клеточная линия флуоресцирующей глиомы С6, которая позволяет более детально изучить развитие опухоли, состояние ее микроокружения и разрабатывать более эффективные методы терапии.

**Ключевые слова:** Глиома, моделирование онкологии, фотостимуляция.

Глиома высокой степени тяжести является одной из наиболее распространенных и агрессивных опухолей головного мозга у взрослых и детей [1]. Хотя средняя продолжительность жизни для пациентов с глиомой увеличилась за последние годы, но все еще составляет 12–18 месяцев после стандартной терапии, включая управляемую хирургическую резекцию [2], операцию на  $\gamma$ -ноже [3], фотодинамическую, лучевую или химиотерапию. Хирургическая резекция является первым шагом в лечении пациентов с глиомой [4]. Тем не менее, даже если резекция опухоли была выполнена успешно, 80% глиомы рецидивирует в пределах 2-сантиметровой периферии от места первоначальной резекции [5]. Одна из причин данной статистики отсутствие «инструментов» изучения и наблюдения за прогрессией опухоли и ее реакцией на терапию.

До 1960-х годов неиммунодефицитные мыши или крысы широко использовались в качестве моделей опухолей головного мозга и трансформировались с использованием канцерогенных химических агентов или вирусов. В связи с появлением иммунодефицитных мышей в 1960-х годах были успешно созданы различные типы моделей ксенотрансплантата опухоли человека, что привело к развитию изучению онкогенности *in vivo* [6]. Существует способ моделирования, в котором к культуре опухолей добавляется плазмидная ДНК pTurboRFP-C, кодирующая флуоресцентные белки. В полученную смесь вносят липосомы Lipofectamine 2000, далее

инкубируют с добавлением в среду антибиотика генетицина и при дальнейшем культивировании отбирают флуоресцирующие колонии. Таким способом получена клеточная линия меланомы mel Kor-TurboRFP, которая активно применяется в исследовании эффектов фотодинамического воздействия на раковые клетки [7].

Однако, подобной модели не было разработано для онкологии мозга и данных случаях речь идет о введении только одного вектора флуоресцентного белка, что может обуславливать недостаточный уровень экспрессии флуоресцентного белка. Кроме этого, способ является дорогостоящим из-за высокой стоимости коммерческого реактива Lipofectamine 2000.

Целью данных исследований является получение новой флуоресцирующей клеточной линии C6-TagRFP-TurboFP635 путём введения генов, кодирующих экспрессию красных флуоресцирующих белков TagRFP и TurboFP635.

Для решения поставленной задачи клетки глиомы C6 (рассаживали в лунки 24-луночного планшета за 2 суток до трансфекции в 0,5 мл ростовой среды (DMEM), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, не содержащей антибиотиков, таким образом, чтобы во время трансфекции клетки составляли бы 70-90%-ный монослой. 100 мкл комплекса ДНК-липосом ресуспендировали в 1мл бессывороточной среды DMEM, инкубировали 5 минут при комнатной температуре. Затем добавляли по 200 мкл ДНК-липосомного комплекса в каждую лунку планшета, содержащую клетки и по 0,5 мл бессывороточной среды DMEM без антибиотиков. Осторожным покачиванием планшета распределяли добавленный комплекс по всей площади лунок. Клетки инкубировали при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 6 часов, затем старую питательную среду удаляли и вносили 0,5 мл среду DMEM, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки без антибиотиков.

После трансфекции смесь трансфицированных и нетрансфицированных клеток подвергали селекции при помощи генетицина в концентрации в ростовой среде 800 мкг/мл. Смену селективирующей среды с антибиотиком производили каждый 4-й день, селекцию производили в течение 2-х недель. Количество жизнеспособных клеток определяли по стандартной методике в камере Горяева, используя 0,5% раствор трипанового синего в PBS.

Полученную клеточную культуру имплантировали самцам крыс линии Wistar возрастом 4 месяца, массой 200 гр. Моделирование глиобластомы *in vivo* выполняли с помощью внутримозговой стереотаксической имплантации флуоресцентных клеток C6. Крысу глубоко наркотизировали внутривенным введением смеси Золетил (100 мкг/кг)/Ксиланит(0,1мл/животное). Иммобилизовали на стереотаксическом столике фиксацией головы по методике, удаляли шерсть в месте планируемой операции, производили разрез в области

планируемого введения по выбранным координатам размером длиной 2 мм. Подготовленные клетки глиомы ( $5 \times 10^5$  клеток на крысу) имплантировали в область коры с помощью стереотаксического аппарата Narishige (США) по следующим координатам  $Ap -1; L 1; V -1$ . Клетки вводили с помощью микрошприца Гамильтона, соединенного с инфузوماتом, со скоростью 3 мкл/мин в объеме 1015кл/мл. После введения клеток рану послойно ушивали, обрабатывали 2% раствором бриллиантового зеленого. Животное помещали в чистую клетку. Длительность имплантации не превышала 10-15 минут. Животное самостоятельно просыпалось через 30 минут после наркотизации.

Результаты стереотаксической имплантации оценивали по данным МРТ сканирования мозга (томограф Brivo MR 355 1.5T;T2 режим,GE Healthcare, Великобритания), конфокальной микроскопии (Leica TCS SP8, Leica, Германия) и гистологического анализа. На Рис. 1 приведены фотографии МРТ сканирования развития глиомы у крыс. Красной пунктирной линией показано накопление контрастного вещества – гадолиний в тканях опухоли, свидетельствующие о ее развитии.

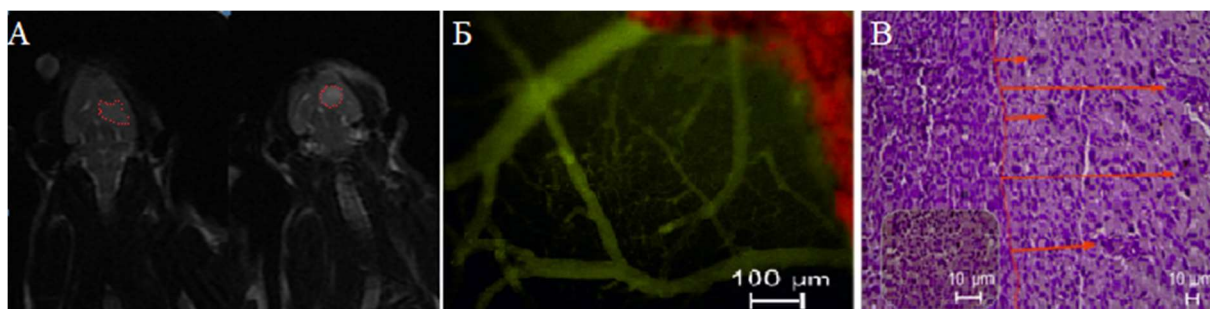


Рис. 1. А- Результат магнитно-резонансной томографии развития глиомы у крыс; красной пунктирной линией показано накопление контрастного вещества – гадолиний в тканях опухоли, свидетельствующего о ее развитии. Б -Данные конфокальной микроскопии, подтверждающие наличие и развитие глиомы. В - результат гистологического анализа развития флуоресцентной глиомы у крыс.

Полученная модель успешно применяется для разработки новой технологии фотодинамического воздействия на опухоли мозга без применения фотосенсибилизаторов (Рис.2). МРТ анализ и данные конфокальной микроскопии показывают уменьшение объема опухоли после 4-недельного курса фотостимуляции (Рис.3)

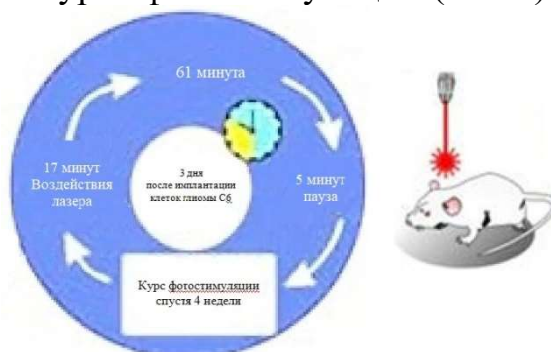


Рис.2. Схема фотостимуляции флуоресцентной глиомы



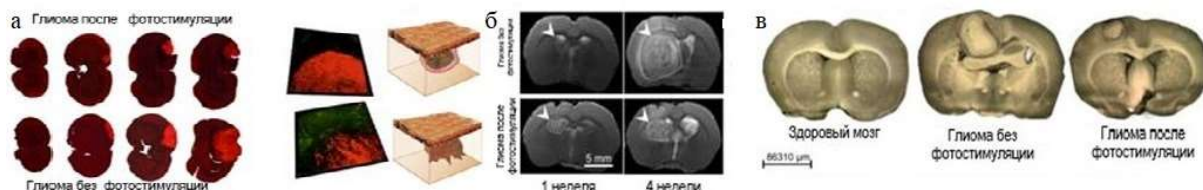


Рис.3. а- 2D и 3D конфокальное изображение флуоресцентной глиомы у крыс без и после курса фотостимуляции; б - МРТ-анализ объема глиомы у крыс без и после курса фотостимуляции; в - макрофотография нормального мозга крысы, 4 недели роста глиомы без и после курса фотостимуляции

Таким образом, разработана новая клеточная линия глиомы для экспериментальной медицины, обеспечивающая развитие новых подходов к терапии опухоли мозга, а также эффективных методов изучения прогрессии и сосудистого микроокружения глиомы.

*Исследования поддержаны грантами РФФ 20-15-00090 и 075-15-2019-1885.*

#### Библиографический список

1. Ostrom Q. T., Cote D. J., Ascha M., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. S. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014 // *JAMA Oncol.* 2018. V.4. №9. P.1254–1262.
2. Stummer W., Stepp H., Wiestler O. D., Pichlmeier U. Randomized, prospective double-blinded study comparing 3 different doses of 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resections of malignant gliomas // *Neurosurgery.* 2017. V. 81. №2. P. 230–239.
3. Crowley R., Pouratian N., Sheehan J. Gamma knife surgery for glioblastoma multiforme // *Neurosurg. Focus.* 2016. V. 20. №4. P.17.
4. Minniti G., Lombardi G., Paolini S. Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives // *Cancers (Basel).* 2019. V. 11. №3. P. 336.
5. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, Leibel SA. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: Clinical and dosimetric results // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2006. V.64 P.892–897.
6. Cheng Q., Li J., Fan F., Cao H., Dai Z. Y., Wang Z. Y., Feng, S. S. Identification and Analysis of Glioblastoma Biomarkers Based on Single Cell Sequencing // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2020. T. 8. C. 167.
7. Meerovich I. G., Kazachkina N. I., Savitsky A. P. Investigation of the effect of photosensitizer Tiosense on the tumor model mel Kor-TurboRFP expressed red fluorescent protein // *Russian Journal of General Chemistry.* 2015. V. 85. №. 1. P. 274-279.

# ВОЗМОЖНОСТЬ ПОВТОРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОСТОВЫХ РАСТВОРОВ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ

*Ю.Д. Гудова, А.А. Скацов*

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

E-mail: ulliagud@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-98-100>

**Аннотация:** Золотые наночастицы имеют широкий спектр биомедицинского применения, в частности, для диагностики и терапии онкологических заболеваний, геномике, биосенсорике. Основным способом получения золотых наночастиц является их выращивание в растворе цетилтриметиламмоний бромида (ЦТАБ), который является токсичным поверхностно-активным веществом, наносящим вред окружающей среде при попадании в почву, сточные воды и мировой океан. В перспективе, повторное использование раствора ЦТАБ позволяет снизить загрязнение окружающей среды и является актуальной задачей. В данной работе были проведены исследования принципов повторного использования очищенных от наночастиц ростовых растворов ЦТАБ.

**Ключевые слова:** плазмонный резонанс, наностержни, золото, ЦТАБ, переработка, синтез, цетилтриметиламмоний бромид.

В работе были проведены две серии экспериментов, в каждой из которой первоначальный синтез золотых наностержней был выполнен по протоколу, описанного в работе [1]. Полученный коллоидный раствор очищался от наночастиц золота четырехкратным центрифугированием с ускорением центрифуги 15000g в течение 1,5 часов, в результате чего получался очищенный ростовой раствор (ОРР). Каждый повторный синтез выполнялся из ОРР в соответствии с протоколом первоначального синтеза без использования соляной кислоты. После каждого повторного синтеза ростовой раствор (РР) центрифугировали в том же режиме. В работе были решены две задачи: (1) - многократное повторное использование ОРР с целью получения однотипных частиц, (2) - управление геометрическим размером наночастиц золота путем варьирования концентрации нитрата серебра, добавляемого в ОРР.

Результаты первичного и повторного синтезов представлены на рис.1. Увеличение оптической плотности на длине волны 450 нм связано с увеличением концентрации золота в РР из-за неполной очистки РР от золотых наностержней. Сдвиг максимума поглощения по длине волны связан с изменением концентрации ЦТАБ при постоянной концентрации нитрата серебра. Уменьшение концентрации ЦТАБ после первого центрифугирования приводит к сдвигу длины волны максимума поглощения в фиолетовую область, а увеличение концентрации ЦТАБ после второго центрифугирования приводит к сдвигу длины волны максимума поглощения в красную область.

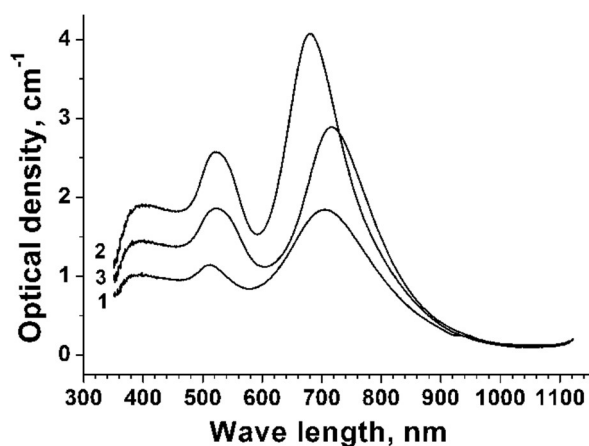


Рис.1. Спектры поглощения ростового раствора после синтеза: (1) - исходный синтез, (2) - первичный повторный синтез, (3) - вторичный повторный синтез

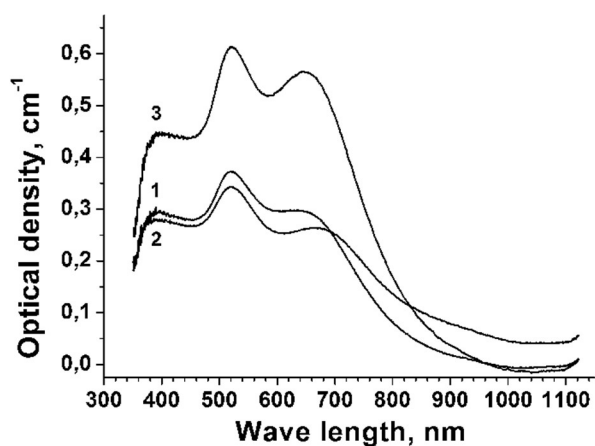


Рис.2. Спектры поглощения очищенного ростового раствора: (1) - исходный синтез, (2) - первичный повторный синтез, (3) - вторичный повторный синтез

Спектры поглощения ОРР после всех центрифугирований представлены на рис.2. Даже продолжительное центрифугирование не может полностью очистить РР.

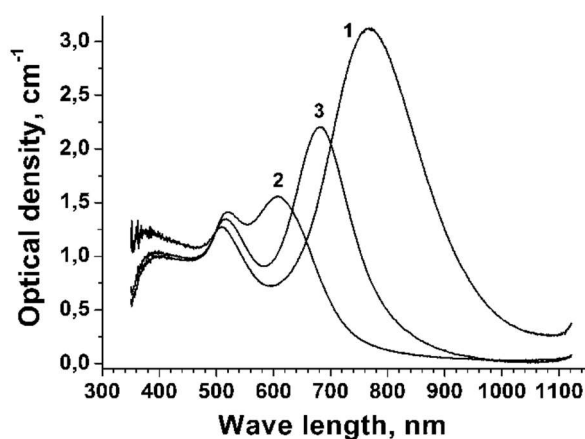


Рис 3. Спектры поглощения ростового раствора после синтеза: (1) - исходный синтез, (2) - первичный повторный синтез без нитрата серебра, (3) - первичный повторный синтез с нитратом серебра

Влияние концентрации нитрата серебра на рост золотых наностержней представлено на рис.3. Полученные результаты для синтезов в ОРР соответствуют литературным данным для синтезов в чистом ЦТАБ, а именно, уменьшение концентрации серебра приводит к смещению длины волны максимума поглощения в фиолетовую область. Следовательно, для ОРР также есть возможность управления положением максимума поглощения золотых наностержней.

Из вышеизложенных данных можно сделать следующие выводы:

1. Даже продолжительное центрифугирование не может полностью очистить ростовой раствор.

2. Наночастицы золота можно снова выращивать в очищенных ростовых растворах ЦТАБ.

3. Варьирование концентраций ЦТАБ и нитрата серебра в ОРР является ключом к управлению спектрального положения максимума поглощения золотых наностержней.

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

#### **Библиографический список**

1. Терентюк Г.С., Иванов А.В., Полянская Н.И., Максимова И.Л., Скапцов А.А., Чумаков Д.С., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г. Фототермические эффекты при лазерном нагреве золотых наностержней в суспензиях и в привитых опухолях в экспериментах *in vivo* // Квантовая электроника. 2012. Т.42. №5. С.380–389

## **КСЕНОБИОТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ – ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В БИОМАТЕРИАЛЕ ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

*О.М. Цивилева<sup>1</sup>, Е.В. Любунь<sup>1</sup>, Н.А. Юрасов<sup>2</sup>, А.Н. Панкратов<sup>2</sup>,  
В.А. Волков<sup>3</sup>, В.М. Мисин<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский

государственный университет им. Н.Г.Чернышевского

<sup>3</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва

E-mail: tsivileva@ibppm.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-100-103>

**Аннотация:** Предпринято изучение биопродукции фенольных соединений и определение антиоксидантного статуса культур некоторых грибов-базидиомицетов, выращенных с добавлением экзогенных фенолов и органических соединений микроэлементов (селена и металлов(II)) в среду глубинного культивирования. В качестве биохимического отклика грибных культур на присутствие в составе исходной питательной среды диацетофенонилселенида или аспартатов биометаллов(II) выявлены внеклеточные вещества с двойной связью, не зарегистрированные в случае отсутствия изучаемых добавок.

**Ключевые слова:** высшие грибы, ксилотрофные базидиомицеты, биоматериал, селен, биометаллы (II), фенольные соединения, антиоксидантная активность.

В литературе накоплен большой экспериментальный материал по антиоксидантной активности производных фенолов различного строения. Было обнаружено, что антиоксидантная активность экстрактов грибов коррелирует с общим содержанием фенольных соединений [1].

Не снижается научный и практический интерес к изучению влияния микроэлементов на физиологические, культуральные, биохимические свойства высших грибов. Он вызван в том числе необходимостью корректного использования различных селенсодержащих биопродуктов из базидиомицетов. Важным направлением развития научных основ культивирования грибов является методология оптимизации минерального

питания и доставки микроэлементов в биодоступной органической форме. В этой связи актуальны систематические исследования аминокислотных хелатов биогенных металлов, в частности, аспартатов, которые ранее проведены не были.

Цель работы – определение антиоксидантного статуса и выявление продукции фенолов у грибов-базидиомицетов, выращенных с добавлением экзогенных п-гидроксиароматических веществ и органических соединений микроэлементов в среду глубинного культивирования.

В работе использованы культуры базидиомицетов родов *Ganoderma*, *Grifola*, *Laetiporus*, *Lentinula*, *Pleurotus*, полученные из российских и белорусских коллекций высших грибов.

В качестве компонентов сред использовали п-гидроксиароматические соединения, 1,5-дифенилселенопентандион-1,5 (диацетофенилселенид, препарат ДАФС-25). Аспартаты Cu(II), Mn(II), Fe(II), Zn(II), Co(II) были любезно предоставлены к.х.н. С.П. Ворониным и к.х.н. А.П. Гуменюком (ЗАО «БиоАмид», г. Саратов).

Анализ общего содержания фенольных соединений проводили методом Фолина - Чиокалтеу с использованием одноименного реактива. Уровень пероксидного окисления липидов определяли по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК - тиобарбитуровая кислота). Суммарное содержание ТБК-активных продуктов выражали в пересчете на малоновый диальдегид. Антирадикальную активность, определяли спектрофотометрическим методом по реакциям с участием стабильного свободного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (ДФПГ).

Для хромато-масс-спектрометрического исследования (в варианте ГХ-МС) образцы подвергали анализу на газовом хромато-масс-спектрометре Trace GC – Trace DSQ (газовый хроматограф Trace GC, соединенный с масс-детектором Trace DSQ) (фирма «ThermoFinnigan», США).

Количественную оценку содержания металла в биопробах проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрометре iCE 3000 C093500037 v1.30 в Центре коллективного пользования (ЦКП) научным оборудованием в области физико-химической биологии и нанобиотехнологии «Симбиоз» ИБФРМ РАН.

Суммарное содержание фенольных соединений в экстрактах из мицелия изучали, используя культуру без добавок ароматических соединений и с таковыми,  $5.0 \cdot 10^{-5}$  моль/л в воде. Оказалось, что 4-гидроксибензилуксусная кислота в наибольшей степени способствовала накоплению фенольных веществ в мицелии.

Концентрация ТБК-активных продуктов в биообъектах была минимальна в случае использования тирозола как добавки к среде культивирования, что согласуется с выявленной нами ранее ауторегуляторной ролью этого соединения в отношении грибных культур [2]. Также снижало концентрацию ТБК-активных продуктов введение в

питательную среду 4-гидроксифенилуксусной кислоты, являющейся продуктом окисления тирозола по спиртовой группе.

При экзогенном введении добавок ароматических соединений в культуральной жидкости детектировали низкомолекулярные внеклеточные соединения, не обнаруженные в экстрактах из мицелия. В составе культуральной жидкости в ряде случаев обнаруживалось соединение 3-метил-1,2-дигидроксibenзол (3-метилпирокатехин), обладающий выраженными антиоксидантными свойствами.

Предпринято определение антиоксидантного статуса глубинных культур некоторых базидиомицетов и выявление их биохимического отклика на присутствие диацетофенонилселенида в среде глубинного культивирования.

Анализ антирадикальной активности экстрактов мицелия показал, что положительное влияние на антирадикальную активность экстрактов и антиоксидантный статус мицелия оказывает 1,5-дифенилселенопентандион-1,5.

Как биохимический отклик грибных культур на присутствие в составе исходной питательной среды препарата ДАФС-25, в среде культивирования появляются вещества с двойной связью, не зарегистрированные в случае отсутствия Se-добавки. Это непредельные карбоновые кислоты – 2-бутеновая (кротоновая) кислота и 2-метил-2-пропеновая кислота (*Laetiporus sulphureus* 120707), ароматические спирты – 1-фенилэтанол (*Ganoderma applanatum* 0154, *Laetiporus sulphureus* 120707), ароматические альдегиды – бензальдегид (фенилметаналь) (*Laetiporus sulphureus* 120707), 2,5-диметилбензальдегид (изоксилальдегид) (*Pleurotus ostreatus* 69), ароматические кетоны – фенилацетон (*Grifola umbellata* 1622, *Laetiporus sulphureus* 120707), ароматические углеводороды – 3-этил-*o*-ксилол (*Lentinula edodes* 198, *Pleurotus ostreatus* 69), *n*-бутилбензол (*Pleurotus ostreatus* 69), 1,2,4-триметилбензол (*Grifola umbellata* 1622), кислородсодержащие непредельные карбоциклические соединения – 3,5,5-триметил-2-циклогексен-1-он (изофорон) (*Lentinula edodes* 198, *Pleurotus ostreatus* 69).

Изучали биохимический отклик глубинных культур базидиомицетов на экзогенное воздействие аспартатов переменновалентных металлов. При характеристике внеклеточных соединений экстракт из питательной среды культивирования с добавкой  $10^{-4}$  моль/л аспартата металла(II) сравнивали с экстрактом из питательной среды культивирования без добавок. Детектировали вещества, не зарегистрированные в случае отсутствия изучаемых добавок. Это ароматический спирт 2-фенилэтанол, а также *n*-гидроксифенилуксусная кислота, максимальная внеклеточная концентрация которой наблюдалась при интродукции  $Mn(Asp)_2$ . Данная фенольная кислота в значительной степени способствовала накоплению фенольных веществ в мицелии. Полученные результаты позволяют судить о том, что аминокислотные хелаты меди, железа и марганца способны

служить факторами влияния на продукцию соединений, важных для грибной культуры в адаптационном плане.

#### Библиографический список

1. Cheung L.M., Cheung P.C.K., Ooi V.E.C. Antioxidant activity and total phenolics of edible mushroom extracts // Food Chem. 2003. V. 81. №2. P. 249-255.
2. Tsivileva O.M., Pankratov A.N., Misin V.M., Zavyalov A.Yu., Volkov V.A., Tsymbal O.A., Yurasov N.A., Nikitina V.E. The Artist's Conk medicinal mushroom, *Ganoderma applanatum* (Agaricomycetes) antioxidant properties on cultivation with *para*-substituted phenolic compounds and tea leaves extracts // Int. J. Med. Mush. 2018. V. 20. №6. P. 549-560.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МНОГОСЛОЙНЫХ СТРУКТУР ДЛЯ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ БИОСЕНСОРОВ

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

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-103-106>

**Аннотация:** Исследовано влияние слоёв аморфного кремния (a-Si) и полиэтиленimina (ПЭИ) на частотные зависимости емкости биосенсорных структур на основе p-Si и рассчитаны времена релаксации сигнала, измеренные в темноте и при освещении. Изменения характеристических времен при нанесении a-Si и ПЭИ вызвано тем, что заряд слоя ПЭИ при его адсорбции на поверхность a-Si приводит к перераспределению зарядов на электронных состояниях границ раздела структуры Si/SiO<sub>2</sub>/a-Si и в толще a-Si, увеличивая вклад медленных состояний в динамику изменения результирующей емкости от частоты.

**Ключевые слова:** гибридные структуры на основе полупроводника, полевой эффект, частотные характеристики, время релаксации сигнала.

В настоящее время существует большое количество работ, посвященных разработке и улучшению параметров ферментных биосенсоров, работающих на полевом эффекте. Наличие полупроводникового трансдьюсера в конструкции биодатчиков позволяет не только автоматизировать процесс измерения, но и повышает точность анализа.

Имеется ряд работ [1], в которых такого рода биосенсоры разрабатываются на основе структуры «электролит-диэлектрик-полупроводник». Особенностью нашей разработки является использование при создании биосенсорных структур фотостимулированной адсорбции органических компонентов [2] на полупроводниковую структуру, содержащих аморфное покрытие a-Si. Ранее нами было показано, что наличие подслоя a-Si [3] в таких структурах может существенно повысить чувствительность биосенсора. В работе [4] показано, что абсолютное значение напряжения плоских зон на вольт-фарадных характеристиках указанных структур и его изменение в зависимости от pH раствора,

определяющие чувствительность биосенсорной структуры, существенно повышаются в условиях фотостимуляции кремниевой структуры во время адсорбции на неё органических нанослоёв.

Целью данной работы было исследование влияния слоев *a*-Si и полиэтиленimina (ПЭИ) на частотные характеристики структур на основе *p*-Si. Актуальность данного исследования обусловлена тем, что частотные характеристики важны для любого прибора электроники, поскольку определяются характеристическими временами, типичными для данной структуры и несут информацию о её параметрах.

Для экспериментов были использованы пластины *p*-Si толщиной около 400 мкм, на которые наносили *a*-Si толщиной 50 или 100 нм, имеющий электронную проводимость и высокое удельное сопротивление [5].

Частотные характеристики измерялись с помощью зондовой станции Cascade Microtech и анализатора полупроводниковых приборов Agilent B1500A. Измерения проводились в диапазоне частот от 1 до 100 кГц при постоянном напряжении  $U=-1$  В в темноте и при освещении белым светом (21000 лк).

На рис.1 показано изменение частотных характеристики структур Si/SiO<sub>2</sub>/*a*-Si за счёт слоя ПЭИ на поверхности, а на рис. 2 – за счёт изменения толщины *a*-Si.

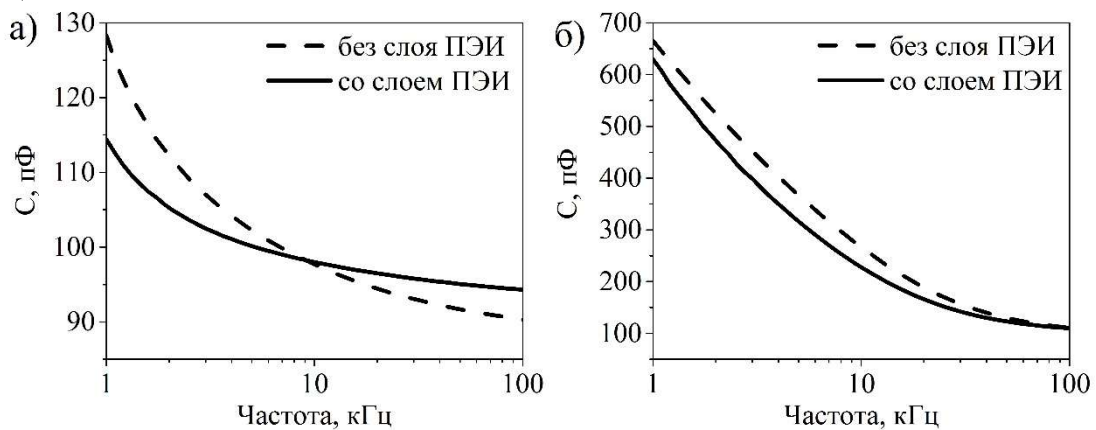


Рис.1 *C-f* характеристики структур *p*-Si/SiO<sub>2</sub> со слоем *a*-Si толщиной 50 нм, измеренные в темноте (а) и при освещении интенсивностью 21000 лк (б)

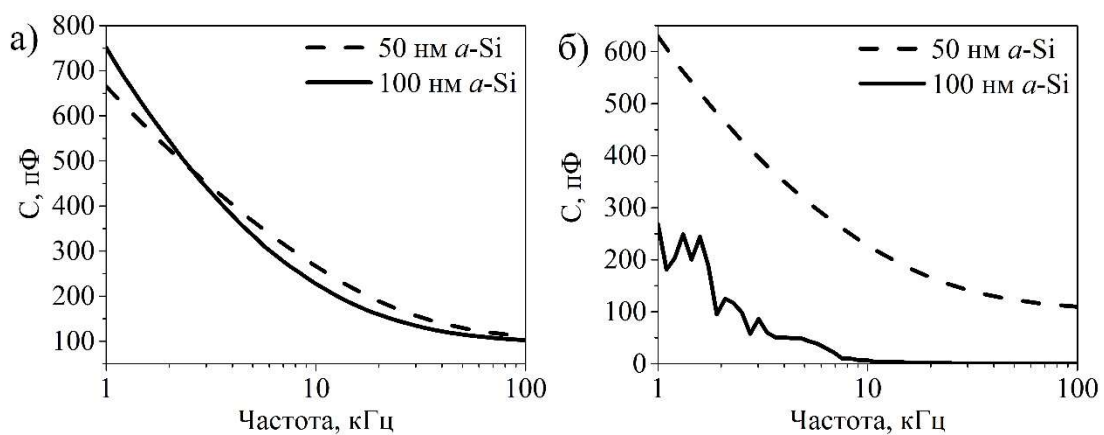


Рис.2 *C-f* характеристики структур *p*-Si/SiO<sub>2</sub>/*a*-Si (а) и *p*-Si/SiO<sub>2</sub>/*a*-Si/ПЭИ (б), измеренные при освещении



Время релаксации  $\tau$  сигнала рассчитывалось по формуле:

$$\tau = \frac{1}{2\pi} \times \sqrt{\frac{C_1^2 - C_2^2}{(C_2 \times f_2)^2 - (C_1 \times f_1)^2}},$$

где  $C_1$  и  $C_2$  – значения емкости на частотах  $f_1$  и  $f_2$ , соответственно. Значение частоты  $f_2$  выбиралось таким, чтобы величина емкости на этой частоте была в 0,7 раз меньше, чем при  $f_1$ .

Рассчитанные значения времени релаксации сигнала представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Значения времени релаксации сигнала**

Толщина $a$ -Si, нм	Наличие слоя ПЭИ	Режим работы	Время релаксации $\tau \times 10^{-3}$ , с
50	Отсутствует	В темноте	1,43
		При освещении	69,31
	Присутствует	В темноте	0,12
		При освещении	70,42
100	Отсутствует	При освещении	99,89
	Присутствует		160,51

Из рис. 1 следует, что в темноте на частотах  $< 10$  кГц, слой ПЭИ уменьшает результирующую ёмкость структуры, а при частоте  $> 10$  кГц – увеличивает. При освещении во время измерения слой ПЭИ приводит к уменьшению ёмкости структуры во всем диапазоне частот (от 1 до 100 кГц). Слой ПЭИ увеличивает время релаксации при освещении, в темноте – уменьшает.

Из рис. 2 следует, что на низких частотах (до 2,5 кГц) увеличение толщины  $a$ -Si при дополнительной подсветке приводит к увеличению результирующей ёмкости, а при более высоких частотах – к уменьшению. Для образцов, имеющих дополнительно слой ПЭИ, значения ёмкости уменьшаются при увеличении толщины  $a$ -Si. Также при увеличении толщины слоя  $a$ -Si растут характеристические времена для всех исследуемых структур вне зависимости от наличия слоя ПЭИ, но для структур с толщиной  $a$ -Si 100 нм увеличение времени релаксации при нанесении ПЭИ более значительное.

Результаты объяснены перераспределением зарядов на электронных состояниях границ раздела  $p$ -Si/SiO<sub>2</sub>/ $a$ -Si и в толще  $a$ -Si при адсорбции ПЭИ на поверхность  $a$ -Si, что увеличивает вклад медленных состояний  $a$ -Si в изменение результирующей емкости от частоты.

**Библиографический список**

1. *Abouzar M.H., Poghossian A., Siqueira J.R., Oliveira O.N., Moritz W., Schoning M.J.* Capacitive electrolyte–insulator– semiconductor structures functionalised with a polyelectrolyte/enzyme multilayer: New strategy for enhanced field-effect biosensing // *Phys. Status Solidi A*. 2010. V. 207. № 4. P. 884–890.

2. *Стецюра С.В., Козловский А.В.* Влияние фотоэлектронных процессов в полупроводниковой подложке на адсорбцию поликатионных и полианионных молекул // Письма в ЖТФ. 2017. Т. 43. Вып. 6. С. 15-22.

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. Вып. 2. С. 14-17.

4. *Светлицына Н.А., Стецюра С.В., Козловский А.В.* Исследование структур для ферментативных биосенсоров, работающих на полевом эффекте // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2019: сб. статей Всероссийской школы-семинара, посвященной 110-летию Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского. – Саратов: Изд-во Саратовский источник. 2019. С. 93-96.

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

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОИАНИЛИНА И ПЕРОКСИДАЗЫ ХРЕНА

*Е.С. Федотова, Н.А. Бурмистрова*

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

E-mail: fedotova.eelena@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-106-108>

**Аннотация:** В работе проведено теоретическое изучение взаимодействия полианилина и пероксидазы хрена. Квантовохимический расчет участка цепи полианилина проводили методом Хартри-Фока (RHF 6-31G(d,p)). Проведено сравнение геометрических и электронных характеристик олигомеров полианилина. Комплексы молекулы пероксидазы хрена с различным числом фрагментов полианилина изучены методом молекулярной механики (BIO+CHARMM). Показана возможность взаимодействия олигомеров полианилина с различными частями белковой молекулы.

**Ключевые слова:** полианилин, эмеральдин, пероксидаза хрена, RHF 6-31G(d,p), молекулярная механика.

Основание эмеральдина является одной из трёх форм полианилина (ПАНИ) – представителя класса органических высокомолекулярных полупроводников. Полимер находит применение в области экранирования электромагнитного излучения, защиты металлов от коррозии, в медицине и катализе [1]. Полианилин получают электрохимическими или химическими методами окислительной полимеризации анилина под действием сильных окислителей в сильноокислой среде при pH от 0,0 до 2,0 [2]. Нами показана возможность использования ПАНИ при синтезе молекулярно-импринтированного полимера для пероксидазы хрена (ПХ) на основе реакции окисления гидрохлорида анилина персульфатом аммония в слабоокислой среде (pH ~ 4) [3]. Определенный интерес представляет теоретическое изучение процессов образования селективных сайтов связывания ПХ.

В связи с этим целью данной работы явилось изучение методом молекулярной механики взаимодействия олигомера полианилина,

содержащего N-фенил-*n*-фенилендиаминный и хинондииминный блоки, и ПХ. Для проведения расчетов методами квантовой химии и молекулярной механики использовали программный пакет *Hyper Chem 8.0 Professional*.

Оптимизация геометрии олигомеров молекулы эмеральдина, содержащих один и два фрагмента N-фенил-*n*-фенилендиаминного и хинондииминного блоков, проведена квантовохимическим методом RHF 6-31G(d,p). Сравнение геометрических и электронных характеристик представлено на рисунке 1.

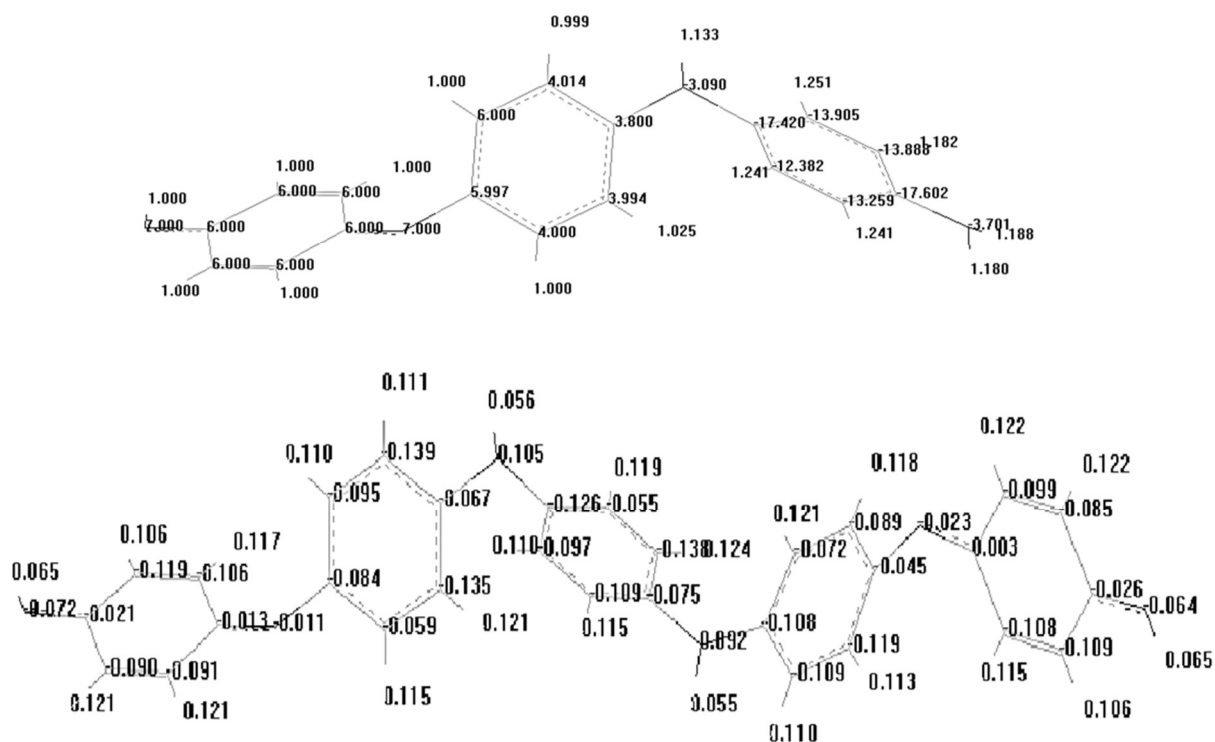


Рис. 1. Оптимизированная геометрия и заряды на атомах в молекулах олигомеров эмеральдина, расчёт RHF 6-31G(d,p)

Соответствие геометрических характеристик с данными работы [3] и положительные значения собственных значений матрицы Гесса свидетельствуют о правильности расчета и отнесении полученных структур к устойчивым конформерам.

Для моделирования молекулы ПХ использованы данные Protein Data Bank [4] для комплекса одноцепочечной пероксидазы хрена с двумя молекулы фелуровой кислоты. Для оптимизации геометрии ПХ после удаления молекул лиганда (фелуровой кислоты) и при дальнейшем моделировании взаимодействия ПАНИ-ПХ использовали метод молекулярной механики с применением силового поля BIO+(CHARMM). В качестве критерия сходимости использовали норму градиента (0,01 ккал/моль). Изучена возможность взаимодействия фрагмента ПАНИ, содержащего N-фенил-*n*-фенилендиаминный и хинондииминный блок, с различными частями молекулы ПХ. Установлено, что при достижении оптимальной геометрии комплекса с различным числом фрагмента ПАНИ

( $n = 1, 2, 8$ ) наблюдается его сближение с отдельными частями ПХ. Отрицательные значения стерической энергии комплексов фрагментов ПАНИ и ПХ также свидетельствуют о возможности их образования в процессе окислительной полимеризации анилина и формирования селективных сайтов связывания ПХ.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (в рамках научного проекта № 18-29-08033).*

#### Библиографический список

1. Шишов М.А., Мошников В.А., Сапурина И.Ю. Наноструктуры олиго- и полианилина и их свойства // Физика и химия стекла. 2010. Т.37. т. 37. С.147-154.
2. Куликов А.В., Шишов М.Н., Изучение природы парамагнитных центров в полианилине методом СКВИД-магнитометрии // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. Т.5. С.890-890.
3. Pidenko P.S., Pidenko S.A., Skibina Y.S., Zacharevich A.M., Drozd D.D., Goryacheva I.Y., Burmistrova N.A. Molecularly imprinted polyaniline for detection of horseradish peroxidase. // Anal. Bioanal. Chem. 2020. V.412. №24. P.6509-6517.
4. Alema C., Ferreira C.A., Torras J., Meneguzzi A., Canales M., M.A.S. Rodrigues, Casanovas J. On the molecular properties of polyaniline: A comprehensive theoretical study // Polymer. 2008 V.49 P.5169-5176.

## НОВЫЙ МАГНИТОМЯГКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

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

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-108-111>

**Аннотация:** В данной работе исследуются магнитные свойства гетерогенных плёночных образцов на основе CdS, полученных термическим испарением в вакууме и легированных атомами железа из ограниченного источника в результате отжига. По проведенным измерениям кривых намагниченности и магнитной восприимчивости рассматриваемый материал на основе твердого раствора  $Cd_xFe_{1-x}S$  можно отнести к классу магнитомягких и идентифицировать в нем наличие парамагнитной и ферромагнитной фаз.

**Ключевые слова:** магнитомягкий материал, гетерогенный материал, кривые намагниченности, магнитная восприимчивость, сульфиды кадмия и железа, твердый раствор.

В настоящее время магнитные материалы применяют в различных отраслях, таких как энергетика, полупроводниковая электроника, фотоника, медицина, в частности, при производстве диагностической техники [1] и создании материалов тераностики с применением магнитных наночастиц [2]. В медицинской диагностике активно используются датчики магнитного поля [3,4] на основе магнитных и полумагнитных материалов. Применение перспективных магнитомягких материалов в качестве элементов для магнитных датчиков представляет научный и практический интерес для

биомедицинских исследований и производства медицинской техники, поскольку они обладают более высокими значениями индукции насыщения и магнитной проницаемости, низкой коэрцитивной силой и малыми магнитными потерями.

В данной работе объектом исследования являются материалы типа  $Cd_xFe_{1-x}S$ , которые относятся к магнитомягким (полумагнитным) полупроводниковым материалам. Этот материал может быть применён для разработки различных датчиков на его основе с хорошей чувствительностью и новыми функциональными возможностями. Основное качественное отличие между полумагнитным полупроводниковым материалом и обычным полупроводником состоит в наличии для первых обменного взаимодействия между магнитными ионами и носителями заряда, которое начинает проявляться только при наложении внешнего магнитного поля.

Существует множество способов получения плёнок  $CdS$  и их легирования [5-7]. Для данного исследования были получены гетерогенные тонкопленочные образцы  $CdS$ , легированные железом из ограниченного источника, методом термического испарения в вакууме с последующим высокотемпературным отжигом.

Ввиду ограниченной растворимости  $Fe$  в  $CdS$  во время отжига образуется гетерогенный материал на основе твёрдых растворов  $Cd_xFe_{1-x}S$ . В условиях высокотемпературного отжига на воздухе образцов, состоящих из компонентов с низкой взаимной растворимостью, можно ожидать образование преципитатов из атомов железа, сульфидов и оксидов железа.

На рисунке 1 представлены результаты измерений кривых намагниченности полученных образцов гетерогенных материалов на основе твёрдых растворов  $Cd_xFe_{1-x}S$ . Анализ экспериментальных изотерм намагниченности позволяет разделить ферромагнитную и парамагнитную фазы. Ферромагнитная фаза является мягким магнитом, характеризующимся коэрцитивной силой  $H_c = 44$  Э, с предельной удельной намагниченностью  $M_s = 1,15$  emu/g.

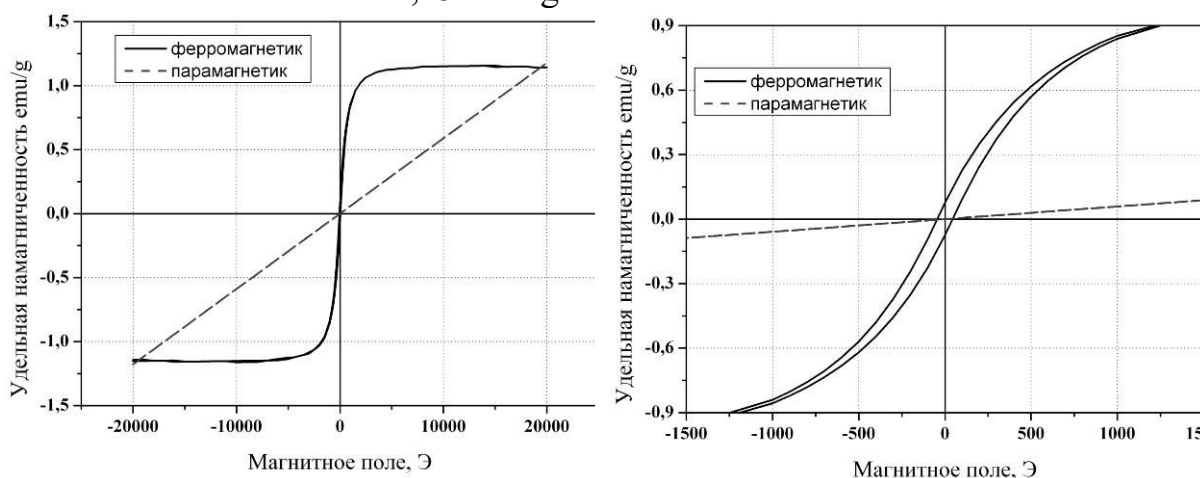


Рис.1. Обработанная изотерма намагниченности отожжённого образца гетерогенного материала на основе твердого раствора  $Cd_xFe_{1-x}S$

Как видно петля является достаточно «узкой». Узкие петли магнитного гистерезиса наблюдаются у магнитомягких материалов, что также свидетельствует о принадлежности данного материала к этому классу.

Для разных классов веществ характерны различные значения магнитной восприимчивости  $\chi$ . Так для диамагнетиков и парамагнетиков значения  $\chi$  практически не зависят от напряжённости магнитного поля и составляют величину  $\sim 10^{-4} - 10^{-6}$ . В ферромагнетиках  $\chi$  может достигать весьма больших значений, при этом наблюдается сильная зависимость от напряжённости приложенного поля. Магнитная восприимчивость парамагнетиков уменьшается с ростом температуры, подчиняясь закону Кюри-Вейса. У ферромагнетиков магнитная восприимчивость с ростом температуры увеличивается, достигая резкого максимума вблизи точки Кюри.

На рисунке 2 представлена температурная зависимость значений  $\chi$  гетерогенных полупроводниковых плёночных образцов  $\text{Cd}_x\text{Fe}_{1-x}\text{S}$ . Зависимость была получена с помощью магнетометра с вибрирующим образцом при приложении внешнего магнитного поля в 1500 Э.

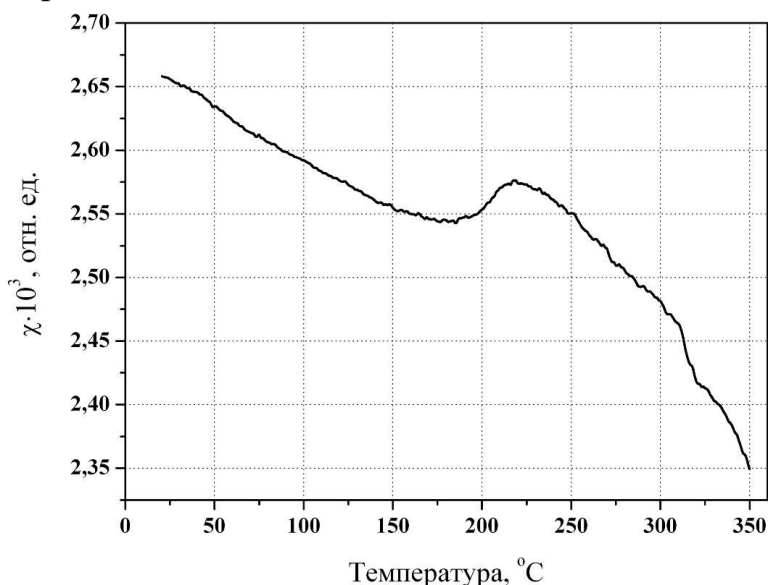


Рис. 2. Зависимость магнитной восприимчивости от температуры для отожжённого образца гетерогенного материала на основе твердых растворов  $\text{Cd}_x\text{Fe}_{1-x}\text{S}$

При комнатных температурах образец показывает парамагнитные свойства, а по мере увеличения наблюдается характерный для ферромагнитных образцов локальный пик. Проведенные дополнительно измерения подтверждают гетерогенность отожжённого образца  $\text{CdS:Fe}$  и наличие в нем парамагнитной и ферромагнитной фаз. Таким образом, получен новый магнитомягкий материал, сочетающий свойства твердого раствора  $\text{Cd}_x\text{Fe}_{1-x}\text{S}$  и наноразмерных фаз, предположительно маггемита и сульфида железа, перспективный, благодаря своей multifunctionality, для применения в электронике и медицине.

### Библиографический список

1. Куротченко Л. В., Куротченко С. П., Луценко Ю. А., Субботина Т. И., Яшин А. А. Магнитотерапевтический аппарат для лечения импульсным бегущим магнитным полем // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13. №1. С.160.
2. Никифоров В.Н. Биомедицинские применения магнитных наночастиц // Наука и технологии в промышленности. 2011. №1. С.90-99.
3. Ичкитидзе Л.П., Базаев Н.А., Тельшиев Д.В., Преображенский Р.Ю., Гаврюшина М.Л. Датчики магнитного поля в медицинской диагностике // Медицинская техника. 2014. № 6(288). С.19-23.
4. Петрова А.Р., Петров Р.В. Магнитоэлектрические датчики магнитного поля. Перспективы применения // Вестник новгородского государственного университета. 2018. № 4(110). С.4-9.
5. Стецюра С. В., Маляр И. В., Харитонова П. Г. Формирование наноразмерных и субмикронных стоков радиационных дефектов на поверхности фотопроводника // Прикладная физика. 2018. № 4. С. 68 – 73.
6. Вениг С.Б., Стецюра С.В., Глуховской Е.Г., Климова С.А., Маляр И.В. Формирование металлических кластеров в органическом монослое, полученном методом Ленгмюра // Нанотехника. 2009. Т. 3. Вып. 19. С. 49-54.
7. Rokakh A.G., Stetsyura S.V., Trofimova N.B., Elagina N.V. Stabilizing effect of doping with PbS on properties of CdSxSe1-x wide-gap photoconductors // Inorganic Materials. 1999. Т. 35. № 5. С. 452-454.

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ АДСОРБЦИИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ ИЗ РАСТВОРА

*А.А. Масленникова, А.В. Козловский, С.В. Стецюра*  
Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского  
E-mail: arina.maslennikova.99@mail.ru  
DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-111-114>

**Аннотация:** На этапе формирования буферного слоя полиэтиленimina и чувствительного слоя глюкозооксидазы биосенсорной структуры с полупроводниковым преобразователем сигнала исследовано влияние освещения полупроводниковой подложки оптическим излучением (физический фактор) и варьирования ионной силы растворов полиэлектролитов (химический фактор) на морфологию формирующихся органических нанослоев. Выводы сделаны на основе статистического анализа изображений атомно-силовой микроскопии.

**Ключевые слова:** фотостимулированная адсорбция, ионная сила раствора, полупроводник, фермент, полиэлектролит.

В настоящее время ферментные биосенсоры широко представлены на рынке, поскольку используются при анализе разнообразных биологических жидкостей и растворов в медицине, экологии, пищевой промышленности. Несмотря на популярность и многочисленные разработки в этой области проблемными характеристиками биосенсоров до настоящего времени остаются недостаточная чувствительность к аналиту и порог этой чувствительности ферментных биосенсоров, работающих на полевом

эффекте [1]. При этом разработка именно такой конструкции биосенсора актуальна, поскольку позволяет осуществлять контроль за результатами анализа по типу обратной связи, что достигается за счет совместимости биосенсоров на полевом эффекте с микропроцессорами и другими элементами электроники.

Приоритетным направлением улучшения характеристик биосенсорных систем является возможность повышения чувствительности к аналиту путём увеличения количества молекул в монослое фермента. Наиболее распространенные методы повышения плотности ферментного слоя можно условно разделить на 3 группы: химические, физические и комбинированные. В нашей работе основное внимание уделяется комбинированным методам воздействия, поскольку использование только химических методов не позволяет достигнуть желаемых результатов.

Используя при создании гибридной биосенсорной структуры в качестве основной технологии послойную адсорбцию из раствора [2] на полупроводниковую подложку, мы применяли на этапе формирования буферного слоя полиэтиленimina (ПЭИ) и чувствительного слоя глюкозооксидазы (GOx) фотостимулирование полупроводниковой подложки оптическим излучением (физический фактор) и варьирование ионной силы растворов полиэлектролитов (химический фактор). Оба фактора, несмотря на различную природу, объединяет то, что они изменяют зарядовое состояние компонентов формирующейся гибридной структуры.

На рис. 1 показаны сканы атомно-силовой микроскопии (АСМ) и соответствующие им профили, демонстрирующие изменение морфологии поверхности кремниевой структуры при нанесении на нее последовательно слоёв ПЭИ и GOx. Эти образцы были синтезированы из растворов ПЭИ и GOx, которые получали на основе деионизованной воды.

Как было показано в наших предыдущих работах [3], изучение морфологии поверхности по АСМ-сканам позволяет судить об однородности по толщине наноразмерного покрытия ПЭИ (рис. 1а) и о количестве адсорбированных молекул фермента GOx (рис. 1б и 1в). Величина и форма неровностей на профилях, соответствующих сканам, а также сведения о геометрических размерах адсорбируемых макромолекул и их возможных конформациях, позволяют делать выводы о возможных процессах агрегации молекул и равномерности их распределения по поверхности при иммобилизации.



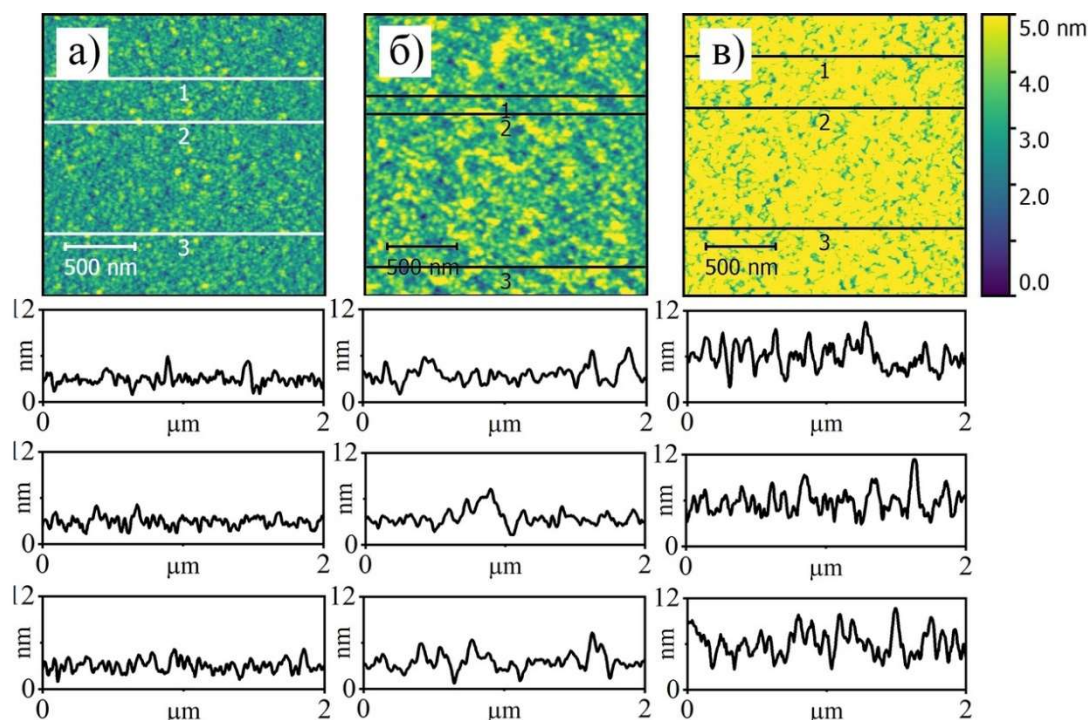


Рис. 1. Изменение морфологии поверхности структуры на основе p-Si, наблюдаемое после адсорбции ПЭИ (а), и последующего темного (б) или светового (в) нанесения GOx

При добавлении в водные растворы ПЭИ или GOx соли NaCl в концентрации 0,25 моль/л были также получены гибридные многослойные сенсорные структуры типа n-Si/ПЭИ/GOx, которые изучались с помощью АСМ. Статистическая обработка АСМ-сканов, полученных с этих образцов, позволила построить диаграммы, показанные на рис. 2. Из рис. 2а следует, что освещение приводит к получению более гладкого (однородного по толщине) покрытия ПЭИ в случае адсорбции из бессолевого раствора и к обратному эффекту при адсорбции из раствора с добавлением NaCl. Это объясняется изменением конформации молекул ПЭИ за счет электростатического притяжения к подложке [4] и за счет частичного экранирования заряда ПЭИ ионами NaCl [5].

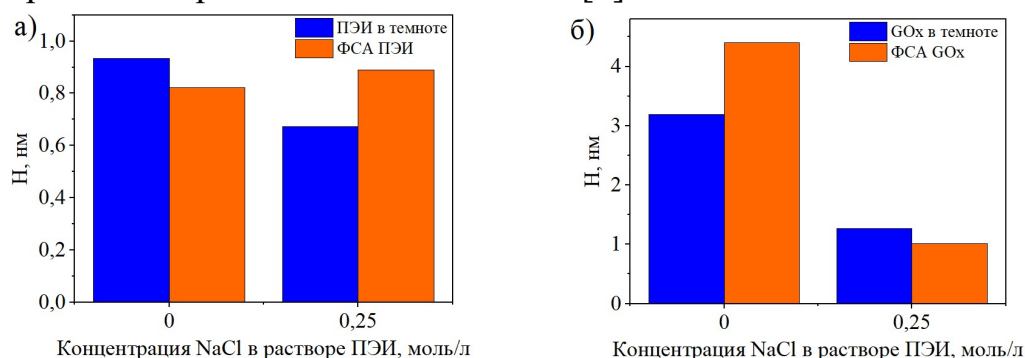


Рис. 2. Соотношение средних высот неровностей H, наблюдаемых после темного и светового нанесения на n-Si молекул ПЭИ (а) и GOx (б) из растворов, содержащих и не содержащих NaCl

Из рис. 2б следует, что освещение существенно увеличивает поверхностную концентрацию иммобилизованных молекул GOx в случае осаждения из бессолевого раствора, но практически не влияет на адсорбцию GOx из раствора, содержащего ионы Na и Cl, нейтрализующие заряд GOx.

Необходимо отметить, что замена GOx другими ферментами, продукты которых определяются стандартным образом, существенно расширяет диапазон определяемых с помощью биосенсора субстратов. Для результативного применения предлагаемых аспектов технологии принципиально лишь наличие электрического заряда у фермента в растворе. Поскольку большинство ферментов являются полиэлектролитами с преобладанием отрицательного или положительного заряда в растворе с нейтральным pH, то внедрение указанных технологических изменений в практику послойного осаждения позволит улучшить технические характеристики практически любых ферментных биосенсоров, работающих на полевом эффекте.

#### Библиографический список

1. *Schöning M.J.* Playing around» with Field-Effect Sensors on the Basis of EIS Structures. LAPS and ISFETs // *Sensors*. 2005. V.5. P.126–138.
2. *Decher G.* Fuzzy nanoassemblies: toward layered polymeric multicomposites // *Science*, 1997. V.277. P.1232–1237.
3. *Malyar I.V., Gorin D.A., Santer S., and Stetsyura S.V.* Photocontrolled Adsorption of Polyelectrolyte Molecules on a Silicon Substrate // *Langmuir*, 2013. V.29(52). P. 16058–16065.
4. *Стецюра С.В., Козловский А.В.* Влияние фотоэлектронных процессов в полупроводниковой подложке на адсорбцию поликатионных и полианионных молекул // *Письма в ЖТФ*. 2017. Т.43. вып.6. С.15–22.
5. *Maslennikova A.A., Kozłowski A.V., Santer S. and Stetsyura S.V.* The influence of illumination and ionic strength of a solution on the formation of biosensor structure based on a silicon substrate and glucose oxidase molecules // *Journal of Physics: Conference Series*, 2019. V.1400. 077052 (6 p.).

## 4. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

### ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ВНЕШНИХ НАГРУЗОК

*М.А. Петрова, И.Ю. Демин*

Национальный исследовательский

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

E-mail: mari\_fokina@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-115-117>

**Аннотация:** Приведены результаты численного моделирования поведения скелетной мышцы при различных видах внешних нагрузок: ударном и импульсном. Рассмотрена модель Дещеревского, моделирование проведено на примере изолированной портняжной мышцы лягушки.

**Ключевые слова:** численное моделирование, скелетная мышца, внешние воздействия

Скелетные мышцы человека являются одним из самых крупных органов. Они обеспечивают механические функции организма, такие как поддержание позы, передвижение в пространстве, демпфирование ударов и ударных нагрузок. Заболевания и ослабления мышц связаны с изменением механических характеристик. Решение данной задачи актуально в сфере спортивной и космической медицины с точки зрения прогнозирования динамических и кинематических характеристик состояния людей, испытывающих экстремальные нагрузки. А также в сфере медицинских проблем стареющего организма (пример – саркопения).

Адекватная математическая модель реальной мышцы должна обеспечивать возможность описания анизотропии свойств, нелинейности ее деформирования, изменение механических характеристик при активации сократительной функции и влияние этих факторов на процесс активации. Одной из таких моделей является модель скелетной мышцы, предложенная В.И. Дещеревским [1], которая была дополнена в работе О.В. Руденко и А.П. Сарвазяна [2]. В этой модели были учтены внешние воздействия на поведение скелетной мышцы и позволило записать нелинейную систему уравнений:

$$\frac{dn}{dt} = (k_1 a_0 \beta) l - k_1 (n + m) - \frac{1}{\delta} n \frac{dl}{dt} \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = -k_2 m + \frac{1}{\delta} n \frac{dl}{dt} \quad (2)$$

$$P = f(n - m), \quad (3)$$

где  $n$  и  $m$  – число тянущих и тормозящих мостиков,  $a(l)$  – число всех активных мостиков, зависящее от укорочения  $l$  половинки саркомера,  $P$  – приложенная к мышце внешняя сила,  $v$  – скорость сокращения единичного саркомера, равная  $dl/dt$ . Константы  $k_1$  и  $k_2$  – характеризуют скорость замыкания свободных мостиков и скорость размыкания замкнутых мостиков соответственно.

При численном моделировании ударного и импульсного воздействия на мышцу была реализована программа по решению системы нелинейных дифференциальных уравнений (1-3) с помощью метода Рунге-Кутты, программа написана на языке программирования Python. Моделирование проведено для портняжной мышцы лягушки, характерные параметры взяты из работы [1]:

$$\begin{aligned} k_1^* &= 50c^{-1} & k_2^* &= 150c^{-1} \\ \alpha_0 &= 10^{13} \frac{1}{\text{см}^2} & \beta &= 1,4 \cdot 10^4 \frac{1}{\text{см}} \\ \delta &= 10^{-6} \text{см} & f &= 3 \cdot 10^{-7} \text{дин} \end{aligned}$$

Приведены примеры двух видов внешнего воздействия на мышцу: воздействие конечной длительности  $P = P_s e^{-t^2}$  (импульс гауссовой формы) и короткий удар (в виде ступеньки) по напряженной мышце  $P = P_s(1 + th(t))$ . На рисунках 1 и 2 приведены результаты численного моделирования для поведения замыкающих ( $n(t)$ ) и размыкающих ( $m(t)$ ) мостиков портняжной мышцы лягушки для двух видов воздействия, описанных выше. Реализации откликов на воздействия приведены для первой секунды.

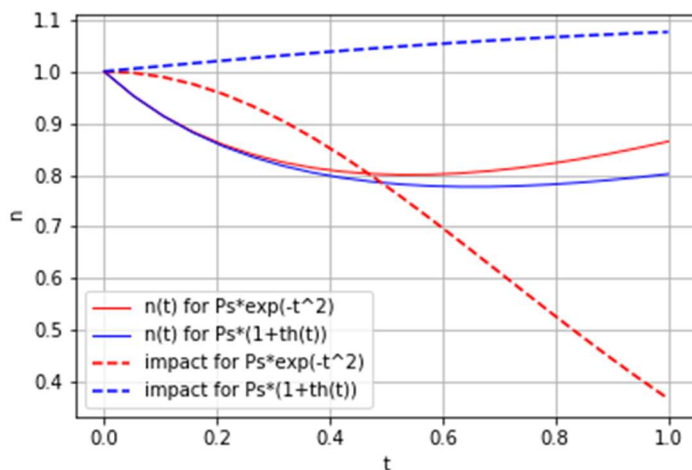


Рис.1. Число замыкающих мостиков  $n(t)$  при двух видах воздействия

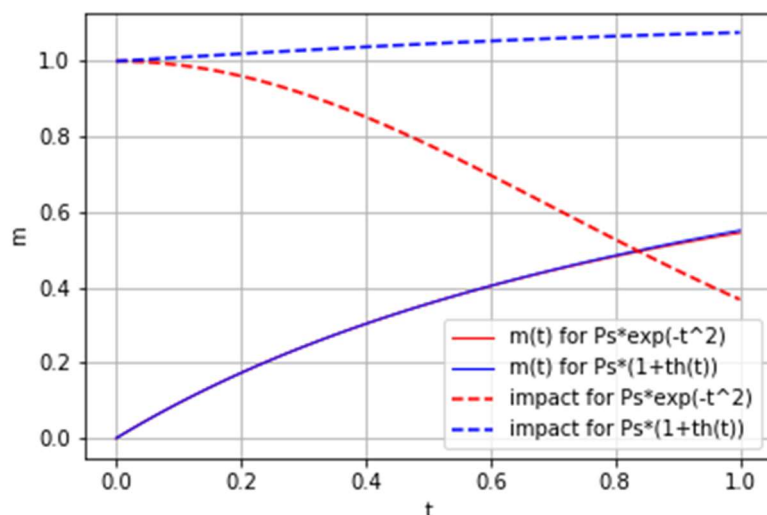


Рис.2. Число размыкающих мостиков  $m(t)$  при двух видах воздействия

Из приведенных рисунков 1 и 2 видно, что в случае воздействия конечной длительностью число тянущих мостиков  $n(t)$  для расслабленной мышцы резко начинает уменьшаться – это приводит к возрастанию числа тормозящих мостиков  $m(t)$ . Затем, когда удар прекратился,  $n(t)$  и  $m(t)$  выходят на стационарный режим.

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

#### Библиографический список

1. Дещеревский В. И. Математические модели мышечного сокращения. – М.: Наука. 1977. 160 с.
2. Руденко О. В., Сарвазян А. П. Волновая биомеханика скелетной мышцы // Акустический журнал. 2006. Т. 52, № 6. С. 833–846

## ДОЗОВЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ КОНВЕРСИИ ДЛЯ ИЗОТОПОВ ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

М.А. Басова<sup>1,2</sup>, Ю.А. Кураченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский

институт радиологии и агроэкологии, г. Обнинск

<sup>2</sup>Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), Обнинский институт атомной энергетики (ИАТЭ), г. Обнинск

E-mail: maribasova97@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-117-121>

**Аннотация:** Радиационные аварии сопровождаются выбросом в окружающую среду радиоактивных изотопов, в том числе радионуклидов йода, таких как  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$  и  $^{135}\text{I}$ . Опасность данного ряда изотопов заключается в облучении щитовидной железы. Ранее были проведены расчёты критической дозы в щитовидной железе при экспериментальном кормлении телят и коров  $^{131}\text{I}$ , а также получен коэффициент конверсии «Бк => Гр/с». В связи с этим целесообразно исследовать коэффициенты конверсии для остальных изотопов йода.

**Ключевые слова:** радиоактивный йод, коэффициент конверсии, критическая доза, поглощённая доза, щитовидная железа, камерная модель, математическое моделирование, перенос излучений.

Целью работы является расчёт коэффициентов конверсии [1] для радиоактивных изотопов йода, а именно  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$  и  $^{135}\text{I}$ , путём моделирования щитовидной железы (ЩЖ) при помощи программы транспорта излучений MCNP [2].

В качестве «benchmark'a» был выбран эксперимент из работы [3], так как в его описании имеются полные и точные данные по описанию условий проведения исследований и корректные дозиметрические результаты. Для оценки деструктивного влияния  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ сельскохозяйственных животных при радиационных авариях использовались экспериментальные данные по молодяку крупного рогатого скота (КРС). Телята в возрасте 3-х месяцев с массой тела  $\sim 60$  кг получали  $^{131}\text{I}$  с двумя литрами молока ежедневно в течение 6 дней: в первые сутки 185 МБк, активность последующих порций снижалась в соответствии с периодом полураспада  $^{131}\text{I}$ . На 11-е сутки наблюдений было отмечено резкое снижение мощности дозы гамма-излучения в области ЩЖ, вероятно, за счёт разрушения тканей ЩЖ и выхода йода в кровоток. Накопленная за этот период времени доза составляла  $\sim 330$  Гр, график зависимости приведён на рисунке 1.

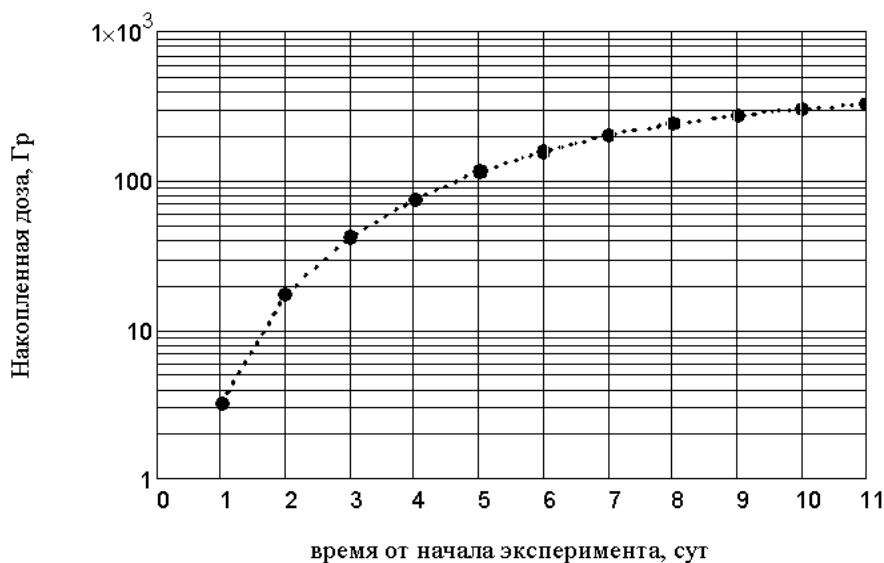


Рис. 1. Накопление дозы в ЩЖ телят, рассчитанное для эксперимента [3]; через 11 дней накопленная доза  $\sim 330$  Гр

ЩЖ КРС моделировалась осесимметричным телом, состоящим из девяти сегментов, которые получают осевыми и радиальными цилиндрическими сечениями. Эти сегменты симметрично расположены на трахее и имеют разный наружный диаметр и высоту. Симметричные сегменты соединяются попарно, образуя четыре излучающих тела. Пятый источник имитирует перешеек. На рисунке 2 представлены участки ЩЖ, которые покрывают трахею и состоят из цилиндрических слоёв, размеры

которых представлены в таблице 1. Цилиндрические слои моделируют форму ЩЖ для коров и телят. Размеры и масса ЩЖ КРС были взяты из [4, 5]: для коровы массой ~ 500 кг усреднённые значения составляют 20.0 см<sup>3</sup> и 20.6 г соответственно. Для телят массой 60 кг [6] средний объём и масса ЩЖ составляют 11.6 см<sup>3</sup> и 12.0 г. Ткань ЩЖ имеет плотность ~ 1.03 г/см<sup>3</sup> [5]. Активность йода равномерно распределена по объёму железы.

Таблица 1

**Размеры цилиндрических слоёв ЩЖ коров (R=2.4 см) и телят (R=1.4 см)**

№	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

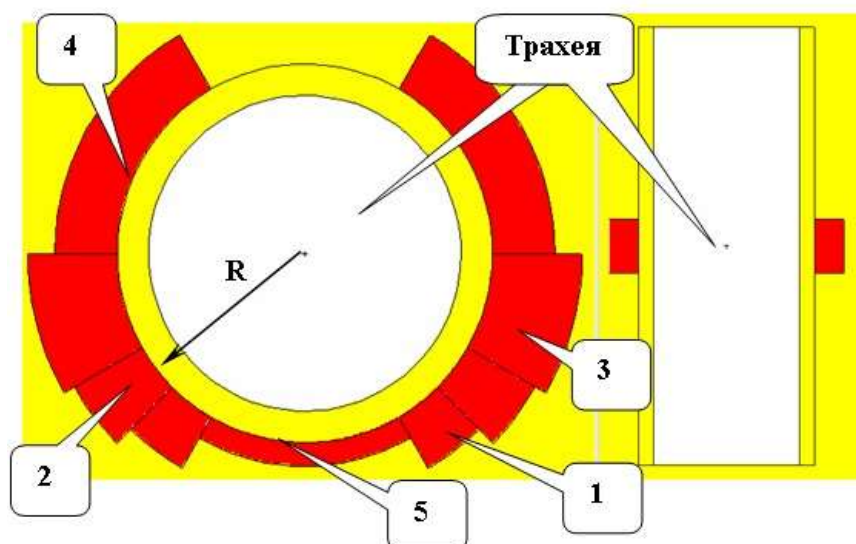


Рис. 2. Радиальное (слева) и осевое сечение расчётной модели ЩЖ (получено визуализацией входного файла кода MCNP5)

Для расчётов была выбрана программа семейства MCNP (а именно – MCNP5), которая широко применяется в различных областях знаний. Программа основана на методе Монте-Карло и позволяет моделировать перенос частиц в 3D геометрии в широком диапазоне энергии.

Изотопная активность была распределена равномерно по объёму ЩЖ. Точные расчёты были проведены для: а) переноса бета-излучения в ЩЖ, который сопровождается образованием вторичного излучения и его дальнейшим переносом с учётом всех процессов, включая генерацию и транспорт тормозных, Оже-электронов и др.; б) переноса собственного гамма-излучения <sup>131</sup>I с учётом генерации и транспорта рентгеновского и флуоресцентного излучений и др. Диссипация энергии контролировалась до 1 кэВ, интегральная (по энергии) дисперсия дозы составляла <0.1%.

Полученные коэффициенты конверсии для взрослых коров, учитывающие вклад как от бета-, так и гамма-источника, представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Коэффициенты конверсии для радиоактивных изотопов йода**

Изотоп	Период полураспада, $T_{1/2}$ , сут	Коэффициент конверсии, Гр/с на 1 Бк
$^{131}\text{I}$	8.02	$2.34 \cdot 10^{-12}$
$^{132}\text{I}$	0.0957	$6.73 \cdot 10^{-12}$
$^{133}\text{I}$	0.867	$4.35 \cdot 10^{-12}$
$^{135}\text{I}$	0.274	$9.51 \cdot 10^{-12}$

Современные вычислительные технологии для переноса излучений дают возможность точно моделировать как предметную область, так и функционалы поля излучения. На практике данный подход приводит к уменьшению погрешности при моделировании.

Проведённый анализ формирования поглощённой дозы в организме коров и телят позволяет получить количественную оценку облучения ЩЖ при радиационных катастрофах от радиоактивных изотопов йода. Также нетрудно рассчитать динамику каждого изотопа йода в ЩЖ, используя камерную модель [1]. В дальнейшем при помощи коэффициентов конверсии можно получить зависимость мощности дозы от времени, а затем путём интегрирования вычислить среднюю дозу в ЩЖ.

Проведённые исследования дают важную информацию для оценки состояния здоровья животных в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды продуктами ядерного деления.

**Библиографический список**

1. *Kurachenko Yu.A., Sanzharova N.I., Kozmin G.V. Budarkov V.A., Denisova E.N., Snegirev A.S.* Cattle's Thyroid Dose Estimation with Compartment Model of Iodine Metabolism and Monte Carlo Transport Technique // *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018. V. 63. №5. P. 48-54
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. *Спирин Е.В., Лазарев Н.М., Саранульцев И.А.* Формирование дозы облучения щитовидной железы телят при поступлении  $^{131}\text{I}$  с кормом // Докл. РАСХН. 2004. №4. С. 54-55.
4. *Peksa Z., Trávníček J., Dušová H. et al.* Morphological and histometric parameters of the thyroid gland in slaughter cattle // *J Agrobiology* 2011. V. 28. №1. 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 pp.
6. *Suuroja T., Järveots T., Lepp E.* Age-related morphological changes of thyroid gland in calves // *Veterinarija ir zootechnika*. 2003. Vol. 23. №45. P. 55–59.



# О СИЛЕ КАЗИМИРА-ЛИФШИЦА МЕЖДУ ДВУМЯ СФЕРИЧЕСКИМИ КЛАСТЕРАМИ В ПРОЗРАЧНОЙ ЖИДКОЙ СРЕДЕ

*М.В.Давидович<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

E-mail: dovichmv@info.sgu.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-121-124>

**Аннотация:** Рассмотрена сила Казимира-Лифшица между двумя объектами сферической формы, расположенными в жидкой прозрачной среде и описываемыми диэлектрической проницаемостью. Оценка такой дисперсионной силы произведена двумя способами: с использованием корреляционных значений тензора натяжений Максвелла и на основе пондеромоторных сил, вычисленных как корреляции от силы Лоренца между током поляризации и плотностью заряда одной частицы при действии поля, созданного другой частицей. Использовано строгое решение уравнений Максвелла и флуктуационно-диссипационная теорема.

**Ключевые слова:** Сила Казимира-Лифшица, сила ван-дер-Ваальса, кровь, стекловидное тело глаза, корреляционная функция, диэлектрическая проницаемость, тензор натяжений Максвелла, сила Лоренца.

Известно, что на малых расстояниях порядка межатомных молекулы и кластеры, не обладающие дипольными моментами, взаимодействуют посредством флуктуационной силы, имеющей название силы ван-дер-Ваальса и связанной с флуктуирующими дипольными моментами. На расстоянии порядка нанометром и при размере кластеров также порядка нанометров и более указанную силу принято назвать силой Казимира-Лифшица. Если взаимодействие ван-дер-Ваальса на малых расстояниях носит отталкивающий характер, который затем переходит в притягивающий, то сила Казимира-Лифшица обычно носит отталкивающий характер, если частицы (кластеры) находятся в вакууме. Однако если частицы находятся в диспергирующей среде, возможно и отталкивание. Для анализа таких сил обычно используют тензор натяжения Максвелла (ТНМ) [1,2]. Этот тензор известен только для вакуума. Если модельная среда абсолютно прозрачна и без дисперсии, то формально можно записать ТНМ и для нее, т.е. определить силу. Однако такой формальный подход является весьма приближенным к реально существующей силе. В работе использован как такой подход, так и новый подход, основанный на вычислении корреляций от силы Лоренца, действующей на частицу. Частицы различной формы в жидкой среде присутствуют в различных биологических структурах, таких как кровеносная система, лимфатическая система, глаз и т.п., а взаимодействие между частицами может приводить как к слипанию, так и к отталкиванию в зависимости от соотношений диэлектрической проницаемости (ДП) частиц и окружения.

Получая ТНМ  $-T_{\mu\nu} = \varepsilon_0 \varepsilon E_\mu E_\nu + \mu_0 H_\mu H_\nu - \delta_{\mu\nu} [\varepsilon_0 \varepsilon \mathbf{E}^2 + \mu_0 \mathbf{H}^2] / 2$ , представляющий обратную величину трехмерной части тензора энергии-

импульса  $\hat{T}$  в недиспергирующей немагнитной среде с постоянной во всем частотном диапазоне ДП  $\varepsilon$ , можно определить силу, действующая на внешнюю поверхность тела 1 для детерминированного поля как

$$\mathbf{F} = - \int_S \hat{T}(\mathbf{r}_s) \mathbf{n}(\mathbf{r}_s) d^2r. \quad (1)$$

Внутри частицы с ДП  $\tilde{\varepsilon}(\omega) = \tilde{\varepsilon}'(\omega) - i\tilde{\varepsilon}''(\omega)$  возникают флуктуирующие токи поляризации с плотностью  $\mathbf{J}^0$ , имеющей нулевое среднее значение и ненулевую корреляционную функцию [2,3]

$$\langle J_\nu^0(\omega, \mathbf{k}), J_\mu^0(\omega, \mathbf{k}') \rangle = (2\pi)^3 \omega \varepsilon_0 \tilde{\varepsilon}''(\omega) \delta_{\nu\mu} \Theta(\omega, T) \delta(\mathbf{k} - \mathbf{k}') / \pi. \quad (2)$$

Здесь греческие индексы пробегает значения  $x, y, z$ ,  $\mathbf{n}$  – внешняя нормаль, а функция

$$\Theta(\omega, T) = \frac{\hbar\omega}{2} + \frac{\hbar\omega}{\exp(\hbar\omega/k_B T) - 1} = \frac{\hbar\omega}{2} \coth\left(\frac{\hbar\omega}{2k_B T}\right) \quad (3)$$

дает среднюю энергию квантового осциллятора при температуре  $T$ . Если частица одиночная, результирующая сила равна нулю. Однако в присутствии второй частицы возникает сила взаимодействия. Она обусловлена флуктуационными токами во второй частице. Для ее решения следует найти решение электродинамической задачи при указанных флуктуационных источниках и вычислить силу по соотношению (1). По своему смыслу пространственная часть  $\hat{T}$  есть трехмерный тензор потока импульса, поэтому он определяет силу давления на единицу поверхности, а вычисление силы притяжения требует изменить знак в (1). Для решения указанной задачи мы используем функцию Грина  $G(\mathbf{r}) = (4\pi r)^{-1} \exp(-ik_0\sqrt{\varepsilon}r)$ , где  $r = |\mathbf{r}|$ , вычисляем вектор-потенциал

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}) = \int_{V_1+V_2} G(\mathbf{r} - \mathbf{r}') [\mathbf{J}^0(\mathbf{r}') + i\omega\varepsilon_0(\tilde{\varepsilon} - \varepsilon)\mathbf{E}(\mathbf{r}')] d^3r', \quad (4)$$

находим электрическое поле  $\mathbf{E}(\mathbf{r}) = (i\omega\varepsilon_0\varepsilon)^{-1}(k_0^2 + \nabla \otimes \nabla)\mathbf{A}(\mathbf{r})$  и магнитное поле  $\mathbf{H}(\mathbf{r}) = \nabla \times \mathbf{A}(\mathbf{r})$ , а результат подставляем в (1). Матрица  $\nabla \otimes \nabla$  представляет собой матрицу, составленную из вторых производных, а интегрировать следует по объемам частиц, где  $\tilde{\varepsilon} - \varepsilon \neq 0$ . Следует отметить, что первый член в (4) дает флуктуационную часть вектор-потенциала  $\mathbf{A}^0$  и определяет флуктуационную часть поля. Решение задачи следует выразить через это поле, которое связано с флуктуационным током соотношением  $\mathbf{E}^0 = i\omega\varepsilon_0\mathbf{J}^0$ .

Для второго подхода достаточно взять ФГ в том же виде, считая, что ДП среды комплексная и частотозависимая. Также следует решить электродинамическую задачу, а затем выделить часть поля, созданного второй частицей и найти внутри первой частицы. На частице возникают поверхностные заряды, а если ДП неоднородная, то и объемные связанные заряды. Также имеется ток поляризации. Плотности тока и заряда взаимодействуют с полем второй частицы посредством силы Лоренца, плотность которой надо проинтегрировать по первой частице, что дает искомую силу.

Данная задача решалась в дипольном приближении с учетом одной сферической гармоники в каждой из частиц. ДП частиц бралась в виде  $\tilde{\varepsilon} = 4.0 - 0.1i$ . Для первой задачи ДП среды бралась в виде  $\varepsilon = 50.0$ . Для второй задачи использовалась формула Друде и Дебая в виде

$$\tilde{\varepsilon}(\omega) = \varepsilon_{\infty} - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + \gamma^2 + i\omega\tau}$$

Г

Д

е

$\kappa = 70$

$\tau = 10^{-11}$  сек,  $\omega_c = 10^{13}$  Гц,  $\omega_p = 7 \cdot 10^{11}$  Гц, что примерно соответствует параметрам крови. Задача решалась в спектральной области для частиц с радиусом  $7.5 \cdot 10^{-8}$  мкм, а затем выполнялось интегрирование статистически усредненной величины силы по частоте. Результаты приведены на рис. 1.

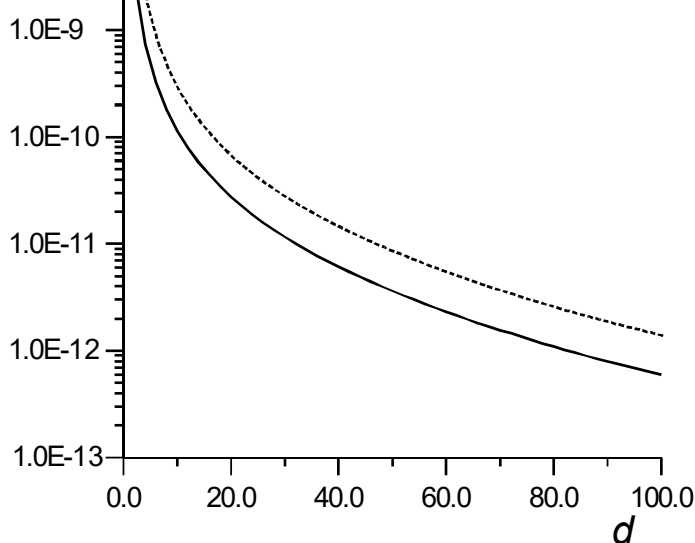


Рис. 1. Отталкивающая сила в Н в зависимости от расстояния  $d$  (в нм) между поверхностями сферических кластеров для первой (сплошная кривая) и второй (штриховая) моделей

Отметим, что при нахождении частиц в вакууме, они притягиваются, но, если оптическая плотность среды больше оптической плотности частиц ( $\varepsilon' > \tilde{\varepsilon}'$ ), возможно отталкивание.

Учитывая изложенное, можно сделать вывод о существовании отталкивающих сил между малыми биологическими объектами, находящимися в жидкой среде с большой ДП. Однако для строгого вычисления силы дипольного приближения, по-видимому, недостаточно и требуется строгий расчет.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № FSRR-2020-0004).*

### Библиографический список

1. Бараш Ю.С. Силы Ван-дер-Ваальса. – М.: Наука, 1988. 344 с.
2. Лифшиц Е.М. Труды Е.М. Лифшица / Под ред. Л.П. Питаевского, Ю.Г. Рудого. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004. 648 с.
3. Левин М.Л., Рытов С.М. Теория равновесных тепловых флуктуаций в электродинамике. – М.: Наука, 1967. 308 с.

## О ПРОНИКНОВЕНИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ТКАНЬ ЧЕЛОВЕКА

*М.В.Давидович<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

E-mail: dovichmv@info.sgu.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-124-126>

**Аннотация:** Смоделирована и рассчитана глубина проникновения электромагнитного излучения в тело человека в широком диапазоне от радиочастот до СВЧ. Модель основана на формулах Друде-Лоренца и Дебая вычисления диэлектрической проницаемости трехслойной структуры в виде слоя кожи, жирового слоя и мышц, параметры которых определялись по низкочастотной проводимости и влагосодержанию. Показано, что проникновение сильно падает с ростом частоты, но есть оптимальный диапазон в районе 300 МГц. Анализируется возможность расчета в ТГц, ИУ и оптическом диапазонах.

**Ключевые слова:** кожа, подкожный жир, кровь, мышцы, глубина проникновения, диэлектрическая проницаемость, электромагнитное излучение, формула Друде-Лоренца, формула Дебая.

В данной работе моделируется проникновение электромагнитного излучения в ткань человека в диапазоне от радиочастотного до оптического. Рассмотрен диапазон частот от 1 МГц до  $10^{10}$  Гц, т.е. диапазон длин волн от 3 см до 300 м. Ткань человека моделируется как трехслойная среда: кожа толщиной 1 мм, подкожный жир толщиной 3 мм, ткань мускулов, толщина которой считается бесконечной. Это можно полагать, поскольку ткань проводящая и обладает конечной глубиной проникновения  $\delta$ , которая на частоте 1 МГц порядка 5 см, а на более высоких частотах еще меньше.

Задача решалась следующим образом: вычислялся коэффициент отражения плоской электромагнитной волны при нормальном падении, а также интенсивность прошедшего поля на глубине 5 см. Трехслойная ткань моделировалась тремя матрицами передачи (переноса) излучения

$$\hat{a}^{(n)} = \begin{bmatrix} \cos(\theta_n) & i\rho_n \sin(\theta_n) \\ i\rho_n^{-1} \sin(\theta_n) & \cos(\theta_n) \end{bmatrix}, \quad (1)$$

где  $\theta_n = k_0 d_n \sqrt{\varepsilon_n}$ ,  $\rho_n = 1/\sqrt{\varepsilon_n}$ ,  $d_n$  и  $\varepsilon_n$  - толщины и диэлектрические проницаемости кожи ( $n=1$ ), жирового слоя ( $n=2$ ) и мускул ( $n=3$ ). Соответственно  $d_1=1$ ,  $d_2=3$ ,  $d_3=2$  (см). Общая матрица передачи  $\hat{a} = \hat{a}^{(1)}\hat{a}^{(2)}\hat{a}^{(3)}$  согласовывалась на нормированное сопротивление мышц  $\rho_3$ . На

вход при  $z=0$  падало поле  $\mathbf{E}(\omega, \mathbf{r}) = \mathbf{E}_0 [\exp(-ik_0 z) + R \cdot \exp(ik_0 z)]$ ,  $\mathbf{H}(\omega, \mathbf{r}) = \sqrt{\varepsilon_0 / \mu_0} \mathbf{z}_0 \times \mathbf{E}_0 [\exp(-ik_0 z) - R \cdot \exp(ik_0 z)]$ , характеризующее плоскую волну. Нас интересовал коэффициент прохождения  $T = 2 / [(a_{11} + a_{12}) + (a_{21} + a_{22}) / \rho_3]$  и прошедшая нормированная мощность  $|T|^2$  на глубине  $z = d_1 + d_2 + d_3 = 5$  см. Эту величину также можно определить, вычислив нормированный вектор Пойнтинга

$$|T|^2 = \operatorname{Re}(\mathbf{E}(\omega, z) \times \mathbf{H}^*(\omega, z)) / (2E_0^2 \sqrt{\mu_0 / \varepsilon_0}) = |\mathbf{E}^2(\omega, z) / (2\rho_3 E_0)|^2.$$

Величина  $\rho_3$  соответствует нормированному волновому импедансу мышц.

Для моделирования диэлектрической проницаемости слоев ткани использовались формулы Друде-Лоренца и Дебая [1,2]. Ткань характеризовалась удельной проводимостью на низких частотах (постоянном токе)  $\sigma_{0n}$ , коэффициентом влагосодержания  $w_n$  и независимой от частоты диэлектрической восприимчивостью  $\chi_n$ . Были взяты значения  $\sigma_{01} = 0.0003$  См/м,  $\sigma_{02} = 0.02$  См/м,  $\sigma_{03} = 0.66$  См/м,  $w_1 = 0.1$ ,  $w_2 = 0.2$ ,  $w_3 = 0.8$ ,  $\chi_1 = 3.5$ ,  $\chi_2 = 2.0$ ,  $\chi_3 = 3.0$ . Диэлектрические проницаемости считались по формуле

$$\varepsilon_n(\omega) = 1 + \chi_n (1 - w_n) - \frac{\omega_{pn}^2}{\omega^2 - i\omega\omega_c} + \frac{\kappa w_n}{1 + i\omega\tau}, \quad (1)$$

где  $\kappa = 80$ ,  $\tau = 10^{-11}$  сек,  $\omega_{pn}^2 = \omega_p^2 \sigma_{0n} / \sigma_{03}$ ,  $\omega_c = 10^{13}$  Гц,  $\omega_p = 7 \cdot 10^{11}$  Гц. Электропроводность и влагосодержание мышечной ткани высоки из-за большого количества сосудов с кровью, для которой  $\sigma_0 = 1.66$  См/м.

Решение задачи имеет вид  $1 + R = (a_{11} + a_{12})T$ ,  $1 - R = (a_{21} + a_{22})T / \rho_3$ , откуда коэффициент отражения можно определить из формулы  $(1 + R) / (1 - R) = \rho_3 (a_{11} + a_{12}) / (a_{21} + a_{22}) = Z$ , или  $R = (1 - Z) / (1 + Z)$ , а коэффициент прохождения как  $T = 2 / [(a_{11} + a_{12}) + (a_{21} + a_{22}) / \rho_3]$ . Альтернативный метод определения коэффициента отражения требует вычисления входного импеданса структуры при учете условия согласования. Он заключается в пересчете импеданса  $\rho_3$  к поверхности тела.

На рис. 1 и 2 представлены результаты моделирования коэффициента отражения и проникновения (прохождения) по мощности в зависимости от частоты в Гц. Они показывают, что в рассмотренном диапазоне есть область наилучшего проникновения, соответствующая дециметровым волнам, а затем с ростом частоты проникновение ухудшается.

В оптическом диапазоне на данной глубине ослабление существенно превышает 150 дБ, поэтому оптическое излучение проникает только в тонкие слои кожи. Для моделирования его проникновения, а также ИУ и ТГц волн следует дополнительно использовать формулу для дисперсии Лоренца, поскольку в ИУ диапазоне есть спектры поглощения воды. Соответственно возникают зоны сильного поглощения и относительной прозрачности. Промежуточной областью является ТГц и ИК излучение. Оно

проникает хуже, чем СВЧ, но обладает большей разрешающей способностью. Реально для него можно рассматривать глубины проникновения порядка 1–2 мм.

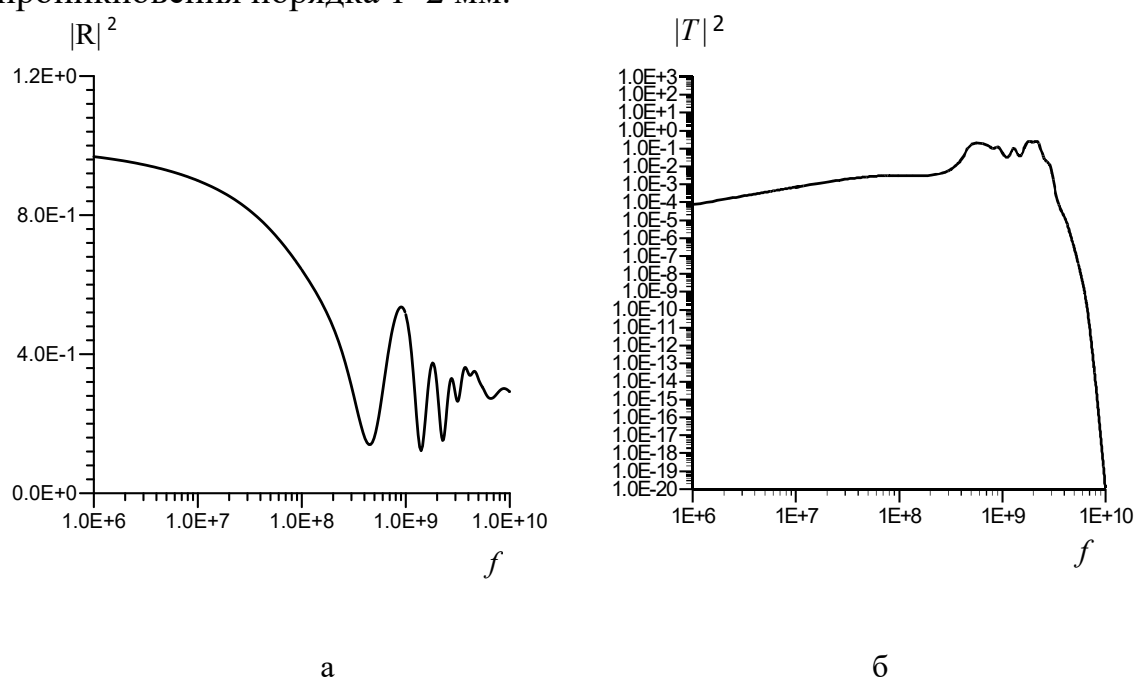


Рис. 1. Квадрат модуля коэффициента отражения (а) и коэффициента прохождения (б) в зависимости от частоты (Гц)

Приведенные результаты могут быть использованы при оценке мощности источников для СВЧ, ТГц и ИК зондирования тканей человека, для СВЧ гипертермии, а также при выборе соответствующих диапазонов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № FSRR-2020-0004).*

#### Библиографический список

1. Ахиезер А.И., Ахиезер И.А. *Электромагнетизм и электромагнитные волны*. – М.: Высшая школа. 1985. 504 с.
2. Давидович М.В. Обнаружение объектов в многослойной среде методом волноводного зонда // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2009. № 6. С. 69–77.

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРЕНОСА ЧАСТИЦ В РАЗВЕТВЛЕННОМ КРОВЕНОСНОМ СОСУДЕ В ПРИСУТСТВИИ МАГНИТНОГО ПОЛЯ

*С.Ф.Салем, В.В.Тучин*

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

E-mail: samiafarouk66@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-127-129>

**Аннотация:** В работе численно исследованы механизмы движения магнитных наночастиц в крови в постоянном магнитном поле. Уравнения движения частиц в потоке были решены численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

**Ключевые слова:** разветвляющиеся сосуды, математическое моделирование, магнитные наночастицы, магнетизм, ньютоновская жидкость, кровеносный сосуд, постоянный магнит, компьютерное моделирование.

В теоретическом исследовании используются магнитные наночастицы, такие как суперпарамагнитные наночастицы оксида железа ( $Fe_3O_4$ ). Магнит помещают в область, где проходит один из разветвленных сосудов, чтобы направлять магнитные частицы из потока крови к адресуемым местам. Кровь считается ньютоновской жидкостью; она несжимаема и ее течение ламинарное. В модель включены доминирующие магнитные силы и силы сопротивления. Уравнения движения частиц в потоке описываются комбинацией уравнения для постоянного магнитного поля и уравнения Навье-Стокса для жидкости.

Постоянный цилиндрический магнит находится вне разветвленного кровеносного сосуда. Модельная область для решения задачи содержит две области: первая - область разветвленных кровеносных сосудов с цилиндрическим поперечным сечением, содержащая магнитную частицу и жидкость (кровь), вторая - область постоянного магнита. Геометрия, используемая в этом исследовании, представляет собой бифуркационный сосуд с одним входом и двумя выходами, как показано на рис. 1 (А) и (В). Программное обеспечение COMSOL Multiphysics® использовалось для численного решения уравнений потока и магнитного поля при начальных и граничных условиях методом конечных элементов, который представляет собой численный метод нахождения приближенных решений краевых задач уравнений в частных производных.

Целью теоретического исследования является оценка параметров систем с магнитным приводом для биомедицинского применения с существенной сложностью и геометрией, таких как магнитная доставка лекарств и их использование для лечения [1, 2], а также магнитодвижущая лазерная спекл-визуализация [3].

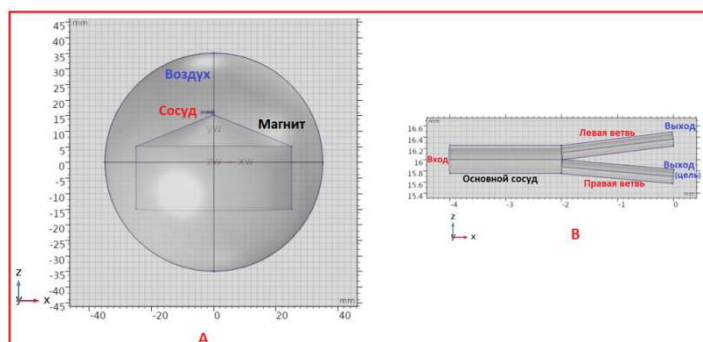


Рис. 1. Геометрические области модели.

## 1. Уравнения движения

Использовались следующие модули пакета COMSOL Multiphysics®.

1. Модуль AC / DC для расчета магнитного поля постоянного магнита с цилиндрическим поперечным сечением.
2. Модуль CFD для ламинарного (полностью развитого) потока жидкости (крови) в сосуде с цилиндрическим поперечным сечением, который описывается уравнением Навье-Стокса.
3. Модуль отслеживания частиц для моделирования траекторий движения частиц в кровеносном сосуде.

## 2. Результаты

Цилиндрический постоянный магнит с магнитным полем  $B = 0.45$  Тл был приложен к бифуркационному кровеносному сосуду с цилиндрическим поперечным сечением. График, представленный на Рис. 2, показывает поведение плотности магнитного потока вдоль магнита (длина дуги).

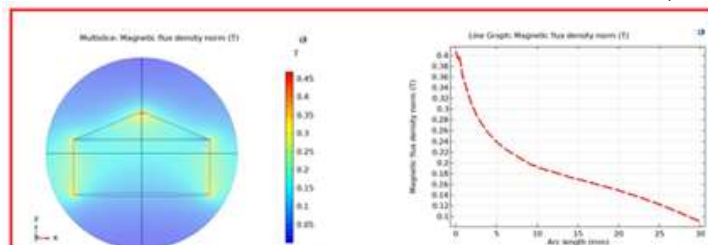


Рис.2.

В данном исследовании предполагается, что 4500 магнитных частиц диаметром 6 нм входят (инжектируются) в основной сосуд и захватываются постоянным магнитом с цилиндрическим поперечным сечением. Результаты моделирования движения крови и магнитных частиц в бифуркационном кровеносном сосуде показывают (Рис.3) направление (С) и величину скорости движения крови и частиц (D). В присутствии магнитного поля большое количество частиц из области инъектирования направляется к наконечнику магнита, их скорость и концентрация максимальны в пространстве вблизи наконечника магнита, как показано на (E), (F) (Рис.4).



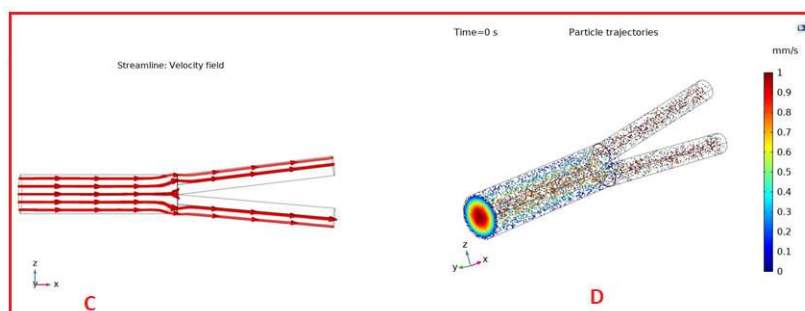


Рис.3.

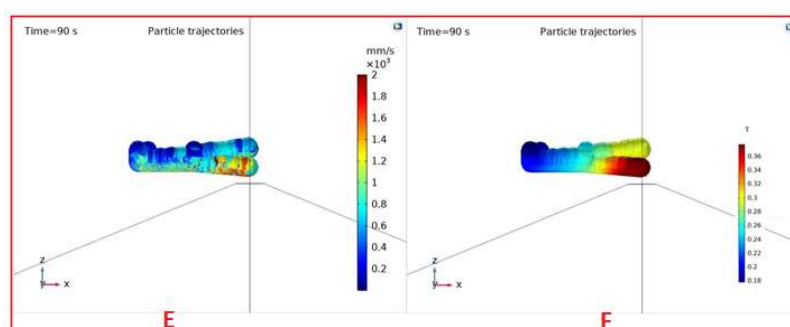


Рис.4.

## Выводы

Получены численные результаты (COMSOL Multiphysics®) по действию магнитного поля на магнитные наночастицы, движущиеся в ламинарном потоке крови в бифуркационном кровеносном сосуде. Результаты, могут быть использованы во многих биомедицинских приложениях, включая доставку лекарств для лечения раковых клеток и гипертермии.

## Библиографический список

1. Olga A. S., Roman A. V., Arkady S. A., Denis V. V., Olga I. G., Anastasiia A. K., Oksana A. M., Aleksey V. E., Ekaterina V. L., Nikita A. N., Valery V. T., Dmitry A. G., Gleb B. S., and Daniil N. B. Effect of Systemic Polyelectrolyte Microcapsule Administration on the Blood Flow Dynamics of Vital Organs// ACS Biomater. Sci. Eng. 2020. Vol. 6. P. 389–397.
2. Voronin D., Sindeeva O., Kurochkin M., Mayorova O., Fedosov I., Semyachkina-Glushkovskaya O., Gorin D., Tuchin V., Sukhorukov G. In vitro and in vivo visualization and trapping of fluorescent magnetic microcapsules in a blood stream// ACS Applied Materials & Interfaces. 2017. Vol.9. № 8. P.6885–6893.
3. Kim J., Oh J., Choi B. Magnetomotive laser speckle imaging// J. Biomed. Opt. 2010. Vol. 15. № 1. 011110.

# МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ И ФЛАГЕЛЛИНА ПРИ ОБРАЗОВАНИИ НАНОЧАСТИЦ СУЛЬФИДА СЕРЕБРА

*А.А.Захаров, И.Л. Пластун, А.А. Наумов*

Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

E-mail: wolfserk@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-130-133>

**Аннотация:** Методами квантовохимического моделирования исследуются молекулярные механизмы бактериального синтеза наночастиц сульфида серебра. Особенностью получения данных наночастиц методом биосинтеза с помощью бактерий *Bacillus subtilis* 168 является то, что единственным белком, участвующим в процессе синтеза и адсорбирующимся на поверхности частиц, является белок флагеллин. Было обнаружено, что метиллизин, входящий в состав флагеллина образует достаточно устойчивые молекулярные комплексы с нитратом серебра и тиосульфатом натрия.

**Ключевые слова:** сульфид серебра, флагеллин, метиллизин, молекулярное моделирование, водородные связи, наноматериалы

Интерес к получению и использованию наночастиц различного типа для самых разнообразных применений в биофизике, биотехнологии и медицине постоянно возрастает. В частности, большие перспективы в сфере биофизики могут иметь наночастицы сульфида серебра, получаемые с помощью биосинтеза на основе грамположительных и грамотрицательных бактерий [1]. Получаемые частицы обладают высокой степенью биосовместимости за счёт белковой оболочки, а их малый размер позволяет их использовать в полупроводниковых технологиях в качестве квантовых точек, а также в биомедицине как флуоресцентные метки для прижизненной визуализации различных биопроцессов.

В работе исследуются механизмы межмолекулярного взаимодействия белковых структур с солями рабочего раствора, используемого для получения наночастиц сульфида серебра, а именно – с водными растворами солей нитрата серебра  $\text{AgNO}_3$  и тиосульфата натрия  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . В качестве исследуемого белка рассматривается бактериальный белок флагеллин, поскольку, как показано в экспериментальном исследовании [2], при биосинтезе с помощью грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* 168 только этот белок сорбируется на поверхности наночастиц сульфида серебра  $\text{Ag}_2\text{S}$  и, таким образом, является одной из важнейших составляющих процесса бактериального синтеза.

Все процедуры молекулярного моделирования были проведены с использованием программного комплекса Gaussian 09 [3], который широко применяется для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии.

Были рассчитаны различные возможности комплексообразования солей с метиллизином. Как показали расчёты, для тиосульфата натрия  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (Рис. 1), так и для нитрата серебра  $\text{AgNO}_3$  (Рис. 2) существует несколько различных вариантов присоединения к метиллизину.

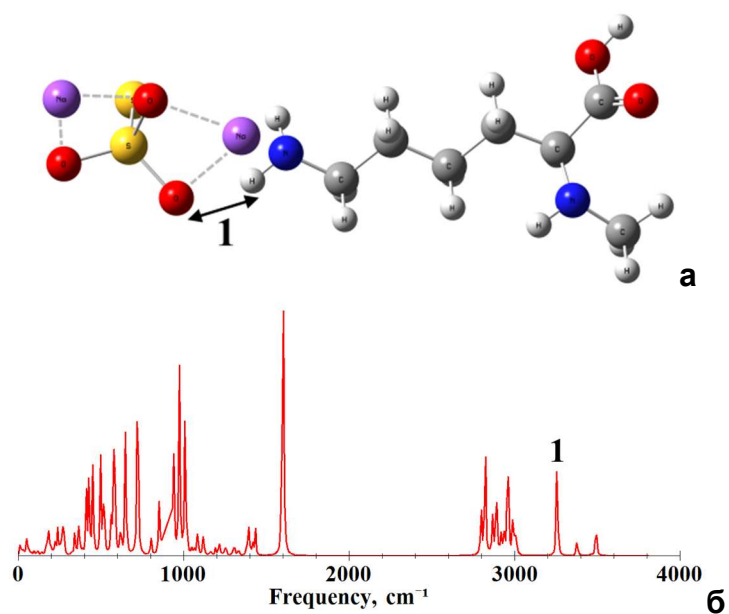
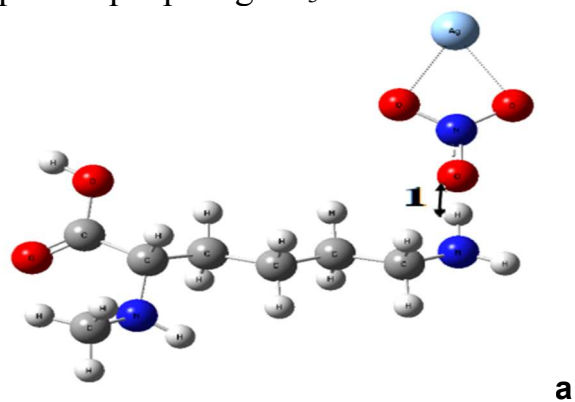


Рис. 1. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух различных вариантов (1-а, б), (2-в, г) комплексообразования тиосульфата натрия  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  с метиллизинном с обозначенными О-Н связями (1)

Видно, что не все варианты являются равноценными. Для тиосульфата натрия  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  были рассмотрены три варианта комплексообразования, в двух из которых образуются водородные связи средней силы (варианты 1 и

На рис. 2 представлены два варианта наиболее сильного взаимодействия нитрата серебра  $\text{AgNO}_3$  с метиллизинном.



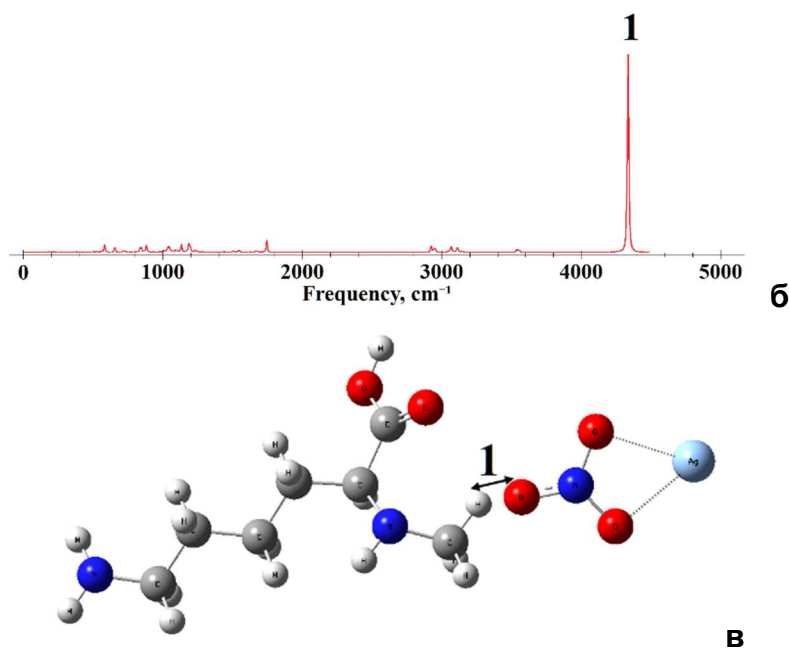


Рис. 2. Рассчитанные структуры (а, в) и ИК спектры (б, г) для двух вариантов комплексообразования (1-а. б), (2-в, г), нитрата серебра  $\text{AgNO}_3$  с метиллизином с обозначенными О-Н связями (1)

На основе результатов молекулярного моделирования различных вариантов комплексообразования метиллизина с солями нитрата серебра и тиосульфата натрия  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и последующего анализа параметров образующихся связей была установлена возможность образования нескольких водородных связей средней силы. Кроме того, необходимо отметить особое влияние процесса метилизации лизина, благодаря которой степень его взаимодействия в составе флагеллина существенно повышается, что способствует образованию более прочной органической оболочки синтезируемых наночастиц.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что метиллизин образует достаточно устойчивые молекулярные комплексы с тиосульфатом натрия и нитратом серебра, что даёт возможность говорить о его существенном вкладе в процесс образования наночастиц сульфида серебра методом биосинтеза с помощью грамположительных бактерий *Bacillus subtilis 168*.

#### Библиографический список

1. Воейкова Т.А., Шебанова А.С., Иванов Ю.Д. и др. Роль белков внешней мембраны бактерий *Shewanella oneidensis* MR-1 в образовании и стабилизации наночастицы сульфида серебра // Биотехнология. 2015. №5. С. 41-48.
2. Т.А. Воейкова, О.А. Журавлева, Н.В. Булушова, В.П. Вейко, Т.Т. Исмагулова, Т.Н. Лупанова, К.В. Шайтан, В.Г. Дебабов Белковая корона наночастиц сульфида серебра, полученных в присутствии грамотрицательных и грамположительных бактерий // Молекулярная генетика, микробиология, вирусология. 2017. т. 35. № 4. С. 151–156.

3. *M.J. Frisch, G.W. Trucks, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, M. Caricato, H.P. Hratchian, X. Li, V. Barone, J. Bloino, G. Zheng et al. Gaussian 09, Revision A.02. Wallingford CT: Gaussian Inc. 2009. P. 3-5.*

## 5. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ

### МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ЗНАЧИМЫХ КОМПОНЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ФОРМЫ ПУЛЬСОВЫХ ВОЛН

*М.О. Цой<sup>1</sup>, Д.Э. Постнов<sup>1</sup>, В.А.Клочков<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский

государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

E-mail: dethaos@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-134-138>

**Аннотация:** Анализ варибельности формы пульсовой волны является важным этапом в исследовании механизмов регуляций в сосудистом русле и в задаче реконструкции центрального импульса. Данный оригинальный метод был разработан для анализа варибельности формы пульсовой волны независимо от варибельности кардиоинтервалов. В результате применения метода к экспериментально полученным реографическим сигналам определено, что центральный импульс характеризуется меньшим количеством и большей стабильностью гармонических составляющими, чем дистальный импульс.

**Ключевые слова:** пульсовая волна, гармонический анализ, реография, центральный пульс, варибельность формы пульсовой волны.

Ключевое значение для ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых нарушений, такие как инфаркты, диабет и почечные осложнения, имеет установление статуса центральных артерий (аорты). Изменение артериального давления на центральном уровне оказывается более сильным предиктором осложнений по сравнению с периферическим, что подтверждено множеством работ [13, 15, 14, 12]. Ввиду трудностей неинвазивной регистрации центрального пульса разрабатываются методы восстановления центральной пульсовой волны по дистальному пульсу [1, 3]. Одним из заметных достижений в этой области явился метод лучевой аппланационной тонометрии, где для математической обработки сигнала используется подход на основе генерализованной передаточной функции [3]. Несмотря на то, что метод признан “золотым стандартом” неинвазивного измерения центрального артериального давления, остаются открытыми вопросы о клинической значимости передаточной функции [6].

Общепринятый подход к анализу формы пульсовой волны в пределах одного кардиоинтервала основан на оценке особенностей ее формы [11]. При этом используется набор индексов [8, 2], которые вычисляются на основании опорных точек, детектируемых непосредственно на контуре волны. Имеются работы, предлагающие подходы, основанные на анализе второй производной [16]. Заметим, что в условиях практического применения указанных методов автоматизированное обнаружение нужных

событий на пульсограмме ненадежно и, как минимум, требует адаптивных подходов предобработки. Конкретная форма пульсового сигнала зависит от большого числа внешних факторов, такие как место съема сигнала, тип технического устройства регистрации, время измерения, воздействие окружающей среды. При этом не стоит забывать, что величина основного периода является динамической величиной, что ставит задачу о корректной периодизации сигнала ПВ [4, 5].

Вышеперечисленные факты подтверждают актуальность развития методов анализа, предусматривающие переход из временной области к альтернативному представлению (частотный, частотно-временной). В нашей работе мы адаптируем метод разложения в гармонический ряд Фурье к задаче квантификации кардиоциклов пульсовых волн и проводим оценку стабильности гармоник пульсовых волн.

**Методика измерений.** Измерения проводились на группе из 16 здоровых волонтеров возраста 20-35 лет после 20 минутного отдыха. Синхронно регистрировались реографические сигналы с области проекции аорты, расположенная у II межреберье у левого края грудины), запястья левой руки (лучевая артерия), указательного пальца левой руки (микрососуды).

**Метод анализа пульсовых сигналов** включает следующие этапы:

1. Периодизация реографического сигнала по опорным точкам. Реографические сигналы разбиваются на единичные импульсы по временным координатам максимумов первых производных (точек перегиба), (Рис. 1). В результате получается набор фрагментов-импульсов, каждый из которых соответствует одному кардиоциклу.

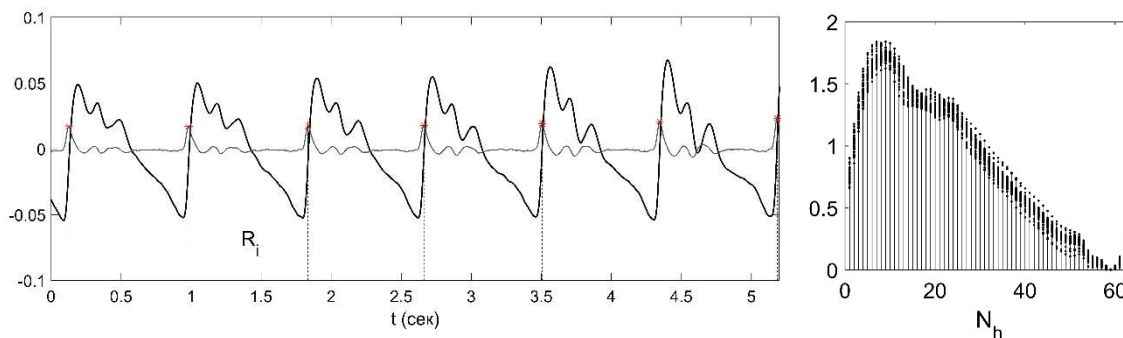


Рис. 1. Сигнал реограммы запястья после удаления изолинии, этап нарезки на кардиоинтервалы (левая панель). Передискретизированные фрагменты до  $M=64$  отсчетов.

2. Равномерная передискретизация каждого контура до  $M=64$  отсчетов (что соответствует  $N=32$  гармоникам). Результирующие наборы отсчетов представлены правой панели Рис. 1.

3. Разложение в ряд Фурье, извлечение амплитуд и фаз гармоник.

На Рис. 2. визуализирован набор радиус-векторов для  $N=20$  контуров первых 32 гармоник и их изображение в виде полигонов.

4. Анализ стабильности характеристик Фурье-гармоник.

Характеристикой, определяющей относительную вариабельность спектральных компонент, является среднее расстояние всех положений конца вектора от их центра масс:

$$mdevL_{fh} = mean[devL_f]_h, \quad (1)$$

где  $devL_f$  - расстояние вектора от конца среднего вектора соответствующей гармоники,  $f$  - номер кардиоинтервала,  $h$  - номер гармоники.

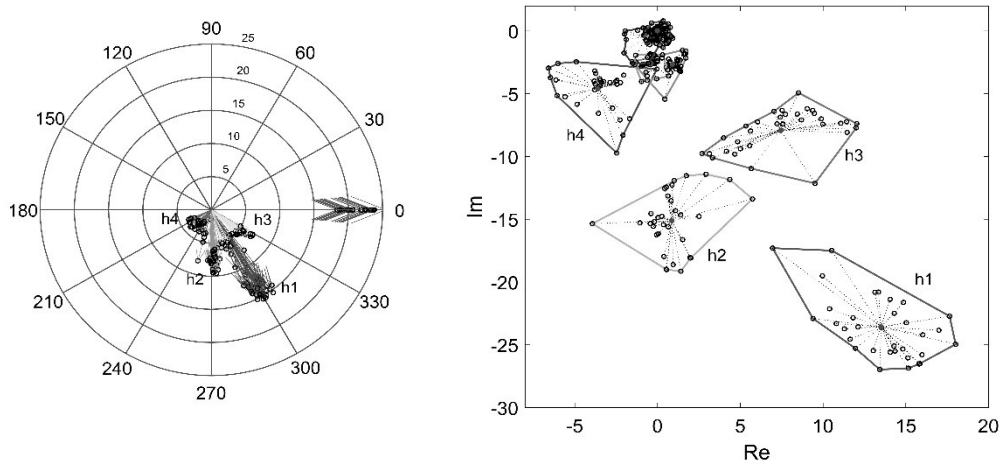


Рис. 2. Векторы гармоник фрагментов реограммы запястья, h1,..,hf - номера гармоник (левая панель). Отклонения гармоник от соответствующего среднего значения (соответствующие расстояния от центров масс показаны пунктирными линиями) (правая панель).

**Результаты.** На Рис. 3. показаны усредненные по 16 волонтерам значения отклонений  $devL_f$ .

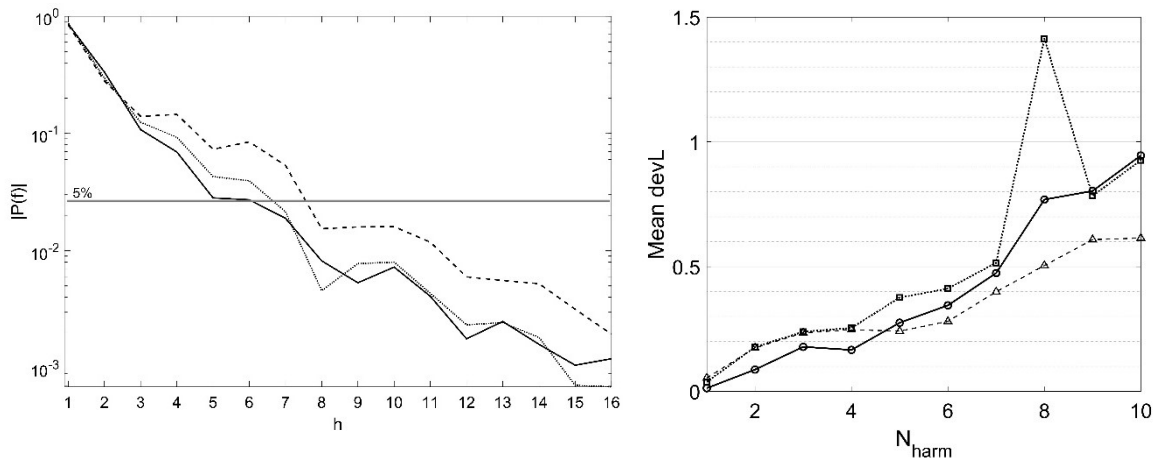


Рис. 3. Левая панель: спектральная мощность усредненной пульсовой волны по 30 кардиоинтервалам, полученных с аорты (сплошная линия), микроциркуляции пальца (мелкий пунктик), лучевой артерии (пунктирная линия). Правая панель: значения отклонения, усредненные по выборке из 16-ти испытуемых первых 10 гармоник разложения Фурье для центральных (круглые метки) ПВ, ПВ запястья (треугольные метки), ПВ пальца (квадратные метки).



Центральный пульс, характеризующийся меньшим количеством определяющих гармоник, чем дистальный, на первых 4 гармониках обладает большей стабильностью. Сравнение пульса лучевой артерии с микроциркуляторным пульсом, регистрируемого на фаланге пальца, показало разный характер variability. Здесь следует подчеркнуть, то индивидуальные особенности вкладов различных регуляторных механизмов в форму не позволяют отнести один из этих двух локаций регистрации к наиболее стабильному. Полученные количественные данные о стабильности гармоник центральной пульсовой волны подтверждают принципиальную возможность решения обратной задачи по восстановлению формы центрального пульса на основе дистальных измерений.

#### Библиографический список

1. *Agnoletti D., Zhang Y., Salvi P., Borghi, C., Topouchian J., Safar M. E., & Blacher J.* Pulse pressure amplification, pressure waveform calibration and clinical applications. // *Atherosclerosis*. 2012. V. 224. №1. P. 108-112.
2. *Allen J.* Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // *Physiological measurement*. 2007. T. 28. №. 3. C. R1.
3. *Chen C. H. et al.* Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function // *Circulation*. 1997. T. 95. №. 7. P. 1827-1836.
4. *Desova A. A., Guchuk V. V., Dorofeyuk A. A.* A new approach to pulse signal rhythmic structure analysis // *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*. 2014. T. 14. №. 2. P. 148-158.
5. *Guchuk V. V.* Composite algorithm for separation of the periods of a pulse signal in medical diagnostics tasks // *Tenth International Conference Management of Large-Scale System Development (MLSD)*. IEEE, 2017. P. 1-4.
6. *Hope S. A., Meredith I. T., Cameron J. D.* Arterial transfer functions and the reconstruction of central aortic waveforms: myths, controversies and misconceptions // *Journal of hypertension*. 2008. T. 26. №. 1. C. 4-7.
7. *Imanaga I. et al.* Correlation between wave components of the second derivative of plethysmogram and arterial distensibility // *Japanese heart journal*. 1998. T. 39. №. 6. P. 775-784.
8. *Korpas D., Halek J., Doležal L.* Parameters describing the pulse wave // *Physiological research*. 2009. T. 58. №. 4.
9. *Mamontov O. V. et al.* Intraoperative Imaging of Cortical Blood Flow by Camera-Based Photoplethysmography at Green Light // *Applied Sciences*. 2020. T. 10. №. 18. P. 6192.
10. *Marcinkevics Z. et al.* The shape and dimensions of photoplethysmographic pulse waves: a measurement repeatability study // *Acta Universitatis Latviensis Biology*. 2009. T. 753. P. 99-106.
11. *Millasseau S. C. et al.* Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger // *Journal of hypertension*. 2006. T. 24. №. 8. P. 1449-1456.
12. *Miyashita H.* Clinical assessment of central blood pressure // *Current hypertension reviews*. 2012. T. 8. №. 2. P. 80-90.
13. *Nishijima T. et al.* Pulsatility of ascending aortic blood pressure waveform is associated with an increased risk of coronary heart disease // *American journal of hypertension*. 2001. T. 14. №. 5. P. 469-473.

14. Roman M. J. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study // Hypertension. 2007. Т. 50. №. 1. P. 197-203.
15. Safar M. E. et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease // Hypertension. 2002. Т. 39. №. 3. P. 735-738.
16. Takazawa K. et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform // Hypertension. 1998. Т. 32. №. 2. P. 365-370.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНИЦИАЦИИ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ МАЛЫМИ АНСАМБЛЯМИ НЕЙРООСЦИЛЯТОРОВ

*А.А. Капустников<sup>1,2</sup>, И.В. Сысоев<sup>1,2</sup>, М.В. Сысоева<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Саратовский филиал института

радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

<sup>3</sup>Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

E-mail: anton.kapustnikov.02@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-138-142>

**Аннотация:** Патология архитектуры связей в таламо-кортикальной системе считается основной причиной абсансной эпилепсии, проявляющейся на электроэнцефалограмме в виде пик-волновых разрядов. В данной работе предлагается простая математическая модель из 14 идентичных модельных нейронов типа ФитцХью-Нагумо, организованных в соответствии с современными представлениями о таламо-кортикальной сети мозга.

**Ключевые слова:** абсансная эпилепсия, пик-волновые разряды, таламо-кортикальная система, нейронные ансамбли, динамические системы, переходной процесс, математическое моделирование.

Поскольку для моделирования пик-волновых разрядов важно учесть как минимум два ядра таламуса: ретикулярное и вентропостериальное медиальное, а также соматосенсорную кору, состоящую в свою очередь из клеток двух типов: пирамид и интернейронов, мы взяли за основу схему из работы [1]. При этом число нейронов было редуцировано в каждой из популяций до минимума, так что у нас число интернейронов  $N_{IN}=1$ , число пирамид  $N_{PY}=4$ , число ретикулярных клеток  $N_{RE}=4$  и число таламо-кортикальных клеток  $N_{TC}=4$ . Кроме того, следуя в систему был введен внешний вход, моделирующий тройничный нерв (один нейрон, обозначенный далее как  $NT$ ,  $N_{NT}=1$ ).

Связи получены с помощью генератора псевдонаучных чисел с наложением ограничений, которые следуют из известных законов анатомии таламо-кортикальной системы. Получившаяся сеть изображена на рисунке 1.

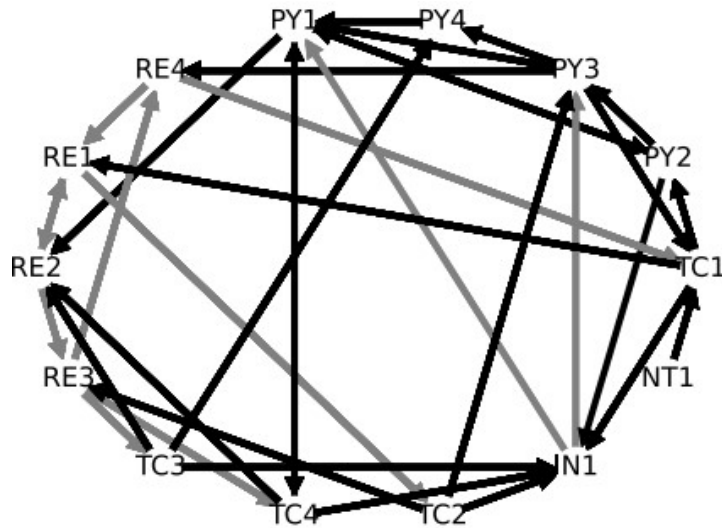


Рис. 1. Граф связи 14 нейронов. Чёрным цветом обозначены положительные связи (для  $k_{i,j} > 0$ ), серым — отрицательные ( $k_{i,j} < 0$ )

Для отдельного нейрона была использована одна из простейших моделей нейрона — модель ФитцХью-Нагумо в записи (1) поскольку такая запись содержит всего один бифуркационный параметр, регулирующий одновременно амплитуду и частоту колебаний, а также удобна для дальнейшей реализации в виде электрической схемы.

где параметр  $a_i$  определяет характеристики проводимости ионных каналов;  $\varepsilon > 0$  — относительная скорость изменения медленных ионных токов;  $k_{i,j}$  — коэффициент связи между  $i$ -тым и  $j$ -тым нейронами. Все нейроны были идентичны, кроме нейрона  $NT$ .

**Колебания в модели автономной таламо-кортикальной сети.** Бифуркация Андронова-Хопфа, существует в отдельных нейронах при  $a=1$ , сохраняется при малых  $k_{br}$  в автономной системе. Однако начиная примерно с  $k_{br} \approx 0.02$ , рождение колебаний происходит жестко через бифуркацию рождения цикла из сгущения фазовых траекторий. При этом бифуркация Андронова-Хопфа никуда не девается, она просто происходит позднее — при меньшем значении  $a_{br}$ . Впоследствии, с увеличением  $k_{br}$  возникают все новые бифуркации рождения цикла из сгущения, например, при  $k_{br} \approx 0.11$ ,  $k_{br} \approx 0.20$  и  $k_{br} \approx 0.23$ , как это видно на рисунке 2, где присутствуют разрывы на линии рождения цикла при соответствующих  $k_{br}$ .

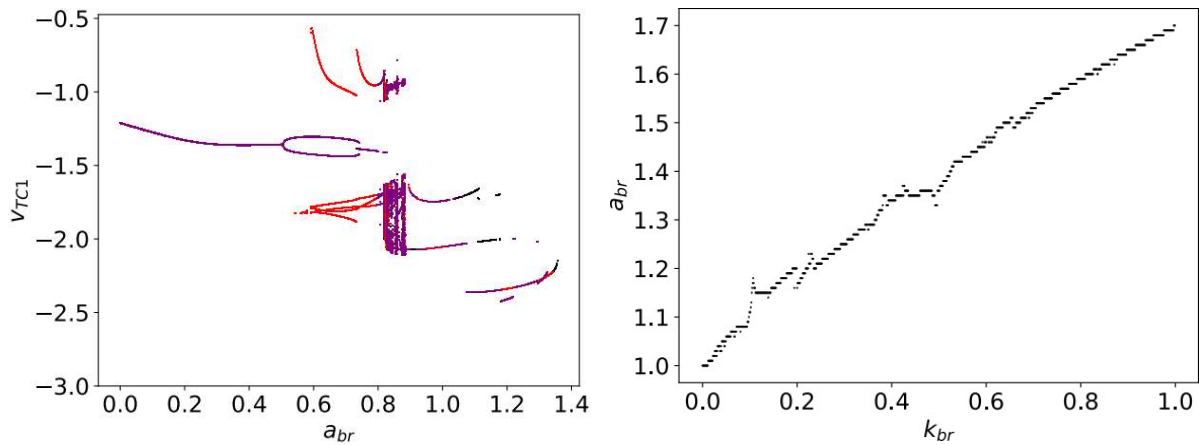


Рис. 2. Бифуркационная диаграмма по параметру  $a_{br}$  для нейрона TCI при  $k_{br}=0.4$ , построенная путем наложения диаграмм, рассчитанных при трех различных условиях (чёрным, красным и сиреневым цветами соответственно) — (а) и бифуркационная линия рождения предельного цикла в модели (1) при различных уровнях связей внутри таламо-кортикальной сети на плоскости  $(k_{br}, a_{br})$  - (б)

Таким образом, в системе последовательно с увеличением силы внутренних связей формируются все новые механизмы реализации колебательной динамики с жёстким возбуждением при сохранении предыдущих. Эти механизмы позволяют реализовать колебания при все больших  $a_{br}$ , то есть все дальше от порога возбуждения индивидуального нейрона. Одновременно вдали (ниже) от приведенной на рисунке 2,б линии формируется мультистабильность, когда присутствуют сразу несколько колебательных режимов, поскольку предыдущие бифуркации не исчезают, а с ростом  $k_{br}$  смещаются в сторону больших  $a_{br}$ , что хорошо видно по бифуркационной диаграмме (см. рисунок 2,а), где различными цветами (чёрным, красным и сиреневым) обозначены точки, полученные при различных начальных условиях. Чуть ниже самой линии (кроме очень малых  $k_{br} \leq 0.02$ ) имеет место бистабильность: сосуществование устойчивой точки и цикла.

**Вызванные колебания.** В работе [2] показано, что одним из возможных сценариев перехода к эпилептиформной активности может быть стимуляция тройничного нерва. Далее мы предполагаем, что в таламус из тройничного нерва приходит относительно короткая последовательность импульсов, запускающая колебания в сети. Эти колебания сначала носят характер вынужденных, а затем, по окончании воздействия, продолжают ещё некоторое время. Возможность продолжения колебаний по окончании воздействия обусловлена таким заданием параметра  $a_{br}$ , чтобы система находилась в неколебательном возбуждимом состоянии вблизи бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий. В такой ситуации после прекращения внешнего воздействия система попадает в сгущение фазовых траекторий и продолжает колебаться ещё некоторое время, как это показано на рисунке 3. Фактически, такие колебания представляют собою длительный переходный процесс. Они являются в значительной степени

регулярными, но в то же время не точно периодичными, что характерно для экспериментально наблюдаемых пик-волновых разрядов.

Количество колебаний  $\nu$  после окончания воздействия зависит от нескольких факторов. Во-первых, воздействие должно быть достаточно длительным (см. рисунок 3,а), поскольку иначе оно не успевает раскачать сеть целиком. Во-вторых, число  $\nu$  зависит от близости к бифуркационной кривой: небольшое изменение параметров существенно меняет число остаточных колебаний. В-третьих, число остаточных колебаний зависит не просто от длительности воздействия, но, начиная с некоторой минимальной длительности, — в первую очередь от фазы его окончания (времени окончания  $t_{fin}$ ). Зависимость  $\nu(t_{fin})$  на рисунке 4 имеет ярко выраженную периодическую структуру, хотя с увеличением времени воздействия более длинные переходные процессы встречаются чаще.

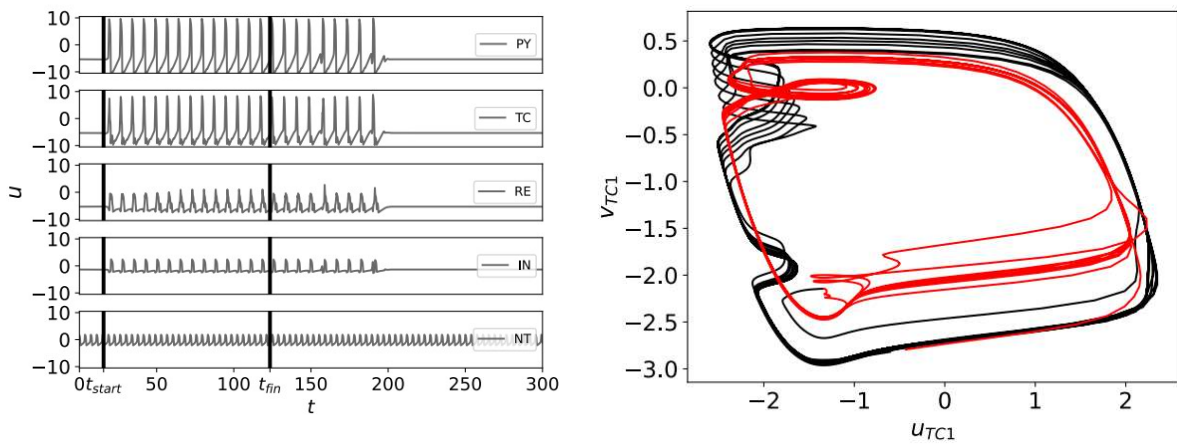


Рис. 3. Часть (а) – временные ряды, просуммированные по типам нейронов, колебаний  $u$  модели таламо-кортикальной сети до подключения, во время и после отключения воздействия со стороны тройничного нерва(нейрон  $NT$ ). Черными линиями обозначены начало и конец воздействия. Часть (б) – проекция фазовой траектории на плоскость переменных нейрона  $TC1$  на том же интервале времени, что и на фрагменте (а), где красным обозначена неавтономная динамика, а черным — автономная, включая 9 остаточных колебаний непосредственно по завершении воздействия

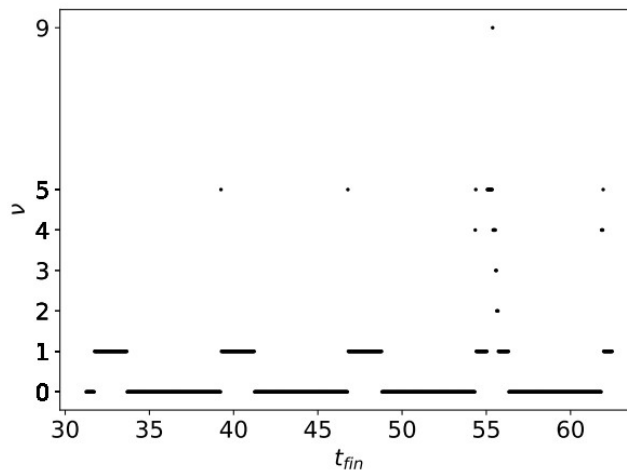


Рис. 4. Зависимость числа остаточных колебаний  $\nu$  в системе (1) от длительности (конечного момента  $t_{fin}$ ) внешнего воздействия

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант номер 19-72-10030).*

#### **Библиографический список**

1. *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F.* Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network. *Neuroscience*. 2004. V. 126. No. 2. P. 467–484.

2. *Abbasova K., Chepurinov S., Chepurnova N., van Luijtelaar G.* The role of perioral afferentation in the occurrence of spike-wave discharges in the WAG/Rij model of absence epilepsy. *Brain Research*. 2010. V. 1366. P. 257–262.

## **РЕГИСТРАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ НАЧАЛА ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ С ПОМОЩЬЮ ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАММ**

*Д. А. Лачинова<sup>1</sup>, Р. Ossenblock<sup>2</sup>, G. van Luijtelaar<sup>3</sup>, И. В. Сысоев<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven, Netherlands

<sup>3</sup>Centre for Cognition, Universiteit Nijmegen, Nijmegen, Netherlands

<sup>4</sup>Саратовский филиал института

радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

E-mail: lachinovada@sgu.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-142-144>

**Аннотация:** Изучение абсансной эпилепсии традиционно проводится на животных-моделях, таких как крысы линий WAG/Rij и Wistar, поскольку они позволяют производить хирургические вмешательства и записывать сигналы глубоких структур мозга. Однако в последнее время имеется всё больше свидетельств в пользу того, что протекание разрядов у каждого животного/пациента происходит существенно различно. При работе с пациентами-людьми лучшими данными являются записи магнитоэнцефалограмм (МЭГ), так как череп практически не искажает магнитное поле в отличие от электрического. В данной работе на основании анализа МЭГ пациента анализируются пространственно-временные и частотные вариации преиктальной и начальной иктальной активности.

**Ключевые слова:** магнитоэнцефалограмма, эпилепсия, спектрограмма, пик-волновые разряды, лобная кора.

В настоящее время эпилепсия является серьезным и достаточно широко распространенным заболеванием в мире — по классификации международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) ею страдают 1%-2% людей в мире [1]. В общем случае оно характеризуется возникновением в мозге высокоамплитудных электрических разрядов, которые являются результатом одновременного возбуждения большого числа нейронов. В механизме возникновения эпилептических припадков принимают участие три основных фактора: повышенная судорожная готовность; сформированный эпилептический очаг и внешний провоцирующий

раздражитель. Вклад этих факторов в развитие болезни у разных пациентов отличается [2].

Магнитоэнцефалография (МЭГ) — метод регистрации электромагнитных полей (ЭМП), возникающих в результате протекания в головном мозге электрических токов. Череп и мозговые оболочки практически не оказывают влияния на величину магнитного поля. МЭГ регистрирует активность не только наиболее поверхностно расположенных корковых структур (как в случае электроэнцефалограммы (ЭЭГ)), но и глубоких отделов головного мозга с достаточно высоким отношением сигнал/шум. По этой причине магнитоэнцефалография особенно эффективна для точного определения внутримозговой локализации эпилептических очагов и генераторов различных компонентов вызванных потенциалов и ритмов ЭЭГ и уже более 30 лет используется для диагностики эпилепсии [3].

В нашем распоряжении имелись 9 XX-канальных магнитоэнцефалограмм пациента длиной 5 минут каждая. На них нам удалось выделить 9 эпилептических приступов длительностью более 3 секунд в соответствии с международно принятыми рекомендациями [4]. Из всех каналов были выделены и проанализированы 4 канала лобной коры, в которых пик-волновая активность выражена наибольшим образом: MLF11 (M – МЭГ, L – левая сторона, F – лобная кора, 11 – номер канала), MLF51, MRF11 (R – правая сторона), MRF51.

Целью данного исследования является распознавание индивидуальных особенностей начала пик-волнового разряда — их распределение по частотам и в пространстве (по каналам) на интервале [-2; 2] секунд от начала приступа.

Для достижения поставленной цели строились спектрограммы отдельных приступов для каждого канала. Полученный результат представлен на рис.1.

На основании анализа построенных спектрограмм можно заметить, что все пик-волновые разряды начинаются с резкого увеличения амплитуды и разности частот. Больше определить индивидуальные особенности начала пик-волнового разряда в пределах левой и правой фронтальной коры не удалось, так как различия внутри пациента отсутствуют. Возможно, что спектральным анализом их выявить нельзя, и в дальнейшем необходимо изучать связанность между каналами.

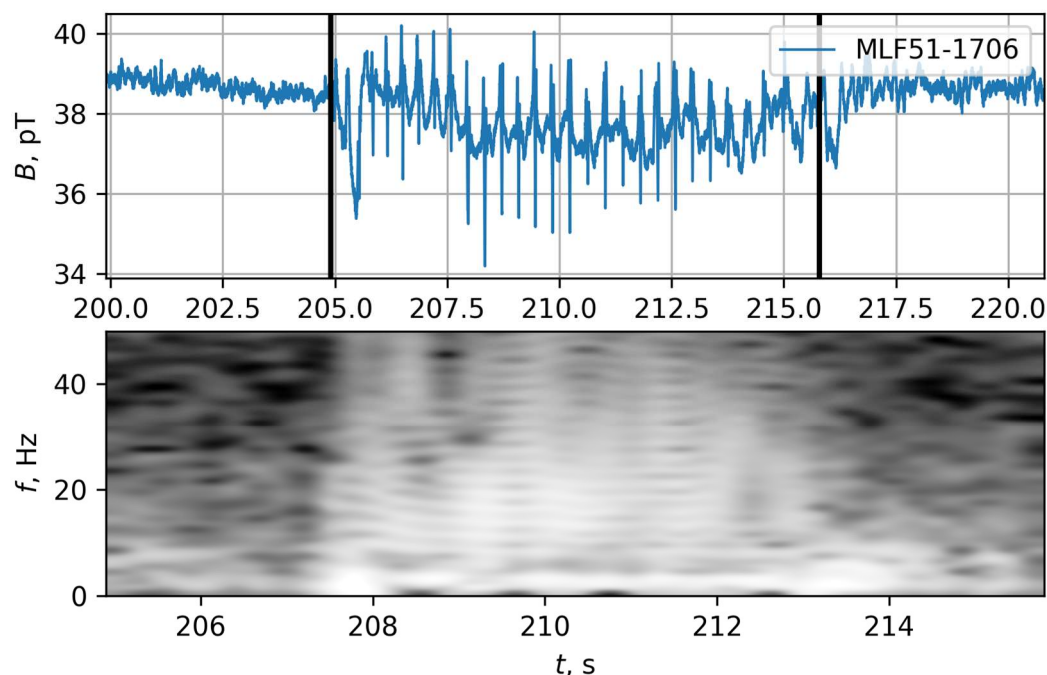


Рис. 1. Временной ряд (сверху) и спектрограмма (снизу) пик-волнового разряда для записи №2 (канал MLF51 — левая фронтальная кора). Вертикальными линиями на серии обозначены начало и конец приступа. По горизонтальной оси указано время в секундах, по вертикальной — индукция магнитного поля в пТ и частота в Гц.

### Библиографический список

1. *Scheffer, I.E., French, J., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H. and Zuberi, S.M.*, Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. // *Epilepsia Open*. 2016. V. 1. P. 37-44.
2. *Латышева В.Я.* Неврология и нейрохирургия: учеб. пособие / В.Я. Латышева, Б.В. Дривотинов, М.В. Олизарович - Минск : Выш. шк., 2013. - 511 с. - ISBN 978-985-06-2229-7 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9789850622297.html> (дата обращения: 01.10.2020). - Режим доступа : по подписке.
3. *DF Rose, PD Smith, S Sato.* Magnetoencephalography and epilepsy research. // *Science*. 1987. V. 238. I. 4825. P. 329-335.
4. *G. van Luijtelaar, A. Lüttjohann, V. V. Makarov, V. A. Maksimenko, A. A. Koronovskii, A. E. Hramov.* Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models // *Journal of Neuroscience Methods*. V. 260. 2016. P. 144-158.



# ВЛИЯНИЕ ПОЛОСЫ ПРОПУСКАНИЯ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОГО ДАТЧИКА НА ВОЗМОЖНОСТЬ АНАЛИЗА НИЗКОЧАСТОТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

*А.В.Курбако<sup>1,2</sup>, Д.Д.Кульминский<sup>1,2</sup>, В.С.Хорев<sup>1,2</sup>, О.М.Посненкова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Саратовский филиал института  
радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

E-mail: kurbako.sasha@mai.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-145-147>

**Аннотация:** В ходе работы был сконструирован широкополосный датчик фотоплетизмограммы (ФПГ) и сравнены его характеристики со сертифицированным регистратором ФПГ. Для сравнения технических характеристик был проведен эксперимент по снятию и анализу амплитудно-частотных и спектральных характеристик датчиков. Оценка диагностических способностей датчика производилась по синхронно записанным сигналам ФПГ. Показано влияние полосы пропускания на возможность анализа низкочастотных процессов автономной регуляции.

**Ключевые слова:** фотоплетизмограмма, сердечно-сосудистая система, синхронизация.

Исследования сердечно-сосудистой системы (ССС) вносят большой вклад в понимание функционирования человеческого организма и привлекают все больше внимания в последнее время. Заболевания ССС в развитых странах занимают первое место среди причин смертности и инвалидизации населения в трудоспособном возрасте. Своевременная диагностика и профилактика заболеваний сердца и сосудов позволяют не допустить патологические отклонения в организме и остановить развитие заболеваний на раннем этапе. Анализ сигналов фотоплетизмограммы (ФПГ) является одним из способов изучения ССС.

Низкочастотные составляющие сигнала ФПГ демонстрируют работу системы вегетативной регуляции [1-4]. Диапазон частот от 0.05 Гц до 0.15 Гц в спектре сигнала ФПГ называют low-frequency (LF), а диапазон от 0.15 Гц до 0.4 Гц – high-frequency (HF). Составляющие сигнала в LF диапазоне отражают работу симпатического отдела вегетативной регуляции ССС, а составляющие сигнала в HF диапазоне отвечают за парасимпатический отдел. Таким образом, для анализа автономной регуляции необходимо, чтобы датчик ФПГ имел полосу пропускания, соответствующую диапазону от 0.05 до 0.4 Гц. Однако большинство представленных на рынке проборов для регистрации ФПГ не предназначены для записи сигналов в данном частотном диапазоне.

В ходе работы нами был сконструирован широкополосный датчик ФПГ с характеристиками, пригодными для анализа низкочастотных процессов автономной регуляции ССС. Датчик работает на принципе регистрации отраженного света и состоит из оптического сенсора (светодиод 940нм и фототранзистор), 24-битного аналого-цифрового



*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований, грант номер 20-02-00702 и гранта Президента РФ № МД-2202.2019.*

### **Библиографический список**

1. *Kiselev A.R., Karavaev A.S.* The intensity of oscillations of the photoplethysmographic waveform variability at frequencies 0.04–0.4 Hz is effective marker of hypertension and coronary artery disease in males // *Blood Pressure*. 2020. V.29. Iss. 1. P. 55-62
2. *Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Skazkina V.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ispiryayev A.Y., Mironov S.A., Bockeria O.L.* Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. P. 2118
3. *Khorev V.S., Ishbulatov Yu.M., Lapsheva E.E., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Butenko A.A., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S.* Diagnostics of the directed connection of the circulatory regulation circuits according to the time series of the mathematical model of the human cardiovascular system // *Information and control systems*. 2018. No1. P. 42-46
4. *Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ishbulatov Y.M., Posnenkova O.M., Bezruchko B.P.* Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability // *Russian Open Medical Journal*. 2016. V. 5. Iss. 1. P. e0101.
5. VTI Technologies SPI Interface Specification
6. Cortex™-M3 Technical Reference Manual Copyright © 2005, 2006 ARM Limited. All rights reserved. ARM DDI 0337E
7. Registration certificate for a medical device FSR 2008/02717 electroencephalograph-analyzer EEGA-21 / 26- "Encephalan-131-03" TU 9441-014-24176382-2008

## **АВТОМАТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРЕЗАПУСКОВ В РАЗРЯДЕ ПРИ АБСАНСНОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ**

*А. Ю. Долинина<sup>1</sup>, М. В. Сысоева<sup>2</sup>, И. В. Сысоев<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.

<sup>3</sup>Саратовский филиал института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

Е

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-147-150>

**Аннотация:** В данной работе была исследована частотно-временная динамика и проведен количественный анализ разрядов большой длительности (12 с и более) у крыс линии WAG/Rij — генетических моделей абсансной эпилепсии. Для этого был разработан и реализован алгоритм автоматического определения начала пик-волновых разрядов на основе частотно-временной структуры. Результатом данного анализа стало подтверждение наличия перезапусков в разрядах, что существенно для понимания механизмов поддержания пик-волновых разрядов.

**Ключевые слова:** абсансная эпилепсия, ЭЭГ, спайк-волновые разряды, частотно-временная структура, перезапуски.

В настоящее время эпилепсия является одним из самых распространенных расстройств нервной системы, оказывающим значительное влияние на качество жизни человека. К одной из форм эпилептической активности относится абсансная эпилепсия. Абсансная эпилепсия - это особая форма кратковременных не конвульсивных приступов, происходящих с частой повторяемостью, от десятков до сотен в сутки, с приостановкой текущей деятельности и наличием характерных билатерально-синхронных разрядов типа «спайк-волна» в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) с частотой около 3Гц без нарушения фоновой ритмики. Подобные спайк-волновые разряды с частотой 6-8 Гц появляются у крыс с генетической предрасположенностью к абсансной эпилепсии, таких как крысы линии WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo из Rijswijk) [1,2].

У данного типа эпилепсии существует представление частотно-временной динамики эпилептической активности, которое проявляется как повторные резкие повышения и снижения частоты на спектре разряда [3]. Существует теория о том, что длительные разряды при абсансном эпилептическом статусе являются «цепочкой» коротких разрядов, то есть происходят перезапуски разрядов.

Задачей данного исследования является автоматическое определение перезапусков в разряде у крыс при абсансном эпилептическом статусе большой длительности.

Для её решения был разработан следующий алгоритм:

1. Указываем файл с записью ЭЭГ крысы, записанного при абсансном эпилептическом статусе с четырех отведений коры головного мозга: с области лобной коры (FC), теменной коры (PC) и затылочной коры (OC), а также гиппокампа (Hr). А также начало и конец разряда в секундах, частоту дискретизации равную 512.62 Гц, длину окна равную 385 и интервал сглаживания равный 0.1 секунде. Длительность разряда должна быть более 12 секунд.

2. Затем производим распаковку данных с помощью указанных параметров. На выходе получаем два массива данных, соответствующие времени и амплитуде эпилептического статуса. Формируем массивы, соответствующие данным с указанного отведения коры головного мозга крысы.

3. С помощью полученных массивов данных переходим к представлению разряда в виде зависимости частоты от времени. Для этого возможно использование функции спектрального разложения, на выходе которого мы получим массивы частот и моментов времени, соответствующие этим частотам. Указываем интересующий диапазон частот с помощью максимальной и минимальной частоты для дальнейшего анализа определенного окна. Вырезаем нужный фрагмент данных из полученного массива и таким образом формируем новый массив частот в

заданном диапазоне, а также массив моментов времени, соответствующих этим частотам.

4. Приступаем к фильтрации массива частот, которая необходима для удобства интерпретации. Для этого формируются пары длительность-частота и если длительность какой-либо частоты оказывается меньше 0.1 секунды, то данная частота сглаживается с предыдущей. Таким образом, в результате фильтрации избавляемся от кратковременных скачков частоты и получаем массив новых частот, массив моментов времени.

5. Данные, полученные на предыдущем этапе, позволяют приступить к определению перезапусков в электрическом разряде. Для этого ставится следующее условие: если частота меньше предыдущей и это выполняется минимум 3 раза (то есть образуется условная лесенка из частот), то время начала длительности максимальной частоты записывается в массив. В итоге получаем массив моментов времени, соответствующие моментам перезапусков разряда, если таковые были найдены.

Результат применения предложенного алгоритма для одного из особо длинных разрядов представлен на рисунке ниже.

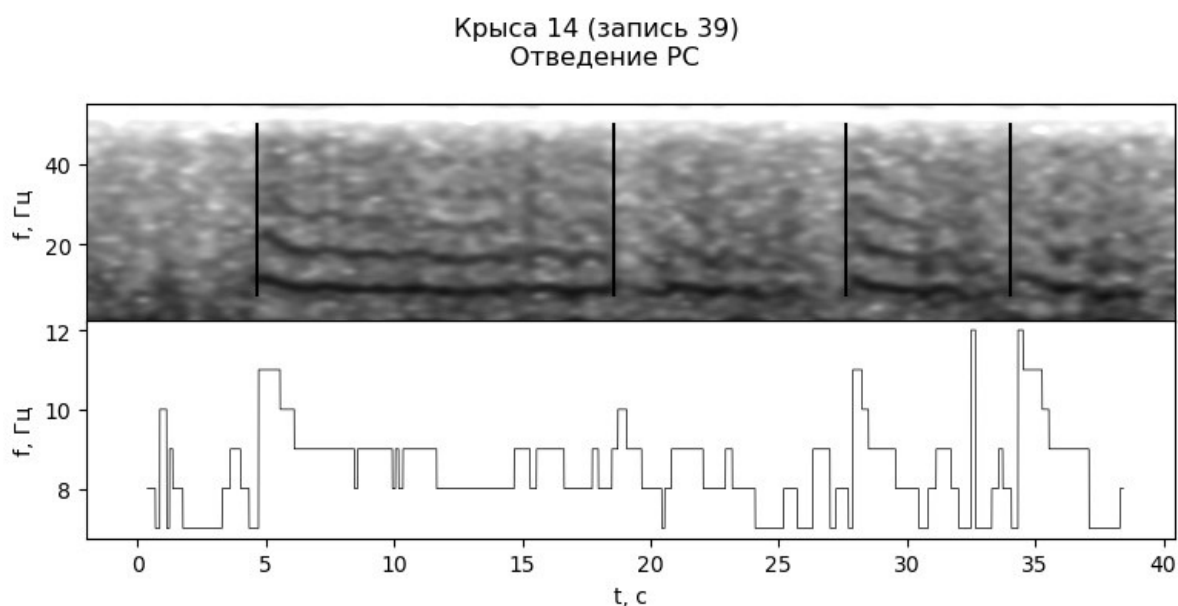


Рис. 1. Структура разряда длительностью около 40 секунд.

Сверху — спектрограмма пик-волнового разряда, снизу — его скелетон. Вертикальными линиями на спектрограмме обозначены моменты времени перезапусков разряда. По горизонтальной оси указано время в секундах, по вертикальной — частота в Гц.

Проведённый предложенным методом анализ подтвердил, что многие длинные разряды представляют собою, по сути, тесно «сцепленные» группы последовательных разрядов. Таким образом, можно считать доказанным, что длинные абсансные разряды в большом числе случаев поддерживаются не за счёт каких-то специальных механизмов поддержания, как это показано в [4], а за счёт перезапуска.

*Работа выполнена при поддержке стипендии Президента СП-3605.2018.4.*

### **Библиографический список**

1. *Вольнова А.Б., Ленков Д.Н.* Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12. № 1. С. 7-8.
2. *Ситникова Е.Ю., Короновский А.А., Храмов А.Е.* Анализ электрической активности головного мозга при абсанс-эпилепсии: прикладные аспекты нелинейной динамики // Известия Вузов. ПНД. 2011. №6. С.174.
3. *Обухов Ю.В., Кузнецова Г.Д., Габова А.В., Шацкова А.Б., Гнездицкий В.В.* Оценка частотно-временной организации эпилептических разрядов коры головного мозга при разных формах эпилепсии // Журнал радиоэлектроники. 2014. №11. С.6-8.
4. *M.V. Sysoeva, A. Luttjohann, G. van Luijtelaaar and I.V. Sysoev.* Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges // Neuroscience. V. 314. 2016 P. 75-89.

## **МЕТОД ПРИГОТОВЛЕНИЯ ТЕСТОВЫХ СИГНАЛОВ ДЛЯ СОПОСТАВЛЕНИЯ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИСТЕМ ПО ИХ ВРЕМЕННЫМ РЕАЛИЗАЦИЯМ**

*А.Н. Храмов<sup>1</sup>, Е.И. Боровкова<sup>1,2,3</sup>, Б.П. Безручко<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н. Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Саратовский филиал института  
радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН

<sup>3</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

E-mail: anhrankov@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-150-152>

**Аннотация:** Проведено сопоставление методов исследования фазовой синхронизации нестационарных систем. Сопоставление методов проведено при анализе искусственных тестовых данных, моделирующих нестационарные сигналы биологической природы. Определён диапазон значений параметров методов, обеспечивающий наилучшую чувствительность и специфичность методов.

**Ключевые слова:** фазовая синхронизация, нестационарные сигналы, моделирование биологических сигналов.

Исследование фазовой синхронизации сложных систем биологической природы затрудняется сильной нестационарностью, наличием динамических и измерительных шумов, смешиванием сигналов в измерительных каналах. Всё это может привести как к маскировке интервалов синхронного поведения, так и к ложному детектированию участков синхронизации [1, 2].

Целью работы является выбор метода исследования фазовой синхронизации, наиболее пригодного для анализа систем, для которых характерна сильная нестационарность.

В работе сопоставлялись три метода для диагностики синхронизации. Первый метод основан на вычислении значения коэффициента фазовой

когерентности в скользящем окне, при этом интервал диагностируется, как область фазовой синхронизации, если коэффициент превышает некоторое значение, являющееся свободным параметром метода [3]. Второй метод основан на вычислении коэффициента диффузии фаз [4]. Третий метод позволяет обнаружить участки фазовой синхронизации с помощью кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз. При использовании данного метода оценивается значение углового коэффициента наклона аппроксимирующей прямой [5].

Существенной проблемой, характерной для анализа биологических систем, является отсутствие объективной информации о границах интервалов синхронизации и выделение достаточно длительных записей, которые необходимы для получения надежных статистических выводов. Эта проблема была решена путём формирования искусственных тестовых рядов, для которых известны границы интервалов синхронизации, а их свойства схожи со свойствами сигналов биологических систем.

Формирование искусственных тестовых рядов осуществлялось моделированием мгновенных фаз уравнениями фазовых осцилляторов, расстройка частот которых модулировалась во времени для воспроизведения статистических свойств разностей мгновенных фаз биологических сигналов. Тестовые данные воспроизводили статистику распределений длительности интервалов синхронизации, флуктуации мгновенных частот колебаний и свойства фазовых шумов систем автономной регуляции ритма сердца и среднего артериального давления.

В ходе ROC-анализа проведено сопоставление методов поиска участков фазовой синхронизации.

С помощью анализа искусственных тестовых рядов показано, что метод, основанный на кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз, демонстрирует лучшее соотношение чувствительности и специфичности, чем методы, основанные на расчёте коэффициента фазовой когерентности и коэффициента диффузии фазы.

Выявлен диапазон значений параметров лучшего метода, обеспечивающий чувствительность на уровне 0.7 и специфичность на уровне 0.3, необходимую для анализа сигналов биомедицинской природы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант номер 20-02-00702).*

#### **Библиографический список**

1. Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю. Синхронизация: Фундаментальное нелинейное явление. М.: Техносфера, 2003. 496 с.
2. Безручко Б.П., Смирнов Д.А. Математическое моделирование и хаотические временные ряды. Саратов: ГосУНЦ, 2005. 320 с.
3. Quiroga R.Q., Kraskov A., Kreuz T. and Grassberger P. Performance of Different Synchronization Measures in Real Data: A Case Study on Electroencephalographic Signals // Phys. Rev. E. 2002. V.65. P.041903.
4. Lai Y.C., Frei M.G., Osorio I. Detecting and characterizing phase synchronization in nonstationary dynamical systems // Phys. Rev. E. 2006. V.73. P.026214.

5. 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.

## ГРАФИЧЕСКИЙ ИНТЕРФЕЙС ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ СДВИГОВЫХ ВОЛН В МЯГКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

*Е.М. Калинин, А.А. Лусин, И.Ю. Демин*

Национальный исследовательский

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

E-mail: kat.calinkina@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-152-154>

**Аннотация:** Представлена реализация графического интерфейса для решения задачи о численном моделировании сдвиговых волн в мягких биологических тканях. Приведены примеры визуализации распространения фронта сдвиговой волны при различных параметрах среды распространения, задаваемых посредством графического интерфейса

**Ключевые слова:** графический интерфейс, численное моделирование, сдвиговые волны, мягкие биологические ткани.

Дескрипторная графика позволяет осуществлять визуальное программирование объектов интерфейса – управляющих кнопок, текстовых панелей и т.д. Команды дескрипторной графики могут использоваться в высокоуровневой графике, например, для удаления осей, изменения цвета и т.п. в уже построенных графических объектах. Эти обширные возможности делают графику MatLab одной из лучших среди графических подсистем систем компьютерной математики [1].

В данной работе представлена реализация графического интерфейса для решения задачи о численном моделировании сдвиговых волн в мягких биологических тканях [2]. Программа реализована с использованием среды программирования MatLab и модуля «k-Wave». Численная модель набора скриптов k-wave подразумевает работу с пространством как инициализацию матрицы заданного размера, каждому элементу которой присваиваются необходимые физические параметры, необходимые для расчета поля в точке. В пространстве k-wave данная матрица имеет название kgrid.

Реализация численного решения задачи распространения сдвиговых волн в однородной упругой среде требует разбиение решения 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 сдвиговых волн в среде.

Для работы симуляции создано пространство, в котором будет рассчитываться распространение волн. В модуле k-Wave рабочее пространство – это набор точек, образующих матрицу, называемую k-grid, или k-пространство. Для каждой из этих точек заданы значения скорости



звука, плотность среды, и другие параметры, если требуется. Граничные условия задаются с помощью специальной функции. В наиболее простом случае источником излучения является точка (точечный источник). Однако программный комплекс позволяет работать и когда задано несколько источников, или группировать несколько точек в один излучатель. В случае с линейным датчиком - излучателем является фазированная антенная решетка, состоящая из 128 элементов (точечных источников). На рис.1 представлен пример работы интерфейса программы: представлена картина распространения ультразвуковой волны в координатной плоскости, и визуализация расчетного давления фокусировки ультразвуковых излучателей.

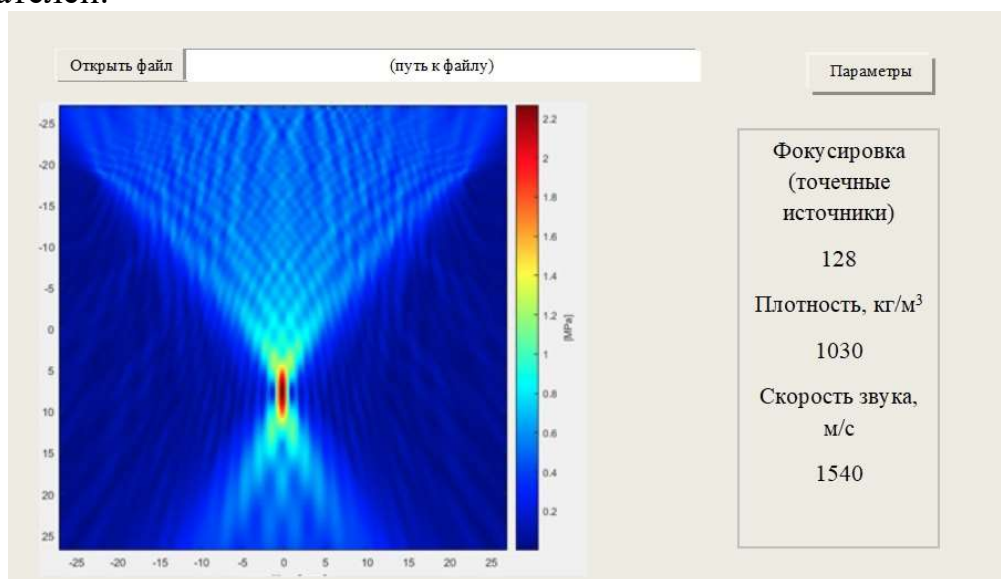


Рис.1. Пример работы интерфейса программы (картина распространения ультразвуковой волны и визуализация расчетного давления фокусировки ультразвуковых излучателей)

Параметры работы программы для данного примера полностью соответствуют основным характеристикам линейного датчика L7-4, используемого в медицинской диагностике на традиционных УЗИ сканерах [3].

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 (рис.2). Среда в данной модели принята однородной, с такими характерными параметрами, как плотность  $\rho = 1030 \text{ кг/м}^3$  и скорость звука  $C = 1540 \text{ м/с}$ . В результате работы графического интерфейса программы численного моделирования эволюции сдвиговых волн в мягких биологических тканях и её визуализации, появляется возможность рассчитать распределение акустического давления, которое позволяет оценить геометрические размеры пятна фокусировки, а также служить

входными данными для расчета амплитуды и скорости поперечной волны.

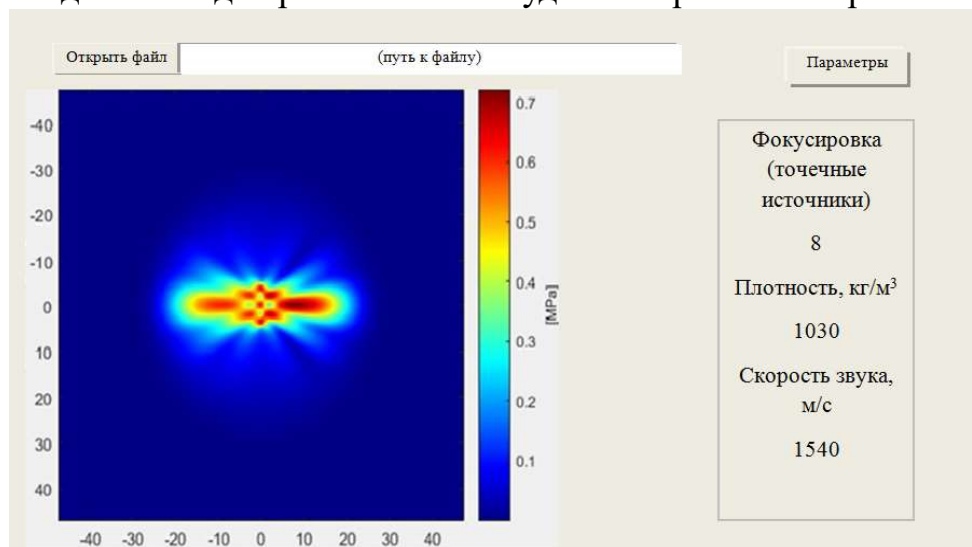


Рис.2. Пример работы интерфейса программы (визуализация распространения сдвиговой волны в среде с заданными параметрами)

Интерфейс программного комплекса отображает все установленные параметры моделирования, относящиеся к среде, источнику излучения и его настройке. Стоит отметить, что данный программный пакет позволяет работать с анимацией. Это делает возможным показать не только моментное положение волнового фронта, но и его эволюцию во времени.

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

#### Библиографический список

1. *Бадриев И.Б., Бандеров В.В., Задворнов О.А.* Разработка графического пользовательского интерфейса в среде MATLAB: Учебное пособие / И.Б. Бадриев, В.В. Бандеров, О.А. Задворнов. // Казань: Казанский государственный университет. 2010. 113 с.
2. *Лисин А.А., Спивак А.Е., Демин И.Ю., Калинин Е.М., Петрова М.А., Останин Е.В.* Численный анализ распространения сдвиговых волн в мягких биологических тканях (определение упругих характеристик) // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2019: Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. А. В. Скрипаля. Саратов: Изд-во Саратовский источник. 2019. С. 106-110.
3. *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.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА

*И.А. Русанова, Д.А. Таюрский*

Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: irusanova@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-155-158>

**Аннотация:** В работе исследованы возможности применения фрактального анализа для выявления эффективности воздействия двух комбинаций трехкомпонентной наружной терапии при дерматозе, осложненного смешанной инфекцией, с присутствием разного вида грибов и микробов.

**Ключевые слова:** дерматоскопия, дерматоз с смешанной инфекцией, фрактальная размерность, обработка изображений, антибактериальные препараты, антигрибковые препараты, глюкокортикостероид.

Наиболее часто наблюдаются дерматозы, осложненные смешанной инфекцией, с присутствием разного вида грибов и микробов, что приводит к затруднению постановки точного диагноза. В случае аллергического дерматита (экземы) выраженное влияние оказывает бактериальная активность. Наиболее эффективным подбором лекарственных препаратов при осложненном дерматозе, оказывающем влияние на все звенья патогенеза, является не монотерапия, а применение трехкомпонентной комбинации антибактериального и антигрибкового препаратов, вместе с глюкокортикостероидом. Важное значение приобретает подбор их оптимального соотношения [1].

В данной работе исследованы возможности применения фрактального анализа для выявления эффективности воздействия двух комбинаций трехкомпонентной наружной терапии при дерматозе, осложненного вторичной инфекцией. При обработке цифровых изображений затруднение вызывает выделение хаотически расположенных небольших объектов и их контуров с целью дальнейшего анализа. На сегодняшний день разрабатываются новые более точные и эффективные методы обработки изображений, в том числе на основе фрактального анализа, позволяющего исследовать изображения, преобразованные в неоднородную поверхность, например, с показателем цветового кода либо яркости по высоте. Для исключения субъективности необходим четкий математический критерий для описания нерегулярных текстур и таким критерием может служить фрактальная размерность. Возможно использование показателя Херста для определения того, является ли поверхностная структура объекта упорядоченной и имеется ли определенная закономерность распределения случайной величины, даже если ряд негауссовский (не является нормально распределенным) [2,3].

В данной работе были обработаны цифровые дерматоскопические изображения пациентов (размер 332x293 пикселей) до лечения и на момент достижения клинической ремиссии для двух групп терапии А и Б, применявших трехкомпонентные комбинации «гентамицин + клотримазол

+ беклометазон» (А, препарат Кандидерм) и «гентамицин + клотримазол + бетаметазон» (Б) (Рис.1). Эпителий после терапии в случае А считается абсолютно здоровым, а в случае Б – наблюдается сухость и мелкопластинчатое шелушение. Аналогичные результаты были получены при лечении экземы [1].



Рис.1. Результаты дерматоскопии пациентов с дерматозом, осложненным вторичной инфекцией, применявших комбинацию «гентамицин + клотримазол + беклометазон» (А) и комбинацию «гентамицин + клотримазол + бетаметазон» (Б).

При обработке изображений производился перевод цветового кода пикселя в высоту точки, с образованием трехмерного объекта с неоднородной шероховатой поверхностью. Полученные объекты были исследованы на фрактальность согласно идеям фрактальной геометрии Б. Мандельброта [2]. Был введен параметр коэффициента самоподобия  $K$ , позволяющий выявлять минимальные отличия самоподобной структуры от идеального фрактала. При исследовании фрактальных свойств изображения в качестве свойств можно выбрать три цвета: красный, зеленый и синий. Описание структуры изображения осуществлялся тремя фрактальными размерностями  $D_R$ ,  $D_G$  и  $D_B$  путем построения величины  $SRGB$  (площадь треугольника в координатной системе свойств), обладающую высокой чувствительностью к изменению структуры изображения [4-6]:

$$SRGB = \frac{1}{2} M[-2(D_R + D_B) + (D_B + D_G) + (D_G + D_R)].$$

Показана чувствительность фрактальной размерности  $D$  при обработке изображений дерматоза (случай А и Б, размер сканирующего окна 288x288 пикс.) к изменению структурных свойств поверхности эпителия в процессе лечения. Фрактальная размерность шероховатой и сильно изрезанной поверхности эпителия до лечения в случае А больше, чем в случае Б ( $D_A > D_B$ ) (Рис.2.а). Воздействие двух вариантов комбинаций лекарственных препаратов вызывает клиническую ремиссию у обоих пациентов, особенностью которой является то, что после терапии в случае

А фрактальная размерность поверхности эпителия меньше по величине, чем в случае Б ( $D_A < D_B$ ), что согласуется с критическим параметром показателя Херста ( $D < 2.5$ ), и соответствует состоянию «абсолютно здоровый эпителий». В случае Б большее по величине значение фрактальной размерности эпителия обусловлено присутствием в его поверхностной структуре мелкопластинчатых шелушений, вызванных остаточной сухостью.

Была выявлена чувствительность коэффициента самоподобия  $K$ , характеризующего появление так называемых «аномальных», минимальных структурных изменений в поверхности эпителия (Рис.2.в.,  $K < 0$ , случай А после лечения), что может служить паттерном в сравнительной характеристике морфогенеза эпителия до терапии и после ремиссии, в зависимости от эффективности воздействия выбранной схемы лекарственных препаратов.

Показано, что мера фрактальных свойств поверхности эпителия  $SRGB$  (параметра площади треугольника в координатной системе свойств  $\{D_R, D_G, D_B\}$ ) чувствительна к воздействию разных комбинаций лекарственных препаратов:  $SRGB_{A,B} < 0$  до лечения и  $SRGB_{A,B} > 0$  после лечения, что коррелирует с количественными показателями фрактальной размерности и коэффициента самоподобия, но демонстрирует большую степень определенности выявления восстановления свойств эпителия в процессе выздоровления пациента (Рис.2.с).

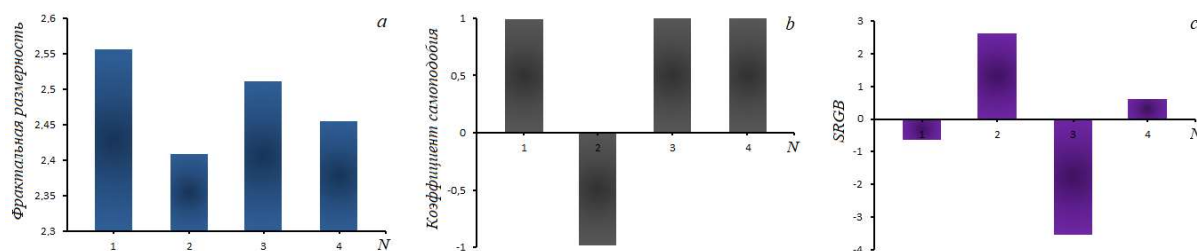


Рис. 2. Гистограммы фрактальной размерности (a), коэффициента самоподобия (b) и меры  $SRGB$  (c) для всей поверхности дерматоскопии дерматоза эпителия с вторичной инфекцией: 1) дерматоз А до лечения; 2) дерматоз А после лечения; 3) дерматоз Б до лечения; 4) дерматоз Б после лечения.

Также в данной работе проводилось сегментирование цифровых изображений дерматоскопии дерматозов эпителия (случай А и Б), с описанием сложных мультифрактальных поверхностей для полей фрактальной размерности, коэффициента самоподобия и поля меры  $SRGB$ . Оценено влияние шага смещения и размера «окна». Было проведено выделение структурных изменений и нетипичных областей неоднородностей и морфологических особенностей поверхности эпителия до и после лечения для обоих случаев. Проведенное исследование выявило чувствительность к описанию сложности структурно-текстурных границ поверхности эпителия до и после терапии дерматоза эпителия с смешанной инфекцией, и может быть полезно для увеличения диагностической

информативности на разных стадиях изменений структуры поверхности эпителия.

### Библиографический список

1. Актуальные подходы к наружной терапии акне, дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, и остроконечных кондилом в практике врача-дерматовенеролога // Дерматовенерология и дерматокосметология 2017. № 2(15). С. 46-54.
2. Федер Е. Фракталы. М: Мир. 1991. 254 с.
3. Кириченко Л.О. Сравнительный анализ статистических свойств оценок показателя Херства // Вестник Нац. техн. ун-та ХПИ. 2010. 21. С. 88-95.
4. *Tayurskii D.A., Rusanova I.A.* The Fractal Analysis of the Images and Signals in Medical Diagnostics // Fractal Analysis, Applications in Health Sciences and Social Sciences (Dr. Fernando Brambila (Ed.) InTech) chapter 3. 2017. P. 57-86.
5. *Русанова И.А.* Исследование особенностей морфогенеза эпителия при кожных заболеваниях с применением фрактального анализа и бинарного преобразования // сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Д.А. Усанова. - Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2018. С.78-81
6. *Русанова И.А.* Фрактальный анализ эффективности наружной терапии дерматозов // БИОЛОГИЯ – НАУКА XXI ВЕКА: 24-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых. 2020. Пушино. Сборник тезисов, 2020. С. 270.

## КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ОФЭКТ/КТ ИЗОБРАЖЕНИЙ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА И АСФЕРИЧНОСТИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

*М. Я. Ядгаров<sup>1</sup>, Ю. Н. Ликарь<sup>1</sup>, Н. В. Матвеев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва

E-mail: [mikhail.yadgarov@mail.ru](mailto:mikhail.yadgarov@mail.ru)

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-158-161>

**Аннотация:** В этом исследовании мы оценили метаболический объем нейробластомы и ее асферичность по результатам ОФЭКТ/КТ с 123I-MIBG для анализа рисков рецидива/прогрессирования и летального исхода. Параметры опухоли оценивались с использованием разработанного программного обеспечения на основе пороговой бинаризации с последующим автоматическим выделением и кодированием области интереса. Был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера с лог-ранг тестом и регрессионный анализ Кокса, выявлены основные предикторы неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** нейробластома, ОФЭКТ/КТ, объем опухоли, асферичность опухоли, анализ рисков

Нейробластома – мультифакторная патология, характеризующаяся значительной гетерогенностью в степени дифференцировки и требующая проведения стратификации пациентов по группам риска [1]. Подход к выбору терапии и стратификации пациентов с нейробластомой основан на анализе клинических, лабораторных и генетических факторов. Ретроспективное исследование включало 220 пациентов с первичной нейробластомой (110 девочек, 110 мальчиков; медиана возраста 22,5 месяцев, диапазон 1-198 месяцев). Всем пациентам проводилась

сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -MIBG совмещенная с ОФЭКТ/КТ, а также анализировались лабораторные параметры: нейроспецифическая энолаза (НСЭ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и ферритин, а также проводилось генетическое исследование для оценки амплификации гена MYCN и наличия делеции 1p, которые также являются предикторами неблагоприятного исхода [1].

Оценка асферичности опухолей – достаточно новое направление в компьютерном анализе медицинских изображений, реализуемое, главным образом, в позитрон-эмиссионной томографии [2, 3]. На сегодняшний день лишь несколько программных продуктов реализуют возможность определения асферичности по ПЭТ и ОФЭКТ, и все они разработаны в Германии и США [4, 5]. Нами был предложен и программно реализован собственный алгоритм определения объема (Q) и асферичности (ASP) нейробластомы, который включает следующие этапы:

1) проведение порогового преобразования методом Оцу или методом К-средних для получения оптимального соотношения чувствительности/специфичности в определении принадлежности пикселей к области интереса;

2) сглаживание изображения и поиск градиентов алгоритмом Кенни;

3) кодирование области интереса (ROI) цепным кодом Фримена с расчетом периметра и площади ROI на каждом срезе (для автоматической обработки) или выделение контура «ручным» методом с последующим определением площади ROI по формуле площади Гаусса;

4) аппроксимация контура методом Рамера – Дугласа – Пекера;

5) расчет объема опухоли по формуле 1:

$$Q = \sum_i (d/2S_i + d/2S_{i+1}) \quad (1)$$

где: Q – объем опухоли;

d – толщина среза;

$S_i$  – площадь области интереса (ROI) на срезе i;

$S_{i+1}$  – площадь области интереса (ROI) на срезе i+1;

i – номер среза.

б) расчет площади поверхности опухоли по формуле 2:

$$ASP = \sqrt[3]{H}, \text{ где } H = \frac{1}{36} \frac{S^3}{V^2} \quad (2)$$

где: ASP – асферичность опухоли;

S – площадь поверхности опухоли;

V – объем опухоли.

Реализация алгоритма автоматизированного выделения ROI представлена на рисунке 1.

В одномерном регрессионном анализе Кокса асферичность ASP ( $p = 0,035$ ; отношение рисков OR = 1,106 для увеличения на одну единицу; 95% ДИ от 1,007 до 1,215), объем опухоли Q ( $p = 0,018$ ; OR = 1,002; 95 % ДИ от 1,000 до 1,003), статус амплификации MYCN ( $p = 0,000$ ; OR = 10,201; 95%

ДИ от 4,515 до 23,047), делеция 1p ( $p = 0,000$ ; OR = 11,021; 95% ДИ от 4,236 до 28,672) и уровень НСЭ ( $p = 0,025$ ; OR = 1,003; 95% ДИ от 1,000 до 1,005) были значимыми предикторами рецидива/прогрессирования/летального исхода.



Рис. 1. Интерфейс разработанного программного обеспечения: выделение области интереса автоматическим методом

Для оценки бессобытийной выживаемости были определены медианные значения параметров и сформированы две группы пациентов – пациенты высокого риска (наличие амплификации/делеции или превышение медианного значения для параметров ASP (более 28,74%), Q (более 38,22 мл) и НСЭ (более 29 нг/мл)) и пациенты низкого риска. Результаты анализа бессобытийной выживаемости для группы риска по асферичности и амплификации MYCN методом Калпан-Мейера представлены на рисунке 2.

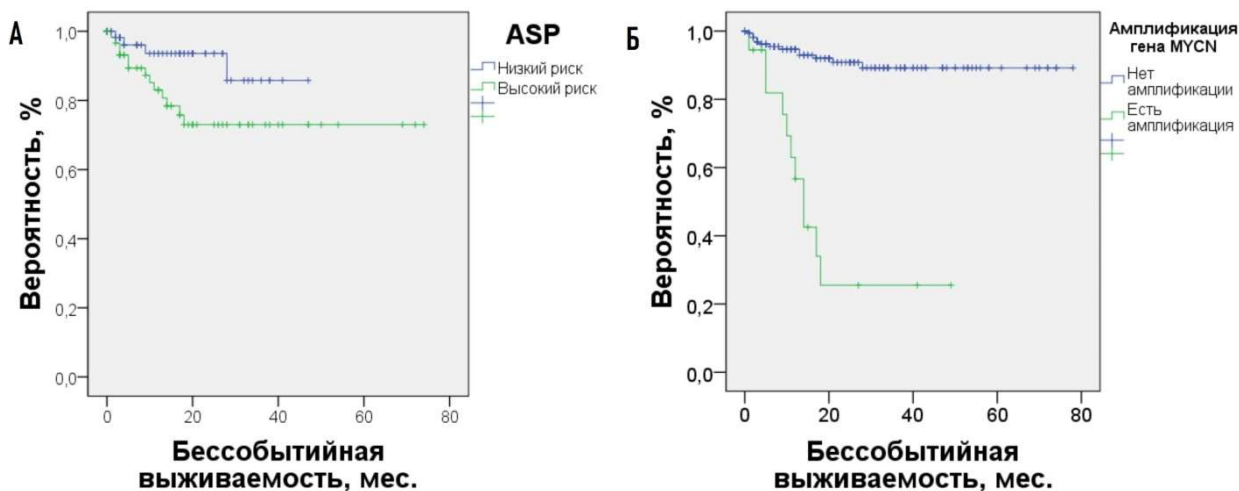


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера бессобытийной выживаемости для параметра асферичности (ASP) и амплификации MYCN,  $p$  value (log-rank) <0,05.



В этом исследовании параметры визуализации, относящиеся к опухолевой метаболической активности, асферичность и объем опухоли, в сочетании с нейроспецифической энolahзой и параметрами генетического контроля позволили идентифицировать детей с высоким риском и низким риском прогрессирования/рецидива/летального исхода. В перспективе необходим многомерный анализ для выявления наиболее оптимальных комбинаций параметров с целью улучшения прогнозирования рисков.

#### Библиографический список

1. *Cohn S. L. et al.* The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report // *Journal of clinical oncology*. 2009. Т. 27. №. 2. С. 289.
2. *Apostolova I. et al.* Asphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer // *European radiology*. 2014. Т. 24. №. 9. С. 2077-2087.
3. *Zschaecck S. et al.* Prognostic value of baseline [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography parameters MTV, TLG and asphericity in an international multicenter cohort of nasopharyngeal carcinoma patients // *PloS one*. 2020. Т. 15. №. 7. С. e0236841.
4. *Krarup M. M. K. et al.* Heterogeneity in tumours: Validating the use of radiomic features on 18F-FDG PET/CT scans of lung cancer patients as a prognostic tool // *Radiotherapy and Oncology*. 2020. Т. 144. С. 72-78.
5. *Rogasch J. et al.* Individualized risk assessment in neuroblastoma: Prediction of outcome based on metabolic activity in I-123-MIBG-SPECT // *Journal of Nuclear Medicine*. 2017. Т. 58. №. 1. С. 39-39.

## АНАЛИЗ РЯДОВ ЭЭГ, ЭМГ, ЛАЗЕР-ДОПЛЕР ФЛОУМЕТРИИ (ЛДФ), РИТМОГРАММ (ЭКГ) НА ПРИМЕРЕ ЭКГ И ЛДФ

*В.В. Кислухин<sup>1</sup>, Е.В. Кислухина<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ООО «Медисоник», г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ, Москва

E-mail: viktorK08@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24412/cl-35984-2020-1-161-164>

**Аннотация:** Обработка сигналов основана стохастической обработке временных рядов ЭЭГ, ЭКГ, ЛДФ и ЭМГ. Математическая обработка позволяет сравнить последовательности на статистическое совпадение и дать простое описание для большинства временных последовательностей. Приведены данные по применению стохастического подхода к анализу сигналов ЛДФ и ЭКГ.

**Ключевые слова:** временные ряды, стохастический анализ, интенсивность изменения, преобразование Фурье.

Считается, что временные ряды ЭЭГ, ЭКГ, ЛДФ и ЭМГ формируются при участии управления-регуляции. Факторы, определяющие временные ряды и, в частности, их вариации включают мембранные структуры, нейрогуморальные, миогенные и другие воздействия и их число, например для описания вариаций ЛДФ, доходит до 8-10 [1]. В тоже время, рассмотрение

временной последовательности (Рис. 1) встречающейся при регистрации всех перечисленных сигналов, позволяет предположить случайный характер её формирования.

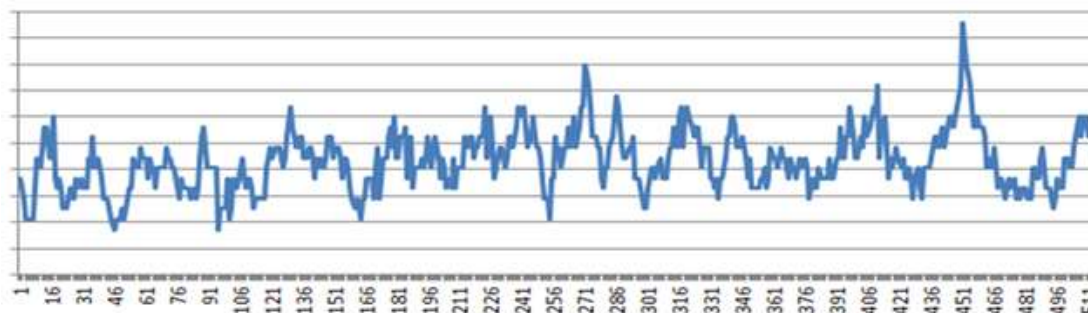


Рис 1. Ось X – время; ось Y, для ЭЭГ и ЭМГ – величина электрической активности, для ЭКГ – длина RR интервала; для ЛДФ – величина пропорциональная кровотоку (перфузируемость) [2].

Гипотеза случайности позволяет сравнивать временные ряды и устанавливать их статистическое совпадение/различие. Действия, ведущие к сравнению, представлены в Таблице 1: Временной ряд преобразованием Фурье переводится в спектр. Из спектра получаем аккумуляту:

$$Ак(i) = \left( \sum_{k=1}^i H(k) \right) / \sum_{k=1}^M H(k).$$

Таблица 1

Временной ряд	Спектр (H(k) – высота)	Аккумулята (Ак(i))
F7-T3.xlsx; 16386	DSP-Norm; F7-T3.xlsx; 16386	Accum; F7-T3.xlsx; 16386

Имея два временных ряда и, соответственно их аккумуляты, можно найти разницу между аккумулятами (или площадь между ними). По разности, используя критерий Колмогорова-Смирнова, найти вероятность различия.

Следующий шаг – построение математической модели. Имеется N элементов, чем больше элементов функционирует, тем больше сигнал (чем больше ионных каналов функционирует, тем выше ЧСС [3], или, чем больше капилляров открыто, тем выше кровотоки [4]). Случайность означает, что каждый элемент может сохранить или изменить состояние согласно вероятностям, приведенным в Таблице 2. Это случайное блуждание функционирующих элементов с вероятностями перехода от имеющегося числа функционирующих элементов  $N_0$  к любому другому.

**Вероятности перехода за единицу времени  
и уравнения математической модели**

	<p>Вероятности перехода из данного числа работающих элементов <math>N_0</math> в любое другое:</p> $P_{N_0, N_0+k} = \sum_{i=\max\{0, -k\}}^{\min(N_0, N_0+k)} \binom{N_0}{i} \binom{N_c}{i+k} \alpha^{N_0-i} \beta^i \mu^{i+k} \nu^{N_c-i-k}$ $\sum_{k=N_0}^{N_c} P_{N_0, N_0+k} = 1$
--	--

Из выражения для  $P_{N_0, N_0+k}$ , используя метод Монте-Карло для получения равномерно распределенной случайной величины на отрезке  $(0,1)$ , вычисляется модельный временной ряд. Этот ряд обрабатывается по схеме, приведенной в Таблице 1. В результате было получено, что две временные последовательности с одинаковым  $R = \mu + \beta$  статистически эквивалентны; а найденная по спектру средняя частота  $f(m) = (\sum_{k=1}^M H(k) \cdot k \cdot \Delta) / \sum_{k=1}^M H(k)$  определяет интенсивность изменений состояния элементов  $R$  вида  $R-1 = \sin(10 \cdot (f(m) - 0.25))$ .

Схема обработки реальных временных рядов включает построение спектра, нахождение функции  $f(m)$ , по которой находится величина  $R$ . Далее строится временной ряд с вычисленной  $R$  и сравниваются аккумуляты реальной и модельной кривой. Перед обработкой измеренные кривые ЭКГ (анализ синусовой аритмии) очищаются от экстрасистол, а ЛДФ от сигнала от артериол и/или дыхательной составляющей (Таблица 3).

Таблица 3

**Измеренные кривые. ЭКГ – человек, ЛДФ – крыса.**



Обработка десятиминутных сегментов ЛДФ (500) и R-R интервалов (40000) показала, что простая стохастическая трактовка имеет место в 70% наблюдений. Есть три главные причины не адекватности простой модели: 1) нестабильность временного ряда (7%), 2) присутствие в спектре выраженного дыхательного влияния (15%), 3) присутствие в спектре частот мейеровского типа – 0.08 Гц (15%).

Выводы. Предложена стохастическая трактовка временных рядов ЭЭГ, ЭКГ, ЛДФ и ЭМГ. Построена математическая модель для обработки временных рядов этих процессов. Приведены данные по применению стохастического подхода к анализу сигналов ЛДФ и ЭКГ.

#### Библиографический список

1. Федорович А.А., Багдасарян А.Г., Учкин И.Г., Соболева Г.Н., Бойцов С.А. Современные возможности неинвазивного контроля микроциркуляции и обмена веществ у человека // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018. Т.24. №1. С.7-18.
2. Mizeva I, Makovik I, Dunaev A, Krupatkin A, Meglinski I. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases. // *J. Biomed Opt.* 2017. V. 22. №7. P. 70501.
3. Гришкин Ю.Н., Журавлева Н.Б. Основы клинической электрокардиографии. СПб. Издательство ФОЛИАН". 2018. 168 с.
4. Krogh A., *The Anatomy and Physiology of Capillaries*. // New York: Hafner Publishing CO. 1959. P. 270-290.

Научное издание

**МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2020**

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора *Ан.В.Скрипаля*

Подписано в печать 02.11.20.

Формат 60×84 1/16.

Усл.печ.л. 10,5 (10,25). Тираж 100 экз. Заказ №309

---

Издательство “Саратовский источник”.

410012, Саратов, Кутякова 138б.

Типография “Саратовский источник”.

410012, Саратов, Кутякова 138б.