

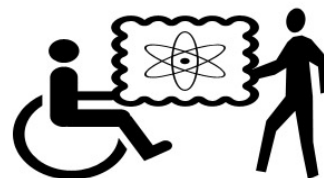
МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Председатели:

проф. Пирогов Юрий Андреевич

с.н.с. Берловская Елена Евгеньевна

доц. Макуренок Александр Михайлович



ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЛЕНОК ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ ДЛЯ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОСЕНСОРИКЕ

Алексеева Е.А., Агафилушкина С.Н., Шемухин А.А., Саушкин Н.Ю.,
Самсонова Ж.В., Кудрявцев А.А., Осминкина Л.А.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия

E-mail: kate.al9848@gmail.com, osminkina@physics.msu.ru

Уникальные структурные и оптические свойства пленок пористого кремния (ПК) могут быть использованы для создания на их основе сенсоров на различные биомолекулы. В частности, интересна задача создания биосенсоров на различные вирусы, где определение наличия микробиологических объектов будет надежным, простым и воспроизводимым. Для создания таких биосенсоров на основе ПК важно изучить свойства цитотоксичности пластин.

В работе были получены образцы в виде пленок пористого (ПК) кремния и массивов кремниевых нанонитей (КНН). Образцы ПК изготавливались с помощью метода электрохимического травления пластин кристаллического кремния (с-Si) КДБ (100) p++-типа проводимости с удельным сопротивлением 0,001–0,005 Ом·см в растворе плавиковой кислоты и спирта HF(30%):C₂H₅OH, взятом в пропорции 1:1 [1]. Типичный вид полученной пленки мезопористого кремния в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) представлены на рис. 1(а).

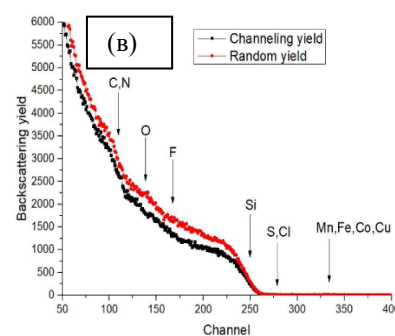
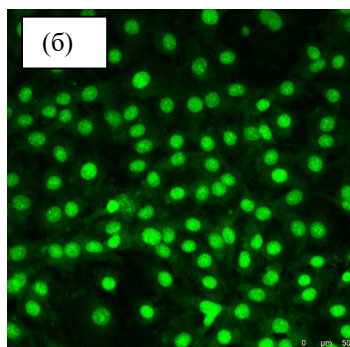
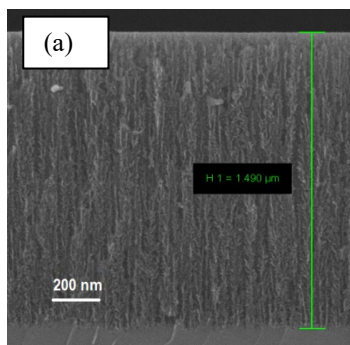


Рис. 1 (а) Типичный вид пленок мезопористого кремния в СЭМ вид сбоку, (б) Клетки 3Т3Н1Н, выращенные на поверхности пленок кремния после автоклавирования, (в) Результаты резерфордского обратного рассеяния.

Дополнительно проводилась обработка образцов ПК с помощью стандартного автоклавирования. Было выявлено полное растворение пленок после их автоклавирования в солевом буфере (PBS). Однако, после автоклавирования в воде, структура пленок сохранялась.

Был изучен элементный состав пленок ПК, который оценивался с помощью спектроскопии резерфордского обратного рассеяния — разновидности спектроскопии ионного рассеяния, основанной на анализе энергетических спектров ионов He⁺. Согласно полученным данным, на поверхности свежеприготовленных пленок присутствуют атомы кремния, кислорода и фтора. (см. рис. 1 (в)). Было показано, что после

обработки ПК автоклавированием, атомы фтора полностью удалялись с поверхности образцов.

В работе были проведены биологические эксперименты по изучению цитотоксических свойств изготовленных образцов пленок ПК (см. рис.1 (б)). Для оценки токсичности пластин на их поверхность высевались клетки фибробластов мыши 3Т3 НИИ и сравнивался конечный урожай клеток на ПК и поверхности культурального пластика в качестве контроля. Оценку количества клеток проводили наблюдая флуоресценцию клеточных ядер при помощи конфокального микроскопа Leica (Германия), (объектив X10, возбуждение 488 нм, эмиссия 520 нм).

На поверхности необработанных пластин наблюдались одиночные клеточные ядра с измененной морфологией, что свидетельствовало о сильной токсичности пластин ПК, ингибирующей рост клеток и вызывающей их гибель. Однако токсичность пластин полностью нивелировалась после автоклавирования - плотность клеток на поверхности пластин была близка к их плотности на поверхности культурального пластика.

Согласно полученным данным, можно сделать вывод о том, что исходно на поверхности пластин мезопористого кремния присутствуют атомы фтора, которые являются токсичными для клеток. Однако фтор легко может быть удален с поверхности наноструктур при их обработке относительно высокими (~120 °С) температурами в процессе автоклавирования. Представленные результаты по изучению роста клеток на поверхности ПК могут быть использованы в дальнейшем для создания биосенсоров на их основе.

Для эффективной сорбции вирусов на ПК важным этапом является модификация поверхности пластин для обеспечения ковалентной связи.

На рис. 2 представлена микрофотография просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) вирусов H1N1 до и после взаимодействия с пленкой ПК.

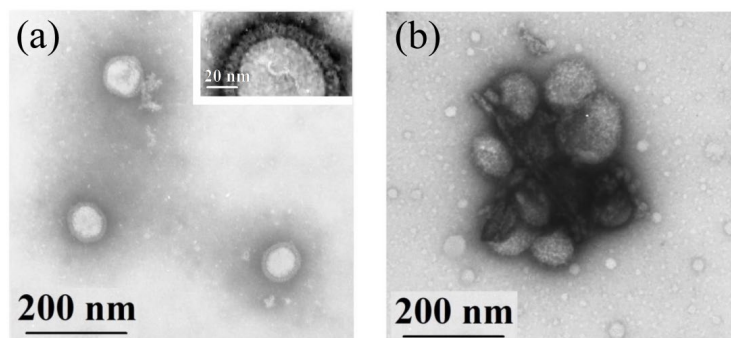


Рис. 2 (а) Изображение ПЭМ вирионов гриппа H1N1; Вставка: увеличенный вид поверхности вириона, (б) ПЭМ-изображение вирионов гриппа после взаимодействия с наноструктурами кремния.

Функционализацию поверхности ПК проводили стандартными методами для обеспечения её связи с гемагглютинином H1 вируса гриппа А (см. вставку на рис.2). Стандартными оптическими методами и иммуноферментным анализом (ИФА) была продемонстрирована эффективная сорбция вирионов на поверхность пленок ПК при их ковалентном связывании.

Таким образом, наноструктуры ПК могут выступать в качестве сенсоров на биообъекты и, в частности, вирусы типа H1N1.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 17-12-01386.

Литература

1. Gongalsky M.B., Koval A.A., Schevchenko S.N., Tamarov K.P., Osminkina L.A. Double Etched Porous Silicon Films for Improved Optical Sensing of Bacteria. *Journal of The Electrochemical Society*, 164 (12) B581-B584 (2017) DOI: 10.1149/2.1821712jes

ВЛИЯНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА
НА СУММАРНОЕ ДОЗНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ С ВИЗУАЛЬНЫМ КОНТРОЛЕМ
ПО РЕНТГЕНОВСКИМ ТРЕХМЕРНЫМ ИЗОБРАЖЕНИЯМ,
ПОЛУЧЕННЫМ В КОНИЧЕСКОМ ПУЧКЕ

Безумова Е.В.

*НИЯУ «МИФИ», инженерно-физический институт биомедицины,
Москва, Россия
E-mail: liza_bz@mail.ru*

По данным ВОЗ причиной практически каждой шестой смерти в мире является онкологические заболевания. Один из способов их лечения — это лучевая терапия, и вопрос о повышении её качества является актуальным на сегодняшний день. Для доставки предписанной дозы в объем мишени современная лучевая терапия требует высокой геометрической точности позиционирования пациента. Данная задача решается двумя способами. Во-первых, применяют различные системы иммобилизации [1], которые фиксируют пациента, уменьшая вероятность его движения. Во-вторых, во время подготовки к каждой фракции лечения проводится дополнительный контроль при помощи рентгеновских трёхмерных изображений, полученных в коническом пучке (Cone Beam Computer Tomography, СВСТ) компьютерного томографа, закрепленного на гантри ускорителя.

В данной работе для онкорadiологического центра в Балашихе исследовались случайные и систематические компоненты ошибок позиционирования [2] для каждого отдельного пациента и по популяциям, где за популяцию считалась группа людей с одинаковой локализацией опухоли (голова, голова-шея, грудная полость и органы малого таза). Случайная компонента ошибки возникает на этапе проведения лучевой терапии из-за неправильной укладки пациента, изменении положения или формы мишени между или во время фракций лечения, например, из-за дыхания. В то время как систематическая ошибка появляется при подготовке к лечению, и данное отклонение происходит в одном и том же направлении на протяжении всего курса лечения.

На основе данных оценок для каждого направления (боковое, вертикальное и продольное) были рассчитаны отступы между СТВ (клинический объем мишени) и РТВ (планируемый объем мишени) для планирования лучевой терапии, которые соответствуют ситуации, когда 90% пациентов получает 95% предписанной дозы, результаты расчетов представлены в таблице 1. Для этого использовалась вероятностная модель облучения мишени при наличии геометрических ошибок, представленная van Herk в работе [3].

Таблица 1. Отступы необходимые для перехода от СТВ к РТВ при планировании лучевой терапии

Локализация/направление	Боковое (см)	Вертикальное (см)	Продольное (см)
голова	0,29	0,17	0,42
голова-шея	0,77	0,85	0,59
грудная полость	0,64	0,65	0,72
малый таз	0,66	0,60	0,47

Таким образом, используя полученные переходы от СТВ к РТВ при планировании лучевой терапии, в онкорadiологическом центре можно обеспечить высокое качество лечения, так как результаты исследования дают статистическое обоснование для применения соответствующих отступов.

Литература

1. Ратнер Т.Г., Сахаровская В.Г. Иммобилизация пациента во время лучевого лечения // Мед. физика. 2007. № 3. С. 68–80.
2. On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists, 2008.

3. Van Herk M., Remeijer P., Rasch C., Lebesque J.V. The probability of correct target dose: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 47. № 4. P. 1121–1135.

ВНУТРИПОЛОСТНАЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДОЗИМЕТРИЯ ПАЦИЕНТОК
АВТОНОМНЫМИ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМИ МИКРОКРИСТАЛЛАМИ LiF (Mg,Ti)
ПРИ БРАХИТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

Богачева В.В., Петухов А.Д., Колыженков Т.В., Крикунова Л.И.,
Степаненко В.Ф., Кулиева Г.З., Иванов С.А.

*Медицинский радиологический НЦ им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ “НМИЦ
радиологии” Минздрава России, г. Обнинск, Россия
E-mail: viktoriya6773@yandex.ru*

Актуальность. Злокачественные новообразования женских половых органов занимают особое место в клинической онкологии и является наиболее часто встречающимися новообразованиями у женщин. Одним из методов лечения злокачественных новообразований является брахитерапия [2]. Методика брахитерапии хорошо освоена и применяется в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба, однако после лучевой терапии могут наблюдаться побочные эффекты в виде лучевых реакций тканей, находящихся рядом с опухолью. При этом "ин виво" (инструментальная) дозиметрия является отличным решением для того, чтобы проверить, была ли пациенту подведена правильная доза облучения, определенная расчетным (планируемым) путем.

Актуальность разработки и применения инструментальных (“ин виво”) методов дозиметрии для обеспечения радиационной безопасности пациентов и снижения риска лучевых реакций, для индивидуализации и коррекции отпускаемых доз облучения подчеркивается в рекомендациях ВОЗ [7] и МАГАТЭ [6]. “Ин виво” дозиметрия рассматривается как часть программы обеспечения качества радиотерапии, согласно рекомендациям ESTRO [5]. Технология люминесцентной “ин виво” дозиметрии при брахитерапии источником ^{192}Ir с высокой мощностью дозы, позволяет измерять локальные дозы облучения пациенток при отсутствии кабельных соединений с регистрирующими системами - при внутрисполостном размещении микродозиметров при проведении брахитерапии. Совершенствование технологии внутрисполостной люминесцентной инструментальной дозиметрии, а также исследование возможностей её применения при иных локализациях злокачественных опухолей продолжают [1].

Цель: разработать и испытать технологию люминесцентной “ин виво” дозиметрии при брахитерапии злокачественных новообразований женских репродуктивных органов источниками ^{129}I с высокой мощностью дозы при внутрисполостном размещении автономных микродозиметров LiF (Mg,Ti).

Материалы и методы. Микродозиметры LiF (Mg,Ti) в виде порошка (размеры частиц около 100 мкм) герметически упаковывали внутри гибких тканеэквивалентных трубок, а затем размещали внутри медицинских катетеров. Тканеэквивалентные материалы упаковки микродозиметров обеспечивали условия электронного равновесия. Медицинские катетеры со сборками микродозиметров вводили через уретру и в просвет прямой кишки, а так же фиксировали сборку из микродозиметров вблизи вагинального эндостата.

Измерения радиационно обусловленных люминесцентных сигналов в микродозиметрах проводили методом термостимулированной люминесценции (ТЛ). Для измерений интенсивности термостимулированной люминесценции использовали систему регистрации радиационно обусловленного люминесцентного сигнала на установке «Harshow 3500». Дозиметрическую калибровку микродозиметров осуществляли встроенным паспортизированным источником $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. В свою очередь, калибровку источ-

ника $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ проводили на вторичном образцовом источнике ^{60}Co в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (с относительной погрешностью по дозе гамма-облучения не более 3%), подобно тому, как это выполнено нами ранее при «ин виво» дозиметрии в процессе высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir [3,4].

Апробацию разработанной технологии проводили в отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний, отдел онкологии репродуктивных органов МРНЦ им. А.Ф. Цыба (14 пациенток).

Результаты и выводы. Проведена успешная апробация в клинических условиях разработанной технологии внутрисполостной автономной «ин виво» люминесцентной дозиметрии с использованием микрокристаллов LiF (Mg,Ti) при брахитерапии источником ^{192}Ir с высокой мощностью дозы злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Апробация показала возможность получения инструментальной информации о пространственном распределении поглощенной дозы в уретральной, ректальной и вагинальной областях у пациенток. Сравнение измеренных данных с расчетными (планируемыми) дозами показывает, что, как правило, они хорошо согласуются между собой. Однако, измеренные дозы в уретральной и ректальной областях в некоторых случаях превышают расчетные (от 10% до 20%). Имеющиеся расхождения между расчетными и измеренными дозами могут быть обусловлены изменениями конфигурации и положения органов за счет движений при облучении, возможным несовершенством программы расчета доз, а также иными причинами [6].

Проведенные исследования показывают возможность использования разработанной технологии внутрисполостной «ин виво» люминесцентной дозиметрии с применением микрокристаллов LiF (Mg,Ti) при брахитерапии злокачественных новообразований женских репродуктивных органов источником ^{192}Ir с высокой мощностью дозы, когда имеет место большой пространственный градиент дозы в зависимости от расстояния «очаг-орган интереса (риска)». Это актуально не только для совершенствования дозиметрического планирования брахитерапии, но и для принятия адекватных мер при наличии возможных лучевых осложнений.

Литература

1. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику // Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 2. С. 26–40.
2. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы // Biomedical Photonics. 2015. Т. 4, № 4. С. 21–26.
3. Степаненко В.Ф., Бирюков В.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Борышева Н.Б., Карякин О.Б., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Колыженков Т.В., Обухов А.А., Иванников А.И., Скворцов В.Г., Ахмедова У.А., Богачева В.В., Петухов А.Д., Яськова Е.К., Хайлов А.М., Лепилина О.Г., Санин Д.Б., Коротков В.А., Анохин Ю.Н. «Ин виво» дозиметрия при высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы с применением Ir-192: сравнение распределения планируемых и измеренных доз при внутрисполостном размещении автономных люминесцентных микродозиметров // Радиация и риск, 2018, Т. 27, №1 С. 77–85.
4. Степаненко В.Ф., Бирюков В.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Карякин О.Б., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Колыженков Т.В., Иванников А.И., Борышева Н.Б., Скворцов В.Г., Ахмедова У.А., Богачева В.В., Петухов А.Д., Яськова Е.К., Хайлов А.М., Лепилина О.Г., Санин Д.Б., Коротков В.А., Обухов А.А., Анохин Ю.Н. Внутрисполостная автономная «ин виво» дозиметрия при высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir : разработка технологии и первые результаты // Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 2. С. 72–82.
5. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology - ESTRO, Brussels, 2006. 65 p.
6. IAEA. Lessons learned from accidental exposures in radiotherapy,” IAEA Safety Report Series 17 (IAEA, Vienna, 2000), 2000. 96 p.
7. World Health Organization 2008, Geneva, Switzerland. 51 p.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ПОЛИСТИРОЛЬНЫХ МИКРОСФЕР С ЦИАНИНОВЫМИ КРАСИТЕЛЯМИ

Шалаев П.В., Бондина Е.В.

НИУ «МИЭТ», Институт биомедицинских систем, Москва, Россия

E-mail: e_bondina97@mail.ru

Полистирольные микросферы широко используются во многих областях, в том числе в медицине и биотехнологиях. Например, они используются в различных методах иммуноанализа. В настоящее время, к наиболее распространенным методам иммуноанализа с использованием микросфер относятся проточный иммуноанализ на основе технологии проточной цитометрии [1], планарный иммуноанализ [2], а также иммуноанализ на микрочипе [3].

Методы иммуноанализа на основе микросфер применяются в диагностике различных заболеваний. Микросферы в методах иммуноанализа выступают в качестве опоры или носителя для антител, пептидов, нуклеиновых кислот или других целевых биомаркеров. Микросферы кодируются флуорофорами и имеют уникальный оптический код.

В данной работе исследуется возможность реализации иммуофлуоресцентного анализа на основе 4 мкм полистирольных микросфер с флуоресцентными красителями цианин 5 и цианин 5.5.

Исследовались микросферы, синтезированные методом дисперсионной полимеризации, с внесением флуоресцентных красителей методом диффузионной пропитки. Для получения флуоресцентных изображений микросфер была разработана экспериментальная установка на основе высокочувствительной ПЗС-камеры. Флуоресценция красителей возбуждалась при помощи полупроводниковых лазеров с длинами волн 635 и 670 нм.

Были получены флуоресцентные изображения нескольких образцов полистирольных микросфер с цианиновыми красителями в разных концентрациях. В результате была показана возможность идентификации микросфер с различными красителями и разной концентрацией красителей на изображении (рис. 1).

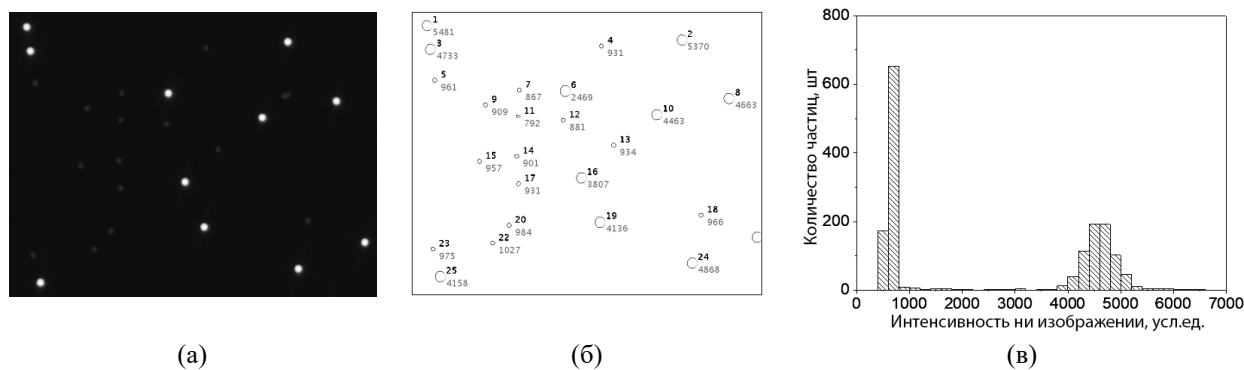


Рис. 1. а) Фрагмент полученного флуоресцентного изображения смеси микросфер с высокой и низкой концентрацией красителя; б) анализ того же фрагмента изображения: верхнее число — номер обнаруженной на изображении частицы, нижнее число — средняя интенсивность флуоресценции обнаруженной частицы; в) распределение микросфер с различной интенсивностью флуоресценции на полученном изображении

Анализ полученных изображений проводился с использованием ПО ImageJ. Отдельные частицы идентифицировались по пороговому значению интенсивности на изображении. Затем измерялась средняя интенсивность на изображении каждой обнаруженной частицы. Во избежание ложного распознавания двух конгломерированных частиц как одной, игнорировались частицы со значением округлости менее 0.8. Значение округлости вычислялась как $4\pi \times [\text{площадь}] / [\text{периметр}]^2$.

Анализ полученных изображений показал, что частицы в образце с одинаковой концентрацией красителя имеют одинаковую яркость на изображении. В то же время микросферы с разной концентрацией красителя могут быть идентифицированы по яркости на изображении.

Были также получены флуоресцентные изображения двух образцов микросфер с двумя нанесёнными красителями.

В результате анализа полученных изображений было показано, что коэффициент вариации интенсивности флуоресценции на изображении для обоих типов флуоресцентных красителей и для обоих образцов микросфер с различной концентрацией красителей составляет менее 10% (рис. 2).

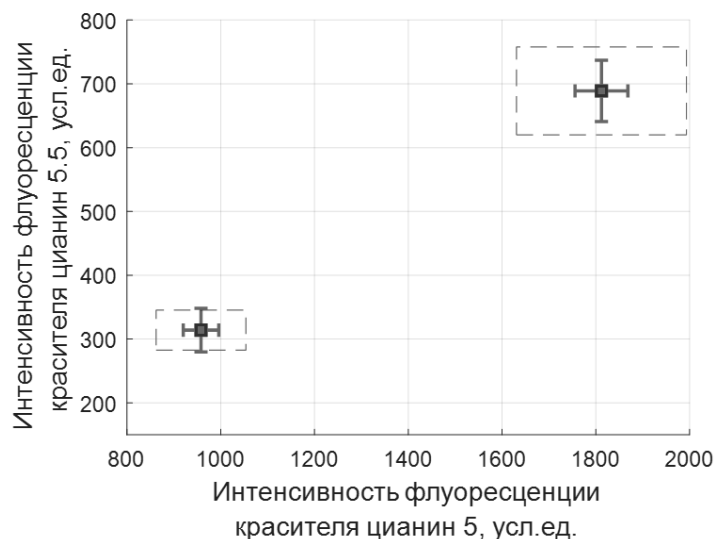


Рис. 2. Результат анализа полученных флуоресцентных изображений двух образцов микросфер с красителями цианин 5 и цианин 5.5 – средняя интенсивность флуоресценции и среднеквадратическое отклонение. Пунктирные прямоугольники соответствуют 10% отклонению от среднего значения

В результате была показана возможность идентификации микросфер с различными красителями и разной концентрацией красителей на изображении. Низкий коэффициент вариации интенсивности флуоресценции даёт возможность использовать в иммунофлуоресцентном анализе большое количество типов спектрально-кодированных микросфер.

Полученные результаты будут в дальнейшем использованы в разработке новых устройств для иммунофлуоресцентного анализа на основе спектрально-кодированных микросфер.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 14.584.21.0021, идентификатор RFMEFI58417X0021).

Литература

1. T. Li, "Method for quantitative detection of FAM19A4 by flow cytometry using latex beads as solid carrier," *Journal of bioscience and bioengineering*, vol. 3, 2018, pp. 359–364.
2. Choi J. W. et al. A new magnetic bead-based, filterless bio-separator with planar electromagnet surfaces for integrated bio-detection systems // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2000. – Т. 68. – №. 1-3. – С. 34–39.
3. X. Cui, "A fluorescent microbead-based microfluidic immunoassay chip for immune cell cytokine secretion quantification," *Lab on a Chip*, vol. 3, 2018, pp. 522–531.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОЧАСТОТНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ
НА ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ,
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ МАГНИТНЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ

Бурмистров И.А.^{1,3}, Веселов М.М.², Трушина Д.Б.³

МГУ им. М.В. Ломоносова, ¹физический факультет, Москва, Россия,

²химический факультет, Москва, Россия

³ИК ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, Россия

E-mail: burmiivan@gmail.com

Развитие медицины, направленное на повышение эффективности диагностики и лечения заболеваний, связано с разработкой микро- и наноструктур. Такие структуры могут использоваться для адресной доставки биологически активных веществ и их контролируемого высвобождения, а также в задачах тераностики. Полиэлектролитные микрокапсулы, получаемые методом последовательной адсорбции молекул на поверхность коллоидных частиц, являются перспективным средством доставки активных веществ [2]. Функционализация оболочек капсул наночастицами магнетита позволяет управлять локализацией капсул и их проницаемостью. Управление проницаемостью микрокапсул при помощи низкочастотного негреющего магнитного поля основано на магнитомеханическом воздействии [3]. Такая активация наночастиц позволяет достичь высокой проникающей способности в ткани, характеризуется большой локальностью и безопасностью, что делает данный метод более пригодным для применения *in vivo* [1]. В данной работе были опробованы несколько режимов облучения магнитным полем микрокапсул, состоящих из комбинации полиаллиламин гидрохлорид/полистиролсульфонат натрия с наночастицами магнетита.

Для оценки эффективности воздействия магнитного поля микрокапсулы перед облучением были помещены во флуоресцентный краситель флуоресцеин изотиоцианат. В процессе облучения в оболочке и на поверхности капсулы должны формироваться дефекты, которые способствуют проникновению красителя внутрь многослойной оболочки. Визуализацию капсул проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-7401F и просвечивающего электронного микроскопа TECNAI OSIRIS 200 kV. Контрольный образец, а также образцы после воздействия магнитным полем были исследованы с помощью конфокального микроскопа Leica TCS SPE. При обработке полученных данных были построены профили интенсивности флуоресценции красителя в микрокапсулах, облучаемых импульсным магнитным полем с различной длительностью импульса и паузой между импульсами. Из полученных результатов можно сделать вывод, что наиболее перспективным режимом облучения с точки зрения целостности полиэлектролитной оболочки является режим с длительностью импульса 100 мкс, и длительностью паузы между импульсами 10 мкс.

Литература

1. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Мажуга А.Г., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Жигачев А.О., Шуклинов А.В., Ефремова М.В., Веселов М.М., Власова К.Ю., Усвалиев А.Д., Ле-Дейген И.М., Кабанов А.В. Новые подходы к нанотераностике: полифункциональные магнитные наночастицы, активируемые негреющим низкочастотным магнитным полем, управляют биохимической системой с молекулярной локальностью и селективностью // Российские нанотехнологии. 2018. No 5–6. С 3–25.
2. Bruno G De Geest, Sukhorukov Gleb B. & Helmuth Möhwald The pros and cons of polyelectrolyte capsules in drug delivery // Expert Opinion on Drug Delivery. 2009. No 6. С 613–624.
3. Golovin Yuri I., Klyachko Natalia L., Majouga Alexander G., Sokolsky Marina & Kabanov Alexander V. Theranostic multimodal potential of magnetic nanoparticles actuated by non-heating low frequency magnetic field in the new-generation nanomedicine // Journal of nanoparticle research. 2017. No 19.

ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АСПАРТАТА В АКТИВИРОВАННОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЕ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Манжурцев А.В.^{1,2}, Васюкова О.Р.³, Меньшиков П.Е.^{1,2,3}, Яковлев А.Н.⁵,
Ублинский М.В.^{1,2}, Семенова Н.А.^{1,2,4}, Ахадов Т.А.²

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,

²НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии,

³НИЯУ «МИФИ», ⁴ИХФ им. Семенова РАН, ⁵МГУ им. М.В. Ломоносова

Цель: Есть данные о снижении уровня нейромедиатора аспартата (Asp) в активированных зонах головного мозга по данным исследований на томографах с полем 7 Тесла. Ранее мы продемонстрировали, что с помощью последовательности MEGA-PRESS можно измерять аспартат и в поле 3 Тесла [1]. Данная работа – это первая функциональная магнитно-резонансная спектроскопия аспартата в 3 Т.

Материалы и методы: В исследовании приняло участи 20 испытуемых. Использован томограф Philips Achieva dStream 3T, стандартная головная катушка. Для вередачи видеостимула использована система Sensavue с монитором, и зеркало. В роле стимула выступила мерцающая с частотой 8 Гц шахматная доска. Спектроскопический воксель (20x40x30 мм) располагался в зрительной коре. Сигнал аспартата получали с помощью MEGA-PRESS (время эхо = 90 мс, время повторения = 2000 мс, число накоплений 288, редактирующие импульсы длительностью 27 мс применены на 3.89 м.д. в OFF-серии и на 5.21 м.д. в ON-серии. Длительность сбора данных – порядка 10 минут. Сначала получали спектр в покое, затем – при постоянной зрительной стимуляции. Обработка осуществлялась в jMRUI, алгоритм AMARES. Из OFF-серий были собраны PRESS спектры, обработка которых осуществлялась в LCModel. Также регистрировался сигнал неподавленной воды в вокселе. Интенсивность резонанса Asp была нормирована на интенсивность сигнала креатина для учёта BOLD эффекта, возникающего при нейроактивации. Для каждого испытуемого был найден относительный эффект активации (активация/покой). Были вычислены абсолютные концентрации аспартата в покое, они же были использованы для вычисления абсолютных концентраций при активации. Статистическая достоверность эффекта активации оценивалась критерием Манна-Уитни.

Результаты:

Резонанс аспартата на 2.71 м.д. уверенно обрабатывался с помощью AMARES одной лоренцианой. Обнаружено статистически достоверное снижение аспартата при активации на 4%, $p < 0.05$. Абсолютная концентрация аспартата в зрительной коре в покое составила 1.96 ± 0.09 миллимоль/л, в активированной – 1.86 ± 0.11 миллимоль/л.

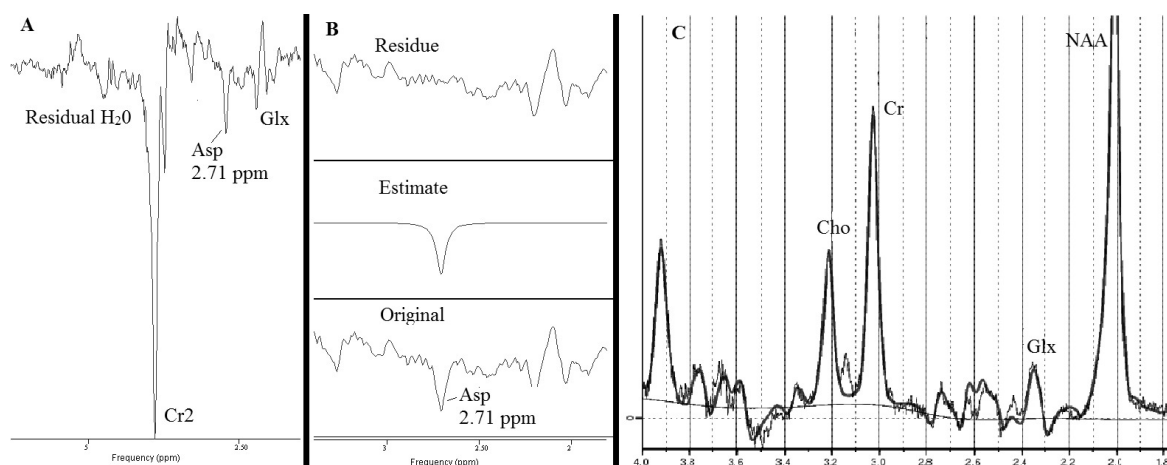


Рис.1 А – спектр аспартата, его резонанс на 2.71 м.д. В – обработка резонансной линии аспартата с помощью одной лоренцианы С – обработка PRESS спектра в LCModel для получения интенсивности сигнала креатина

Заключение: Сигнал/шум резонанса аспартата в вокселе 24 мл объёма в зрительной коре существенно выше, чем интенсивность резонанса аспартата в поле 7 Т без методов спектрального редактирования. Количественная обработка также не вызвала трудностей. Снижение аспартата, выявленное в исследовании, вероятно связано с активацией аспартат-малатного шаттла.

Литература

1. Меньщиков и др. DOI: 10.3103/S1068335617030022

ПРЯМОЕ МИКРО- И НАНОСТРУКТУРИРОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТИ НАНОКОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК ФЕМТОСЕКУНДНЫМИ ЛАЗЕРНЫМИ ИМПУЛЬСАМИ

Волкова М.А., Корнеев Ю.А.

*НИУ МИЭТ, институт биомедицинских систем, Зеленоград, Москва,
E-mail: maria-volkova.1995@mail.ru*

В последние годы активно развивается метод изменения свойств материала путем модификации его поверхности. Модификация представляет собой создание микро- и наноструктур на поверхности материала из отдельных молекул или атомов. Существует несколько методов создания таких структур: химическое травление или напыление, обработка ионными или электронными пучками, и лазерным излучением[1]. Обработка поверхности химическими методами приводит к её загрязнению посторонними веществами, что недопустимо для применения в медицинской области. При облучении материала различными пучками заряженных частиц необходимы дополнительные финансовые затраты для обеспечения радиационной безопасности персонала. Таким образом, модификация поверхности материала с помощью лазерного излучения является наиболее перспективным методом.

Лазерное микро- и наноструктурирование материала может осуществляться с помощью дополнительных масок, иглы атомно-силового микроскопа или лазерных лучей, все эти дополнения применяются для управления перераспределением интенсивности падающего на поверхность лазерного излучения. Наиболее простым в реализации и наименее затратным является прямой лазерный метод модификации [2].

Применение модифицированных материалов охватывает множество областей промышленности, так как после обработки поверхности материала происходит изменение тепловых, электрических, поглощательных свойств, а также изменение смачиваемости материала. В области медицины создание на поверхности имплантата микро- и наноструктур повышает уровень адгезии живых клеток. Такой эффект достигается из-за увеличения площади прикрепления клеток, которой обеспечивается созданными структурами.

В исследованиях в качестве имплантационного материала использовался биосовместимый наноккомпозит на основе углеродных нанотрубок и бычьего сывороточного альбумина. Твердые образцы изготавливались из дисперсии бычьего сывороточного альбумина с концентрацией 25 %, многостенных или одностенных углеродных нанотрубок с концентрацией 0,1 % и дистиллированной воды.

Модификация поверхности композитного материала проводилась с помощью фемтосекундной лазерной установки. В данную установку входили титан-сапфировый лазер, аттенюатор мощности, механический затвор, фокусирующая линза и подставка под образец. Параметры описанной лазерной установки представлены в таблице.

Характеристики	Значения
Мощность, мВт	50–1500
Частота, МГц	80
Длительность импульса, фс	140
Длина волны, нм	690–1040
Диаметр пучка излучения, мкм	30–50
Длительность экспозиции, мс	5–15

В результате проведенных экспериментов по модификации поверхности фемтосекундным лазерным излучением установлено, что мощности лазерного излучения меньше 150 мВт недостаточно для структурирования выбранного материала. При данной мощности лазерного излучения никаких, даже частичных изменений поверхности не наблюдается.

При обработке лазерным излучением с мощностью в диапазоне от 150 мВт до 250 мВт происходит едва заметное структурирование, но недостаточное для выраженного изменения поверхностного рельефа.

Более выраженные структуры на поверхности материала формируются при мощности лазерного излучения 300 мВт. На поверхности образца образуются цилиндрические выступы с диаметром и высотой несколько микрометров покрытые волокнистой структурой.

Литература

1. Завестовская И.Н. Лазерное наноструктурирование поверхности материала // Квантовая электроника. 2010. Том 40. № 11. С. 942–954.
2. Хомич В.Ю., Шмаков В.А. Механизмы и модели прямого лазерного наноструктурирования материалов // Успехи физических наук. 2015. Том 185. №5. С. 489–499.

ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА КАК МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Воробьев В.А., Рубекина А.А

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия

E-mail: viktorv08@yandex.ru

В настоящее время одной из ключевых проблем медицины является создание и усовершенствование различных противовирусных и антибактериальных препаратов. Многообразие медикаментов, существующих на данный момент, не полностью и не абсолютно эффективно охватывает все вызываемые вирусами и бактериями заболевания. К тому же, ввиду естественных процессов мутации, надёжные и хорошо проявляющие себя сейчас препараты могут утратить свою актуальность против мутировавших вирусов и бактерий.

Недавно были синтезированы соединения, с большей противовирусной активностью, чем у их аналогов, одним из них стал основанный на перилене ингибитор dUY11. [1] Принцип действия таких соединений не является селективным, он направлен непосредственно на сам биофизический процесс слияния вирусных оболочек и клеточных мембран, что делает их препаратами широкого спектра действия. Именно по этой причине особый интерес представляет механизм действия препаратов и факторы, влияющие на их эффективность.

Была выдвинута гипотеза о том, что ключевым фактором в нарушении процесса слияния вируса и клеточной мембраны является наличие в системе активных форм кислорода (АФК), а именно — синглетного кислорода. [2] АФК являются токсичными для организма соединениями, их избыток способствует развитию многих болезней и

синдромов, в том числе и самых распространённых: атеросклероз, инфаркт и инсульт, тяжёлые воспалительные процессы и т.д. Однако синтез АФК происходит во всех клетках и их частях, и в нормальном количестве АФК необходимы для работы иммунной системы. [3] Таким образом, актуальным является детектирование АФК и исследование взаимосвязи активности противовирусных соединений от скорости их генерации.

Одним из самых распространённых зондов, используемых для детектирования синглетного кислорода, является SOSG (Singlet Oxygen Sensor Green). При реакции SOSG с синглетным кислородом его квантовый выход люминесценции возрастает, что позволяет регистрировать синглетный кислород при помощи методов флуоресцентной спектроскопии. [4] Данный зонд может применяться для решения других важных задач биомедицины. Так, в данной работе с помощью сенсора была исследована антибактериальная активность гидрогелей, сформированных на основе самосборки дипептида фенилаланила.

Гидрогели представляют собой полимерные гидрофильные соединения. Наночастицы гидрогеля используются в качестве квантовых оптических точек и флуоресцентных меток. Они обладают высокой биосовместимостью и представляют собой многообещающую альтернативу современным способам селективной доставки лекарственных средств в организме. В процессе создания наночастиц появляется возможность избежать нежелательных химических реакций. [5] Также гидрогели используются в качестве поддерживающих рост культивируемых клеток каркасов при тканевой инженерии и регенерации. [6]

На основании описанных выше явлений было проведено исследование корреляции между противовирусной активностью и антибактериальными свойствами различных препаратов и присущей им способностью генерировать активные формы кислорода.

Литература

1. Vincent M. R. S. et al. Rigid amphipathic fusion inhibitors, small molecule antiviral compounds against enveloped viruses //Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. Т. 107. №. 40. С. 17339–17344.
2. Vigant F. et al. The rigid amphipathic fusion inhibitor dUY11 acts through photosensitization of viruses //Journal of virology. 2014. Т. 88. №. 3. С. 1849–1853.
3. Кулинский В. И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита //Соросовский образовательный журнал. – 1999. Т. 1. №. 38. С. 5–6.
4. Gollmer A. et al. Singlet Oxygen Sensor Green®: photochemical behavior in solution and in a mammalian cell //Photochemistry and photobiology. 2011. Т. 87. №. 3. С. 671–679.
5. Ischakov R. et al. Peptide-based hydrogel nanoparticles as effective drug delivery agents //Bioorg. Med. Chem. 2013. №. 21. С. 3517–3522.
6. Ron Orbach. et al. Self-Assembled Fmoc-Peptides as a Platform for the Formation of Nanostructures and Hydrogels //Biomacromolecules. 2009. №. 10. С. 2646–2651.

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ НА ЗНАЧЕНИЕ КОНСТАНТ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Гайер А.В.

*МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
E-mail: gayer.alexey@gmail.com*

Одной из центральных задач биохимии и фармакологии является количественная характеристика параметров связывания между лигандом и комплексообразователем. Определение параметров связывания можно осуществить измерением некоторого физического параметра системы, который значительным образом изменяется при образовании комплекса. Среди прочих, часто для получения констант комплексообразования

используют изменения оптических свойств системы с помощью различных методик — от поверхностного плазмонного резонанса до молекулярной спектроскопии. Одновременно чувствительным и простым методом является метод тушения флуоресценции. Суть метода, вошедшего уже в классические учебники по флуоресцентной спектроскопии, заключается в измерении зависимости сигнала флуоресценции (т.н. кривой Штерна-Фольмера) от концентрации титруемого лиганда [1]. Из параметров кривой Штерна-Фольмера можно определить параметры связывания в системе, в частности, наклон кривой Штерна-Фольмера представляет собой константу тушения флуоресценции, связанную с константой комплексообразования. Частичное тушение лигандом комплекса, заполнение нескольких сайтов связывания комплексообразователя осложняет картину тушения флуоресценции и определение параметров связывания лиганда с комплексообразующим центром. Несмотря на это, метод тушения флуоресценции интенсивно используется благодаря своей простоте и даже разрабатываются автоматические платформы для реализации эксперимента [2].

В данной работе рассматривается ещё один артефакт метода тушения флуоресценции: зависимость характеристик сигнала флуоресценции от локальной концентрации титруемого лиганда. В работе экспериментально и с помощью численных расчётов показано, как измеряемый сигнал флуоресценции зависит от параметров эксперимента (таких как объём титранта, концентрация комплексообразователя и т.п.), а также от фундаментальных параметров системы.

Литература

1. Lakowicz J. R. (ed.). Principles of fluorescence spectroscopy. – Springer Science & Business Media, 2013.
2. Kuijpers K.P.L. et al. A Fully Automated Continuous - Flow Platform for Fluorescence Quenching Studies and Stern–Volmer Analysis //Angewandte Chemie International Edition. 2018. T. 57. №. 35. С. 11278–11282.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОБРАТИМОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Гарсон Д.А.К, Филькова А.А.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
e-mail: andreigarzondk@gmail.com

Тромбоциты — безъядерные клеточные фрагменты, циркулирующие в крови. Главной их задачей является образование тромбоцитарной пробки в месте повреждения. Это происходит вследствие их активации, которая переводит тромбоцит в определенное состояние, способное создавать агрегаты. Классическим методом исследования агрегации тромбоцитов является световая трансмиссионная агрегометрия, основанная на оценке светопропускающей способности богатой тромбоцитами плазмы после добавления в нее индукторов активации. Одним из основных физиологических индукторов агрегации является АДФ, выбрасываемый активированными тромбоцитами. Особенностью данного индуктора является то, что при малых концентрациях он приводит к обратимой агрегации тромбоцитов.

Целью настоящей работы было исследование механизмов обратимой агрегации тромбоцитов и характеристика данного процесса.

В результате работы была построена модель обратимой агрегации тромбоцитов на языке программирования Python. Модель основана на предположении, что вероятность образования агрегата не зависит от размера, а зависит только от того, проходит ли процесс с агрегатом или одиночным тромбоцитом. Единственным ограничением модели является фиксированный максимальный размер агрегата.

Для валидации модели и получения параметров агрегации проводились измерения обратимой агрегации тромбоцитов по методу Борна на агрегометре Viola. Особенно-

стью данного прибора является то, что на основе флуктуаций светопропускания он дает данные о среднем размере агрегатов [1]. Эти данные в совокупности со светопропусканием дали возможность более точно охарактеризовать процесс.

Результатом моделирования является не только получение теоретических данных о кинетике образования агрегатов, но и распределение агрегатов по их размеру. Также были подобраны параметры модели для полученных экспериментальных данных и получен диапазон значений для которых модель дает результаты, приближенные к физиологическим.

Литература

1. Габбасов З. А., Попов Е. Г., Гаврилов И. Ю., Позин Е. Я., Маркосян Р. Ф. «Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов» Лабораторное дело, 1989, N10, с.15–18

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ЛЮМИНЕСЦИРУЮЩИЕ ПОРИСТЫЕ КРЕМНИЕВЫЕ НАНОНИТИ ДЛЯ ВЧ-ТЕРАНОСТИКИ

Гвинджилия Г.З., Гонгальский М.Б., Тамаров К.П.,
Кудрявцев А.А., Осминкина Л.А

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
E-mail: goshinskiy@gmail.com, osminkina@physics.msu.ru

По данным всемирной организации здравоохранения, онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Существующие методики терапии рака несовершенны, стандартная химиотерапия наносит огромный урон всему организму и зачастую не наносит должного терапевтического эффекта. Одним из способов повышения терапевтического эффекта является использование сенсibilизаторов внешних физических воздействий, таких как твердотельные наноструктуры.

Наночастицы пористого кремния, благодаря свойствам биосовместимости и биодegradации [1] способны выступить в роли такого сенсibilизатора. Было показано, что наночастицы кремния, полученные путем механического измельчения пленок пористого кремния, под действием высокочастотного электромагнитного поля (ВЧ ЭМП) индуцируют нагрев водных суспензий [2,3]. Также, кремниевые нанонити (КНН) в свою очередь показали наличие у них фотолюминесценции в видимой области спектра [4], что позволяет их использовать в качестве контрастных агентов для биовизуализации.

В работе образцы КНН получались путем металл-стимулированного химического травления (МАСЕ) [5] пластин кристаллического кремния (с-Si) с удельным сопротивлением 0.001 Ом·см для получения пористых нанонитей. По данным измерений СЭМ средняя длина полученных массивов составляет 7 мкм, а средний диаметр нанонити примерно 200 нм. Из полученного массива изготавливались суспензии КНН с концентрацией 0.2 мг/мл — слой кремниевых нанонитей отслаивался с подложки с-Si и затем помещались в воду и в раствор PBS.

В работе исследовался нагрев приготовленных суспензий КНН, возникающий при воздействии на них ВЧ ЭМП. Скорости нагрева суспензий КНН представлены на рис. 3. Также изучалось влияние деградации КНН на скорость нагрева их суспензий (см. рис.3). Обнаружено значительное увеличение скорости нагрева, что объясняется увеличением количества ионов в суспензии КНН после их деградации [3].

Были проведены эксперименты *in-vitro*, в которых изучалось совместное воздействие ВЧ ЭМП и КНН на клетки рака гортани Нер-2. Перед облучением клетки инкубировались с нанонитями в течение 4 и 24 часов. Показано, что наибольший терапевтический эффект наблюдается при более длительной инкубации перед воздействием ВЧ ЭМП, что объясняется эффективным нагревом КНН после их деградации (см. рис. 4).

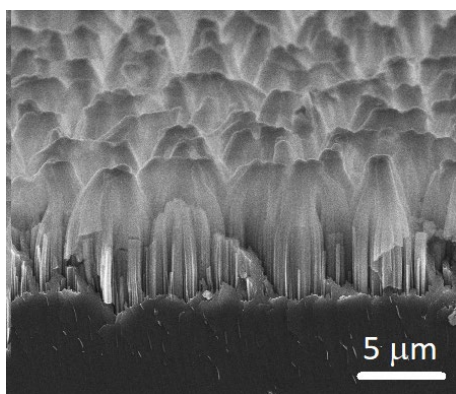


Рис. 1. Изображение СЭМ массива КНН

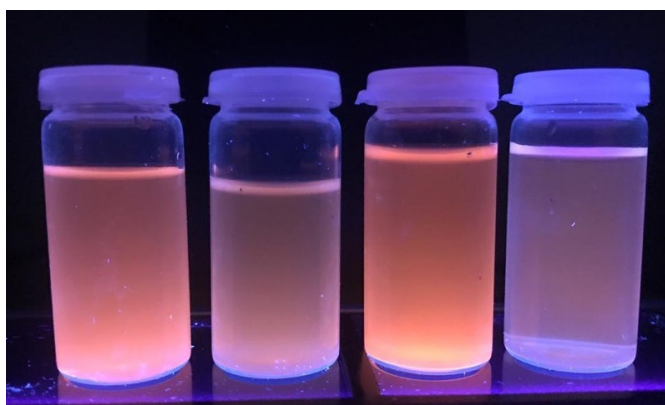


Рис. 2. Образцы суспензий КНН под УФ-лампой

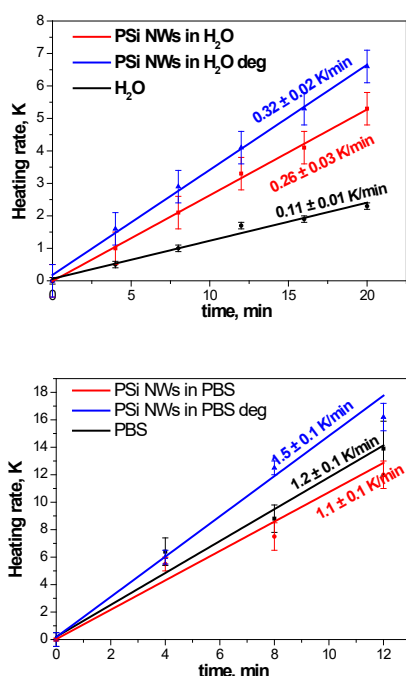


Рис. 3 Нагрев суспензий в ВЧ ЭМП

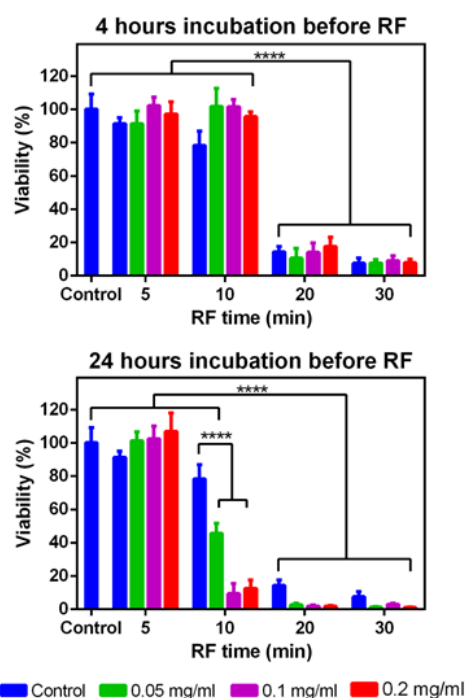


Рис. 4 Эксперименты in-vitro с клетками Hep-2

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 17-12-01386.

Литература

1. Tolstik E. et al. Studies of silicon nanoparticles uptake and biodegradation in cancer cells by Raman spectroscopy //Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2016. Т. 12. №. 7. С. 1931–1940.
2. Tamarov K. P. et al. Radio frequency radiation-induced hyperthermia using Si nanoparticle-based sensitizers for mild cancer therapy //Scientific reports. – 2014. – Т. 4. – С. 7034.
3. Tamarov K. et al. Electrolytic conductivity-related radiofrequency heating of aqueous suspensions of nanoparticles for biomedicine //Physical Chemistry Chemical Physics. – 2017. Т. 19. №. 18. С. 11510–11517.
4. Osminkina L.A. et al. Nanoparticles prepared from porous silicon nanowires for bioimaging and sonodynamic therapy //Nanoscale research letters. 2014. Т. 9. №. 1. С. 463.
5. Huang Z. et al. Metal-assisted chemical etching of silicon: a review //Advanced materials. – 2011. Т. 23. №. 2. С. 285–308.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНИМОСТИ МЕТОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ АЛЮМИНИЯ

Гладышко Д.К., Крот А.Р., Федорова К.В.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
E-mail: dlagar@ya.ru

В настоящее время очень актуальна проблема лечения злокачественных новообразований. Есть несколько различных методов лечения, одним из которых является фотодинамическая терапия. Этот метод заключается в том, что в организм вводятся фотосенсибилизаторы — частицы, увеличивающие воздействие света на биологические ткани, далее они должны скапливаться в пораженной области, после этого их облучают светом с длиной волны, соответствующей максимуму спектра поглощения данного вещества [1, 2]. В результате этого в присутствии кислорода происходит фотохимическая реакция, после которой молекулярный триплетный кислород превращается в синглетный, который вызывает гибель опухолевых клеток [3].

В данной работе была исследована возможность восстановления образцов после длительного хранения. В качестве образцов были взяты фотосенсибилизаторы УК-2 и УК-3 — растворы мицелл на основе комплексов алюминия с оболочкой из поливинилпирролидона (PVP) в мольном соотношении 1:1. С образцами был проведен процесс восстановления: удаляли воду, гомогенизировали, добавляли новый физиологический раствор, потом облучали ультразвуком и фильтровали. После этого были измерены размеры частиц с помощью метода динамического рассеяния света, и было проведено сравнение с полученными размерами до процесса восстановления. Представленная работа направлена на изучение возможности применения обсуждаемого процесса с целью продления жизни данных образцов.

Литература

1. Yong-Eun Koo Lee, Daniel A. Orringer and Raoul Kopelman. Nanoparticles for Cancer Diagnosis and Therapy. Strategies for Intracellular Delivery of Polymer-based Nanosystems. Royal Society of Chemistry, 2010, 358 с.
2. Ruizheng Liang, Lina Ma, Lele Zhang, Chunyang Li, Wendi Liu, Min Wei, Dan Yan, David G. Evans and Xue Duan. A monomeric photosensitizer for targeted cancer therapy. Chem. Commun., 2014.
3. Eun Ji Hong, Dae Gun Choi, Min Suk Shim. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials. Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, 2016.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ МУЖЧИНЫ, УМЕРШЕГО ОТ ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЯ (МЕТОД РАСТРОВОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ)

Гоголева Т.Е., Трифонова Л.А., Саввинова Л.Н.

С-ВФУ, Физико-технический институт, Якутск, Республика Саха
(Якутия), Россия
E-mail: gogoltakuo98@mail.ru

В настоящее время в мире до конца не изучены вопросы смерти от общего охлаждения в условиях сверхнизких температур (ниже – 40°C) [1]. В реальных условиях лиц, умерших от переохлаждения (по внешним признакам) без проведения реанимационных мероприятий доставляются в морг. Немаловажным моментом, возможно, считается, что в течение первых 2-х суток пострадавшие находятся в состоянии холодового анабиоза и вероятность восстановления жизнедеятельности организма не исключается.

В настоящее время в доступной нам литературе отсутствуют данные исследования клеток крови умерших от переохлаждения методами электронной микроскопии.

Цель работы — исследование особенностей морфологии эритроцитов умершего от переохлаждения (при температуре -42°) мужчины, в зависимости от времени оттаивания методом растровой электронной микроскопии.

Исследование было проведено с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ) высокого разрешения JSM-7800F («Japanese Electron Optics Laboratory» — «JEOL», Япония). Рассматриваемый РЭМ, имеющий диапазон увеличения 25–1000000, позволяет исследовать объект при ускоряющем напряжении 0,1–30 кВ. В данной работе был использован нижний детектор вторичных электронов. Объектами изучения были мазки крови из трупного материала, подготовленных в «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения РС(Я).

Исследования мазков крови проводили при ускоряющих напряжениях 1 и 2 кВ с подачей напряжения на исследуемый объект 8–10 В.

Забор крови для приготовления стандартного мазка на предметное стекло был произведен сразу после того, как умерший был доставлен в морг. Следует отметить, что максимальные значения температуры наблюдались в прямой кишке ($+12^{\circ}\text{C}$) и в печени ($+7,7^{\circ}\text{C}$), внутричерепная температура оказалась минусовой, т.е. $-0,1^{\circ}\text{C}$, стопы -10°C , боковая шейная область $-2,5^{\circ}\text{C}$.

РЭМ-изображение (1×1000) мазка, взятого из области шеи (глубина 2 см, температура $-2,5^{\circ}\text{C}$) показывает умеренный анизоцитоз с тенденцией увеличения среднего значения диаметра $d = 8,21$ мкм (рис. 1).

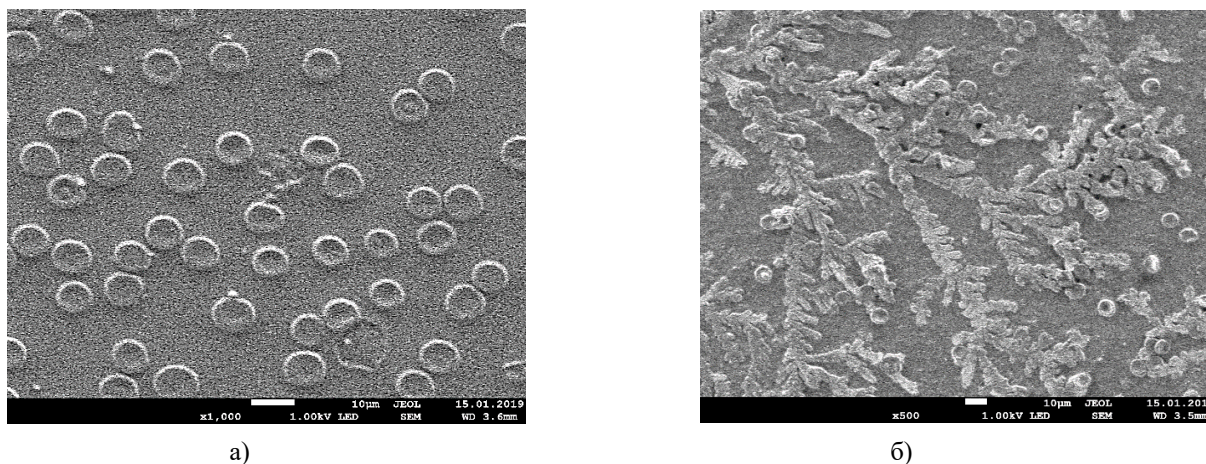


Рис. 1. РЭМ-изображения эритроцитов умершего течение первых суток после смерти: а) из области шеи, б) спинномозговая жидкость с кровью.

Из 41 эритроцита дискоциты составили 68%, что является нормой, овалоциты — 5%, а дегеративно-измененные формы 27%: мишеневидные клетки — 5%; сфероциты — 9 (22%). На поверхности плазмы и эритроцитов были обнаружены 7 светлых частиц с диаметром $d = 2,72$, сопоставимые по размеру с тромбоцитами.

На РЭМ-изображении (1×1000) смеси крови со спинномозговой жидкостью, взятого с внутричерепной области (глубина 5 см, температура $-0,1^{\circ}\text{C}$), видна кристаллизация. Вода составляет около 90% этой жидкости. Количество клеток намного меньше (всего 24 эритроцитов), некоторые из которых образуют конгломераты, отмечается выраженная вогнутость эритроцитов и тенденция к уменьшению среднего значения диаметра $d = 7,27$ мкм.

Нами были исследованы мазки крови умершего, сделанные на 4 сутки после смерти, взятых из разных областей тела. В мазках, сделанных на 4 сутки из области шеи отмечается уплощение, т.е. исчезновение вогнутости и преобладание овалоцитов (33,6%), дегенеративно измененных форм эритроцитов. Из внутричерепной области (глубине 5 см, температуре $17,2^{\circ}\text{C}$), т.е. после полного оттаивания трупа. На РЭМ-изображении видно (рис. 2), что все эритроциты склеены между собой и имеют эхинацитарную, т.е.

обратимую форму. Эхиноцитарные формы могут быть вызваны и отменены с помощью рН, осмолярности, биохимических и даже электрических изменений [3].

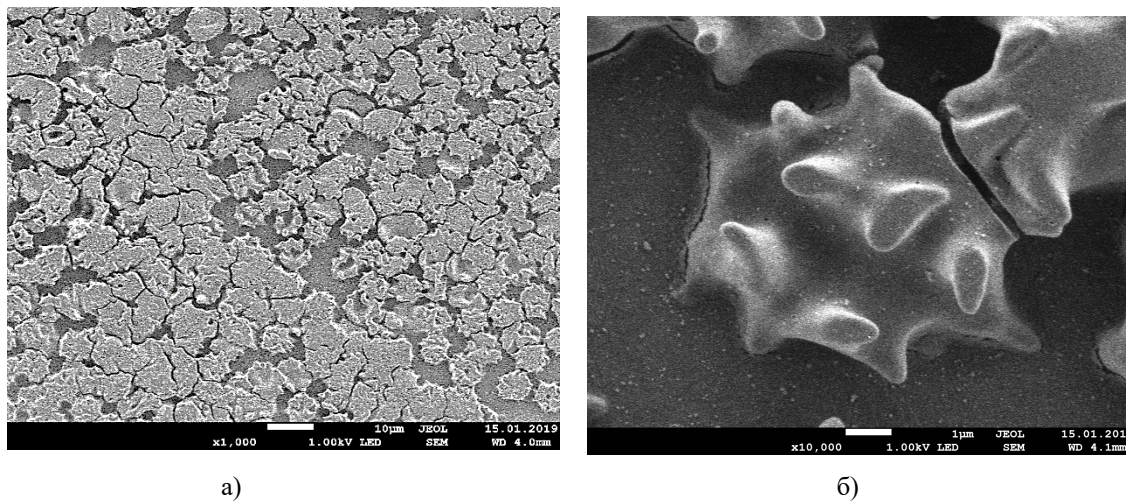


Рис.2. РЭМ – изображения эритроцитов на 4 сутки из внутричерепной области: а) при увеличении 1×1000 , б) при увеличении 1×10000 .

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у умершего в условиях низких температур (-42°C) в первые сутки после смерти в крови преобладают нормальные эритроциты — дискоциты (68%), отмечается анизоцитоз. На более поздних сроках, т.е. на 4 сутки после смерти, наблюдается склеивание эритроцитов между собой, а также эхиноцитарная обратимая форма.

Полученные предварительные данные дают основание необходимости продолжения дальнейшего углубленного изучения процессов смерти на молекулярно-клеточном уровне для вероятного доказательства восстановления жизнедеятельности организма в первые сутки после смерти от переохлаждения.

Литература

1. Алексеев Р.З. Комплексное лечение отморожений в дореактивном периоде: автореферат дис. доктора медицинских наук: 14.00.22. - Москва, 1999. - 29 с.
2. Дерюгина А.В., Иващенко М.Н., Игнатъев П.С., Таламанова М.Н., Самоделкин А.Г. Возможности интерференционной микроскопии в изучении прижизненного состояния эритроцитов при воздействии на них низкоинтенсивным лазером для коррекции стресса / *Современные технологии в медицине*. 2018. том 10. № 4. С. 78–83.
3. Foglia A. The acanthocyte-echinocyte differential / *Swiss Medical Weekly*. 2010;140 (03-04): 1–3; DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2010.12963>

ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИ СВЯЗАННОГО ТРИТИЯ В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Григорьева Т. В.

*Северо-Восточный Федеральный университет им. М. К. Аммосова,
Физико-технический институт, Якутск, Россия*

Тритий, как изотоп водорода, является частью неоднородностей в крови, состоящее из большого количества воды образующей однородную среду. Гемоглобин как частица крови имеет атомный вес 66000,8 а.е.м. Так как тритий и гемоглобин представляют из себя две неоднородности в однородной водной среде притягиваются друг к другу электростатическим взаимодействием, при этом тритий заменяет водород в молекулярный гемоглобин, превращаясь в органически связанный тритий (ОСТ).

Измерена объемная активность трития в крови человека и животных методом жидкостной сцинтилляционной альфа и бета спектрометрии, с использованием спектрометра SL-300 (HIDEX).

Метод отбора проб.

Пробы крови выпаривались с целью получения конденсата и сухого остатка. Органически связанный тритий переходит на конденсат. Объем виалы равен 20 мл: к 3 мл дистиллята полученной из крови человека добавляется 17 мл сцинтилляционного коктейля Ultima Gold LLT; соотношение пробы крови коровы и коктейля — 1:1. Полученная смесь хранится в холодильнике в течении суток. Время измерения проб — 180 сек.

Для исследования взяты кровь человека (6 проб) и кровь коровы (2 пробы).

Таблица 1 Результаты измерений проб спустя 40 суток после забора

№	Наименование	Погрешность (%)	Ср. объемная активность с вычетом фона (Бк/л)
1	Кровь человека 1 (Горный район)	17	117,39±19,84
2	Кровь человека 2 (Горный район)	16	143,48±23,31
3	Кровь человека 3 (Горный улус)	15	103,06±15,39

Таблица 2 Результаты объемной активности

Наименование	Дата отбора	№ измерения	Дата измерения	Погрешность (%)	Объемная активность с вычетом фона (Бк/л)
Кровь коровы 1 (Горный район)	25.01.19	1	30.01.19	27	187,83±50,71
		2	31.01.19	24	67,46±16,19
		3	01.02.19	18	45,33±8,15
		4	04.02.19	21	9,56±2,01
		5	05.02.19	19	11,73±2,23
		6	12.02.19	20	9,86±1,97
Кровь коровы 2 (Горный район)	25.01.19	1	30.01.19	13	129,45±15,53
		2	31.01.19	16	54,42±8,71
		3	01.02.19	21	36,17±7,59
		4	04.02.19	21	22,86±4,79
		5	05.02.19	13	12,47±1,62
		6	12.02.19	20	7,29±1,46
Кровь человека 1 (Вилуйский район)	30.01.19	1	31.01.19	25	2469,59±617,39
		2	01.02.19	13	401,92±52,25
		3	04.02.19	15	184,37±27,66
		4	05.02.19	14	148,91±20,85
		5	12.02.19	15	149,37±22,41
Кровь человека 2 (Вилуйский район)	31.01.19	1	01.02.19	18	665,91±119,87
		2	04.02.19	13	176,99±24,78
		3	05.02.19	19	216,74±14,18
		4	12.02.19	13	150,09±19,51

Вывод: таким образом установлено, что органически связанный тритий присутствует в крови человека и животных в значительных количествах и вносят вклад в дозу облучения человека и животного от природного трития.

Научные руководители: Степанов В. Е., Наумова К. А.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ И СОСТАВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ
НА ПРОЦЕСС АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ *in vitro*

Ермолинский П.Б.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
email: peter.ermolinskiy@biomedphotonics.ru

Агрегация эритроцитов (АЭ) является одним из основных факторов, влияющих на изменение вязкости крови и, как следствие, на микроциркуляцию крови в организме человека. АЭ зависит от многих факторов: от белкового состава плазмы, от присутствия в крови различных синтетических макромолекул с большой молекулярной массой, температуры и многих других [1].

Известно, что синтетические макромолекулы с большой молекулярной массой (такие, как Декстран 150 и Декстран 500) при их добавлении к суспензии эритроцитов с различным гематокритом изменяют АЭ и вязкость крови. Эти изменения, таким образом, могут сильно влиять на кровоток. Роль белков плазмы в агрегации эритроцитов, а также влияние температуры на изменение вязкости крови до сих пор полностью не изучена. Полученные знания о том, как различные макромолекулы влияют на эти процессы, могут быть использованы в клинической практике для коррекции реологических параметров крови пациентов. Также важной задачей является оценка данных параметров при различных температурах [2, 3].

Целью данной работы является оценка свойств агрегации эритроцитов в образцах с различным гематокритом и содержанием макромолекул в плазме крови и при различных температурах с использованием реометрических методов *in vitro*.

Для измерения агрегационных свойств эритроцитов использовалась установка RheoScan [4], основанная на методе диффузного светорассеяния – лазерной агрегометрии. Измерялось несколько реологических параметров, одним из которых было критическое напряжение сдвига - critical shear stress (CSS), характеризующее гидродинамическую прочность агрегатов. Методика измерения CSS описана в работе [5].

Зависимость агрегационных свойств эритроцитов от температуры измеряли в диапазоне 25–45 °С. Кровь многократно (в разные дни) бралась из локтевой вены одного здорового донора. При каждой температуре проводилось 5 измерений. Полученные зависимости параметра CSS от температуры приведены на рис. 1.

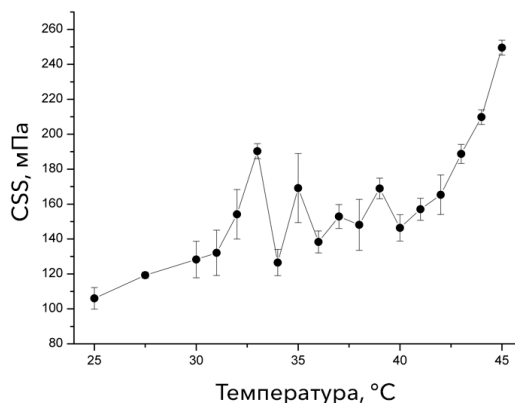


Рис. 1. Зависимость гидродинамической прочности эритроцитов CSS от температуры, измеренная методом диффузного светорассеяния. Показаны средние значения и среднеквадратичные отклонения: рассчитанные по 5 измерениям.

Показано, что с увеличением температуры эритроциты образуют более прочные агрегаты. Существуют некоторые разбросы значений CSS вблизи равновесной температуры человеческого тела ($T \approx 36.6$ °С), в то время как в диапазонах $T = 25–33$ °С и

$T = 40\text{--}45\text{ }^{\circ}\text{C}$ кривые монотонны. Это может свидетельствовать о наличии комплексной зависимости агрегационных свойств крови от температуры.

Также были получены зависимости агрегационных параметров от концентраций белков плазмы, синтетических белков Декстрана 150 и Декстрана 500. Была получена зависимость вязкости крови от ее гематокрита в диапазоне от 30 до 60 % в пределах сдвиговых напряжений 1–1000 1/сек. Полученные результаты говорят о существенно нелинейной и сложной зависимости измеряемых параметрах от концентрации компонентов крови и гематокрита.

Таким образом, показано, что прочность агрегатов возрастает при увеличении температуры; также добавление макромолекул в суспензию эритроцитов изменяет их агрегационные свойства. Полученная зависимость вязкости крови от температуры и гематокрита, новые данные по влиянию белков плазмы и других макромолекул на параметры агрегации указывают на наличие синергетического эффекта белков плазмы и макромолекул, температуры и гематокрита на вязкость крови. Полученные данные могут быть в перспективе использованы для коррекции параметров агрегации эритроцитов и контроля эффективности терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-02-01200.

Литература

1. Priezzhev, A.V., Lee, K., Firsov, N.N., Lademann, J., "Optical Study of RBC Aggregation in Whole Blood Samples and Single Cells", Chapter 1 in "Optical Biomedical Diagnostics", vol.2, 2nd Edition, V.V. Tuchin Editor. Bellingham: SPIE Press, 5–36 (2016).
2. Lee, K., Priezzhev, A., Shind, S., Yaya, F., Meglinski, I., "Characterization of shear stress preventing red blood cells aggregation at the individual cell level: The temperature dependence", *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 64, 853–857 (2017).
3. Singh, M., Stoltz, J.F., "Influence of temperature variation from 5°C to 37°C an aggregation and deformability of erythrocytes", *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 26, 1–7 (2002).
4. Shin, S., Yang, Y., Suh, J.S., "Measurement of erythrocyte aggregation in a microchip stirring system by light transmission", *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 41, 197–207 (2009).
5. Lee, K., Kinnunen, M., Danilina, A.V., Ustinov, V.D., Shin, S., Meglinski, I., Priezzhev, A.V., "Characterization at the individual cell level and in whole blood samples of shear stress preventing red blood cells aggregation", *Journal of Biomechanics* 49, 1021–1026 (2016).

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТОКОВ ВТОРИЧНЫХ НЕЙТРОНОВ ПРИ РАБОТЕ ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ С ЭНЕРГИЕЙ 20 МэВ

Желтоножская М.В., Зон А.Г., Лыкова Е.Н., Черняев А.П.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
E-mail: idaszon@yandex.ru, iv-kate@yandex.ru

Развитие современных методов лечения с использованием линейных ускорителей электронов привело к широкому распространению и внедрению в лечебных онкологических учреждениях высокотехнологичных установок лучевой терапии. Несмотря на то, что новые технологии облучения пациентов реализуют существенное снижение поглощённой дозы от тормозных фотонов в нормальных тканях и критических органах, окружающих опухолевые очаги-мишени, любое сложное оборудование требует максимально тщательного контроля качества работы, особенно в условиях его многолетней эксплуатации.

Линейные ускорители электронов, работающие на энергиях выше, чем 8 МэВ, при взаимодействии с элементами ускорителя и с конструкционными материалами поме-

щения побочно генерируют потоки нейтронов. Поэтому задача исследования этих потоков является важной и актуальной для учета их влияния на здоровье пациентов и медицинского персонала.

Так как использование прямых спектрометрических методов измерений потока нейтронов при работе ускорителя крайне затруднено в связи с импульсным режимом работы медицинского ускорителя и высокой плотностью потока частиц в поле излучения (по разным оценкам $\sim 10^{12}$ частиц·см⁻²·с⁻¹). Поэтому для решения этой задачи нами использовался фотоактивационный метод с использованием (n,γ) реакций на детектирующей мишени естественного тантала ¹⁸¹Ta.

Исследования проводились на линейном медицинском ускорителе Varian Trilogy при максимальной энергии тормозных гамма-квантов 20 МэВ. Поток нейтронов исследовался с помощью активации фольг из естественного тантала в сферах Боннера. Танталовые фольги размером 10×10×10 см³ и толщиной 350 мкм помещались в шаровые замедлители из чистого полиэтилена размером 0, 70, 120, 200, 300 мм на расстоянии источник-поверхность 148,5 см. В результате обработки полученных данных был восстановлен спектр нейтронов при работе линейного медицинского ускорителя Varian Trilogy. Результаты эксперимента обсуждаются.

¹H МРС ДЛЯ БЕЗ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ

Иванцова А.С.¹, Меньщиков П.Е.^{2,3}

¹НИЯУ МИФИ,

²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,

³НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Россия

E-mail: merkush@ro.ru

Остеопороз — обменное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МП). Наиболее распространенным методом диагностики остеопороза является количественная КТ-денситометрия (QCT) [1]. Наличие дозовой нагрузки при таком исследовании не дает использовать ее в качестве скрининговой методики, что особенно важно в детском возрасте, когда происходит увеличение минеральной плотности костной ткани. Целью данного исследования было — определить возможную взаимосвязь между параметром относительного содержания жира (FF) и МП у детей. Проанализировать эти параметры у пациентов с компрессионным переломом различной степени.

В исследовании приняли участие 20 (средний возраст 11.1 ± 2.1) с подозрением на компрессионный перелом позвоночника. Протокол исследования включал в себя: 1) получение стандартных диагностических МР изображений позвоночника. 2) 2 ¹H МР спектра, полученных из тел поясничных позвонков (L3, L4), откуда рассчитаны соотношения жир/вода (FF); 3) Количественная КТ-денситометрия поясничных позвонков (L3, L4), откуда рассчитаны значения минеральной плотности. МРТ и МРС исследование проводилось на МР томографе Phillips 3.0 Achieva с напряженностью постоянного магнитного поля 3 Тл и 8-канальной приемной РЧ-катушкой TorsoCoil. ¹H МР спектры регистрировали с помощью импульсной последовательности STEAM без предварительного подавления воды со следующими параметрами: TE = 12.8 мс, TR = 3000 мс, число усреднений (NSA)-32, время накопления — 2.5 мин. VOI размерами 20×15×10 мм локализовали в центральной части тел позвонков L3, L4 (рис. 1А). Полученные МР спектры обрабатывались во встроенной в МР томограф программе Spectra View аппроксимацией резонансов от воды и жира Гаусс линиями. На рис. 1Б представлен типичный спектр, полученный при локализации VOI в губчатом веществе позвонка (рис. 1А). Параметр FF был рассчитан как отношение интенсивностей сигнала жира к сигналу воды.

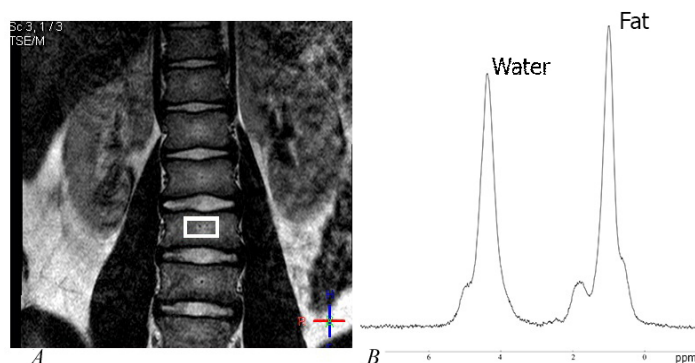


Рис. 1. Локализация VOI для ^1H МРС (А). Типичный вид спектра из губчатого вещества позвонка (Б).

Количественная КТ-денситометрия использовалась для определения минеральной плотности ($\text{мг}/\text{см}^3$) поясничных позвонков L3 и L4 и проводилась на 16-срезовом аппарате PhilipsBrilliance16. Поле обзора (FOV- field of view) включало в себя только позвонки L3, L4 (рис. 2). Основные параметры регистрации КТ изображений: напряжение на трубке — 120 кВ, толщина среза — 3мм, экспозиция в зависимости от массы пациента варьировался в интервале 25-50. Для расчета МП использовалось встроенное программное обеспечение ExtendedBrillianceWorkspace.

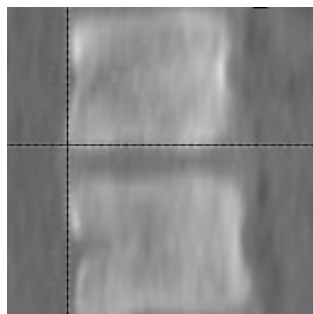


Рис.2. Поле обзора при КТ-денситометрии.

Впервые выявлена достоверная ($p=.001$) обратная линейная корреляция между значениями FF и МП, рассчитанными в позвонках L3 и L4. Одновременно выявлены статистически достоверные увеличение параметра FF ($p<.005$) и достоверное снижение ($p<.005$) МП у группы с тяжелой степенью травмы (более 2 поврежденных позвонков) по сравнению с группой с легкой степенью (1-2 поврежденных позвонка).

Полученные *in vivo* результаты в сумме с предыдущими гистологическими исследованиями [2], продемонстрировавшими возрастное замещение костной ткани желтым костным мозгом в позвонках, подтверждают, что снижение минеральной плотности и увеличение содержания жира в костном мозге происходят параллельно для различных возрастных групп. Наличие обратной корреляции между FF и МП позволяет рассматривать изменения содержания жира в костном мозге позвонка, измеряемые с помощью ^1H МРС, для оценки здоровья костной ткани. Значительным достоинством такой оценки является отсутствие радиационной нагрузки на пациента, что позволяет использовать данную методику в качестве скрининговой даже для детей. Оценка прочности позвонков в детском возрасте является важной задачей, так как в этот период происходит набор костной массы - у детей происходит увеличение минеральной плотности костной ткани до пикового значения, которое достигается в период от 20 до 30 лет. После этого начинается процесс снижения МП. Если в периоде взросления этот процесс будет нарушен, то пиковое значение не будет максимально возможным, что во взрослом возрасте может существенно увеличить вероятность развития возрастного остеопороза. Кроме того, нарушение набора костной массы у детей является причиной меньшей прочности костей, что в свою очередь может вести к более тяжелым травмам, что и демонстрируется выявленной в данной работе зависимостью степени тяжести травмы позвоночника от параметров FF и МП у пациентов с компрессионным позвоночником.

Это свидетельствует о значимости параметра FF для оценки риска получения травм различной степени тяжести.

Литература

1. Blake GM, Fogelman I An update on dual-energy x-ray absorptiometry // *SeminNuclMed.* 2010 № 40(1) p. 62–73
2. Dunnill MS, Anderson JA, Whitehead R. Quantitative histological studies on age changes on bone// *J PatholBacteriol.* 1967 № 94 p. 275–91.

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЖЕСТКОСТИ МЕМБРАНЫ И ВЯЗКОСТИ ЦИТОПЛАЗМЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК ФАКТОРОВ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

Каданова И.М.

*МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
E-mail: kadanovairina@mail.ru*

В последние годы оценка реологических свойств крови и ее компонентов приобретают все большее значение для научно-исследовательской и клинической практики. В норме эритроциты обладают высокой деформируемостью, что определяется вязкоэластическими свойствами мембраны и сравнительно низкой вязкостью внутриклеточного содержимого. Это позволяет эритроцитам, имеющим диаметр 6-8 мкм, свободно проходить через капилляры диаметром до 3 мкм, обеспечивая транспорт кислорода всем клеткам живого организма [1]. Деформируемость эритроцитов является одним из главных свойств, определяющих продолжительность их жизни в организме.

Целью данного исследования является сравнение деформируемости эритроцитов у больных артериальной гипертензией и у здоровых людей и сравнительный анализ факторов, влияющих на обнаруженные отличия.

В работе использовался метод, который основан на компьютерной эктацитометрии и реализован в лазерном деформометре «Реоскан» [2]. Данный способ измерения позволяет провести оценку деформируемости эритроцитов в суспензии *in vitro* и получать объективную количественную и качественную информацию о физических свойствах эритроцитов, а использование компьютера значительно повышает оперативность и точность измерений.

В сдвиговом потоке деформация эритроцитов зависит главным образом от двух факторов: жесткости мембраны и внутреннего содержимого эритроцитов (раствора гемоглобина), являющегося вязкой жидкостью. Каждый из этих компонентов дает свой вклад в кривую деформации. При движении в сдвиговом потоке мембрана эритроцита вращается вокруг жидкого содержимого со скоростью, зависящей от его вязкости и скорости сдвига [3]. Количественно деформируемость эритроцитов характеризуется индексом деформируемости (ИД), который определяется отношением разности большой и малой полуосей эллипса к их сумме, где полуоси эллипса, вычисляются по уровню изоинтенсивности дифракционной картины [4].

На рис.1 приведены зависимости ИД от приложенного сдвигового напряжения для здорового человека и больного артериальной гипертензией в линейной и полулогарифмической шкале.

Видно, что зависимости ИД от логарифма сдвигового напряжения хорошо аппроксимируются прямыми линиями. Для каждой прямой можно выбрать характерную точку её пересечения с осью напряжений сдвига, т.е. предельного напряжения сдвига, при котором начинается деформация. Вторая характеристика - тангенс угла наклона прямой – характеризует внутреннюю вязкость эритроцитов. Таким образом, об изменении вязкости внутреннего содержимого эритроцитов можно судить по наклону зависимости па-

раметра деформируемости от логарифма напряжения сдвига, а об изменении деформационных свойств мембраны эритроцитов можно судить по пределу текучести [5].

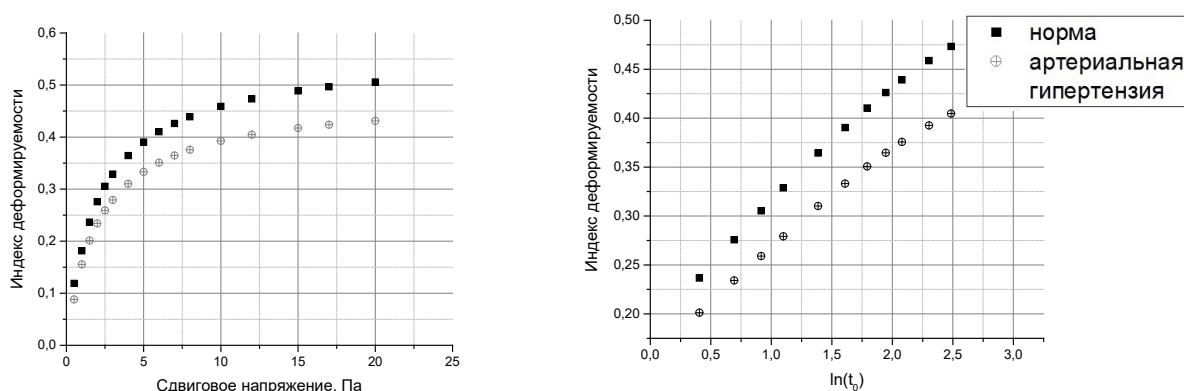


Рис.1: зависимости ИД от приложенного сдвигового напряжения (τ_0) для здорового человека и больного артериальной гипертензией.

Для каждой взятой пробы крови были построены графики зависимости параметра деформируемости эритроцитов от логарифма сдвиговой скорости. По линейной аппроксимации этих графиков были получены значения предела текучести и тангенса угла наклона графика. Для каждой группы значения были усреднены по всем пробам крови. Результаты обработки эксперимента представлены на рис.2.

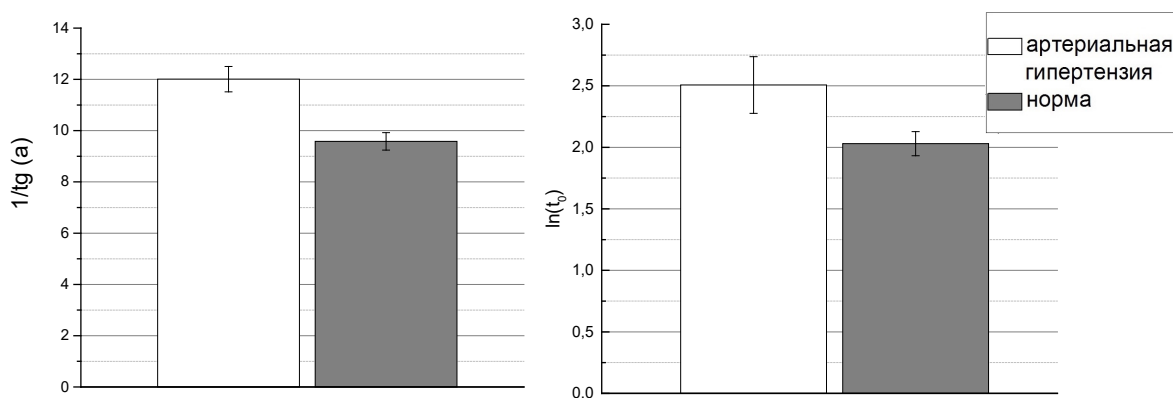


Рис.2: Результаты измерений факторов, определяющих деформируемость эритроцитов для образцов цельной крови больных артериальной гипертензией и здоровых людей.

Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что у больных артериальной гипертензией снижение деформируемости эритроцитов по сравнению со здоровыми людьми определяется как повышением жесткости мембраны, так и повышением вязкости внутреннего содержимого клетки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 18-15-00422.

Литература

1. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физические аспекты. // Успехи физиологических наук 32 (3). 2001. С. 66-78.
2. Shin S., Hou J. X., Suh J. S., Singh M. Validation and application of a microfluidic ektacytometer (RheoScan-D) in measuring erythrocyte deformability // Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2007. Vol. 37, no. 4, p. 319-328.
3. Луговцов А.Е. Рассеяние лазерного излучения на эритроцитах и моделирующих их частицах. дисс. ... канд. физ-мат наук. Москва, 2008. 135с.

4. S. Yu. Nikitin, A. E. Lugovtsov, V. D. Ustinov, M. D. Lin, A. V. Priezzhev. Study of laser beam scattering by inhomogeneous ensemble of red blood cells in a shear flow. // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2015. Vol. 08(4), 1550031.
5. Фирсов Н.Н., Приезжев А.В., Климова Н.В., Тюрина А.Ю. Основные закономерности деформационного поведения эритроцитов в сдвиговом потоке. // *ИФЖ*, 2006. т.79, №1, с.114-120.

ИЕРАРХИЧЕСКАЯ НАНО-, МИКРОПОРИСТОСТЬ В МАТЕРИАЛАХ НА ОСНОВЕ ДИАТОМИТА

Кан Ю.В., Статник Е. С., Салимон А.И., Корсунский А.М.

Сколковский институт науки и технологий
Yuliya.Kan@skoltech.ru

Материалы на основе диатомита нашли широкое применение в производстве огнеупоров и теплоизолирующего кирпича. Однако уникальная мезопористая структура панциря диатомовых водорослей открывает новые перспективы в области создания имплантатов, имитирующих строение кости [1, 2]. Панцирь диатомей содержит до 98 % гидратированного аморфного оксида кремния $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, который также представляет интерес ввиду биоактивных свойств ионов Si^{4+} [3]. В результате были получены данные, характеризующие изменение структуры при фазовых превращениях спеченного диатомита.

Образцы спекали в муфельной печи Nabertherm GmbH (Германия) при температуре от 900 до 1200 °С со скоростью нагрева не более 3 °С/мин. Фазовый состав изучался рентгено-дифракционным методом при съемке порошковых спектров в геометрии Y-2Y с помощью дифрактометра Bruker D8 ADVANCE (Германия) — $\text{Cu } K_{\alpha 1}$, $\lambda = 1,54016 \text{ \AA}$. Получены данные о полиморфном превращении из аморфной модификации кремнезема и кварца $\alpha\text{-SiO}_2$ в кристобалит по мере повышения температуры спекания выше 900 °С.

Механические характеристики оценивали при индентации алмазной пирамидой Берковича спеченных образцов с помощью сканирующего нанотвердомера NanoScan-4D (ТИСНУМ, Россия) в режиме линейного повышения нагрузки до 50 мН. Обнаружено уменьшение модуля Юнга и микротвердости при увеличении температуры спекания.

Удельная поверхность пористого спеченного диатомита определялась анализатором пористости NOVA Touch LX² (Quantachrome Instruments, США). Методом сканирующей электронной микроскопии наблюдали деструкцию исходной пористой структуры панциря.

Полученные образцы диатомита обладают развитой удельной поверхностью, а также микро и нанопористостью, что позволяет рассматривать диатомит как перспективное исходное сырье для создания скаффолдов имплантатов костной ткани с иерархической структурой [4].

Литература

1. Sprynskyy M. и др. Naturally organic functionalized 3D biosilica from diatom microalgae // *Mater. Design*. 2017.
2. Korsunsky A.M., Sapozhnikov P., Everaerts J., Salimon A.I., Nature's neat nanostructuring: fascinating frustules of diatomic algae, *Materials Today*, 22C, 169-170, 2019.
3. Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review // *Bioact. Mater.* 2017. Т. 2. № 4. С. 224–247.
4. Tamburaci S., Tihminlioglu F. Biosilica incorporated 3D porous scaffolds for bone tissue engineering applications // *Materials Science and Engineering C*. 2018.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ ЦИКЛОСПОРИНА D МЕТОДОМ ЯМР ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Кобчикова П.П., Ефимов С.В., Клочков В.В.

КПФУ, Институт физики, Казань, Россия

E-mail: pollymoon@ya.ru

Целенаправленный синтез избирательно действующих биологически активных веществ, имеющих минимальные побочные эффекты, уже долгое время интересует исследователей. Многие лаборатории, как в академических кругах, так и в промышленности, стремятся установить связь между структурой вещества и его биологическими свойствами. Новые знания в области разработки лекарств [1] влияют на химию, биологию и медицину. Сначала ученые обращали внимание только на химический состав веществ, однако позже стало понятно, что их молекулярная конфигурация также важна [2]. С тех пор исследования такого рода широко ведутся в отношении самых разных классов органических соединений [3, 4].

Значительный прогресс в трансплантации за последние несколько десятилетий связан с разработкой и внедрением в клиническую практику иммуносупрессоров, которые повышают выживаемость как пациентов, так и трансплантатов [5].

Циклоспорин D является метаболитом циклоспорина A, иммуноподавляющего средства, который связывается с циклофилином, ингибируя фосфатазную активность кальцинейрина в T-лимфоцитах. В составе CsD насчитывается 11 аминокислот:

1Bmt - 2Val - 3Sar - 4Mle - 5Val - 6Mle - 7Ala - 8D-Ala - 9Mle - 10Mle - 11Mva.

Различные возможности молекул циклоспорина A, D и др. к образованию комплексов с белками (особенно с циклофилинами) приводят к наблюдаемым различиям в их биологической активности. Причина этого кроется в структурных особенностях специфических пептидов, которые в случае циклоспорина как представителя циклических пептидов проявляют особые свойства [5]: относительную стабильность в организме и способность принимать различные конформации. Эффективность CsA как иммуносупрессора значительно выше, чем у CsD. Однако CsD нас интересует, поскольку поднимается вопрос о значении конформации как основного фактора, влияющего на свойства вещества. Единственная разница между составами CsD и CsA заключается во втором аминокислотном остатке. Второй остаток в CsD заменен на валин, в то время как у CsA на втором месте стоит аминокислотная кислота (Abu).

Измерения проводились на спектрометре Bruker Avance III HD 700. Приписание сигналов производилось с использованием комбинации двумерных спектров: DQF-COSY, TOCSY, HSQC и HMBC, записанных при 25°C. Сильные области перекрытия сигналов затрудняют идентификацию некоторых атомов, в том числе Mle4 Ha и двух протонов при двойной связи в Bmt1 (~5,35 м.д.); атомы Bmt1 H η , H ν и CH $_2$ δ имеют близкие сигналы в одной и той же области вместе с некоторыми неэквивалентными протонами CH $_2$ других остатков (1.6–1.65 м.д.). Гетероядерные спектры были необходимы для интерпретации этих областей перекрытия, приписания групп NCH $_3$ и определения места каждого остатка в 11-членной цепи по сигналам карбоксильных атомов углерода. Гомоядерные 2D спектры регистрировались в спектральном окне 10x10 м.д. и с размером временной области 2048x512 точек. Спектры HSQC покрывали спектральную ширину 10x140 м.д. (с центром в 65 м.д.) с 2048x512 точками; HMBC имел параметры 10x200 м.д. (в центре 95 м.д.) и 4096x512 точек данных. Спектры HMBC были оптимизированы для дальнего скалярного взаимодействия 6 Гц.

Циклоспорин D был изучен методом ЯМР в CDCl $_3$. Значения химического сдвига там, где это возможно, были получены из ЯМР спектров высокого разрешения. Значения для CsA были получены ранее [6].

Разница между химическими сдвигами двух исследованных пептидов показана в Таблице 1. Таким образом, могут быть выявлены участки, где происходят наиболее заметные изменения химических сдвигов вследствие замены второго остатка.

Замена второго остатка различными аминокислотами влияет, главным образом, на химические сдвиги основной цепи в положениях 2, его соседях 1 и 3, и в более отдаленных положениях 5 (валин) и 8 (D-аланин). Остатки 5 и 8 были наиболее чувствительными к аминокислотному замещению в положении 2. Необходима дополнительная подробная информация о пространственной структуре, чтобы прояснить, как изменяются ориентации основной цепи и боковой цепи, и как это может изменить биологическое поведение циклоспорина.

Таблица 1. Разница между химическими сдвигами между CsD и CsA, ppm
ppm(CsD) – ppm(CsA)

№ остатка	Ca	Ha	C'	NH
1	0.03	0.094	0.117	
2	5.033	-0.273	-0.098	0.031
3	0.016	-0.003	-0.198	
		-0.015		
4	-0.057	-0.012	-0.176	
5	0.074	-0.032	-0.192	0.106
6	-0.142	-0.001	-0.274	
7	-0.187	0.021	-0.35175	-0.011
8	-0.208	0.015	-0.3085	-0.01
9	-0.102	0.011	-0.19475	
10	-0.047	-0.009	-0.223	
11	-0.199	0.002	-0.055	

Литература

1. Martin, Y.C. Analytical Metabolic Chemistry of Drugs / Y. C. Martin, M. Dekker // Medicinal Research Series. 1978, V. 8. P. 440.
2. Kessler, H. – Angew. Chem. Int. Ed. 21, 512 (1982)
3. Lisi, G.P. Using NMR spectroscopy to elucidate the role of molecular motions in enzyme function / George P. Lisi, J. Patrick Loria // Prog Nucl Magn Reson Spectrosc. 2016, p. 1–17.
4. Tonelli, A.E. From NMR Spectra to Molecular Structures and Conformation // Stereochemistry and Global Connectivity: The Legacy of Ernest L. Eliel. 2017, V. 2. Ch. 10. p. 161-190.
5. Craik, D.J. Seamless Proteins Tie Up Their Loose Ends / D.J. Craik // Science. 2006, V. 311. p. 1563-1564.
6. Efimov, S.V. Spatial structure of cyclosporin A and insight into its flexibility [Text] / S.V. Efimov, F. Kh. Karataeva, A.V. Aganov et al. // J. Mol. Struct. 2013, Vol. 1036. p. 298–304.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ IQ-1 НА ОСНОВЕ PLGA МИКРОКАПСУЛ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОРАСПЫЛЕНИЯ

Колесник И.М., Киблер Э.В., Лавриненко А.К., Станкевич К.С.

НИТПУ, Инженерная школа ядерных технологий, г. Томск, Россия

E-mail: kolesnik0796@gmail.com

Таргетированная доставка лекарственных средств является перспективной по причине возможности снижения концентрации дорогостоящих лекарственных форм при их вводе в организм, а также сокращения вредного влияния на здоровые части организма

за счет направленного действия систем на источник болезни. Наиболее распространённым материалом для синтеза систем доставки лекарств является полимолочная-согликолевая кислота (PLGA) благодаря отсутствию воспалительных реакций в организме при вводе данного материала и постепенной биодеградации на молочную и гликолевую кислоты, выводимые из организма естественным путем. Существует множество методов формирования полимерных микро- и нанокапсул: метод одинарной эмульсии, распылительная сушка, метод двойной эмульсии и их разновидности. Однако, главным их недостатком является высокая вероятность повреждения чувствительных лекарственных форм и клеток при контакте с органической фазой. Метод электрораспыления не обладает данным ограничением, а также дает возможность установления размеров и морфологии частиц за счет изменения параметров синтеза системы доставки лекарства. В свою очередь, отличительными особенностями оксима 11Н-индено [1,2-b] хиноксалин-11-она (IQ-1) является подавление провоспалительных цитокинов в организме и ингибирование c-Jun N-терминальных киназ, участвующих в во многих патологических процессах в организме [1].

Были исследованы физико-химические свойства системы доставки лекарства IQ-1 на основе PLGA микрокапсул, полученных методом электрораспыления. Загрузка лекарства для ряда образцов составила 5, 10 и 20% по отношению к массе сухого гранулированного полимера. Свойства микрокапсул были исследованы методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и методом лазерной дифракции (ЛД) до и после ультразвукового воздействия. Коэффициенты загрузки и кинетика высвобождения IQ-1 оценивалась методом УФ-видимой спектрометрии. Эффект на образование активных форм кислорода (АФК) первичными нейтрофилами человека в присутствии PLGA микрокапсул исследовался методом хемиллюминесценции с использованием красителя L012.

Результаты СЭМ свидетельствуют о том, что полученные микрокапсулы обладают сферической формой с гладкой поверхностью при любой загрузке IQ-1. После процесса электрораспыления размеры микрокапсул делятся на 3 группы: малые, диаметром около 400 нм, средние — около 2,7 мкм и крупные агломерированные частицы — диаметром до 10 мкм. В то же время, после ультразвуковой обработки наблюдается увеличение числа малых и средних частиц за счет разрушения крупных агломератов без разрушения структуры микрокапсул. С увеличением процентного содержания IQ-1 в микрокапсулах наблюдается уменьшение полного выхода в течение 28 дней от 53 до 6%. С увеличением концентрации лекарства в микрокапсулах происходит снижение образования АФК первичными нейтрофилами человека. Таким образом, применение PLGA микрокапсул, полученных методом электрорасщепления, является перспективным для терапии различных заболеваний, в том числе и онкологических.

Литература

1. Schepetkin, I.A., Kirpotina, I.N., Khlebnikov, A.I, et al. Identification and Characterization of a Novel Class of c-Jun N-terminal Kinase Inhibitors // *Molecular Pharmacology*. 2012, №81(6). p. 832–845.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБОВ ДОСТАВКИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ МЕТОДОМ ^{19}F МРТ

Костромина М.С.¹, Гуляев М.В.²

*МГУ им. М.В. Ломоносова, ¹физический факультет,
²факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия
E-mail: mariannakos@rambler.ru*

Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в лечении острых нейропатологий, таких как инсульт или травматическое повреждение

мозга, представляет собой новую и крайне актуальную стратегию [1]. Однако данное направление еще недостаточно изучено, поэтому при введении ММСК в организм необходимо контролировать количество клеток, достигших очага поражения, и в следствие этого, делать выводы об эффективности терапии.

К методам детекции миграции ММСК относятся деструктивные оптические методы, главный недостаток которых трудоемкость и отсутствие возможности сравнительного количественного анализа большого числа образцов, и неинвазивные оптические методы, недостаток которых поглощение видимого света тканями, что делает невозможным мониторинг глуболежащих структур мозга [2].

Альтернативой данным методам детекции являются методы магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и томографии (МРТ), которые безопасны для организма и в обычном понимании нацелены на получение диагностической информации от ядер водорода (^1H) [3]. Однако исключительно перспективным ядром для МРС и МРТ является также ядро фтора-19 (^{19}F). Он имеет почти такое же гиромангнитное отношение (40,05 МГц/Тл), как и протон (42,58 МГц/Тл), а его природное содержание составляет 100%. Эти свойства позволяют успешно использовать метод ^{19}F МРТ для получения дополнительной диагностической информации [4].

Важно также отметить, что в организме ядер фтора нет, поэтому ^{19}F сигнал ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрируется только от фторированных веществ, которые могут быть введены в организм. Представляется перспективным применить методы ^{19}F МРС и МРТ для детекции миграции ММСК в зону поражения путем мечения их перфторуглеродами (ПФУ).

В данной работе для мечения ММСК мы использовали такие ПФУ, как перфтордекалин ($\text{C}_{10}\text{F}_{18}$, ПФД) и перфтортрибутиламин ($\text{C}_{12}\text{F}_{27}\text{N}$, ПФТБА). ПФД является действующим веществом клинически одобренного препарата Перфторан[®], поэтому безопасен для организма исследуемого, а ПФТБА активно используется в экспериментах на малых лабораторных животных ввиду большого количества магнитно-эквивалентных ядер ^{19}F .

Одна из задач работы состояла в оценке эффективности доставки меченых ПФУ ММСК в зону черепно-мозговой травмы (ЧМТ) при внутривенном и внутриартериальном их введении лабораторным животным – половозрелым крысам самцам Wistar массой 300-350 г. ММСК вводили через каротидные артерии (внутриартериально) и через яремную вену (внутривенно). Для моделирования ЧМТ использовали метод дозированного контузионного повреждения открытого мозга [5].

^{19}F МРС и МРТ проводили на МР-томографе Bruker BioSpec 70/30 USR с постоянным магнитным полем 7.05 Тл с использованием $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ объемной передающей радиочастотной (РЧ) катушки и ^1H приемной РЧ катушки, предназначенной для получения ^1H МРТ изображений головного мозга крысы.

В результате выполнения данной работы продемонстрированы возможности и перспективы использования методов ^{19}F МРС и МРТ для клеточной терапии с помощью ММСК при ЧМТ. Проведена сравнительная характеристика различных способов введения ММСК: внутриартериального и внутривенного. Определена минимально визуализируемая концентрация ПФУ.

Работа выполнена в ЦКП и УНУ «Биоспектротомография» при поддержке гранта РФФИ № 17-02-00465 А.

Литература

1. Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Бабенко В.А., Данилина Т.И., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Зоров Д.Б., Сухих Г.Т. Внутриартериальное введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток усиливает функциональное восстановление головного мозга после черепно-мозговой травмы // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2015, № 2. с. 71–77.
2. Каршиева С.Ш., Красикова Л.С., Белявский А.В. Мезенхимные стволовые клетки как средство противоопухолевой терапии // Молекулярная биология. 2013, Т.47, № 1. с. 50–60.
3. Ринкк П.А. Магнитный резонанс в медицине. М.: Геотар-Мед. 2003.

4. Гуляев М.В., Гервиц Л.Л., Устыннок Ю.А., Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А., Хохлов А.Р. Получение изображений в магнитно-резонансной томографии на ядрах ^{19}F с помощью препарата Перфторан // Журнал радиоэлектроники. 2013, №8.
5. Feeney D.M., Boyeson M.G., Linn R.T. et al. // Brain Research. 1981, Vol. 211, № 1. p. 67–77.

ЭРИТРОЦИТ В ПОЛЕ ЛАЗЕРНОГО ПУЧКА ОПТИЧЕСКОГО ПИНЦЕТА

Коханчик П.А.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
E-mail: p-kohanchik@yandex.ru

Изучение эритроцитов является важной задачей биологии и медицины, так как их свойства и состояние влияют на микроциркуляцию крови и посредством ее на состояние организма человека в целом. В силу того, что доля эритроцитов среди всех клеток крови значительна (99%), именно эритроциты играют главную роль в формировании оптических и реологических свойств крови [1]. С одной стороны, проводя измерения оптических свойств крови, можно получать данные об эритроцитах. С другой стороны, оптические методы исследования крови являются наиболее информативными и эффективными методами диагностики и терапии в современной лабораторной и клинической практике [2].

Наряду с методами исследования больших ансамблей красных клеток крови [7], существуют также методы исследования одиночных эритроцитов, одним из которых является захват клетки с помощью оптического пинцета (ОП) [6]. Существенными преимуществами этого метода являются отсутствие механического контакта с клеткой, а также возможность изучать взаимодействие индивидуальных клеток. При этом важно понимать, как излучение ОП взаимодействует с клеткой, как правильно проводить измерения и какие новые свойства эритроцитов можно при этом обнаружить.

Существует большое количество работ по изучению оптического захвата диэлектрических сферических частиц, имеющих показатель преломления, существенно превышающий единицу, поэтому теория их захвата хорошо разработана. В отличие от таких частиц, эритроцит имеет более сложную форму, показатель преломления близкий к единице, а также способен деформироваться, что значительно усложняет задачу исследования его захвата с помощью ОП.

Эффективность оптического захвата эритроцита зависит от многих параметров: характеристик лазерного излучения (длина волны, мощность, поляризация, профиль пучка), характеристик клетки (размер, форма, показатель преломления, жесткость мембраны, вязкость цитоплазмы), а также характеристик внешней среды (ионный состав, белковый состав, температура, наличие других клеток в окрестности захватываемой, геометрия канала или кюветы). Исследования зависимости захвата эритроцита от различных параметров проводились ранее другими авторами, например, изучали ориентацию эритроцита при захвате [4,5], влияние лазерного излучения на захваченную клетку, влияние на захват малярийного паразита в эритроците.

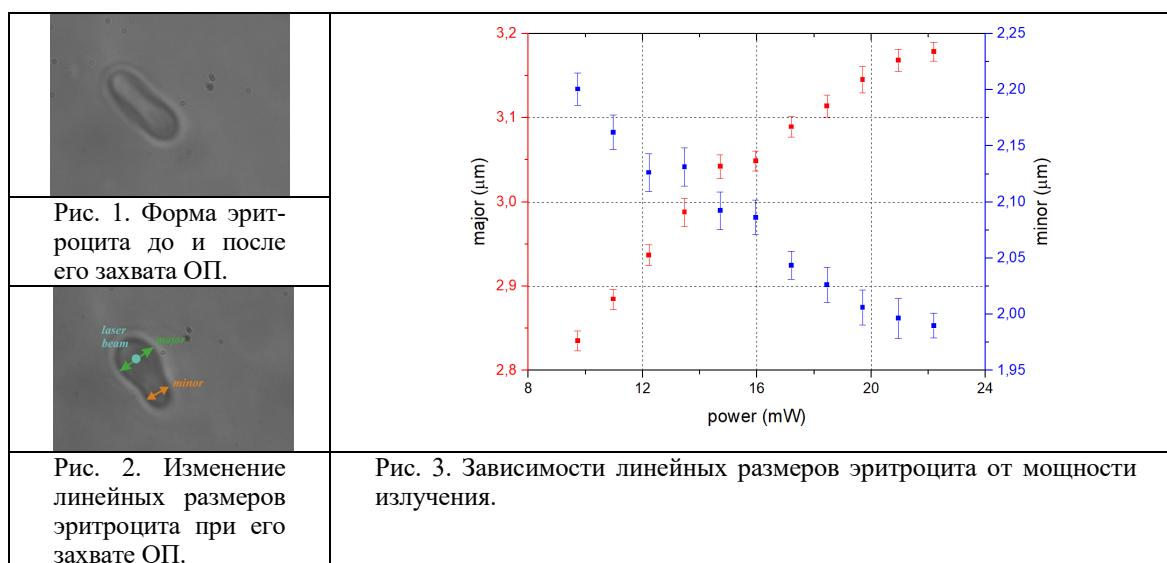
Целью данной работы являлось изучение характера взаимодействия лазерного излучения с эритроцитом в зависимости от мощности излучения, времени воздействия излучения на клетку, исходной формы клетки, которая регулировалась изменением осмолярности (ионного состава) среды, а также жесткости ее мембраны, которая регулировалась инкубированием клетки в растворе глутаральдегида.

В работе использовался двухканальный лазерный пинцет, созданный в лаборатории биомедицинской фотоники на основе двух Nd:YAG лазеров с диодной накачкой, длиной волны 1064 нм и мощностью излучения до 200 мВт в TEM₀₀-моду. Коэффициент поглощения света гемоглобином эритроцита на этой длине волны низок (около 1 мм⁻¹). Поэтому захват и удержание клетки в течение нескольких минут пучком мощностью 1-

100 мВт вызывает нагрев клетки не более нескольких градусов [3], что лежит в физиологических пределах при проведении эксперимента при комнатной температуре.

Проведено исследование зависимости геометрии эритроцита, захваченного ОП, от мощности лазерного пучка (рис.1,2). Также изучалось влияние лазерного излучения на эритроцит при длительном захвате клетки (порядка нескольких минут) и при многократном кратковременном захвате. Помимо этого, было проведено исследование характера захвата клетки в зависимости от осмолярности среды и жесткости мембраны.

Результаты наблюдения эффектов оптического захвата клетки для различных значений осмолярности и жесткости мембраны согласуются с аналогичными данными в литературе. Новыми являются результаты зависимости формы и размеров клетки, захваченной ОП, от мощности и времени воздействия излучения. Из рис. 1,2 видно, что после захвата ловушкой, эритроцит приобретает несимметричную форму, а также из рис. 3 видно, что линейные размеры разных частей эритроцита зависят от мощности излучения. Данные, представленные на рис. 3, являются усредненными по 10 клеткам с указанием стандартного отклонения. Причиной такой зависимости может быть взаимодействие излучения с компонентами цитоплазмы эритроцита, в первую очередь, молекулами гемоглобина. Благодаря градиентной силе, действующей на каждую молекулу в отдельности, происходит перетекание гемоглобина из одной части клетки в другую в область перетяжки лазерного пучка. Также было установлено, что амплитуда изменения линейных размеров уменьшается при многократном кратковременном захвате клетки пучком фиксированной мощности, что свидетельствует об изменении жесткости мембраны эритроцита.



Полученные результаты важны для понимания механизмов взаимодействия излучения с живыми клетками и оптимизации методики проведения оптических экспериментов с эритроцитами.

Литература

1. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982.
2. Лопатин В.Н., Приезжев А.В., Апонасенко А.Д. и др. Методы светорассеяния в анализе дисперсных биологических сред. М.: Физматлит, 2004.
3. Маклыгин А.Ю., Приезжев А.В. Карменян А.В. и др. Измерение силы взаимодействия между эритроцитами в агрегате с помощью лазерного пинцета // Квантовая электроника. 2012. Т. 42. No 6. С. 500–504.
4. Grover S.C., Gauthier R.C., and Skirtach A.G. Analysis of the behaviour of erythrocytes in an optical trapping system // Opt. Express. 2000. V. 7. P. 533–539.
5. Ghosh A., Sinha S., Dharmadhikari J.A. et al. Euler buckling-induced folding and rotation of red blood cells in an optical trap // Phys. Biol. 2006. V. 3. P. 67–73.

6. Lee K., Kinnunen M., Danilina A.V. et al. Characterization at the individual cell level and in whole blood samples of shear stress preventing red blood cells aggregation // Journal of Biomechanics. 2016. V. 49(7). P. 1021–1026.
7. Priezhev A.V., Lee K., Firsov N.N. and Lademann J. Optical Study of RBC Aggregation in Whole Blood Samples and Single Cells. Chapter 1 in Handbook of Optical Biomedical Diagnostics, V.2: 2-nd Edition, V.V.Tuchin – Editor, SPIE Press Bellingham, 2016. P. 5–36.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗМЕРОВ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЯХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

Крот А.Р., Гладышко Д. К., Федорова К.В.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия

E-mail: ar.krot@physics.msu.ru

По данным Министерства здравоохранения РФ рак кожи занимает первое место среди онкологических заболеваний в России по состоянию на 2017 год. Диагностировано 89,1 тыс. случаев, что больше на 4,6 % в сравнении с 2016 годом [1]. Одним из наиболее успешных методов терапии злокачественных поверхностных новообразований является фотодинамическая терапия [2, 3]. Наиболее распространённый метод доставки фотосенсибилизатора (ФС) — пассивный таргетинг, основанный на EPR — эффекте (Enhanced Permeability and Retention) или эффекте повышенной проницаемости и накопления наночастиц. Благодаря разнице в проницаемости здоровых и опухолевых тканей и формированию наночастиц определённого размера становится возможным селективное накопление препарата в опухоли.

Данная работа посвящена исследованию размеров наночастиц, порфиразиновых и фталоцианиновых фотосенсибилизаторов, синтезированных при различных мольных отношениях вещества и поливинилпирролидона (ПВП), выступающего в качестве поверхностно-активного вещества. Исследуемые вещества: VP-6 — растворы мицелл на основе комплексов цинка и PT-1 — растворы мицелл на основе комплексов магния. По результатам проведенного ранее исследования был обнаружен эффект увеличения среднего размера гидродинамического радиуса наночастиц при увеличении относительной концентрации ПВП [4]. Таким образом, при подборе соотношения ФС/ПВП возможно создание мицеллярных форм ФС с заданными размерами частиц, что позволит повысить селективность их накопления для определенных типов опухолей.

Литература

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и другие. Социально-значимые заболевания населения России в 2017 году (статистические материалы). ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. 2018. 69 с.
2. Панкратов А.А., Якубовская Р.И., Лукьянец Е.А. и другие. Наноструктурные формы фотосенсибилизаторов. Research'n Practical Medicine Journal. 2018.
3. Кащенко В.А., Распереза Д.В., Творогов Д.А., Добрун М.В. Фотодинамическая терапия: от фундаментальных исследований к практике. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2015.
4. Крот А.Р., Ю.Д. Строганова, И.А. Сергеева, К.В. Федорова, Ю.С. Коростей, И.О. Балашова, В. Е. Пушкарев, П. А. Тараканов. Исследование устойчивости фотосенсибилизаторов на основе тетрапиррольных комплексов алюминия, магния и цинка при различных факторах. Ученые записки физического факультета Московского Университета. Выпуск №3. 2018.

ГИПЕРТЕРМИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЕЙ, ИМПРЕГНИРОВАННЫХ
АПКОНВЕРТИРУЮЩИМИ НАНОЧАСТИЦАМИКрылов И.В.¹, Демина П.А.², Хайдуков Е.В.²¹МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия²Федеральный НИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, Москва, Россия

E-mail: Ivan_krylov@bk.ru

Тераностика — сочетание терапии и визуализации в одном агенте. Одним из пространственных тераностических агентов являются антистоксовы наночастицы (НАФ) $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}\text{Tm}^{3+}$, обладающих рядом уникальных свойств, таких, как механизм апконверсии лазерного излучения — частицы излучают на более короткой длине волны, чем длина волны возбуждения (975 нм). НАФ отличаются высокой контрастностью при глубокой оптической визуализации за счёт механизма апконверсии лазерного излучения.

Уникальные свойства НАФ позволяют использовать их для терапии онкологических заболеваний. Одним из механизмов терапии является фототермическая терапия (ФТТ). При ФТТ необходимо обеспечить повышение интегральной температуры опухоли до 41–43 градусов (безопасная гипертермия). НАФ выступают дополнительными поглотителями энергии лазерного излучения, обеспечивающими разницу температуры опухолевых тканей и окружающих опухоль тканей-в-норме, не содержащих дополнительных поглощающих центров, при сканировании области опухоли лазерным лучом.

Использование наноконструкций на основе НАФ для ФТТ не ново. Так, в [1] безопасной гипертермии добились с помощью сложного наноконструкта на основе НАФ, где в качестве дополнительного поглотителя энергии использовалась карбоновая оболочка, увеличивающая сечение поглощения наноконструкта.

Уникальность представляемой работы заключается в демонстрации принципиальной возможности использования НАФ для ФТТ без дополнительных модификаций НАФ как поглощающих центров. Относительная дешевизна и отлаженная технология синтеза НАФ открывают широкие перспективы использования не только для визуализации опухолей, но и для терапии онкологических заболеваний методом ФТТ. Проведенные эксперименты *in vivo* с использованием лабораторных мышей показали, что НАФ способны обеспечить разницу температур между опухолевыми тканями и не содержащими дополнительных поглощающих центров тканями-в-норме на 2 °С при интенсивности лазерного излучения 1 Вт/см², что позволяет утверждать о принципиальной возможности безопасной гипертермии, обеспечиваемой исключительно НАФ.

Литература

1. Xingjun Zhu et al. «Temperature-feedback upconversion nanocomposite for accurate photothermal therapy at facile temperature» Nature Communications volume 7, Article number: 10437 (2016), doi:10.1038/ncomms10437.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ НА ЯДРАХ ²³Na
С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПУЛЬСНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ
С УЛЬТРАКОРОТКИМ ВРЕМЕНЕМ ЭХОКузнецова А.В.¹, Гуляев М.В.², Садыхов Э.Г.³МГУ им. М.В. Ломоносова, ¹физический факультет,²факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия³НИЯУ"МИФИ", ИФИБ, Москва, Россия

E-mail: av.kuznetcova@physics.msu.ru

Регистрация сигналов ядер, отличных от протонов, позволяет расширить диапазон диагностических возможностей метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), дает

дополнительную информацию о структуре и локализации исследуемых органов, а также о динамике метаболических процессов.

Возможность визуализации натрия (^{23}Na), содержащегося в организме, позволяет судить об энергетическом метаболизме и проводимости тканей для нервных импульсов. Любое нарушение энергетического метаболизма приводит к росту концентрации внутриклеточного натрия. Таким образом, в случае обнаружения в области интереса аномального количества ядер ^{23}Na можно судить о развитии в ней патологии (ишемия, черепно-мозговая травма, опухоль и др.) [1].

Однако проблемой регистрации сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^{23}Na является низкая чувствительность его ядер — 9.3 % от чувствительности ядер водорода (^1H), а также низкое содержание в живом организме (80 ммоль/л) — в 1100 раз меньше по сравнению с количеством ядер водорода ^1H (88 моль/л) [2]. Усугубляет ситуацию также квадрупольная природа его ядра — ^{23}Na имеет спин 3/2, что приводит к наличию двух составляющих у его продольного времени релаксации T_1 и поперечного времени релаксации T_2 — быстрой T_{1fast} , T_{2fast} и медленной T_{1slow} , T_{2slow} .

Из теории ЯМР известно, что за интенсивность зарегистрированного сигнала отвечает время T_2 и при коротком T_2 ($T_2 < TE$), где TE — время эхо или время считывания, сигнал зарегистрирован не будет. У ядра ^{23}Na время $T_{2fast} = 0.5\text{--}3$ мс, а $T_{2slow} = 10\text{--}65$ мс, причем вклад в общий сигнал быстрой компоненты составляет 60 %, а медленной 40 % [3]. Таким образом, для регистрации всего сигнала ядер ^{23}Na необходимо, чтобы время TE было меньше времени T_{2fast} .

Этого можно добиться, если использовать импульсные последовательности (ИП), основанные на радиальном заполнении k -пространства в полярной системе координат, а сбор данных производить сразу после отключения срез-селективного градиента [4]. Такая технология сканирования применяется, например, в ИП UTE 2D (ultrashort echo time — ультракороткое время эхо). В этом случае время TE оказывается равным ≈ 0.3 мс.

Еще более короткое время TE (≈ 0.02 мс) можно получить, если использовать неселективное радиочастотное (РЧ) возбуждение. В этом случае величина времени TE ограничена только длительностью РЧ импульса и временем, необходимым для переключения между РЧ возбуждением и сбором данных. Такая технология сканирования используется в ИП UTE 3D [5].

В данной работе визуализацию ядер ^{23}Na мы проводили на МР томографе Bruker BioSpec 70/30 USR с постоянным магнитным полем 7.05 Тл с использованием объемной $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ приемо-передающей РЧ катушки внутреннего диаметра 72 мм, а также плоской ^{23}Na РЧ катушки внутреннего диаметра 20 мм. Основная задача исследования состояла в применении ИП UTE 2D и UTE 3D для регистрации сигнала ЯМР ядер ^{23}Na , а также в определении границ их использования в экспериментах *in vitro* (на фантомах) и *in vivo* на лабораторных животных (крысы, мыши).

В результате выполнения данной работы подобраны оптимальные параметры сканирования для получения качественных ^{23}Na МРТ изображений: область и матрица сканирования, угол отклонения, время повторения (TR), полоса пропускания частот, ослабление выходной мощности сигнала передатчика, форма и длительность РЧ импульса. В *in vivo* исследованиях получены качественные ^{23}Na МРТ изображения всего тела мыши, а также головного мозга и почек крысы.

Работа выполнена в ЦКП и УНУ «Биоспектротомография».

Литература

1. Madelin G., Regatte R.R. Biomedical applications of sodium MRI in vivo. // Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2013, № 38. p. 511–529.
2. Хаакке Е.М., Браун Р.В., Томпсон М.Р., Венкатесан Р. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design. John Wiley & Sons. 1999.
3. Sadykhov E.G., Pirogov Yu.A., Anisimov N.V., Gulyaev M.V., Pavlovskaya G.E., Meersmann Thomas, Belyaev V.N., Fomina D.V. Magnetic resonance imaging on sodium nuclei: potential medical applications of ^{23}Na MRI // Applied Magnetic Resonance. 2018, Vol. 49, № 9. p. 925–957.

- Larson P.E., Han M., Krug R. et al. Ultrashort echo time and zero echo time MRI at 7T // *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine*. 2016, № 29. p. 359–370.
- Robson M.D., Gatehouse P.D., Bydder M., Bydder G.M. Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2003, № 27. p. 825–846.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПУЛЬМОНАЛЬНОЙ КОМПОНЕНТЫ ВТОРОГО СЕРДЕЧНОГО ТОНА: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Лесик М.В.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия

E-mail: marusya_12-95@mail.ru

В данной работе предлагается метод диагностики легочной гипертензии, основанный на обработке звуков второго тона, выделяемых из фонокардиограммы. Они образуются при захлопывании аортального и пульмонального клапанов сердца и, соответственно, состоят из двух компонент. Известно, что у здорового человека эти компоненты полностью накладываются друг на друга, тогда как при легочной гипертензии между ними существует временная задержка [1]. Предполагается, что длительность задержки напрямую связана с величиной давления в легочной артерии. Соответственно, разделение сигнала позволит определить наличие легочной гипертензии.

В данной работе используются сигналы, записанные врачами у пациентов в ФГБУ «НМИЦ Кардиологии». Запись сигнала происходит в разных точках аускультации сердца. Для этого используются точки прослушивания легочного клапана (2-е, 3-е и 4-е межреберье слева от грудины) и трикуспидального клапана (4-е межреберье справа от грудины). Процедура обработки состоит в выделении сигнала второго тона из фонокардиограммы, устранении шумов и разделении сигнала на компоненты, после чего определяется временная задержка между ними.

Для выделения сигнала 2-го тона из фонокардиограммы используется записанная электрокардиограмма, так как второй тон жестко связан с ее Т-зубцом (см. Рис. 1). Для этого был реализован алгоритм автоматизированного поиска минимума ЭКГ, соответствующего R-зубцу, через 300 мс от которого идет Т-зубец, и, следовательно, начало 2-го тона. Длительность самого сигнала 2-го тона составляет от 200 мс до 300 мс в зависимости от индивидуальных характеристик сигнала. Частотные компоненты сигнала находятся в примерном диапазоне 30 – 70 Гц, поэтому для устранения шумов использовался цифровой фильтр высоких частот с частотой среза 40 Гц и выше, в зависимости от качества сигнала.

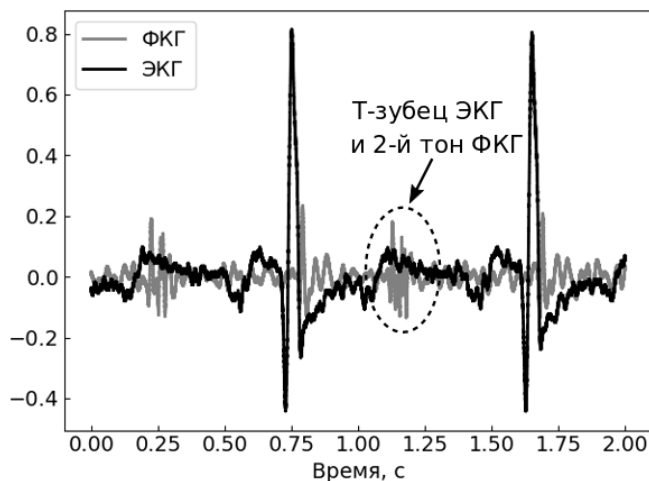


Рис. 1. Электрокардиограмма и фонограмма двух сердечных циклов, записанные у пациента в клинических условиях.

После фильтрации производится разделение второго тона. Его компоненты представляют собой нестационарные сигналы, в которых частота зависит от времени. Для их спектрально-временного анализа применяется преобразование Вигнера-Вилла, которое описывается как

$$P(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} s(\tau + t/2) s^*(\tau - t/2) e^{-j2\pi f t} d\tau$$

где s является дискретным сигналом, а $P(t, f)$ представляет собой плотность энергии сигнала на частоте f в момент времени t ; знак * означает комплексное сопряжение. Алгоритм выделения компонент был протестирован на модельных сигналах [2].

Пример преобразования сигнала, записанного от пациента, представлен на Рис. 2. Компонентам сигнала соответствует два пятна на спектрограмме (в) – крайнее левое и крайнее правое. Задержка между компонентами определяется как расстояние между их максимумами по оси времени. В промежутке между сигналами можно наблюдать интерференционную картину, образование которой связано с квадратичностью преобразования, т. е. с тем, что при вычислении преобразования происходит умножение сигнала самого на себя.

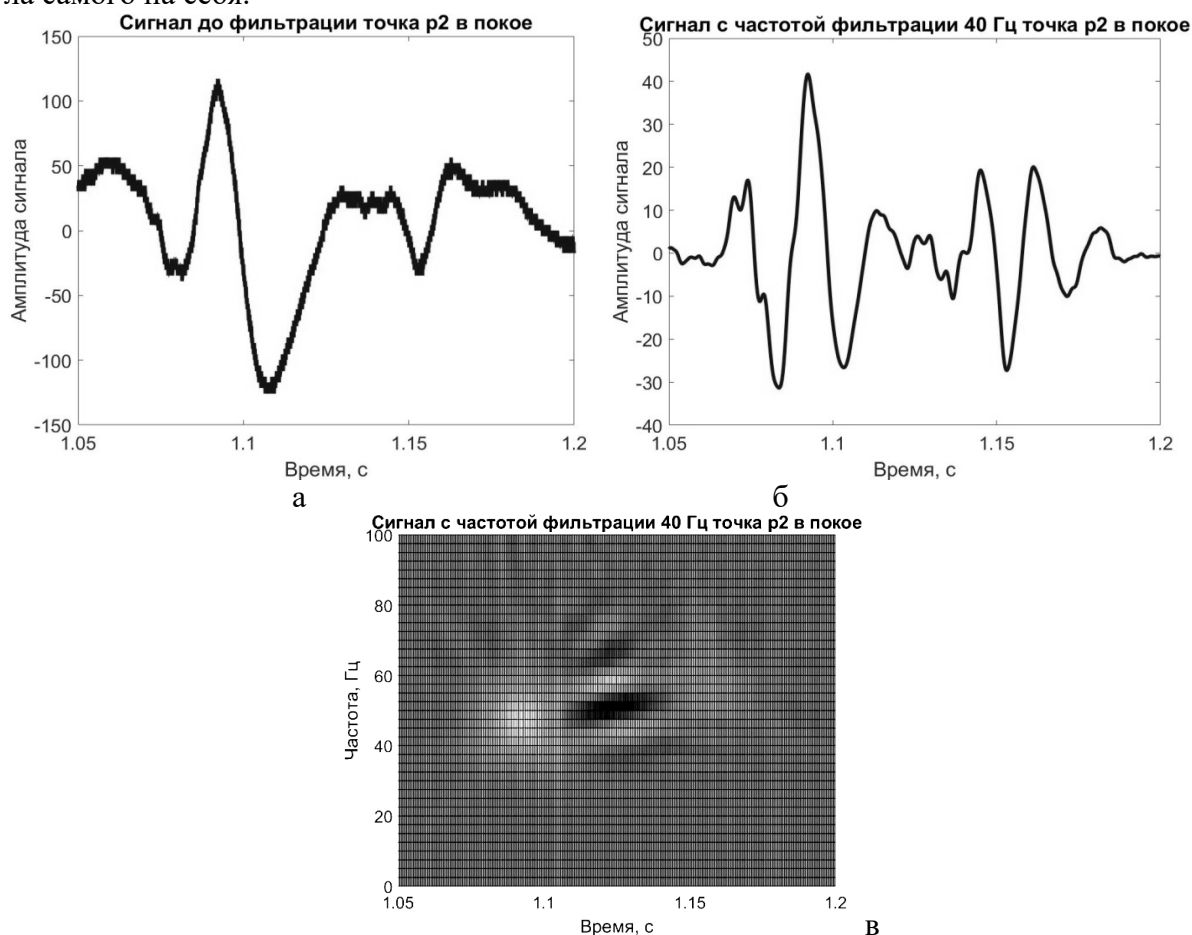


Рис. 2. Сигнал 2-го тона сердца добровольца (а), отфильтрованный сигнал (б) с фильтром высоких частот 40 Гц и результат преобразования Вигнера-Вилла (в).

Таким образом, в настоящей работе производится анализ сигналов 2-го тона, записанных у добровольцев в клинических условиях. Обработка сигналов осуществляется при помощи преобразования Вигнера-Вилла. Для каждого из пациентов была определена временная задержка между компонентами сигнала и выявлена корреляция между данной задержкой и давлением в легочной артерии.

Литература

1. Abrams J. Current Concepts of the Genesis of Heart Sounds: I. First and Second Sounds. *Jama*, 1978; V 239, No 26, P. 2787.

2. М.В. Лесик, А.И. Корольков, В.Г. Андреев. Методы анализа пульмональной компоненты второго сердечного тона. Ученые Записки Физического Факультета Московского Университета, 2018; No 4, 1840703-1 – 1840703-8.

ГЛУТАМАТ И ГЛУТАМИН В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НЕЙРОАКТИВАЦИИ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МР СПЕКТРОСКОПИЯ

Манжурцев А.В.^{1,2}, Меньщиков П.Е.^{1,2,3}, Яковлев А.Н.⁴, Ублинский М.В.^{1,2}, Семенова Н.А.^{1,2,3}, Ахадов Т.А.²

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

²НИИ Неотложной детской хирургии и Травматологии

³Институт химической физики им. Семенова РАН

⁴МГУ им. М.В. Ломоносова

Andrey.man.93@gmail.com

Цель: Абсолютные концентрации глутамата (Glu) и глутамин (Gln) в головном мозге человека, измеренные неинвазивно, *in vivo*, представляют большой интерес, так как глутамат является основным нейромедиатором в головном мозге. Разделение сигналов Glu и Gln в магнитно-резонансной спектроскопии является нетривиальной задачей при использовании клинических томографов (до 3 Тесла). Одним из способов получения отдельных сигналов является усреднение по временам эхо — TE averaging [1]. Мы использовали данный метод для измерения концентраций Glu и Gln в ответ на постоянную зрительную активацию.

Материалы и методы: В исследовании приняло участие 20 испытуемых. Использован томограф Philips Achieva dStream 3T, стандартная головная катушка. Для передачи видеостимула использована система Sensavue с монитором, и зеркало. В роле стимула выступила мерцающая с частотой 8 Гц шахматная доска. Спектроскопический воксель (20×40×30 мм) располагался в зрительной коре. TE averaging получали с временами эхо от 35 до 185 мс с шагом 10, время повторения = 2000 мс, число накоплений 16×16=256. Длительность сбора данных — порядка 10 минут. Сначала получали спектр в покое, затем — при постоянной зрительной стимуляции с сохранением параметров шиммирования и подавления воды. Обработка осуществлялась в LCModel. Для этого в пакете FID-A на базе MATLAB был смоделирован basis set – набор априорных данных, которыми руководствуется обработчик. Результатами обработки были значения интенсивностей Glu (на 2.35 м.д.), Glx (суммарный сигнал Glu и Gln на 3.75 м.д.) и Cr. В покое и при активации у каждого испытуемого были найдены Glx/Cr и Glu/ Cr, значение Gln/Cr было вычислено как разность этих значений. Затем для Glu/Cr и Gln/Cr были найдены относительные эффекты активации (активация/покой). Достоверность эффектов подтверждалась критерием Манна-Уитни. Абсолютные концентрации Glx были вычислены в покое из спектров с TE = 115 мс, по соотношению Glu/Glx и Gln/Glx были получены [Glu] и [Gln] в покое. Затем они использовались для получения [Glu] и [Gln] при активации.

Результаты:

Типичный спектр TE average и его обработка в LCModel приведены на рис. 1. Резонанс чистого Glu на 2.35 м.д., а также суммарного Glu+Gln на 3.75 м.д. были идеально обработаны набором априорных данных. Обнаружен достоверный рост Glu/Cr и снижение Gln/Cr. Значения [Glu] и [Gln] в покое и при активации приведены в таблице 1.

Таблица 1. Относительные изменения и абсолютные концентрации Glu и Gln. * – p<0.01, ** – p<0.05

Метаболит	Среднее	Покой, мМ/л	Активация, мМ/л
Glu/Cr	1.05*	8.67	8.94
Gln/Cr	0.92**	0.89	0.74

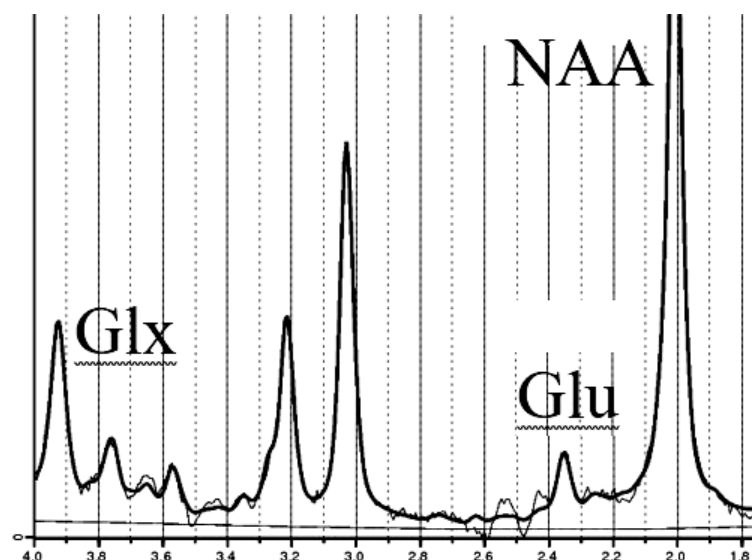


Рис.1 Спектр TE average. Glx на 3.75 м.д. это суперпозиция резонансов Glu и Gln.

Заключение: Впервые TE average был использован для функциональной МРС глутамата. Концентрации согласуются с данными, полученными в полях 7 Тесла. Рост глутамата обусловлен активацией его синтеза в ответ на нагрузку — манифестация метаболической функции глутамата. Этим же, вероятно, объясняется снижение глутамин — вероятно, при длительной активации требуется поддержание уровня глутамата, в том числе за счёт глутамин.

Литература

1. Hurd et al. MRM (2004), 51, 3, pp 435-440. <https://doi.org/10.1002/mrm.20007>

КОРРЕЛЯЦИЯ ПАРАМЕТРОВ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ, ИЗМЕРЕННЫХ МЕТОДАМИ ОПТИЧЕСКОГО ПИНЦЕТА И КАПИЛЛЯРОСКОПИИ

Масляницына А.И.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
email: stasyazavr2000@biomedphotonics.ru

Эритроциты имеют способность взаимодействовать друг с другом, образуя агрегаты клеток при их движении в потоке крови в сосудах и капиллярах. Процессы спонтанной агрегации эритроцитов зависят от большого числа факторов [1]. Отклонение агрегационных параметров от нормы может существенно нарушить циркуляцию крови в организме, и именно этим и обуславливается актуальность их измерения и мониторинга различными методами.

Цель работы заключалась в сравнении микрореологических параметров крови пациентов с артериальной гипертензией, измеренных двумя разными способами: методом лазерного пинцета и методом капилляроскопии.

Первая часть измерений проводилась *in vitro* с помощью лазерного пинцета на паре эритроцитов [2]. Двухканальный оптический пинцет на основе лазера Nd:YAG с диодной накачкой ($\lambda = 1064$ нм, 350 мВт) позволяет манипулировать клетками и измерять силы взаимодействия между ними без непосредственного механического контакта. Таким образом, были получены численные значения времени и сил агрегации на парах одиночных эритроцитов. Время агрегации — это время, за которое два эритроцита взаимодействуют с образованием парного агрегата, а сила агрегации - минимальная сила оптического захвата, необходимая для предотвращения парной агрегации.

Вторым методом, который использовался для оценки параметров кровотока *in vivo*, являлась цифровая капилляроскопия. С помощью этого метода была проведена количественная оценка характеристик потока крови в капиллярах ногтевого ложа, а также оценка присутствия агрегатов в кровотоке. Более подробно этот метод описан в статье [3]. В данной работе рассматриваются средняя скорость капиллярного кровотока (СКК) и количественная оценка агрегатов в капилляре, которая принимает значение от 0 до 1 (отсутствие и наличие агрегатов) в зависимости от числа агрегатов.

Измерения *in vitro* проводились на крови, взятой у пациентов с артериальной гипертензией (60 человек), в течение трех часов после забора крови, образцы которой были стабилизированы с помощью антикоагулянта ЭДТА для предотвращения свертывания.

На рис. 1 и 2 представлены результаты измерений на основе двух методов.

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что наблюдается корреляция между наличием агрегатов в капиллярах *in vivo* со временем и силой агрегации эритроцитов *in vitro* — чем больше агрегатов, тем быстрее они образуются и тем большая сила возникает при их образовании. Также была найдена зависимость параметра времени агрегации от скорости капиллярного кровотока.

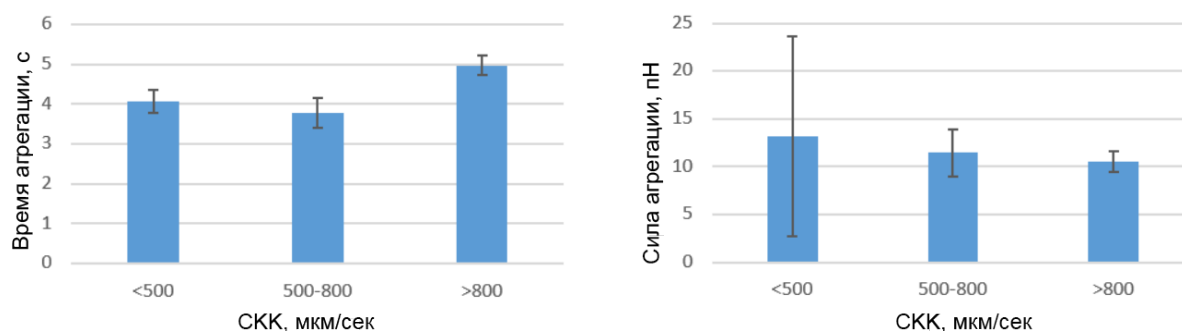


Рис. 1. Корреляции данных времени агрегации и силы агрегации с СКК.

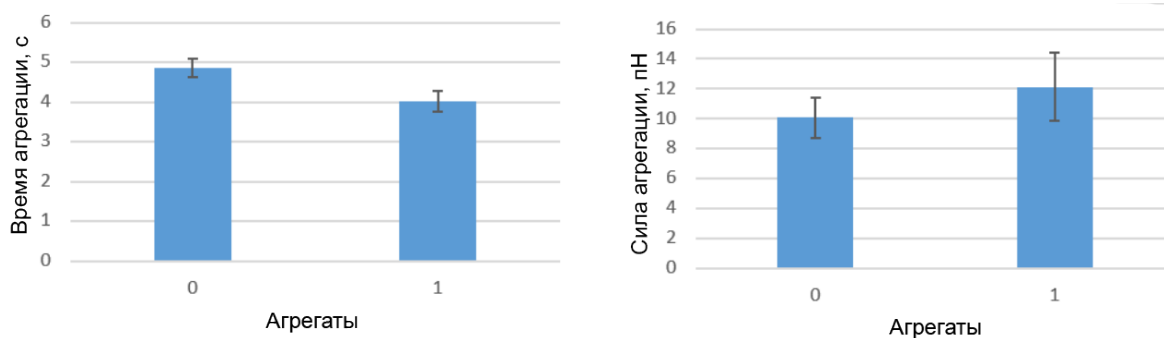


Рис. 2. Корреляции данных времени агрегации и силы агрегации с параметром наличия агрегатов в кровотоке *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта 18-15-00422.

Литература

1. Priezzhev, A.V., Lee, K., Firsov, N.N., Lademann, J., "Optical Study of RBC Aggregation in Whole Blood Samples and Single Cells", Chapter 1 in "Optical Biomedical Diagnostics", vol.2, 2nd Edition, V.V. Tuchin Editor. Bellingham: SPIE Press, 5-36 (2016).
2. Lee, K., Kinnunen, M., Khokhlova, M.D., Lyubin, E.V., Priezzhev, A.V., Meglinski, I., and Fedyanin, A.A. "Optical tweezers study of red blood cell aggregation and disaggregation in plasma and protein solutions", Journal of Biomedical Optics, 21(3): 035001 (2016).
3. Gurfinkel, Yu.I., Sasonko, M.L., Priezzhev, A.V., "Digital capillaroscopy as important tool for early diagnostics of arterial hypertension", Proc. SPIE 2014, v. 9448: 117 (2014).

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАЛКИЛЬНОГО РАДИКАЛА
ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ СИГНАЛА ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ
В ^{19}F ЯМР И МРТ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Михайлов К.А.¹, Гуляев М.В.², Волков Д.В.¹

МГУ им. М.В. Ломоносова, ¹физический факультет
²факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия
E-mail: ka.mikhaylov@physics.msu.ru

Одним из перспективных направлений магнитно-резонансной томографии (МРТ) является использование наноразмерных эмульсионных систем на основе фторсодержащих соединений. Такие исследования проводятся на ядрах фтора-19 (^{19}F) [1, 2]. Однако, лимитирующим фактором проведения ^{19}F МРТ исследований может стать длительное время сканирования, что, в частности, обуславливается довольно длинными временами релаксации перфторуглеродов (ПФУ), которые могут достигать нескольких секунд. Поэтому представляет интерес разработать метод, с помощью которого можно сокращать время релаксации ПФУ. Данный метод должен быть безопасным и простым в реализации, так как предполагается, что ПФУ будут использоваться в *in vivo* ^{19}F ЯМР и МРТ исследованиях.

В ^1H МРТ для сокращения времен релаксации ядер водорода (более чем в 100 раз при рекомендованной дозе введения) широко применяются высоколипофильные парамагнитные соединения гадолиния, которые преобразуют в водорастворимые комплексы, например, с помощью диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА), поскольку они являются высокотоксичными [3].

Предполагалось, что комплексы гадолиния могут произвести подобный эффект и на ядра ^{19}F в соединениях с ПФУ путем введения их непосредственно в перфторуглеродное ядро капли [4]. Однако, гидрофильные, водорастворимые хелаты гадолиния неспособны приблизиться на необходимое расстояние, при котором неспаренные электроны гадолиния изменяли бы времена релаксации ядер ^{19}F .

Для достижения эффекта исследователи синтезировали комплексообразователи с олеофобными фрагментами или с перфторалкильными заместителями, при этом комплексообразователь гадолиния располагался на границе раздела фаз ПФУ-вода. В некоторых случаях отмечалось заметное увеличение сигналов от ядер ^{19}F [4]. Существенно более сильного эффекта можно достичь, если обеспечить проникновение парамагнитного вещества непосредственно в объем перфторуглеродной капли [5].

В данной работе в качестве такого вещества рассмотрен стабильный перфторированный радикал перфтор-2-4-диметил-3-этил-3-пентил C_9F_{19} , являющийся парамагнитным соединением, неограниченно растворимым в ПФУ, например, таких как перфтордекалин (ПФД), перфтортрибутиламин (ПФТБА) и др. Радикал чрезвычайно стабилен: он реагирует лишь с сильными восстановителями и термически устойчив вплоть до 100 °С, что позволяет использовать его при изготовлении фторуглеродных эмульсий.

В работе исследовано воздействие радикала на релаксационные свойства ПФД. Показано, что добавление радикала приводит к значительному сокращению его продольного (T_1) и поперечного (T_2) времен релаксации — в 135 раз для T_1 , и в 23 раза для T_2 . Есть основания полагать, что, используя смесь ПФД и радикала, получится фторуглеродная эмульсия, аналогичная по своим свойствам препарату Перфторан®, но с более короткими временами релаксации ядер ^{19}F . Приготовленную эмульсию планируется использовать в дальнейшем в *in vivo* ^{19}F МРТ исследованиях на лабораторных животных.

Работа выполнена в ЦКП и УНУ «Биоспектротомография».

Литература

1. Ruiz-Cabello J., Barnett B.P., Bottomley P.A., Bulte J.W.M. Fluorine (^{19}F) MRS and MRI in biomedicine // NMR in Biomedicine. 2011, 24(2). p. 114-129.

- Nelson T.R. et al. Fluorine nuclear magnetic resonance: Calibration and system optimization // *Magnetic Resonance Imaging*. 1985, 3(3), p. 267–273.
- Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B. Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications // *Chemical Reviews*. 1999, 99, p 2293–2352.
- Merbach A.S. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* // John Wiley & Sons, Ltd. 2013.
- Morishita K., Murayama S., Araki T., Aoki I., Karasawa S. Thermal- and pH-Dependent Size Variable Radical Nanoparticles and Its Water Proton Relaxivity for Metal-Free MRI Functional Contrast Agents // *Journal of Organic Chemistry*. 2016, 81(18), p. 8351–8362.

РАСЧЕТ ЗНАЧЕНИЙ ФАКТОРА УВЕЛИЧЕНИЯ ДОЗЫ ПРИ РАДИАЦИОННОМ ОБЛУЧЕНИИ ЧАСТИЦЫ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ДИСПЕРСИИ ДНК С РАЗЛИЧНЫМ РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

Морозов К.В.¹, Белоусов А.В.^{1,2}, Морозов В.Н.^{2,3}, Колыванова М.А.²

¹ МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

² ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва
morozov.kv15@physics.msu.ru

Наночастицы золота (ЗНЧ) известны способностью усиливать биологическое действие ионизирующего излучения. Способность избирательно накапливаться в опухолевых клетках, высокий атомный номер ($Z_{Au} = 79$) и массовый коэффициент ослабления фотонного излучения по сравнению с мягкими тканями делают их перспективными радиосенсибилизаторами для лучевой терапии. Основной внутриклеточной мишенью медицинского облучения является ядерная ДНК, однако закономерности проникновения и распределения ЗНЧ в клеточном ядре окончательно не определены. В жидкокристаллической дисперсии (ЖКД) ДНК, модельной системе воспроизводящей до некоторой степени плотность упаковки ДНК в биологических системах, распределение ЗНЧ определяется их размером. Такое поведение ЗНЧ легло в основу компьютерной модели использованной в настоящей работе: значения фактора увеличения (ФУД) дозы были рассчитаны для случая облучения частицы ЖКД ДНК фотонами с энергией 20–600 кэВ при различном распределении ЗНЧ диаметром 2 и 32 нм.

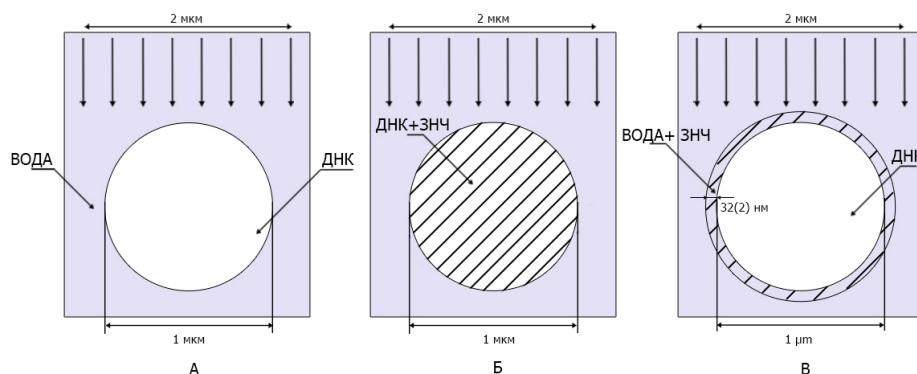


Рис. 1. Геометрия исследованных моделей: а — модель №1 (частица ЖКД ДНК без ЗНЧ); б — модель №2 (частица ЖКД ДНК с равномерно распределенными по объему 2 нм ЗНЧ); в — модель №3 (частица ЖКД ДНК с равномерно распределенными на ее границе 2/32 нм ЗНЧ)

Значения поглощенной дозы были рассчитаны методом Монте-Карло в программном коде Geant4 для трех моделей (рис. 1): № 1 — частица ЖКД ДНК; № 2 — частица ЖКД ДНК с распределенными по объему ее 2 нм ЗНЧ; № 3 — частица ЖКД ДНК с

расположенными на ее границе 2/32 нм ЗНЧ. Частица ЖКД представляла собой 1 мкм сферу, однородно заполненную ДНК (элементный состав: Н — 4.3%, О — 40%, С — 32.5%, N — 14.6%, Р — 8.6%). Были использованы концентрации ЗНЧ равные 1%, 2% и 4% от массы ДНК. Модели располагались в водном фантоме размером $2 \times 2 \times 2$ мм³, источник излучения представлял собой пучок фотонов квадратного сечения шириной 2 мкм, энергия фотонов составляла 20–600 кэВ. Фактор увеличения дозы (ФУД) вычислялся как отношение доз, поглощенных частицей ЖКД ДНК в моделях № 2 и № 3 к дозе, поглощенной в модели № 1:

$$\text{ФУД} = \frac{D_{2,3}}{D_1},$$

где D_1 — доза, поглощенная в объеме мишени в модели № 1, $D_{2,3}$ — доза, поглощенная в объеме мишени в присутствии ЗНЧ в моделях № 2 и № 3 соответственно.

Наибольшее значение ФУД от 13.2 до 1.1 в зависимости от энергии фотонов было получено для модели № 2. Для модели № 3 величина ФУД слабо зависела от размеров ЗНЧ. Различия в значениях ФУД в моделях № 2 и № 3 при этом составляли от 1.1 до 7.6 раз. Полученные данные свидетельствуют о важности пространственного распределения ЗНЧ для увеличения поглощенной дозы в критических клеточных мишенях, в особенности в клеточном ядре.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СВСТ В АДАПТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Морозова¹ Е.П., Лыкова¹ Е.Н., Хромов² С.С., Черняев¹ А.П.

¹ МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

E-mail: aa.p.chernyaev@yandex.ru, bep.morozova@physics.msu.ru

Современные линейные ускорители обычно имеют ряд вариантов визуализации в лучевой терапии. Киловольтные визуализирующие системы в настоящее время используются для выполнения сканирующей компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ) для трехмерного (3D) сопоставления с изображением, полученном на компьютерной томографией (КТ), для улучшения укладки пациента. Линейные ускорители с СВСТ были применены к адаптивной лучевой терапии (АРТ), где набор данных СВСТ используется для адаптации плана лечения пациента на основе текущей анатомии. СВСТ позволяет контролировать анатомические деформации (потерю веса, регрессию опухоли) в ходе лучевой терапии, что делает ее мощным инструментом для улучшения позиционирования пациента во время лечения. Было показано, что использование СВСТ повышает точность лучевой терапии на различных участках лечения путем определения и исправления ошибок укладки пациента вплоть до субпиксельной точности. Кроме того, наборы данных СВСТ могут использоваться для планирования и расчета дозы, если предоставленная информация о числах Хаунсфилда (НУ) является надежной и точной. Для точных расчетов дозы важна взаимосвязь между НУ и электронной плотностью.

Изображения СВСТ включают в себя больший объем рассеяния по сравнению с изображениями КТ, что приводит к большему изменению значений НУ, что ограничивает точность калибровки НУ и надежность изображения.

В данной работе исследовались соотношения между числами Хаунсфилда и относительной электронной плотностью с помощью калибровочного фантома Catphan 504 с различными параметрами сканирования. Далее полученные кривые сравнивались с кривой, полученной на КТ.

Изображения в коническом пучке (СВСТ) были получены с помощью визуализирующих систем, установленных на линейном ускорителе VARIAN CLINAC 2300 cd. В

качестве эталонных изображений были использованы изображения, полученные на компьютерном томографе General Electric LightSpeed RT.

Для СВСТ числа Хаунсфилда зависят от изменения напряжения. При увеличении напряжения, растет энергия фотонов. Следовательно, фотоны меньше ослабляются, проходя через ткани, и мы получаем более достоверную информацию о числах Хаунсфилда. Для фотонов с низкой энергией наблюдается обратное.

Также оценивалось влияние изменения параметров тока и длительности импульса на НУ. Для СВСТ было обнаружено, что мА и мс оказывают влияние на НУ, но в основном для материалов с высокой относительной электронной плотностью. Ток трубки и миллисекунды пропорциональны количеству генерируемых фотонов и не влияют на НУ.

Полученные изображения имеют разные значения чисел Хаунсфилда (максимальное отклонение — менее 11 %), поэтому необходимо нормализовать значения НУ между КТ и СВСТ.

ЛОКАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ НА ЯДРАХ ^{19}F С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕСПРОВОДНЫХ КАТУШЕК — РЕЗОНАТОРОВ ЛИНИИ ПЕРЕДАЧ

Мохова Е.А.¹, Гуляев М.В.², Павлова О.С.¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

²факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: mokhova.ea15@physics.msu.ru

Локальная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) является эффективным способом неинвазивного *in vivo* исследования. Обычно локальная МРС проводится на ядрах водорода (^1H), однако перспективным является также получение локальных спектров ЯМР на других ядрах, т.н. X ядрах (^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P) — метод мультядерной МРС [1].

Однако проблемой применения данного метода является низкая чувствительность X ядер к эффекту ядерного магнитного резонанса (ЯМР), лишь для ядер ^{19}F она является сопоставимой (86% от чувствительности ядер ^1H), а для ядер ^{23}Na и ^{31}P чувствительность к ЯМР составляет 9.3% и 6.6%, соответственно. Также проблемой является не высокое содержание X ядер в области интереса — количество ядер ^{19}F ограничено объемом введения фторсодержащего вещества (ядер ^{19}F в организме нет за исключением небольшого количества в эмали зубов), а количество ядер ^{23}Na и ^{31}P в теле человека составляет 80 ммоль/л и 75 ммоль/л, соответственно, что более чем в 1000 раз меньше, чем количество ядер ^1H (88 моль/л) [2].

В связи с этим под мультядерной МРС обычно понимается регистрация сигналов ЯМР от X ядер из области расположения радиочастотной (РЧ) катушки. Такие катушки обычно являются проводными и выполняет одновременно функцию передатчика и приемника (методика «single coil»). Они имеют конструкцию витка («loop»), а модифицированные их аналоги представляют собой два витка разделенные слоем диэлектрика. Они удобны в использовании, однако их существенным недостатком является низкая чувствительность, индикатором которой является параметр $Q' = Q_{uni}/Q_l$, где Q_{uni} и Q_l — добротность катушки без нагрузки и с нагрузкой, соответственно [3]. Также не всегда в МРТ кабинете имеются катушки необходимого размера, например, они могут быть слишком большими по сравнению с областью интереса. В этом случае понятие локальной мультядерной МРС ставится под сомнение — спектр ЯМР может содержать информацию из областей, прилегающих к зоне интереса.

Для мультядерной МРС также может применяться методика «cross coil», в которой для регистрации спектров ЯМР используются две отдельные проводные катушки,

работающие в режиме активной развязки [4]. Одна катушка используется в качестве передатчика, а другая в качестве приемника. В этом случае интенсивность сигнала ЯМР в области расположения РЧ катушки получается не менее чем в 4 раза выше, чем при использовании методики «single coil» [5]. Однако проблема несоответствия размеров приемной катушки и области интереса остается. Также недостатком таких катушек является трудозатратная технология их изготовления, что обуславливает их высокую стоимость.

Альтернативой проводным РЧ катушкам являются беспроводные катушки, применение которых в МРТ и МРС основано на явлении взаимной индуктивной связи [5]. Среди беспроводных катушек выделяются TLR (transmission line resonator) катушки – резонаторы линии передач, которые не содержат дискретных радиотехнических элементов (конденсаторы, катушки индуктивности, резисторы и др.), а за счет своей конструкции сами являются колебательным контуром. Они представляют собой плоские катушки, состоящие из одного или нескольких кольцевых проводящих контуров, разделенных слоем диэлектрика. Их изготавливают методом травления медной фольги с обеих сторон диэлектрика, что является простой и в то же время дешевой технологией производства. Например, стоимость изготовления одной такой катушки составляет $\approx 0.2\%–0.3\%$ от стоимости изготовления одной фирменной проводной приемной катушки, работающей в режиме «cross coil». Несмотря на низкую себестоимость, интенсивность сигнала ЯМР, зарегистрированного с использованием беспроводных катушек, получается всего на 20% меньше в области расположения РЧ катушки, чем при использовании режима «cross coil» [5].

Наиболее привлекательными для разработчиков являются MTMG-TLR (multi-turn multi-gap transmission line resonator) катушки – многовитковые многоразрывные резонаторы линии передач [6]. На их проводящих контурах (витках) имеются один или несколько разрывов, которые располагаются диагонально-противоположно друг относительно друга. За счет данных разрывов удается существенно расширить диапазон возможных собственных частот и размеров для разрабатываемых резонаторов линии передач. Размеры таких катушек могут достигать до 5 мм в диаметре, а собственная частота может варьироваться от нескольких МГц до нескольких сотен МГц.

В данной работе разработана MTSG-TLR (multi-turn single-gap transmission line resonator) катушка внешнего диаметра 2 см, работающая на частоте ядер ^{19}F в магнитном поле 7.05 Тл (≈ 283 МГц). Разработанная катушка была применена для локальной ^{19}F МР спектроскопии в *in vivo* исследованиях на интактных лабораторных мышах и мышах с опухолью молочной железы. В качестве приемо-передающей катушки и индуктивно-связанной с MTSG-TLR катушкой, использовалась объемная $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ РЧ катушка внутреннего диаметра 72 мм. Перед проведением ^{19}F МР спектроскопии получали ^1H МРТ-изображения тела животного с целью определения точного месторасположения MTSG-TLR катушки. Для этого она предварительно была покрыта полидиметилсилоксаном (ПДМС) толщиной 3.3 мм, который содержит протоны (ядра ^1H). ^{19}F спектры ЯМР *in vivo* получали с использованием импульсной последовательности, состоящей из одного возбуждающего прямоугольного импульса.

В качестве фторированного вещества, вводимого лабораторным животным, использовали эмульсию Перфторан®, в котором основным перфторуглеродом является перфтордекалин ($\text{C}_{10}\text{F}_{18}$). Эмульсию вводили внутривенно, а ^{19}F МРС исследования проводили спустя 30 минут, 1 час, 2 часа и сутки после введения. ^{19}F спектры ЯМР получали *in vivo* из области расположения печени и опухоли.

Работа выполнена в ЦКП и УНУ «Биоспектротомография» при поддержке гранта РФФИ № 17-79-10448.

Литература

1. Chatham J.C., Blackband S.J. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging in Animal Research // ILAR Journal. 2001, Vol. 42, № 3. p. 189–208.
2. Нааке Е.М., Браун Р.В., Томпсон М.Р., Венкатысан Р. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design. John Wiley & Sons. 1999.

3. Kumar A., Edelstein W.A., Bottomley P.A. Noise figure limits for circular loop MR coils // *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009, Vol. 61, № 5. p. 1201–1209.
4. Vaughan J.T., Griffiths J.R. RF coils for MRI. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons Ltd. 2012.
5. Gulyaev M.V., Pavlova O.S., Volkov D.V., Anisimov N.V., Pirogov Yu A. The Use of Strong Inductively Coupled Wireless Surface Coil and Transmit/Receive Volume Coil for 1H/19F MRI // *Applied Magnetic Resonance*. 2019, Vol. 50, № 1-3. p. 403–413.
6. Frass-Kriegl R., Laistler E., Hosseinzhadian S., Schmid A.I., Moser E., Poirier-Quinot M., Darrasse L., Ginefri J-C. Multi-turn multi-gap transmission line resonators – Concept, design and first implementation at 4.7 T and 7 T // *Journal of Magnetic Resonance*. 2016, Vol. 273, p. 65–72.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТОЧНОСТИ УКЛАДКИ ПАЦИЕНТА НА ОБЩЕЕ ДОЗОВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лыкова Е.Н.¹, Молоков А.А.², Мухаметханова Э. Р.¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

²ООО «ПЭТ Технологии Балашиха», Балашиха, Россия

E-mail: elinamkh97@gmail.com

Одним из основополагающих кластеров в медицинской радиологии является лучевая терапия. Лучевая терапия – это наука и раздел медицины о применении ионизирующих излучений для лечения больных с онкологическими заболеваниями. Лучевая терапия используется при лечении многих локализаций, таких как головной мозг, спинной мозг, легкие, пищевод, молочные железы, предстательная железа, кости, шейка матки и т.д.

Современные методы лучевой терапии предъявляют повышенные требования к геометрической точности позиционирования пациента и мишени в его теле, иначе возникает риск неполного контроля над опухолью, выхода части мишени из пучка. Слишком большая зона облучения может вызвать переоблучение здоровых тканей, что приведет к их повреждению, поэтому важно соблюдать точность укладки и использовать различные методы иммобилизации. Например, для фиксации головы и шеи используются термопластиковые маски, стереотаксические рамки, а для фиксации туловища – вакуумные матрасы, маски и специализированные панели для размещения пациента. Кроме этого существует метод верификации положения и формы мишени – компьютерная томография в коническом пучке “Cone Beam Computer Tomography” (СВСТ), состоящая из рентгеновской трубки и цифрового рентгеновского детектора, закрепленных непосредственно на ускорителе. Эта технология позволяет производить реконструкцию срезов пациента и совмещать полученные результаты с первоначальными данными компьютерной томографии.

Таким образом, в работе исследовалась статистика итерфракционных смещений мишени при облучении предстательной железы на линейном ускорителе TrueBeam с энергиями 10 и 15 МэВ с учетом погрешности позиционирования на основе технологий визуализации СВСТ. Получена оценка систематических и случайных компонент погрешности позиционирования и на их основе произведен расчёт необходимых значений отступа при преобразовании клинического объема облучения (CTV – Clinical Target Volume) к планируемому объему облучения (PTV – Planning Target Volume) с помощью формулы Van Herk. Из плана лечения каждого пациента собраны координаты изоцентра мишени при планировании и при проведении каждой фракции. Полученные результаты будут использоваться для исследования влияния смещения на дозовое распределение мишени и близлежащих критических органов.

КОРРЕЛЯЦИЯ ПАРАМЕТРОВ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ,
ИЗМЕРЕННЫХ МЕТОДАМИ ДИФФУЗИОННОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ
И ОПТИЧЕСКОГО ПИНЦЕТА

Незнанов А.И.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва
E-mail: neznanov.ai@mail.ru

Течение крови по сосудам и капиллярам зависит главным образом от состава плазмы крови и свойств форменных элементов крови ее составляющих. Ключевыми свойствами, определяющими кровоток, являются механические и агрегационные свойства эритроцитов, число которых по сравнению с другими клетками значительно преобладает. Эти клетки имеют способность обратимо агрегировать, образуя линейные и сложные трехмерные агрегаты при течении крови в сосудах и капиллярах. Свойства агрегации эритроцитов, а также их дезагрегации, могут нарушаться при патологических состояниях. Повышенная способность эритроцитов агрегировать приводит к нарушениям течения крови на макро и микроуровнях, что может вызвать существенное нарушение снабжения органов и тканей кислородом и другими питательными веществами. Поэтому мониторинг параметров взаимодействия эритроцитов в потоке представляет собой важную задачу медицинской лабораторной диагностики [1]. Одним из методов исследования параметров агрегации ансамбля эритроцитов является метод диффузионного светорассеяния. Данный метод позволяет проводить измерения на цельной крови не только способности клеток агрегировать, но и дезагрегировать в потоке [2]. Другим методом, который позволяет исследовать взаимодействие двух единичных эритроцитов является метод оптического захвата и манипуляции клетками с использованием оптического пинцета [3].

Целью данной работы является сравнение агрегационных параметров, измеренных с помощью оптического пинцета и метода диффузного светорассеяния в норме и при артериальной гипертензии.

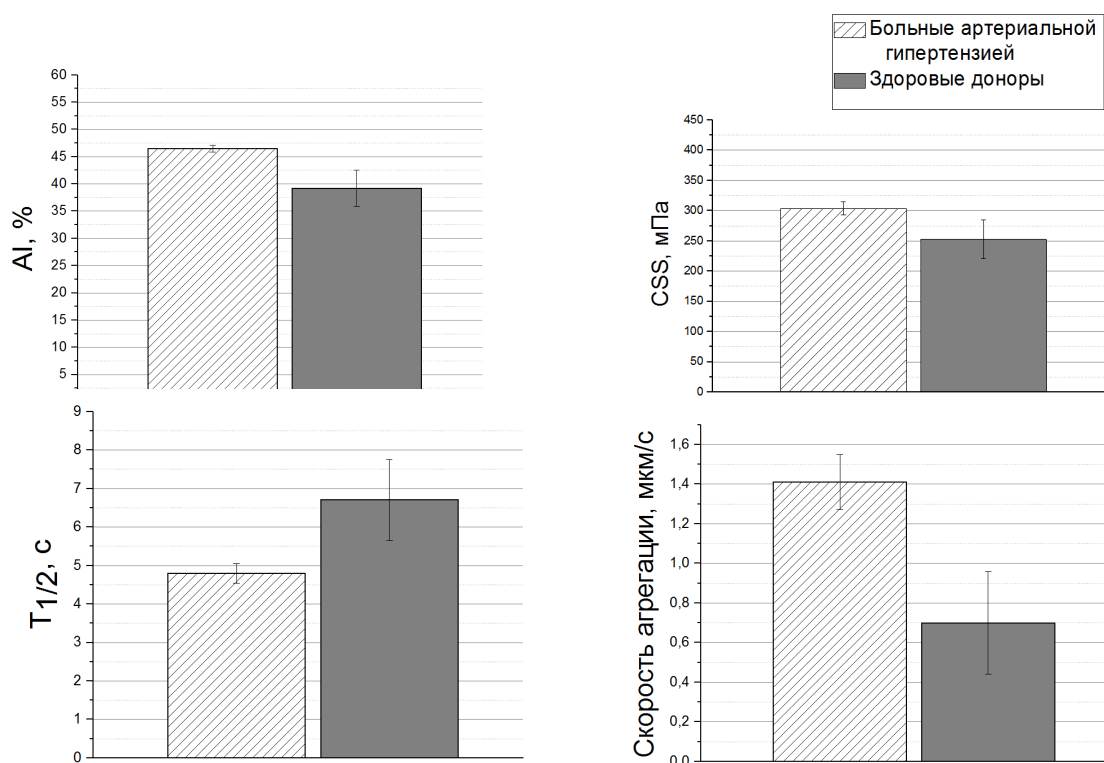


Рис. 1. Параметры агрегации эритроцитов пациентов с артериальной гипертензией и здоровых доноров.

Для проведения измерений использовались лазерный агрегометр-деформометр Реоскан [4], реализующий метод диффузного светорассеяния, и оптический пинцет. Принцип работы первого прибора заключается в измерении кинетики агрегации клеток — изменении со временем выходного сигнала, пропорционального интенсивности рассеянного света на слое цельной крови, а также дезагрегационной кинетики — зависимости интенсивности рассеянного света от непрерывно изменяющегося сдвигового напряжения. Принцип действия оптического пинцета основан на возможности захвата эритроцитов сильно сфокусированным лазерным пучком и дальнейшем манипулировании этими клетками. В ходе проведения исследования измерялись следующие величины: индекс агрегации (AI) — количество агрегированных за первые 10 секунд процесса спонтанной агрегации эритроцитов в процентах; характерное время агрегации ($T_{1/2}$) — время, за которое интенсивность света на агрегационной кинетике, рассеянного вперед, достигает половинного значения интенсивности, достигаемой при максимальной агрегации в образце; критическое сдвиговое напряжение (CSS) — минимальное напряжение сдвига, которое нужно приложить к потоку агрегатов для того, чтобы они начали разрушаться. Методика измерения этого параметра описана в работе [4]; скорость агрегации — скорость, с которой происходит агрегация двух единичных частиц в оптической ловушке.

Результаты исследования приведены на диаграммах на рис. 1. Измерения проводились *in vitro* на крови пациентов в возрасте от 52 до 72 лет с артериальной гипертензией и здоровых доноров в возрасте от 28 до 32 лет.

В работе показано, что полученные двумя методами результаты коррелируют между собой. Ускорение процесса агрегации и увеличение степени агрегации при артериальной гипертензии продемонстрировано как на ансамбле эритроцитов, так и на единичных эритроцитах. Можно сделать вывод, что рассмотренные методы измерения параметров агрегации применимы для мониторинга состояния пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-15-00422.

Литература

1. Приезжев А.В., Фирсов Н.Н., Ладеман Ю. Глава 11. Диагностика агрегации эритроцитов в пробах цельной крови методом обратного светорассеяния. // Оптическая биомедицинская диагностика, под. ред. В.В. Тучина. Физматлит. 2007. С. 21–23.
2. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция 36 (4). 2010. С. 5–7.
3. Ermolinskiy P., Lugovtsov A., Maslyanitsina A., Semenov A., Dyachuk L., Priezzhev A. In vitro assessment of micro-rheological properties of erythrocytes in norm and pathology with optical methods // Series on Biomechanics 32 (3). 2018. p. 20–25.
4. Shin S., Hou J. X., Suh J. S., Singh M. Validation and application of a microfluidic ektacytometer (RheoScan-D) in measuring erythrocyte deformability // Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2007. Vol. 37, no. 4, p. 319–328.

ВОЗМОЖНОСТИ СПЕКЛ-ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННЫХ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Новикова М.Л.^{1,2}, Южаков А.В.¹, Баум О.И.¹

¹ИФТ РАН, ФГУ «ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН»;

¹ МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

E-mail: mashundran@ya.ru

Неразрушающее лазерное облучение хрящевой ткани, приводящее к возникновению неоднородного температурного поля и поля релаксационных напряжений, широко используется для изменения формы хрящей и порообразования в них [1–2]. Для успеш-

ного изменения параметров хряща необходимо следить за температурой и процессами, происходящими в образце, чтобы не допустить необратимые изменения в нем - денатурацию белковых комплексов. Для этой цели был выбран метод спекл-контрастных изображений - оптический метод, основанный на вычислении контраста интегрированного шаблона спеклов, полученный в процессе облучения ткани монохроматическим светом [4]. В ходе такого облучения наблюдалась картина интерференции, представляющая собой поле светлых и темных точек. Изменения этой картины во времени связаны с неоднородностью коэффициента рассеяния биологических тканей и перестройки их структуры при нагреве. Если связать температуру – главный параметр для контроля модификации хряща, и спекл-контрастность, то можно получить систему с обратной связью для контроля режима облучения хрящевой ткани в реальном времени.

Были получены зависимости статистических показателей контраста одного изображения и коэффициента корреляции Пирсона двух последовательных кадров от времени. Также, измеряя температуру поверхности в процессе нагрева с помощью ИК-камеры FLIR A615, были дополнительно выявлены пороги появления структурных изменений.

Поведение статистических функций было связано с физическими процессами, и полученные зависимости хорошо согласовались с известными данными о структурных изменениях в хряще при неабляционном лазерном воздействии. На основе исследования временных зависимостей был сделан вывод, что метод спекл-интерферометрии может служить основой для контрольной системы.

Литература

1. Soshnikova Yu.M., Baum O.I., Shcherbakov E.M., et al., "Laser radiation effect on chondrocytes and intercellular matrix of costal and articular cartilage impregnated with magnetite nanoparticles", *Lasers Surg. Med.* 47(3), 243-251 (2015).
2. Sobol E., Baum O., Shekhter A., et al., "Laser-induced micropore formation and modification of cartilage structure in osteoarthritis healing", *J. Biomed. Opt.* 22(9), 091515 (2017).
3. Zimnyakov D.A., Agafonov D.N., Sviridov A.P., et al., "Speckle-contrast monitoring of tissue thermal modification", *Applied Optics* 41(28), 5984 – 5988 (2002).

ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ КРАНИОСПИНАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ЛИНЕЙНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСКОРИТЕЛЯХ

Овсянников А. В.

НИЯУ «МИФИ», Инж.-физический инст. биомедицины, Москва, Россия
E-mail: 270560@list.ru

При краниоспинальном облучении чаще всего применяется аппарат томотерапии. В России не во всех онкорadiологических центрах присутствует данное оборудование. Была поставлена задача реализовать краниоспинальное облучение на линейных медицинских ускорителях электронов с помощью методики VMAT.

Разработка оптимальных дозиметрических планов для краниоспинального облучения с помощью методики VMAT. Использование наложения полей в зоне их стыковки. Оценка возможных смещений при укладке пациента.

Планирование облучения пациентов осуществлялось с использованием системы планирования Eclipse фирмы Varian Medical Systems версии 13.7. При создании дозиметрических планов для краниоспинального облучения с помощью методики VMAT была использована энергия фотонов 6 МэВ. Имобилизация пациента выполнялась с помощью маски и вакуумного матраса.

Главной особенностью планирования методикой VMAT при краниоспинальном облучении является замена плавающей стыковки на наложение полей. Нами были расчи-

таны тестовые планы со смещенным изоцентром по продольной оси лечебного стола для оценки возможного наложения полей.

При создании дозиметрических планов при краниоспинальном облучении использовались два изоцентра (или три в зависимости от размера объема облучения). Верхний изоцентр был расположен на уровне первого шейного позвонка, нижний - на уровне десятого грудного позвонка. Для сохранения органов риска были использованы защитные сектора. Наложение полей составило 2-3см. Расчёт тестовых планов показал, что при незначительных смещениях (до 0,5см) максимальная и минимальная дозы в зоне наложения полей не выходят за допустимые пределы. Были проведены дозиметрические проверки планов облучения, которые оценивались по абсолютному и относительному распределению дозы в плоскости фантома. Измерения оценивались с помощью гамма-анализа $\chi(2\%, 2\text{мм}) \geq 95\%$.

При создании дозиметрических планов краниоспинального облучения удалось получить оптимальные параметры планирования: расположение изоцентров, длина наложения полей, углы коллиматора и вращения гантри, а также параметры, задаваемые в оптимизаторе.

Литература

1. Faiz M. Khan, John P. Gibbons. Khan's The Physics of Radiation Therapy. Fifth Edition. (Wis.: Wolters Kluwer Health. 2014).
2. Antonella Fogliata, Stefan Bergström, Ines Cafaro, Alessandro Clivio, Luca Cozzi, Giovanna Dipasquale, Per Hllström, Pietro Mancosu, Piera Navarria, Giorgia Nicolini, Emanuela Parietti, Gianfranco A. Pesce, Antonella Richetti, Marta Scorsetti, Eugenio Vanetti, Damien C. Weber. Cranio-spinal irradiation with volumetric modulated arc therapy: A multi-institutional treatment experience. *Radiotherapy and Oncology*. Vol. 99. Issue 1. P. 79-85 (2011).
3. Andrej Strojnik, Ignasi Mendez, Primoz Peterlin. Reducing the dosimetric impact of positional errors in field junctions for craniospinal irradiation using VMAT. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. Vol. 21(3). P.232-239 (2016).
4. B Sarkar, A Munshi, A Manikandan, S Roy, T Ganesh, BK Mohanti, A Pradhan. A low gradient junction technique of craniospinal irradiation using volumetric-modulated arc therapy and its advantages over the conventional therapy. *Journal of Radiotherapy in Practice*. Vol. 16. Issue 1. P. 53-64 (2017).

ВОЗДЕЙСТВИЕ «ХОЛОДНОЙ» ПЛАЗМЫ, СОЗДАВАЕМОЙ ПЬЕЗО-РАЗРЯДОМ, НА ЖИДКИЕ СРЕДЫ

Конюхова С.П., Пулиш А.В.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, медико-биологический факультет, г. Москва, Россия
E-mail: sopfia.k.2000@gmail.com, pulish.al@gmail.com*

В настоящее время плазменные технологии активно внедряются в нашу жизнь и находят свое применение во многих сферах, в том числе в медицине и биологии [1, 2]. Одним из таких перспективных направлений является использование низкотемпературной («холодной») плазмы для комплексного воздействия на биологические объекты [3, 4], и, в частности, создание плазмоактивированной среды (plasma-activated medium (PAM)). Сегодня исследованиями PAM активно занимаются учёные многих стран мира [5].

Важным с точки зрения описания процессов взаимодействия такой плазмы с жидкостями является изучение изменения спектров пропускания в ультрафиолетовой области. В ходе данной работы был использован лабораторный образец источника низкотемпературной плазмы на основе прямого пьезо-разряда, полученного с помощью пье-

зотрансформатора ТП-Р1, для которого был разработан и изготовлен специальный источник питания.

Работа проводилась на двух типах жидких сред — дистиллированной воде и жидкой клеточной питательной среде ДМЕМ (DMEM, Dulbecco's Modified Eagle's Medium), содержащей глюкозу 4,5 г/л с глутамином. Исследуемые жидкости помещались в кювету из кварцевого стекла КУ-1 объёмом 4 мл, затем обрабатывались низкотемпературной плазмой от 0.5 до 20 минут, а их спектры пропускания снимались с помощью спектрометра AvaSpec-2048UV (185–750 нм).

С увеличением времени обработки среды ДМЕМ (рисунок 1) можно наблюдать уменьшение пропускания на участке 235–245 нм. Такая динамика изменения коэффициента пропускания в УФ-области демонстрирует процесс постепенного увеличения количества свободных радикалов, в частности, активных форм кислорода и азота, которые играют большую роль в противораковой терапии. Данная особенность была отмечена различными зарубежными исследовательскими группами [6, 7] и может быть использована в биомедицинских целях. В дальнейших работах планируется провести статистический анализ воздействия низкотемпературной плазмы на клеточные структуры в РАМ и разработать мобильную систему биомедицинского генератора низкотемпературной плазмы с широкими возможностями управления ее параметрами.

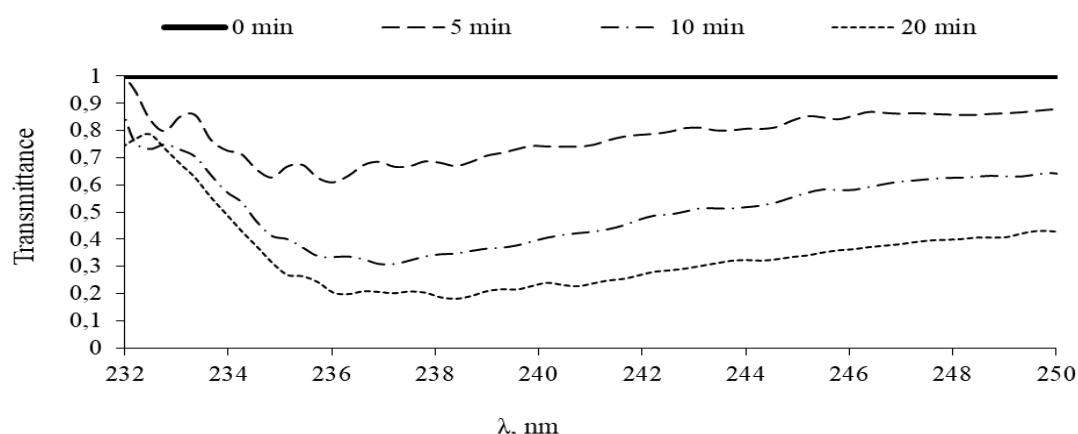


Рис. 1. Графики пропускания УФ излучения среды ДМЕМ, обработанной пьезо-разрядом, в зависимости от времени воздействия.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-02-00378

Литература

1. Endre J Szili, Jun-Seok Oh, Hideo Fukuhara, Rishabh Bhatia, Nishtha Gaur, Cuong K Nguyen, Sung-Ha Hong, Satsuki Ito, Kotaro Ogawa, Chiaki Kawada, Taro Shuin, Masayuki Tsuda, Mutsuo Furuhata, Atsushi Kurabayashi, Hiroshi Furuta, Masafumi Ito, Keiji Inoue, Akimitsu Hatta, Robert D Short. Modelling the helium plasma jet delivery of reactive species into a 3D cancer tumour // Plasma Sources Science and Technology, IOP Science.
2. Warren Rowe, Xiaoqian Cheng, Lawan Ly, Taisen Zhuang, Giacomo Basadonna, Barry Trink, Michael Keidar, Jerome Canady. The Canady Helios Cold Plasma Scalpel Significantly Decreases Viability in Malignant Solid Tumor Cells in a Dose-Dependent Manner // Plasma – 2018.
3. Hans-Robert Metelmann, Thomas von Woedtke, Klaus-Dieter Weltmann. Comprehensive Clinical Plasma Medicine // Springer International Publishing AG, part of Springer Nature – 2018.
4. I. Adamovich, S.D. Baalrud, A. Bogaerts, P.J. Bruggeman, M. Cappelli, V. Colomb, U. Czarnetzki, U. Ebert, J.G. Eden, P. Favia, D.B. Graves, S. Hamaguchi, G. Hieftje, M. Hori, I.D. Kaganovich, U. Kortshagen, M.J. Kushner, N.J. Mason, S. Mazouffre, S. Mededovic Thagard, H.-R. Metelmann, A. Mizuno, E. Moreau, A.B. Murphy, B.A. Niemira, G.S. Oehrlein, Z.L. Petrovic, L.C. Pitchford, Y.-K. Pu, S. Rauf, O. Sakai, S. Samukawa, S. Starikovskaia, J. Tennyson, K. Terashima, M.M. Turner, M.C.M. van de Sanden, A. Vardelle. The 2017 Plasma Roadmap: Low temperature plasma science and technology // Journal of Physics D: Applied Physics, 50 (2017), 323001.

5. M.Keidar, A.Shashurin, O.Volotskova, et al Cold atmospheric plasma in cancer therapy *Physics of Plasmas* 20, 057101 (2013); doi: 10.1063/1.4801516.
6. Емельянов О.А., Петрова Н.О., Смирнова Н.В., Шемет М.В. Разработка и применение устройства генерации холодной плазмы атмосферного давления для лечения повреждений кожи и мягких тканей животных // Письма в ЖТФ – 2017
7. Adam M. Hirst, Fiona M. Frame, Manit Arya, Norman J. Maitland, Deborah O'Connell. Low temperature plasmas as emerging cancer therapeutics: the state of play and thoughts for the future // 2016.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛУЧЕНИЯ ^{89}Zr В ФОТОЯДЕРНЫХ РЕАКЦИЯХ

Ремизов П.Д., Желтоножская М.В., Черняев А.П.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва
e-mail: pd.remizov@physics.msu.ru

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиоактивно мечеными моноклональными антителами (МАТ), которую часто называют «иммуно-ПЭТ», сочетает высокую чувствительность ПЭТ с высокой антиген-специфичностью МАТ. Эта технология используется как для обнаружения опухолей на самых ранних стадиях развития онкозаболеваний, так и для планирования их лечения.

Для реализации иммуно-ПЭТ идеальными характеристиками распада обладает ^{89}Zr . Он представляет собой нейтронодефицитный изотоп циркония, который распадается с периодом полураспада 3,27 дня до ^{89}Y . Распад протекает посредством электронного захвата (77%) и эмиссии позитронов (23%). При наработке этого нуклида, как правило, используется (p,n)-реакция на естественном иттрии. Однако циклотроны являются сложными и энергоемкими установками. В тоже время ускорители электронов, микротроны, являются более распространенным оборудованием и имеют неоспоримые преимущества и в простоте обслуживания, и в энергозатратах. Поэтому исследование возможности получения ^{89}Zr с использованием ускорителей электронов в фотоядерных реакциях может снизить себестоимость производства этого радиофармпрепарата и увеличить доступность ПЭТ-диагностики для населения.

Одним из перспективных направлений получения ^{89}Zr в фотоядерных реакциях является использование естественных молибдена и ниобия в качестве активируемых мишеней. Естественный ниобий состоит из единственного стабильного изотопа ^{93}Nb . Естественный молибден состоит из семи стабильных изотопов: ^{92}Mo (15,86%), ^{94}Mo (9,12%), ^{95}Mo (15,70%), ^{96}Mo (16,50%), ^{97}Mo (9,45%), ^{98}Mo (23,75) и ^{100}Mo (9,62%).

Нами проведено облучение мишеней из естественных молибдена и ниобия на импульсном разрезном микротроне НИИЯФ МГУ тормозным излучением с максимальной энергией 55 МэВ. Масса мишеней составляла 50 мг, облучение длилось 80 минут со средним током 40-45 нА. Облученные мишени измерялись на полупроводниковом спектрометре с детектором из сверхчистого германия большого объема с энергетическим разрешением 1,8 кэВ по гамма-линии 1332 кэВ ^{60}Co .

По гамма-линиям ^{89}Zr было установлено его присутствие во всех облученных мишенях. В облученной мишени ^{93}Nb этот изотоп был получен в $(\gamma,4n)+(\gamma,p3n)$ -реакциях. В облученной мишени из естественного молибдена ^{89}Zr образовался из ^{92}Mo в $(\gamma,3n)+(\gamma,p2n)$ -реакциях. В результате обработки экспериментальных данных было получено, что интегральный выход ^{89}Zr после облучения природного ниобия составил 1 мб/МэВ, а интегральный выход ^{89}Zr из природного молибдена оказался равен 16 мб/МэВ. Отдельно можно отметить, что при облучении природного молибдена тормозными гамма-квантами с максимальной энергией 55 МэВ одновременно с наработкой ^{89}Zr можно получать технеций ^{99}Tc из ^{99}Mo , который используется медиками в 80-85% диагностических процедур с мечеными атомами для диагностики онкологических и кардиологических заболеваний.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЕРЕМЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ
НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Ремизова Ю.А.

*МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва
E-mail: remizova.ia16@physics.msu.ru*

Влияние магнитного поля на человека изучается давно, самыми разными способами. Все исследования можно разделить на две группы: одни заключаются в статистическом наблюдении больших данных, косвенно связанных с магнитным полем, другие в прямом наблюдении изменений различных параметров в зависимости от наличия или отсутствия магнитного поля ([1], [2]). В наших экспериментах волонтеры подвергались часовому воздействию переменного магнитного поля на высокой частоте с помощью катушки, одеваемой на левое плечо испытуемых. При этом в ходе исследования измеряли ряд важных параметров сердечно-сосудистой системы, с помощью сертифицированного аппарата «Тонокард». Исследовали артериальное давление, пульс, температуру, СРПВ (скорость распространения пульсовой волны), функцию эндотелия на артериях правой руки испытуемых.

Результаты исследования позволяют сделать вывод: переменное магнитное поле оказывает выраженное влияние на функцию эндотелия. По крайней мере в течение получаса после прекращения экспозиции магнитного поля повышенная функция эндотелия сохранялась.

Литература

1. Geomagnetic storm under laboratory conditions: randomized experiment. Yu.I. Gurfinkel, A.L. Vasin, R.Yu Pishchalnikov, R.M. Sarimov, M.L. Sasonko, T.A. Matveeva.
2. Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation. Yu.I. Gurfinkel, O.Yu. At'kov, A.L. Vasin, T.K. Breus, M.L. Sasonko, R.Yu. Pishchalnikov.

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИИ И ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ
ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ И ДИСПЛАЗИЕЙ МЕТОДОМ АТОМНО-
СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯСеменов Р.А., Пахомов В.Е., Константинова И.А.,
Хоютанов С.Е. Николаева Н.А.*Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова,
Физико-технический институт, Якутск, Россия
E-mail: semenov.ra@icloud.com*

Данная работа, целью которой является разработка метода исследования причин возникновения рецидивов рака шейки матки методами медицинской физики, является частью комплексного изучения онкологических заболеваний.

С помощью метода атомно-силовой микроскопии (АСМ) исследуется морфология эритроцитов больных с раком шейки матки и дисплазией.

Объектами исследования были неокрашенные сухие мазки венозной крови пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера.

В данной работе использовался АСМ — сканирующий зондовый микроскоп Solver Next фирмы NT-MDT. Сканирование проводилось в полу-контактном режиме со следующими характеристиками работы: области сканирования 50×50 мкм (512 точек), 5×5 мкм (512 точек); скорость сканирования 0,5 Гц, 0,25 Гц, при всех измерениях использовался кантилевер NSG 10 с радиусом кривизны не больше 10 нм. АСМ-изображение

регистрировали при помощи программных обеспечений Nova и Image Analysis фирмы NT-MDT. Для оценки неровностей рельефа эритроцитов и толщины была использована линейка S1.

Метод АСМ позволил визуализировать наночастицы на поверхности эритроцитов образцов крови у пациентов с раком шейки матки (рис. 1), которые также исследовались методом сканирующего электронного микроскопа, в ходе которых на поверхности эритроцитов тоже были обнаружены наночастицы [1]. В то же время у пациентов с дисплазией поверхность эритроцитов была ровной, т.е. наблюдалось отсутствие наночастиц (рис. 2).

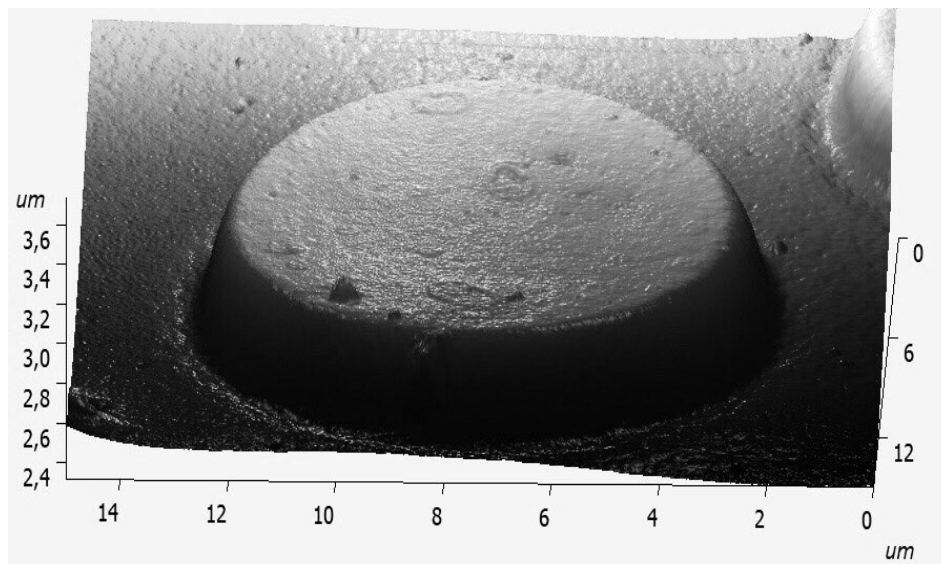


Рис. 1. 3D изображение эритроцита пациента с раком шейки матки

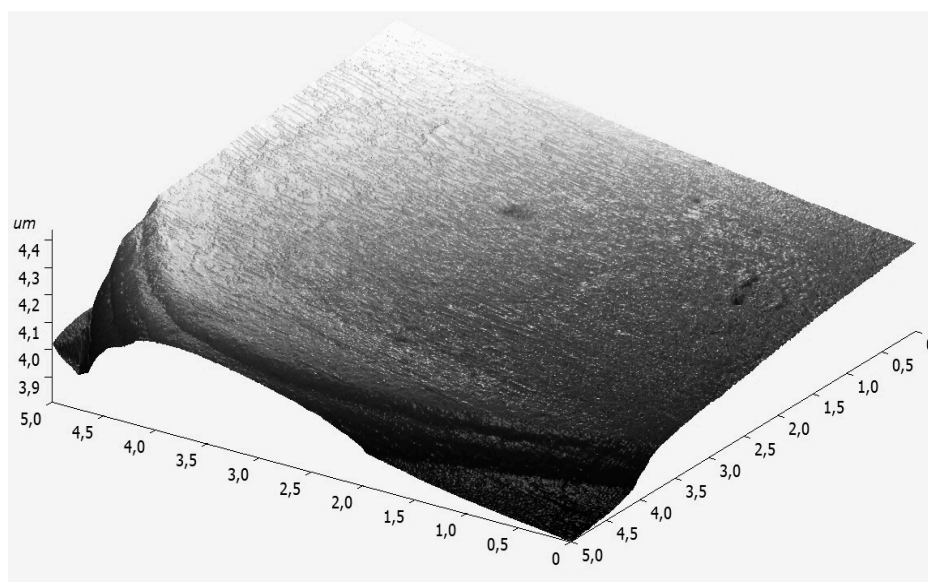


Рис. 2. 3D изображение поверхности эритроцита пациента с дисплазией

Кроме того, в этой работе рассматривается математическая модель, с помощью которой оценивается поверхностный заряд наблюдаемых в эксперименте наночастиц с использованием экспериментальных данных.

Математическая модель основывается на предположении о том, что изменение формы и размеров эритроцитов происходит таким образом, чтобы поддерживать на прежнем уровне интенсивность электрического поля (допущения, что вблизи поверхности эритроцита значение электрического поля поверхностного заряда дисморфного эритроцита, аппроксимированного эллипсоидом с другими параметрами

$a_{nat}, b_{nat}, c_{nat}$, должно быть примерно таким же, как и значение электрического поля вблизи поверхности нормального эритроцита).

В результате проведенных численных расчетов был определен поверхностный заряд эритроцита в патологии с учетом дисморфии эритроцита, исходя из которого, была произведена оценка поверхностных зарядов наночастиц.

Полученные в ходе данной работы результаты могут быть применены в идентификации наночастиц, наблюдаемых на поверхности эритроцитов и, возможно, могут способствовать выявлению роли эритроцитов и наночастиц на их поверхности в объяснении причин происхождения рецидива рака шейки матки.

Литература

1. S.N. Mamaeva, G.V. Maksimov, E.P. Neustroev, Y.A. Munkhalova, S.R. Antonov, and A.N. Pavlov, (2018), "Use of Nanocomposite Material Based on Graphene Oxide and Silver Nanoparticles in Research of Blood Erythrocytes in Various Diseases" in The 2nd International Symposium on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine, KnE Energy & Physics, pages 212–222. DOI 10.18502/ken.v3i2.1815

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЛЁГКИХ С ПОМОЩЬЮ МРТ НА ЯДРАХ ^{19}F

Семенова В.Н., Павлова О.С.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

E-mail: valen_time_s@mail.ru

Одной из самых серьезных социальных и медицинских проблем XXI века являются заболевания легких. По данным международного агентства, в мире ежегодно регистрируется порядка миллиона новых случаев рака легкого, в результате заболевания погибает около 60% пациентов [1].

Основными методами диагностики заболеваний дыхательной системы человека на данный момент являются рентгенография и компьютерная (рентгеновская) томография (КТ). Клиницисты, как правило, довольны пространственным разрешением рентгеновских изображений, однако хотелось бы получать анатомические и вентиляционно-перфузионные образы лёгких без использования ионизирующего излучения. Помимо этого, существует мультядерная МРТ, основанная на использовании гиперполяризованных газов (^{129}Xe , ^3He , ^{83}Kr), позволяющая получать высокоинформативные изображения легких [2,3], содержащие как анатомическую, так и функциональную информацию о дыхательной системе. Однако и этот метод не имеет широкого применения в клинической практике ввиду высокой стоимости и больших трудозатрат при подготовке визуализирующих препаратов.

Вместе с тем, имеется значительно более простая и весьма эффективная методика, основанная на визуализации ядер ^{19}F , с помощью которой ведутся исследования, нацеленные на получение качественных изображений лёгких, наполненных фторсодержащим газом.

Основной целью данной работы было, используя газ перфторциклобутан (ПФЦБ), показать возможность получения информации о вентилируемости различных отделов легких крысы с высокой точностью на 7-Тл МРТ сканере Bruker BioSpec 70/30 USR с программным обеспечением ParaVision 5.0. Для этого решались следующие задачи: 1) регистрация стандартных ^1H -МРТ изображений грудной клетки крысы; 2) исследование возможности получения качественных посрезовых ^{19}F -МРТ изображений легких без задержки дыхания; 3) сопоставление вентилируемого объема легких на ^{19}F -МРТ изображениях с их анатомическим образом на ^1H -МРТ изображениях.

Используемый в работе газ перфторциклобутан (ПФЦБ) C_4F_8 имеет ряд серьезных отличий от своих аналогов (C_2F_6 , SF_6): его время релаксации T_1 на порядок превышает

времена релаксации указанных газов; молекула C_4F_8 состоит из 4-х групп CF_2 , т.е. имеет 8 магнитно-эквивалентных атомов фтора, которые обуславливают интенсивный синглетный спектр ЯМР, что сильно упрощает получение ^{19}F -МРТ изображений; этот газ весьма липофилен и является потенциальным агентом для оценки перфузии в легких.

Для получения изображений дыхательной системы лабораторных животных использовалась импульсная последовательность (ИП) 3D True Fast Imaging with Steady Precession (True-FISP). Для регистрации 1H -МРТ изображений была использована ИП 2D Multi Slice Multi Echo (MSME) с одним временем эхо.

В результате были получены посрезовые изображения дыхательной системы лабораторных животных (крыс) с шагом в 1.5 мм; было показано, что изображения, полученные в режиме без задержки дыхания, позволяют отчетливо визуализировать трахею, бронхи и отделы легких, что особенно важно для работы с пациентами с тяжелыми пульмонологическими заболеваниями (ХОБЛ, фиброз, астма); построена трехмерная реконструкция дыхательной системы.

Исследования на ядрах фтора-19 были выполнены на оборудовании ЦКП и УНУ «Биоспектротомография» и поддержаны грантом РФФИ №17-02-00465 А.

Литература

1. Нидюлин В.А, Эрдниева Б.В. Об эпидемиологии рака лёгких // Медицинский вестник Башкортостана: обзорная статья. — Башкирский государственный медицинский университет, 2009.
2. Albert M.S., Cates G.D., Driehuys B., Happer W., Saam B., Wishnia A. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe . Nature, 1994, Vol.21, No.370(6486), pp. 199-201.
3. Parraga G., Ouriadov A., Evans A., et al. Hyperpolarized 3He ventilation defects and apparent diffusion coefficients in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary results at 3.0 Tesla. Invest. Radiol., 2007, Vol. 42(6), pp. 384-91.

ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Скороходкина Л.М.

*Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова,
физико-технический институт, Якутск, Россия.
E-mail: liya.govorova.1996@mail.ru*

На сегодняшний день сахарный диабет является самой распространенной гормональной патологией. По данным Международной диабетической федерации в мире порядка 415 миллионов людей в возрасте от 20 до 79 лет больны диабетом, причем половина из них не знает о своем диагнозе.

Сахарный диабет является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой, постоянно растущей распространенностью заболевания среди всех слоев населения, а также с развитием осложнений, представляющих основную угрозу жизни больных диабетом.

В настоящее время для диагностики сахарного диабета важную роль играют лабораторные методы исследования и правильная их интерпретация.

Целью работы является разработка экспресс диагностики сахарного диабета методом ИК – спектроскопии. В данной работе мы исследовали ИК-спектры поглощения проб ротовой жидкости (слюны), собранных от пациентов с сахарным диабетом (П = 13) и здоровых (К = 12) в возрасте от 6 до 75 лет женского и мужского пола. Исследования проводились на ИК-Фурье спектрометре Paragon 1000 (Perkin-Elmer, США).

Забор слюны объемом около 3 мл у пациентов брали утром до еды в стерильные стеклянные банки. После высушивания и перемешивания в агатовой ступке с бромид

калием прессовали в гидравлическом прессе. Полученную таблетку закрепляли в держателе и помещали в спектрометр. ИК-спектр поглощения проводили в диапазоне от 4000 до 400 см^{-1} с разрешением 4 см^{-1} .

В ходе исследования ИК-спектров поглощения слюны получено, что для здоровых людей характерно симметричное расщепление полосы поглощения с максимумом 1550 см^{-1} , отвечающей колебаниям группы амид II, на полосы поглощения 1542 и 1560 см^{-1} . Данное расщепление Аверин и соавторы [1] в своем патенте предлагают использовать как маркер, позволяющий диагностировать сахарный диабет второго типа. Для людей с сахарным диабетом на ИК-спектрах полос поглощения слюны такого расщепления не наблюдается. Это связано с тем, что при сахарном диабете изменяется как качественный, так и количественный состав эндогенного инсулина. В связи с этим нарушается синтез в некоторых группах белков, спектроскопически находящихся в спектральном диапазоне 1500-1600 см^{-1} , в результате чего полоса поглощения, отвечающая колебаниям группы амид II, симметрично не расщепляется.

Таким образом, в ИК-спектрах слюны определение наличия и отсутствия расщепления полосы поглощения с максимумом 1550 см^{-1} может найти применение в клинической медицине для неинвазивной экспресс-диагностики диабета второго типа.

Литература

1. Аверин И.А. и др. Способ неинвазивной экспресс-диагностики диабета второго типа методом ИК-спектроскопии.

АГРЕГАЦИЯ И ПРОЦЕССЫ ФИБРИЛЛООБРАЗОВАНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ НЕЙТРАЛЬНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

Строганова Ю.Д. Федорова К.В.

МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

E-mail: yd.stroganova@physics.msu.ru

Спектроскопия изолированных нейтральных биомолекул в газовой фазе в инфракрасном и ультрафиолетовом диапазоне может дать детальную информацию о строении молекул, особенно при комбинации с низкотемпературными молекулярными пучками, что позволяет разрешать с высокой точностью спектральные особенности исследуемых веществ [1].

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, проявляются в агрегации пептидов и белков в структурированные амилоидные фибриллы. В настоящее время считается, что действительно опасны не уже сформировавшиеся фибриллы, а образующиеся на ранних стадиях так называемые префибриллярные агрегаты [2]. Определение строения этих ранних структур и механизма агрегации является ключевым в понимании роли данных веществ в формировании амилоидных фибрилл. Известно, что белок инсулин способен формировать амилоидные фибриллы [3]. Объектом настоящего исследования являются трехмерные структуры пептидов FF, FY и FFY, представляющие собой часть полипептидной цепи инсулина.

ИК-УФ спектры указанных пептидов были получены в лаборатории FELIX, Неймеген, Нидерланды с помощью мощных ИК лазеров высокого разрешения на свободных электронах. Кроме того, автором исследования также были проведены компьютерные вычисления для исследуемых биомолекул на суперкомпьютере Cartesius (Нидерланды). Основываясь на полученных результатах можно предположить, что структура трипептида FFY препятствует процессу образования амилоидных фибрилл. Ключевым фактором в формировании упорядоченной структуры крупных агрегатов являются специфические нековалентные взаимодействия между функциональными группами белковых молекул.

Работа выполнена при поддержке гранта Erasmus + .

Литература

1. Rijs A.M., et al. Gas-Phase IR Spectroscopy and Structure of Biological Molecules // Springer, 2015
2. Cole H.L., et al. Characterizing early aggregates formed by an amyloidogenic peptide by mass spectrometry // *Angew. Chem.* 2010. V. 122. P. 9638-9641
3. Baglioni S., et al. Prefibrillar amyloid aggregates could be generic toxins in higher organisms // *J. Neuroscience.* 2006. V. 26 (31). P. 8160-8167.

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ НА ЯДРАХ НАТРИЯ
В ПОЛЕ 0.5 ТЕСЛА**

Тарасова А.А.

*МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва**E-mail: arina.tarasova99@mail.ru*

Сообщается о регистрации сигналов натрия (^{23}Na) на 0.5 Тл клиническом магнитно-резонансном томографе Bruker Tomikon S50. Интерес к регистрации сигналов данных ядер обусловлен тем, что натрий является ключевым элементом в живом организме. Изменение его концентрации в той или иной ткани или органе в организме является индикатором многих патологических состояний.

Гиромангнитное отношение натрия почти в 4 раза меньше, чем у протона, что затрудняет его регистрацию. Тем не менее, в мире проводятся работы по внедрению МРТ натрия в практику медицинского исследования, но в России регистрация сигналов натрия методом МРТ пока не проводилась. Настоящая работа призвана восполнить данный пробел.

Типовой медицинский томограф обычно ориентирован на регистрацию сигналов протонов, входящих в состав воды и органических соединений. Для регистрации сигналов натрия был изготовлен датчик, в качестве которого использована фирменная катушка, изначально предназначенная для МРТ исследований позвоночника. Она была перестроена с частоты ЯМР протонов (21.08 МГц) на частоту ЯМР натрия (5.58 МГц). С помощью этой катушки были проведены тестовые измерения, включая получение ^{23}Na МРТ изображений органов животных (головной мозг, почки, печень парнокопытных) *in vitro*. В результате был осуществлен подбор оптимальных параметров сканирующих импульсных последовательностей, которые использовались в экспериментах по ^{23}Na МРТ регистрации отдельных сегментов тела человека размерами 53×26.5 см.

Полученные изображения с пространственным разрешением 6.6×6.6 мм и отношением сигнал-шум до 6.3 использовались для компоновки МРТ образа всего тела человека от головы до пяток - Whole Body MRI. Диагностический интерес к WB MRI состоит в возможности определения распределения натрия не только в отдельных органах, но и во всем теле. Подобные образы ранее были получены в относительно высоком поле 3 Тл [1]. В поле 0.5 Тл ^{23}Na Whole Body MRI получено впервые. Материалы данных исследований могут быть востребованы при разработке переносных диагностических МРТ систем, поскольку их реализация возможна лишь с использованием сравнительно слабополюсных магнитов.

Литература

1. Wetterling F., Corteville D.M., Kalayciyan R., Rennings A., Konstandin S., Nagel A.M., Stark H. and Schad L.R. Whole body sodium MRI at 3T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer. // *Physics in Medicine and Biology.* 2012. v. 57. p. 4555–4567.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ВЕРИФИКАЦИИ РАБОТЫ БИНАРНОГО МНОГОЛЕПЕСТКОВОГО КОЛЛИМАТОРА ДЛЯ АППАРАТА ТОМОТHERAPY

Товмасын Д.А.¹, Логинова А.А.²¹МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева, Москва, РоссияE-mail: da.tovmasyan@physics.msu.ru

Аппарат Tomotherapy, разработанный компанией Accura, представляет из себя линейный ускоритель, закрепленный на кольце гантри, который вращается с постоянной скоростью вокруг пациента, который в свою очередь перемещается поступательно за счет движения стола. При выходе из ускорителя пучок модулируется бинарным многолепестковым коллиматором (МЛК), который состоит из 64 лепестков, управляемых сжатым воздухом. Коллиматор называется бинарным, так как его лепестки могут находиться только в двух состояниях: в открытом и закрытом. При этом модуляция интенсивности осуществляется путем изменения доли времени, за которое открываются различные лепестки. Точность воспроизводимости запланированной карты открытия лепестков (синограммы) существенно влияет на распределение дозы внутри пациента. Производитель аппарата Tomotherapy не предоставляет пользователю средства прямого контроля параметров МЛК, использование же косвенных методов контроля (измерение дозы в фантоме) не позволяет однозначно определить причину возможных ошибок. Неточность подведения дозы помимо некорректной работы МЛК может быть вызвана несогласованностью взаимного движения источника и стола; несовершенством алгоритма расчета; неточностью позиционирования фантома; качеством настройки пучка. Для исследования большинства вышеописанных причин существуют специализированные тесты. Для проверки работы МЛК таких тестов нет. Напротив линейного ускорителя на вращающемся кольце гантри расположена матрица детекторов (640 ионизационных камер) в форме арки. Данная матрица создана для сбора излучения, вышедшего из пациента для реконструкции мегавольтной компьютерной томографии (МВКТ). При этом ионизационные камеры измеряют выходной поток энергии за время облучения, который можно затем использовать для верификации доставки дозы, для проверки работы МЛК, а в перспективе и для реконструкции дозы, полученной пациентом за время сеанса облучения. Целью данной работы является разработка метода верификации воспроизводимости и точности работы бинарного многолепесткового коллиматора в системе Tomotherapy с использованием матрицы встроенных детекторов. В работе были изучены способы получения данных с детекторов, был выбран оптимальный: программное обеспечение Tomotherapy Quality Assurance (TQA) дает возможность получить данные с камер для процедуры, которая была проведена на аппарате последней. Эти данные представляют собой накопленный ионизационными камерами заряд, который пришел к ним за время процедуры. Для анализа необходимо сравнить эти данные с матрицей, полученную из системы планирования Tomotherapy TPS, показывающей время открытия лепестков МЛК. Для сравнения были учтены следующие факторы: фоновое излучение, геометрия детектора, влияние соседних лепестков, эффект конечного источника, зависимость лепесток-канал. Вся обработка данных проходила в среде Matlab, и в итоге был написан программный код, на основе которого создано приложение для обработки данных со встроенных детекторов. В его функции помимо обработки данных и учета вышеназванных факторов входит сравнение этих данных с матрицей из планирующей системы с помощью одномерного гамма-индекса, что позволяет отследить какие-либо отклонения от заданного потока энергии. Для проверки состояния коллиматора была разработана специальная процедура, после проведения которой данные с детекторов могут сравниваться с запланированной синограммой, выявляя потенциальные ошибки или отклонения в работе коллиматора. Можно заключить, что данный подход к гарантии качества бинарного многолепесткового коллиматора является

простым, быстрым в использовании, а также дающим большую вариативность в параметрах проверки работы МЛК.

Литература

1. С.Х.Yu. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy //Physics in Medicine & Biology. – 1995. – Т. 40. – №. 9. – С. 1435.
2. J.Balog, G.Olivera, J.Kapatoes. Clinical helical tomotherapy commissioning dosimetry //Medical physics. – 2003. – Т. 30. – №. 12. – С. 3097-3106.
3. Q.Chen, D.Westerly, Z.Fang, K.Sheng, Y.Chen. TomoTherapy MLC verification using exit detector data //Med. Phys. 2012, 39 (1), 143-152.

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ В ХОДЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ МЕТОДОМ РАСТРОВОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Толстоухова В.¹, Десяткина Л.Е.², Павлов А.Н.³,
Лыкова Е.Н.¹, Барашкова Д.³

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

²Якутский республиканский онкологический диспансер

³Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова,

Физико-технический институт, Якутск, Россия

E-mail:leratol962mail.ru

В настоящее время актуальной задачей в терапии онкологических заболеваний является разработка методов мониторинга состояния пациентов для возможной корректировки плана лечения раковых заболеваний во время лучевой терапии в целях повышения ее качества и безопасности. Одним из таких методов может быть метод, основанный на исследовании крови методом растровой электронной микроскопии.

В данной работе рассматривается изучение морфологии эритроцитов пациентов с раком шейки матки на примере исследования эритроцитов венозной крови пациентки с раком шейки матки, проходящей поэтапную терапию в радиотерапевтическом отделении Якутского республиканского онкологического диспансера: сначала дистанционную лучевую терапию на ускорителе Elekta Synergy и затем брахитерапию на аппарате Multisource. Изучение морфологии эритроцитов проводилось с применением сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) JSM-7800F фирмы JEOL с термополевым эмиссионным катодом Шоттки и супергибридной объективной линзой. При исследовании рассматривались сухие мазки на различных подложках, в том числе на стеклянных и кремниевых. Методы получения изображений были представлены более детально в работах [1-2], проведенных ранее на этом же микроскопе.

Забор образцов крови осуществлялся в начале, в середине и в конце дистанционной терапии, затем в середине и в конце контактной лучевой терапии. В ходе исследования проводился анализ формы и размеров эритроцитов, определялись соотношения дисморфных и нормальных эритроцитов, соотношения наночастиц, наблюдаемых на поверхности эритроцитов. На рис. 1 представлено СЭМ-изображение поверхности эритроцита мазка крови пациентки с раком шейки матки на кремниевой подложке.

В результате исследований на примере одной пациентки и результатов исследований образцов крови трех других пациенток, забор крови которых был произведен в разное время в ходе лучевой терапии, были получены гистограммы линейных размеров эритроцитов, наночастиц на поверхности эритроцитов, а также был произведен анализ количества различных видов дисморфных эритроцитов, наночастиц на поверхности эритроцитов в зависимости от этапов и времени прохождения радиотерапии.

Полученные в ходе данной работы результаты могут быть применены в разработке метода мониторинга состояния пациента во время лучевой терапии для корректировки лечения.

В дальнейшем планируется аналитическая работа по выявлению взаимосвязи между данными морфологии эритроцитов, общего состояния пациента и других показателей, а также взаимосвязи этих данных с состоянием пациента через определенные промежутки времени после терапии (например, через полгода, год и т.д.).

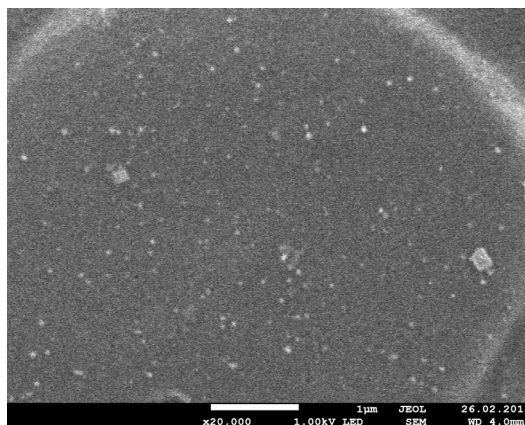


Рис. 1. СЭМ-изображение поверхности эритроцита пациента с раком шейки матки на кремниевой подложке при увеличении $\times 20\,000$

Литература

1. Maksimov, G.V., Mamaeva, S.N., Antonov et al. Measuring Erythrocyte Morphology by Electron Microscopy to Diagnose Hematuria //Measurement Techniques. June 2016. Volume 59 (3). P. 327-330.
2. S.N. Mamaeva, G.V. Maksimov, E.P. Neustroev, Y.A. Munkhalova, S.R. Antonov, and A.N. Pavlov, (2018), "Use of Nanocomposite Material Based on Graphene Oxide and Silver Nanoparticles in Research of Blood Erythrocytes in Various Diseases" in The 2nd International Symposium on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine, KnE Energy & Physics, pages 212–222. DOI 10.18502/ken.v3i2.1815

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ХРАНЕНИЯ КЛЕТОК КРОВИ НА ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ

Топчу К.Д.¹, Пономарчук Е.М.¹, Кунтурова А.В.¹,
Хохлова В.А.¹, Буравков С.В.²

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет,
²факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия
E-mail: topchu.kd17@physics.msu.ru

На сегодняшний день ведётся множество исследований, направленных на изучение свойств и характеристик крови. Ряд экспериментов связан с изучением генома человека, «перепрограммированием» клеток крови, с помощью которого совершается переход клетки из одного типа в другой, и открытием антител, помогающих в борьбе с онкологическими заболеваниями. Другим примером являются исследования, направленные на изучение процесса активации свертывания крови с целью предотвращения тромбоза, а также её хранения для последующего переливания [1]. Интерес представляют исследования, проводимые не только в жидком, но и в коагулированном состоянии. Одним из таких примеров в области медицинской акустики является неинвазивное разрушение внутренних гематом фокусированным ультразвуком высокой интенсивности [2].

С целью проведения регулярных экспериментов на жидкой или коагулированной крови, необходим выбор наиболее щадящего (т.е. не изменяющего первоначальные свойства) способа хранения цельной крови или непосредственно ее сгустков. Целью данной работы являлась разработка такого метода и оценка допустимого времени хранения клеток крови путем цитологического анализа изменения морфологических характеристик цельной человеческой крови под действием антикоагулянта, а также путем ультраструктурного анализа влияния различных способов хранения непосредственно сгустков свиной крови: в физиологическом растворе, в 6% геле из агары и в 10% полиакриламидном геле (ПАА). Исследование полученных образцов проводилось на световом микроскопе Zeiss Axio Imager на базе факультета фундаментальной медицины МГУ, а также с помощью сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM-6380LA Analytical Scanning Electron Microscope на базе биологического факультета МГУ.

Изменение морфологических характеристик клеток цельной крови при хранении с антикоагулянтом. С помощью световой микроскопии исследовалось влияние антикоагулянта цитрат фосфат декстрозы (ЦФД) на морфологические характеристики клеток цельной крови в течение 7-9 дней в присутствии и без добавления консервационного раствора САГМ.

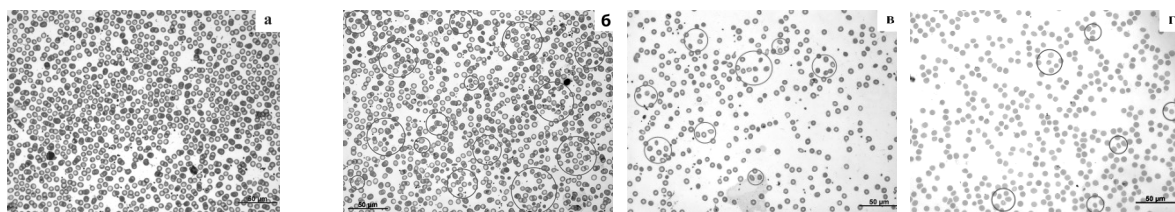


Рис. 1. Снимки цельной крови с добавлением антикоагулянта ЦФД: а) 0 дней; б) 5 дней; в) 5 дней с добавлением САГМ; г) 9 дней с добавлением САГМ. Эхиноциты выделены окружностями.

Хранение крови в ЦФД. На Рис. 1а представлен обзорный снимок контрольного образца в ЦФД, где все пространство заполнено эритроцитами в присутствии небольшого количества клеток лейкоцитарного ряда и тромбоцитов. Из Рис. 1(б, в) можно видеть, что уже спустя 5 суток наблюдаются значительные отличия при хранении цельной крови с отсутствием и с добавлением САГМ: без добавления раствора примерно 30-40% эритроцитов дискоцитарной формы видоизменяются (становятся эхиноцитами, Рис. 1б), что гораздо больше, чем с добавлением САГМ (Рис. 1в). При увеличении срока хранения цельной крови с добавлением САГМ до 9 дней (Рис. 1г) количество эхиноцитов меняется незначительно.

Изменение свойств гематомы в зависимости от способа ее хранения с течением времени. В качестве другого способа подготовки крови к дальнейшему исследованию ее в виде сгустка было предложено хранение уже коагулированной крови в физиологическом растворе или же в прозрачных гелевых контейнерах. С помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) анализировалось влияние трех вышеупомянутых различных методов хранения гематом в течение двух суток после взятия крови. На Рис. 2а представлен контрольный снимок содержимого сгустка крови.

Хранение в полиакриламидном геле (ПАА). При хранении гематомы в ПАА изменения формы эритроцитов наблюдаются уже спустя сутки после погружения в гель (Рис. 2б): она становится более округлой, клетки выглядят «набухшими», количество видимых фибриновых волокон, связывающих клетки в сгусток, увеличилось.

Хранение в физиологическом растворе. На Рис.2в представлен снимок содержимого гематомы, хранящейся в физиологическом растворе. В течение двух суток при данном способе хранения значительных изменений не наблюдалось, за исключением небольшого уменьшения видимой части фибриновых волокон.

Хранение в геле из агары. Из Рис. 2г видно, что в течение двух суток хранение сгустков свиной крови в агаре существенно не повлияло на состояние гематомы: коли-

чество фибриновых волокон не изменилось, форма клеток и плотность их распределения остались прежними.

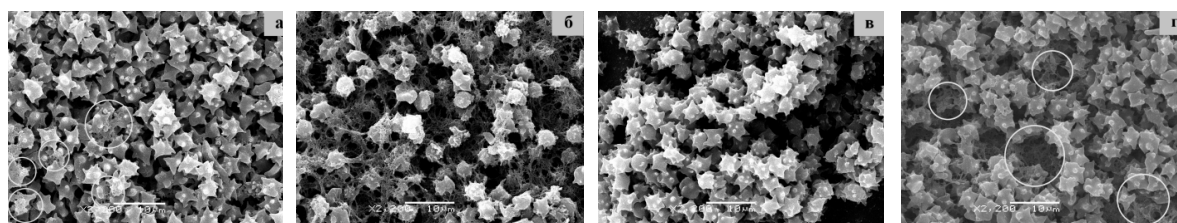


Рис. 2.. Снимки СЭМ содержимого гематом с течением времени в зависимости от способа хранения: а) в день погружения; б) спустя сутки в ПАА; в) спустя 2 суток в физиологическом растворе; г) спустя 2 суток в агаре. Фибриновые нити выделены окружностями.

Таким образом, проведенный в данной работе цитологический анализ изменения морфологических характеристик клеток цельной крови под действием антикоагулянта показал, что добавление к антикоагулянту консервационного раствора САГМ продлевает допустимое время хранения цельной крови до девяти суток за счет обеспечения ее необходимыми питательными компонентами для поддержания обмена веществ и стабилизации клеток. Также с помощью результатов СЭМ можно сделать вывод о том, что гель из агара является наиболее подходящим контейнером для хранения гематом в течение по крайней мере двух суток, так как не оказывает токсического действия и таким образом сохраняет их первоначальные свойства.

Литература

1. Пантелеев М. А., и др. Свертывание крови: современные проблемы (часть 3) // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2008.
2. Khokhlova T.D., et al. Histotripsy liquefaction of large hematomas // Ultrasound in Med. & Biol. 2016. 42, 7, 1491-1498.

ПОВЕРХНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ, ОЦЕНЕННАЯ МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ У МУЖЧИНЫ УМЕРШЕГО ОТ ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЯ

Трифонова Л.А., Гоголева Т.Е., Лебедева Т.М.

Северо-Восточный Федеральный университет, Физико-технический институт, Якутск, Республика Саха (Якутия), Россия
E-mail: lucu_morgan97@mail.ru

В современных условиях освоения Арктики проблема переохлаждения и гипотермии организма у человека и животных приобретает фундаментальный и прикладной характер [1]. В структуре всех причин смерти от травм, отравлений (класс XIX) и внешних причин (класс XX) удельный вес случаев смерти от общего переохлаждения составляет в среднем 10%, т.е. каждый год в Республике Саха (Якутия) от общего переохлаждения погибает в среднем 200 чел. [1]. В медицине проблемы гипотермии и «оживления» организма остаются открытыми. В настоящее время в доступной нам литературе отсутствуют данные исследования клеток крови умерших от переохлаждения методом атомно-силовой микроскопии (АСМ). Цель исследования – оценить особенности поверхности эритроцитов умершего человека от переохлаждения методом АСМ.

В данной работе использовался АСМ – сканирующий зондовый микроскоп SolverNext фирмы NT-MDT. Сканирование проводилось в полу-контактном режиме со следующими характеристиками работы: области сканирования 50x50 мкм (512 точек),

5x5 мкм (512 точек); скорость сканирования 0,5 Гц, 0,25 Гц, при всех измерениях использовался кантилевер NSG 10 с радиусом кривизны не больше 10 нм. АСМ-изображения регистрировали при помощи программных обеспечений Nova и ImageAnalysis фирмы NT-MDT. Для оценки неровностей рельефа эритроцитов и толщины была использована линейка S1. Объектам изучения были мазки крови из трупного материала.

Забор крови для приготовления стандартного мазка на предметное стекло был произведен сразу после того, как умерший был доставлен в морг. Кровь была взята из боковой поверхности шеи (глубина 2 см), температура которой составляла $-2,5^{\circ}\text{C}$.

На АСМ-изображении мазка, взятого из области шеи, наблюдается агрегация эритроцитов, т.е. образование монетных столбиков, а также наблюдается анизоцитоз эритроцитов (рис.1.б). На трехмерном изображении (рис.1 а) видно, что неровный рельеф большую высоту имеют те эритроциты, которые лежат друг на друге. Видимо, процессы активации свертывания (образование монетных столбиков) сопровождается изменением структуры эритроцитов, т.е. рельеф эритроцитов становится неровным. Следует отметить, что рельеф плазмы на изображении имеет относительно гладкую поверхность.

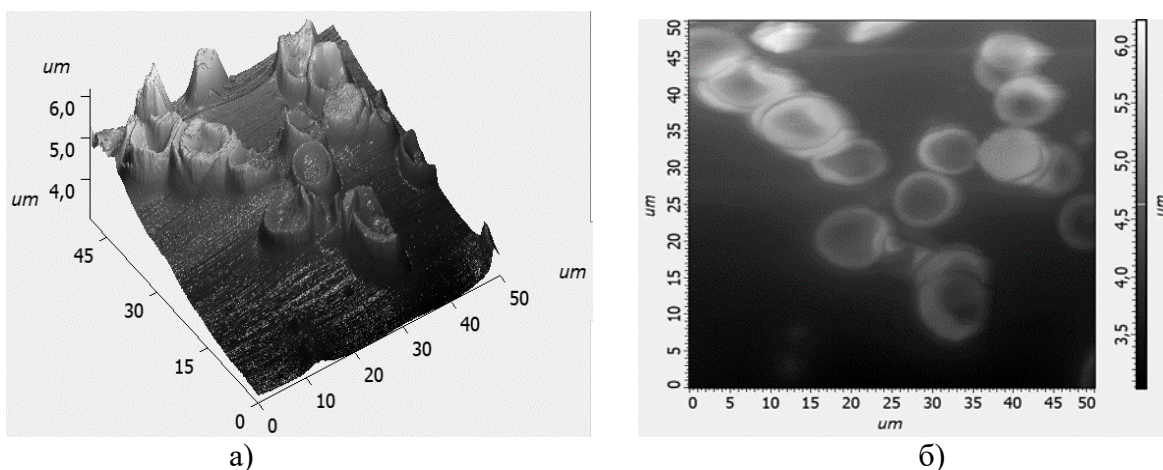


Рис.1. АСМ-изображение эритроцитов в 1 сутки после смерти: а) 3-мерное б) 2-мерное

Также были исследованы мазки крови, сделанные на 4 сутки после смерти, взятого из шейной области (температура тканей - $17,2^{\circ}\text{C}$), т.е. после полного оттаивания трупа (рис. 2).

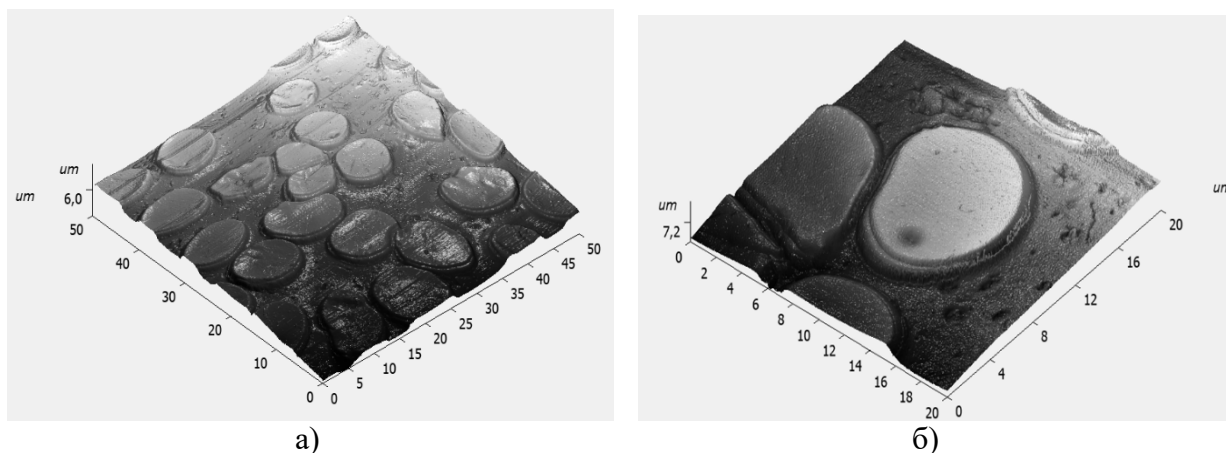


Рис. 2. Трехмерное АСМ-изображение на 4 сутки после смерти.

При рассмотрении изображения (рис.2 а) видно, что эритроциты различается более уплощенной формой, чем в первые сутки. Обращает на себя внимание состояние плазмы, она стала более шероховатой и имеет множество мелких углублений, скорее всего от фрагментов мембраны разрушенных эритроцитов.

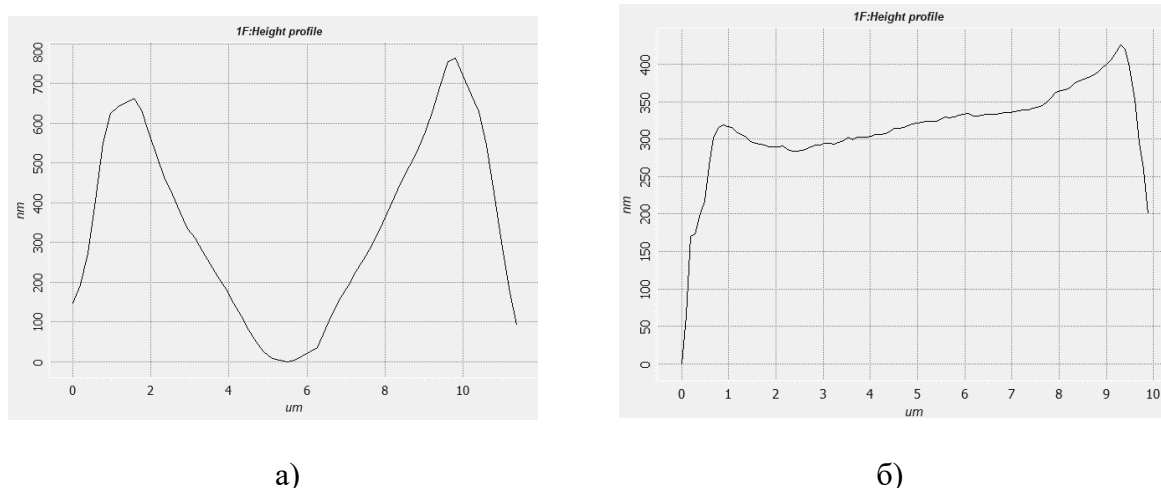


Рис. 3. Разрез эритроцитов со скана: а) в 1 сутки после смерти б) на 4 сутки.

Оценка геометрических характеристик на 1 сутки после смерти (рис. 3) показала приближенные к нормальным диапазонам показатели: глубина впадины и ширина эритроцитов составили 0,6-0,8 мкм и 7-8 мкм, соответственно. Аналогичные параметры эритроцитов на 4 сутки имели существенные различия: глубина впадин оказалась минимальной (0,08-0,3 мкм), а диаметр клеток стал больше (7-12 мкм).

Таким образом, геометрическая характеристика эритроцитов на 1 сутки после смерти от переохлаждения приближена к нормальным значениям: на 4 сутки - имеются существенные изменения: форма клеток становится уплощенной, размеры эритроцитов имеют тенденцию к увеличению, плазма становится более шероховатой. Полученные результаты, указывают на то, что при смерти от переохлаждения в условиях ниже 40°, поверхность эритроцитов имеет минимальные изменения.

Литература

1. Егорова А.Г., Архипова Н.С. Динамика смертности от общего переохлаждения организма в Республике Саха (Якутия). – Якутский медицинский журнал. – 2018. - №2. – С. -67-67.

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИФФУЗИИ В МОЗОЛИСТОМ ТЕЛЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ НА РАННЕЙ СТАДИИ ШИЗОФРЕНИИ С ПОМОЩЬЮ ДТ МРТ И ¹H МРС.

Ублинский М.В.^{1,2}, Манжурцев А.В.^{1,2}, Меньшиков П.Е.^{2,3}

¹НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Россия

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

³Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

E-mail: maxublinsk@mail.ru

Введение: Мозолистое тело (МТ) — одна из важнейших структур, обеспечивающая связи между полушариями головного мозга. Наиболее существенна роль МТ при выполнении когнитивных задач, при обработке информации, концентрации внимания, в процессах памяти. Нарушения этих функций являются основными симптомами шизофрении [1]. Поэтому структурные особенности МТ у больных шизофренией интенсивно изучаются. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ) позволяет прижизненно и неинвазивно получать информацию о микроструктуре ткани мозга. ДТ-МРТ позволяет получать локальные характеристики диффузии с помощью тензорной модели [2], на основе собственных значений векторов рассчитывают фактор фракционной анизотропии (ФА) и исчисляемый коэффициент диффузии (ИКД). ИКД определяет среднюю скорость диффузии в локальном объеме (вокселе), ФА - от-

носительные скорости продольной (PD) и поперечной диффузии (RD). Различные типы нарушений микроструктуры белого вещества сопровождаются специфическими сдвигами метаболизма, которые можно обнаружить методом магнитно-резонансной спектроскопии на протонах (1H MRS).

Целью настоящего исследования явился прижизненный анализ показателей диффузии воды в коленах и валике МТ у однородной группы больных шизофренией на ранней стадии заболевания и выявление изменений уровней NAA и Cho, сопровождающих возможные микроструктурные аномалии МТ.

Материалы и методы: Группа пациентов состоит из 13 мужчин в возрасте 17-27 лет (ср.возраст 22.0±3.1) с диагнозом шизофрении (F20, МКБ-10) в начальной стадии заболевания и в ремиссии. 15 психически здоровых молодых людей (от 18 до 28 лет), составивших контрольную группу. Исследования проводились на МР томографе Achieva Philips Голландия, с напряженностью магнитного поля 3.0 Т. ДТ - изображения получены в аксиальной плоскости с использованием эхо-планарной импульсной последовательности: (время повторения TR 9431 мс; время эхо TE 70 мс, матрица 120/144 пикс., поле обзора 240 мм, размер вокселя 2x2x2 мм, фактор ускорения 63, gap (межсрезовое расстояние) 0, число накоплений 2). Диффузионные градиенты были приложены в 32 некоординатных направлениях.

Регистрация спектров осуществлялась с помощью одновоксельной 1H MRS. Спектроскопический воксель (2x1x1 см) помещали в область колена МТ. Использовалась последовательность PRESS (TR/TE = 1500/40 мс).

Результаты и обсуждение:

В области колена МТ в группе пациентов обнаружены статистически значимые изменения показателей диффузии. В таблице 1 представлены значения ИКД, ФА, RD и PD в коленах МТ для групп больных и нормы. Из данных таблицы следует, что в начальной стадии шизофрении в коленах МТ растут величины ИКД и RD, коэффициент ФА снижен, значения PD не отличаются от нормы. Рост RD при неизменном показателе PD означает, что скорость и анизотропия диффузии воды снижаются за счет облегчения диффузии в направлении, перпендикулярном ориентации аксонов.

Табл. 1. Средние значения (± стандартное отклонение) коэффициентов ИКД, ФА, RD, PD в области колена МТ для групп контроля и пациентов.

	ИКД	ФА	RD	PD
контроль	0,87±0,08	0,76±0,03	0,20±0,025	1,86±0,09
пациенты	0,92±0,06	0,72±0,03	0,245±0,014	1,85±0,09
p-уровень	0,02	0,008	0,008	0,879

На рис 1 представлен результат статистического анализа интенсивностей сигналов метаболитов для больных и контроля в коленах МТ. Можно видеть, что у больных уровень нейронального маркера NAA достоверно ниже нормы. Статистически значимых изменений Cho по сравнению с нормой в коленах МТ у больных не обнаружено. Таким образом, наблюдаемое увеличение RD сопровождается снижением уровня функционально полноценных нейронов при ненарушенном липидном обмене.

Рост RD может быть обусловлен несколькими факторами: нарушением миелиновых оболочек, повреждением аксонов, вызванным нарушением их цитоскелета, изменением организации волокон. На модели ишемии оптического нерва установлено, что повреждение аксонов вызывает снижение PD, а демиелинизация - увеличение RD [3]. Повреждение аксонов и разрушение миелиновых оболочек сопровождается снижением уровня NAA [4] и ростом Cho [5]. Сопоставление полученных нами результатов исследования колена МТ методами ДТ-МРТ и 1H MRS показывает, что у больных на ранней стадии шизофрении увеличение RD не соответствует активной демиелинизации, о чем свидетельствует нормальный уровень Cho, а повреждение аксонов, индикатором которого служит сниженный уровень NAA, не приводит к снижению PD.

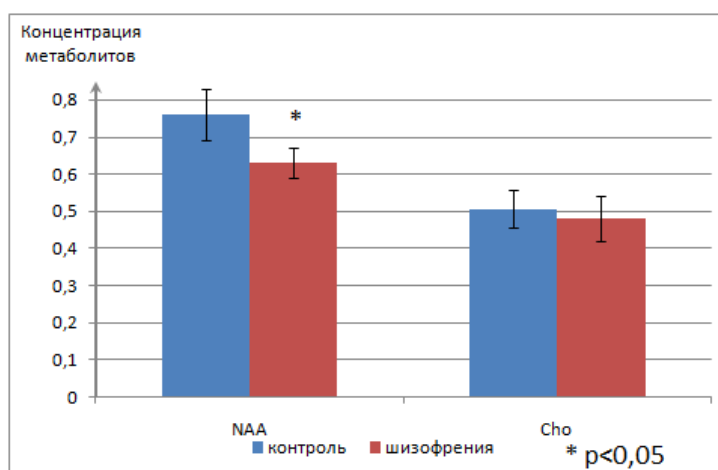


Рис. 1. Содержание метаболитов в колоне мозолистого тела у больных шизофренией и здоровых.

Выводы: Впервые на однородной группе больных шизофренией в ранней стадии заболевания показано, что в колоне МТ снижен коэффициент ФА вследствие облегчения поперечной диффузии. Обнаруженный эффект вызван, по-видимому, нарушением цитоскелета аксонов. Одновременно выявлено снижение уровня функционально активных нейронов в колоне МТ.

Литература

1. Gazzaniga M.S. Brain Res. Bull. 55. 2000. № 123, 1293-326.
2. Bassar P.J., Pierpaoli C. J. Magn. Reson. 111. 1996., 209-219.
3. S.-K. Song et al. NeuroImage 20 (2003), 1714–1722
4. Moffet J., Tieman S., Weinberger D., Coyle J, Namboodiri A.M.A. Springer Science, N. Y., pp. 95 – 113
5. Wilken B, Dechent P, Brockmann K, Finsterbusch J, Baumann M, Ebell W, Korenke GC, Pouwels PJ, Hanefeld FA, Frahm J. Neuropediatrics. 2003 Jun;34(5), 237-46

ТЕПЛОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РОГОВИЦУ ГЛАЗА И МЕТОДЫ ЕГО ДЕТЕКТИРОВАНИЯ

Федулова В.А.¹, Южаков А.В.², Баум О.И.²

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва

²ИФТ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника», Москва, Россия

E-mail: fedulova-97@mail.ru

Из-за внедрения в нашу жизнь большого числа гаджетов количество людей с заболеваниями зрительной системы, связанными с падением остроты и/или качества зрения, растет с каждым годом. Главным инструментом для решения этой проблемы остаются коррекции зрения. Сейчас изменение формы роговицы производится путем коррекции формы стромы, не обладающей способностью к регенерации; именно на этом основан принцип лазерной коррекции зрения. Разные методики отличаются разными подходами к преодолению эпителия и Боуеновой мембраны, которые могут восстанавливаться после повреждений. В настоящее время выделяют несколько типов коррекции: ФПК (фоторефракционная кератэктомия), LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis), LASEK (лазерный субэпителиальный кератомилёз), ReLEx SMILE.

Классический метод ФПК выглядит следующим образом: после местной анестезии производится деэпителизация (механическим, лазерным или другим способом), затем проводится собственно рефракционный этап (работа лазером по строме), и, при необходимости, установка защитных линз. После проведения операции пациент может испытывать болевые ощущения в течение 3–4 дней. Вероятность осложнений в виде помутнений составляет от 4 до 12%.

В настоящее время распространен вариант фоторефракционной кератэктомии, получивший название транс-ФРК – одноэтапная методика, при которой используется техника холодной абляции с помощью эксимерного лазера. Ход проведения операции выглядит так: после местной анестезии производится трансэпителиальная работа широким лучом лазера (радиальное Гауссово распределение плотности энергии по всей зоне операции) [1].

Новшество LASIK заключается в формировании из эпителиальных слоев роговичного лоскута, имеющего форму круга, соединенного с остальной роговицей «ножкой» толщиной порядка 150 мкм. Затем роговичный лоскут поднимается и отводится в сторону для открытия стромальной зоны роговицы, на которой и проводится собственно рефракционный этап операции. После изменения профиля стромы эпителиальный лоскут возвращается на место.

Принцип операции LASEK состоит в следующем: после применения местной анестезии эпителий надрезается трепаном. Затем, после 30-секундного воздействия 20% спиртовым раствором, эпителиальный слой убирается в сторону специальным шпателем. После операции непосредственно в рефракционной зоне лоскут возвращается на место.

Суть операции Эпи-LASEK состоит в следующем: с помощью эпи-кератома отделяется еще более тонкий жизнеспособный роговичный лоскут, отделяемый по естественной границе слоев, который после проведения стромального этапа операции равномерно распределяется по всей роговице, создавая, таким образом, благоприятную среду для нарастающих клеток эпителия.

Первым этапом операции Фемто-LASIK является процесс стыковки лазера с глазом пациента. После выполнения центрации и достижения оптимальной компрессии роговицы интерфейсом формируется «ложе» клапана путем проведения фемтодиссекции стромы роговицы в горизонтальной площади на определенной глубине. Затем проводится краевой надрез от края «ложа» до поверхности эпителия и формируется край роговичного клапана. После непосредственной эксимерлазерной абляции стромы по заданным параметрам операция завершается укладкой и адаптацией клапана. Также неоспоримым преимуществом данного типа является возможность формирования слоя «микропузырьков» на строго определенной глубине [2].

Суть метода ReLEx SMILE состоит в следующем: после местной анестезии интрастромально формируется лентикла, после чего производится небольшой разрез (от 2 до 4 мм). Лентикла отделяется от остальной части стромы специальными инструментами, после чего извлекается через разрез. Заключительным этапом является промывание роговичного кармана [3].

Однако даже операции, зарекомендовавшие себя как наиболее безопасные, не обходятся без вмешательства в слои роговицы путем создания раневых каналов, что может как привести к определенным осложнениям при заживлении, так и вызвать неприятные ощущения, дискомфорт. В то же время коррекция с помощью термомеханического воздействия лазерного излучения проходит без повреждения тканей, что, безусловно, уменьшает риск проявления нежелательных последствий. Однако при термическом воздействии на биоткань существует вероятность чрезмерного нагрева. В таком случае может произойти изменение тканей, например, денатурация белков, карбонизация или разрыв. Поэтому необходимо точно отслеживать температуру ткани, чтобы не допустить необратимых повреждений.

Метод спекл-интерферометрии доказал свою состоятельность при проведении исследований на непрозрачной (хрящевой) ткани. Однако при его применении на роговице существенно меняются принципы построения интерференционной картины. Если для хрящевой ткани спекл-картина образована интерференцией волн, отраженных от неоднородностей образца, то для прозрачной ткани большее значение имеют волны, отраженные от поверхности, находящейся за образцом. Таким образом, на формирование интерференционной картины оказывает влияние не только состояние самого образца, но и внешние факторы.

В ходе данной работы проводилось исследование спекл-картин, полученных в результате наблюдения за роговицей во время ее лазерного облучения и оценивалась возможность отслеживания связи между оптимальными параметрами термомеханического воздействия излучения и температурой роговицы. Измерения проводились с использованием волоконного лазера с длиной волны 1,56 мкм. Контроль производился с помощью измерителя мощности COHERENT, для регистрации температурных полей применялась камера FLIR A600.

В результате было показано, что метод спекл-интерферометрии применим также для прозрачных тканей.

Литература

1. Казанцев Ал.Д., Казанцев Ан.Д.. Эволюция и современная ступень развития эксимерного лазера как средства оптической коррекции зрения // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области 2016 No. 2(13). Т.2.
2. Мягких А.И., Субботин Е.А., Макурин Е.В. Коррекция миопии высокой и сверхвысокой степени по методике транс-ФРК // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. М, 2011.
3. Секундо Вальтер. Эволюция процедуры ReLEx Smile // Материалы сателлитного симпозиума компании "ОПТЭК" "Инновационные технологии фемтосекундной лазерной коррекции зрения от компании Carl Zeiss".

АНАЛИЗ ТЕРМОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТКАНЕЙ МАТКИ ПРИ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ

Фоменко А.С.

*МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия
E-mail: foma1400@yandex.ru*

Согласно статистическим данным, в сфере акушерства и гинекологии, миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста и составляет 25% от общего числа гинекологических заболеваний. Вероятность женского бесплодия по причине миомы матки в период с 30 до 40 лет растет с 20% до 40% [1].

Электрохирургическая миомэктомия, процедура, представляющая лапароскопическое удаление только миоматозных узлов. Явное преимущество метода по сравнению с радикальной гистерэктомией, это меньшая травматичность. в том числе более короткий период реабилитации и сохранение возможности стать матерью в будущем [2]. Однако электрохирургическое вмешательство может повлечь за собой и ряд негативных последствий, обусловленных неконтролируемым выделением тепла в зоне воздействия [3].

Для контроля температуры в зоне резекции предлагается адаптация метода косвенного измерения температуры через характеристику биологической ткани - частоту релаксации. При этом частота релаксации является функцией импеданса биологической ткани [4].

$$F_{relax} = \frac{k}{4\pi\gamma^3} T = \frac{Re(Y)^*\omega}{Im(Y)} . \quad (1)$$

Таким образом для количественного управления воздействием необходимо установить взаимосвязь между температурой в зоне резекции и параметрами ВЧ воздействия, и характеристиками биологической ткани.

Целью данной работы является теоретическое исследование термомеханических характеристик тканей матки и возможности использования частоты релаксации миометрия для оценки температуры в зоне резекции.

По результатам первого этапа моделирования была сформулирована следующая геометрическая модель: модель биологической ткани представлена кубическим сегментом миомерия со стороной 10 мм, а электрод-игла, в виде конуса с характеристиками $D1=0.25$ мм, $D2=0.5$ мм и $L=10$ мм.

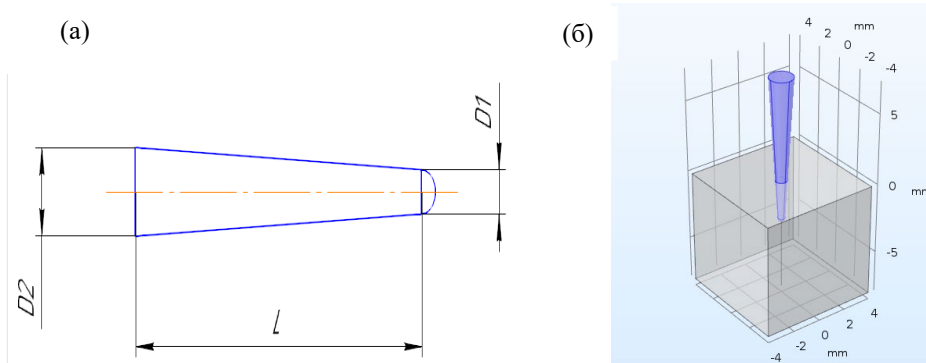


Рис. 1. Геометрия электрода-иглы (а) и геометрическая модель процесса (б)

В соответствии с геометрической моделью была разработана методика расчета термоэлектрических характеристик тканей матки при ВЧ воздействии электрическим током.

Согласно предложенной методике расчета термоэлектрических характеристик, предлагается совместное решение уравнения непрерывности для плотности тока с учетом зависимости удельной электропроводности миомерия от температуры (2) и уравнения теплопроводности Фурье (3) с учетом тепловых характеристик кровотока (4). Уравнения решались методом конечных элементов с соответствующими начальными и граничными условиями [5].

$$\nabla((\sigma + i\omega\varepsilon\varepsilon_0) * \nabla V) = Q, \quad (2)$$

$$\rho C_m \nabla \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla(-k\nabla T) = Q + Q_b, \quad (3)$$

$$Q_b = \rho_b C_b \omega (T_b - T), \quad (4)$$

В ходе исследования были получены пространственные распределения температуры и плотности тока для различной глубины проникновения электрода, зависимости температуры тканей матки от времени воздействия и частоты релаксации от температуры тканей матки в области резекции, для различной глубины проникновения электрода

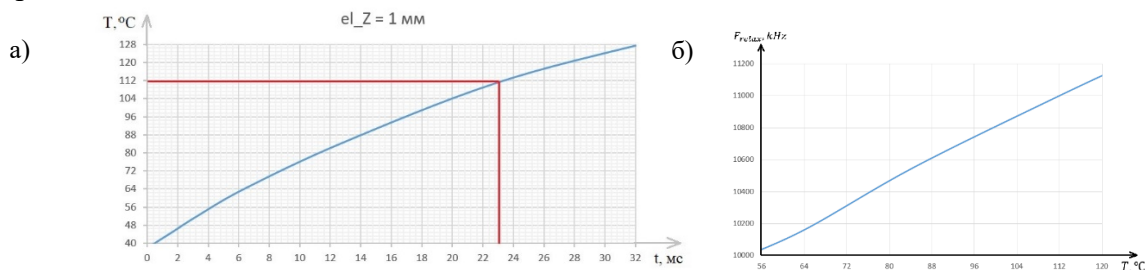


Рис. 2. а) Зависимость температуры миомерия от времени воздействия,
б) Зависимость частоты релаксации от максимальной температуры миомерия.

Установлено, что при амплитуде воздействующего сигнала $U = 100$ В и частоте воздействия 440 кГц, для глубины проникновения электрода-иглы в ткани миомерия 1 мм, длительность нагрева тканей миомерия до температуры резекции $T_r = 112$ °С, составляет 23 мс.

Для указанной глубины проникновения электрода в ткани миометрия установлена линейная зависимость между частотой релаксации биологической ткани и ее температурой (5).

$$F_{relax} = aT + b . \quad (5)$$

С коэффициентами $a = 16.8$ и $b = 9110.9$ средняя ошибка аппроксимации линейной регрессией составила 1,96%.

Литература

1. Гладышев В.Ю. Диагностическая и оперативная гистероскопия. Воронеж: ГУЗ Воронежская областная клиническая больница №1, 2008.
2. Каранченцева И.И. Подслизистая миома матки, органосохраняющие методы лечения. Автореферат. Москва: 2013.
3. Купатадзе Д.Д., Сафронова М.М., Волков Н.Н. Миометрий после применения электрокоагуляции и диссекции при консервативной миомэктомии. Санкт-Петербург: Вестник Санкт-Петербургского у-та вып.4., 2013.
4. Ryan T. P., Dadd J. S. and Platt R. Tissue impedance as a function of temperature and time // Biomedical Sciences Instrumentation, 1996, p. 105–112.
5. Карпухин В.А., Сидорова З.А., Макарян О.А. Исследование термоэлектрических характеристик артериол при биполярной электрокоагуляции // 13-я НТК «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Медтех -2011): сб. тр. М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2011. С. 149–151.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ЛОВАСТАТИНА С МИЦЕЛЛАМИ ДОДЕЦИЛФОСФОХОЛИНА А ТАКЖЕ В РАСТВОРЕ CD₃OD МЕТОДАМИ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ

Шарапова Д.А. Мусабирова Г.С. Клочков В.В. Аганов А.В.

Казанский (приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

E-mail: diana777_94@mail.ru

Статины — это лекарственные препараты, роль которых блокировать фермент 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазу, необходимый для синтеза холестерина. Высокий уровень холестерина соотносят с появлением атеросклероза — заболеванием, ответственным за развитие атеросклеротических бляшек в артериях. Однако помимо основного действия у статинов выявлен и плеiotропный эффект (то есть он влияет на несколько мишеней, запускающие различные биохимические процессы в организме).

Имеется предположение, что плеiotропный эффект зависит от локализации статинов на клеточной мембране. В этой работе мы исследовали один из таких статинов — ловастатин. Так как непосредственное исследование структуры клеточных мембран с помощью метода ЯМР затруднено, в нашей работе использовалась модель клеточной мембраны на основе мицеллы додецилфосфохолина в растворе D₂O. Благодаря данным спектроскопии 2D DOSY мы предположили, что образуется комплекс ловастатина с ДФХ. Также были сняты и соотнесены ЯМР 2D спектры 1H-13C HSQC, 1H-13C HMBSC, 1H-1H NOESY ловастатина в растворе D₂O с ДФХ для дальнейших исследований.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Изучение цитотоксических свойств пленок пористого кремния для их применения в биосенсорике	321
Алексеева Е.А., Агафилушкина С.Н., Шемухин А.А., Саушкин Н.Ю., Самсонова Ж.В., Кудрявцев А.А., Осминкина Л.А.	
Влияние неопределенности позиционирования пациента на суммарное дозное распределение с визуальным контролем по рентгеновским трехмерным изображениям, полученным в коническом пучке	323
Безумова Е.В.	
Внутриполостная инструментальная дозиметрия пациенток автономными люминесцентными микрокристаллами LiF (Mg,Ti) при брахитерапии злокачественных новообразований женских репродуктивных органов	324
Богачева В.В., Петухов А.Д., Колыженков Т.В., Крикунова Л.И., Степаненко В.Ф., Кулиева Г.З., Иванов С.А.	
Экспериментальное исследование флуоресценции полистирольных микросфер с цианиновыми красителями	326
Шалаев П.В., Бондина Е.В.	
Влияние низкочастотного магнитного поля на полиэлектролитные микрокапсулы, функционализированные магнитными наночастицами	328
Бурмистров И.А., Веселов М.М., Трушина Д.Б.	
Измерение концентрации аспартата в активированной зрительной коре мозга человека	329
Манжурцев А.В., Васюкова О.Р., Меньщиков П.Е., Яковлев А.Н., Ублинский М.В., Семенова Н.А., Ахадов Т.А.	
Прямое микро- и наноструктурирование поверхности нанокompозита на основе бычьего сывороточного альбумина и углеродных нанотрубок фемтосекундными лазерными импульсами	330
Волкова М.А., Корнеев Ю.А.	
Генерация активных форм кислорода как механизм противовирусной и антибактериальной активности	331
Воробьев В.А., Рубекина А.А.	
Влияние локального взаимодействия макромолекул на значение констант комплексообразования, определяемых методом флуоресцентной спектроскопии	332
Гайер А.В.	
Моделирование механизмов обратимой агрегации тромбоцитов	333
Гарсон Д.А.К., Филькова А.А.	
Биодеградируемые люминесцирующие пористые кремниевые нанонити для ВЧ-тераностики	334
Гвинджилия Г.З., Гонгальский М.Б., Тамаров К.П., Кудрявцев А.А., Осминкина Л.А.	
Исследование применимости метода восстановления фотосенсибилизаторов на основе комплексов алюминия	336
Гладышко Д.К., Крот А.Р., Федорова К.В.	
Изменения эритроцитов мужчины, умершего от переохлаждения (метод растровой электронной микроскопии)	336
Гоголева Т.Е., Трифонова Л.А., Саввинова Л.Н.	
Исследование органически связанного трития в крови человека и животных	338
Григорьева Т. В.	
Влияние температуры и состава окружающей среды на процесс агрегации эритроцитов in vitro	340
Ермолинский П.Б.	
Исследование потоков вторичных нейтронов при работе линейного ускорителя с энергией 20 МэВ	341
Желтоножская М.В., Зон А.Г., Лыкова Е.Н., Черняев А.П.	
¹ H МРС для без лучевой нагрузки минеральной плотности костей	342
Иванцова А.С., Меньщиков П.Е.	
Изменения параметров жесткости мембраны и вязкости цитоплазмы эритроцитов при артериальной гипертензии как факторов деформируемости эритроцитов	344
Каданова И.М.	

Иерархическая нано-, микропористость в материалах на основе диатомита.....	346
Кан Ю.В., Статник Е. С., Салимон А.И., Корсунский А.М.	
Изучение пространственной структуры циклоспорина D методом ЯМР высокого разрешения.....	347
Кобчикова П.П., Ефимов С.В., Клочков В.В.	
Исследование свойств системы доставки IQ-1 на основе PLGA микрокапсул, полученных методом электрораспыления	348
Колесник И.М., Киблер Э.В., Лавриненко А.К., Станкевич К.С.	
Оценка эффективности способов доставки мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при черепно-мозговой травме методом ^{19}F МРТ.....	349
Костромина М.С., Гуляев М.В.	
Эритроцит в поле лазерного пучка оптического пинцета.....	351
Коханчик П.А.	
Исследование размеров фотосенсибилизаторов при различных мольных отношениях поверхностно-активного вещества.....	353
Крот А.Р., Гладышко Д. К., Федорова К.В.	
Гипертермия опухолевых тканей, импрегнированных апконвертирующими наночастицами	354
Крылов И.В., Демина П.А., Хайдуков Е.В.	
Магнитно-резонансная томография на ядрах ^{23}Na с применением импульсных последовательностей с ультракоротким временем эхо	354
Кузнецова А.В., Гуляев М.В., Садыхов Э.Г.	
Выделение пульмональной компоненты второго сердечного тона: анализ клинических данных.....	356
Лесик М.В.	
Глутамат и глутамин в головном мозге человека при нейроактивации: функциональная МР спектроскопия	358
Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е., Яковлев А.Н., Ублинский М.В., Семенова Н.А., Ахадов Т.А.	
Корреляция параметров агрегации эритроцитов, измеренных методами оптического пинцета и капиллярскопии.....	359
Масляницына А.И.	
Применение перфторалкильного радикала для увеличения интенсивности сигнала перфторуглеродов в ^{19}F ЯМР и МРТ исследованиях.....	361
Михайлов К.А., Гуляев М.В., Волков Д.В.	
Расчет значений фактора увеличения дозы при радиационном облучении частицы жидкокристаллической дисперсии ДНК с различным распределением наночастиц золота	362
Морозов К.В., Белоусов А.В., Морозов В.Н., Кольванова М.А.	
Исследование возможности применения СВСТ в адаптивной лучевой терапии.....	363
Морозова Е.П., Лыкова Е.Н., Хромов С.С., Черняев А.П.	
Локальная магнитно-резонансная спектроскопия на ядрах ^{19}F с использованием беспроводных катушек — резонаторов линии передач.....	364
Мохова Е.А., Гуляев М.В., Павлова О.С.	
Исследование влияния точности укладки пациента на общее дозовое распределение при раке предстательной железы	366
Лыкова Е.Н., Молоков А.А., Мухаметханова Э. Р.	
Корреляция параметров агрегации эритроцитов, измеренных методами диффузионного светорассеяния и оптического пинцета.....	367
Незнанов А.И.	
Возможности спекл-интерферометрии для диагностики лазерно-индуцированных структурных изменений хрящевой ткани.....	368
Новикова М.Л., Южаков А.В., Баум О.И.	
Дозиметрическое планирование краниоспинального облучения онкологических больных на линейных медицинских ускорителях.....	369
Овсянников А. В.	
Воздействие «холодной» плазмы, создаваемой пьезо-разрядом, на жидкие среды	370
Конюхова С.П., Пулиш А.В.	
Исследование получения ^{89}Zr в фотоядерных реакциях	372
Ремизов П.Д., Желтоножская М.В., Черняев А.П.	

Исследование влияния переменного магнитного поля на организм человека	373
Ремизова Ю.А.	
Изучение морфологии и электрических свойств эритроцитов пациентов с раком шейки матки и дисплазией методом атомно-силовой микроскопии с применением методов математического моделирования	373
Семенов Р.А., Пахомов В.Е., Константинова И.А., Хоютанов С.Е. Николаева Н.А.	
Визуализация лёгких с помощью МРТ на ядрах ^{19}F	375
Семенова В.Н., Павлова О.С.	
Диагностика сахарного диабета второго типа методом ИК-спектроскопии	376
Скороходкина Л.М.	
Агрегация и процессы фибриллообразования изолированных нейтральных ароматических пептидов ..	377
Строганова Ю.Д. Федорова К.В.	
Магнитно-резонансная томография на ядрах натрия в поле 0.5 Тесла.....	378
Тарасова А.А.	
Разработка метода верификации работы бинарного многолепесткового коллиматора для аппарата Tomotherapy	379
Товмасын Д.А., Логинова А.А.	
Изучение морфологии эритроцитов в ходе лучевой терапии на примере пациентов с раком шейки матки методом растровой электронной микроскопии.....	380
Толстоухова В., Десяткина Л.Е., Павлов А.Н., Лыкова Е.Н., Барашкова Д.	
Анализ влияния различных способов хранения клеток крови на их морфологические характеристики с течением времени.....	381
Топчу К.Д., Пономарчук Е.М., Кунтурова А.В., Хохлова В.А., Буравков С.В.	
Поверхность эритроцитов, оцененная методом атомно-силовой микроскопии у мужчины умершего от переохлаждения.....	383
Трифорова Л.А., Гоголева Т.Е., Лебедева Т.М.	
Изучение особенностей диффузии в мозолистом теле головного мозга больных на ранней стадии шизофрении с помощью ДТ МРТ и ^1H МРС.	385
Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е.	
Тепловое воздействие лазерного излучения на роговицу глаза и методы его детектирования.....	387
Федулова В.А., Южаков А.В., Баум О.И.	
Анализ термоэлектрических характеристик тканей матки при электрохирургической миомэктомии	389
Фоменко А.С.	
Исследование комплекса ловастатина с мицеллами додецилфосфохолина а также в растворе CD_3OD методами ЯМР спектроскопии	391
Шарапова Д.А. Мусабинова Г.С. Клочков В.В. Аганов А.В.	