VII ТРОИЦКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

"МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА"
(ТКМФ-7)

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

19–21 октября 2020 г. ONLINE

www.medphys.troitsk.ru

VII Троицкая конференция
с международным участием «Медицинская физика»
(ТКМФ-7)

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

19–21 октября 2020 г.
г. Москва

УДК 577.3 + 615.849.1
ББК 28.707 + 53.6

VII Троицкая конференция с международным участием "Медицинская физика" (ТКМФ-7).
Сборник тезисов. 19–21 октября 2020 г., Москва. – М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 2020. – 320 с.: ил.

ISBN 978-5-6045848-1-1

В сборнике представлены тезисы докладов VII Троицкой конференции с международным участием «Медицинская физика» (ТКМФ-7). Конференция была организована Институтом фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Институтом спектроскопии РАН, Троицким научным центром РАН, Администрацией г.о. Троицк в г. Москве и Троицким инновационным кластером при поддержке Российской академии наук и Российского фонда фундаментальных исследований (проект №20-02-22002), и прошла 19–21 октября 2020 года в формате онлайн. На тематических секциях ТКМФ-7 обсуждался широкий круг задач из областей биомедицинской фотоники, нанотехнологий для медицины, новых биомедицинских методов, приборов и материалов, регенеративных технологий и тканевой инженерии, ядерной и лучевой диагностики и терапии. В рамках конференции был проведен симпозиум «Перспективные методы МРТ для прецизионной медицины», молодёжная научная школа по медицинской физике с конкурсом докладов молодых учёных, а также выставка «Научная и медицинская техника и материалы».

Материалы сборника могут представлять интерес для специалистов, работающих в области физики, нанооптики, фотоники, биофизики, медицины, ядерной и лучевой диагностики, а также для студентов, аспирантов и медицинских работников, желающих получить представление о наиболее актуальных проблемах, связанных с внедрением в медицинскую практику новейших научных изысканий в области физики.

Постоянnный web-адрес троицкой конференции по медицинской физике: http://medphys.troitsk.ru.

.

ISBN 978-5-6045848-1-1

УДК 577.3 + 615.849.1
ББК 28.707 + 53.6

© Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук, 2020
© Институт спектроскопии Российской академии наук, 2020
© ООО «Триалог», 2020

VII Троицкая конференция "Медицинская физика"
Троицк, Москва, 2020

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

RECENT ADVANCES IN PARTICLE THERAPY

Durante M.
Technical University of Darmstadt, Darmstadt, Germany
e-mail: M.Durante@gsi.de

Radiotherapy is one of the most common and effective therapy for cancer. Generally, patients are treated with X-rays produced at electron accelerators. The use of high-energy charged particles was proposed several years ago, both for their physical and radiobiological advantages compared to X-rays. Particle therapy is now becoming an emerging technique in radiotherapy. Protons and carbon ions have been used for treating many different solid cancers, and several new centers with large accelerators are under constructions. However, there is currently an open debate on the cost/benefit ratio of this technique. The Biophysics group at GSI had in the past years an intense activity in the ^{12}C-ion therapy pilot project. The treatment of tumours at the base of the skull and brain was extremely successfully, using the technique of raster scanning (see figure). The therapy project paved the way to ion therapy in Europe, leading to the construction and planning of several clinical accelerator facilities. However, several research issues are still open in this field, for instance: predicting RBE of different particles in the tumours and in the normal tissue; treatment of moving targets; impact of genetic background on sensitivity; effects on angiogenesis and metastatic potential; fractionation; hypoxia; combined treatments with chemo- and immunotherapy. This talk identifies the open research questions and shows some recent data recently obtained in some of these fields.

A LINAC FOR PROTON THERAPY: ADVANTAGES AND PROJECT UPDATE

Farr J.
Advanced Oncotherapy,
Switzerland
e-mail: Jonathan.Farr@avo-adam.com

Particle therapy is rapidly expanding and claiming its position as the treatment modality of choice in teletherapy. However, the rate of expansion continues to be restricted by the size and cost of the associated particle therapy systems and their operation. Additional technical limitations such as dose delivery rate, and achievement of superior dose conformity potentially hinder the complete fulfillment of the promise of particle therapy. Overcoming these challenges, the first proton therapy linac system development and project status will be presented.

THIS BEAUTIFUL, GREASY AND RUSTY LIFE: REDOX LIPIDOMICS OF CELL PROGRAMS FOR ELIMINATION OF THE UNNECESSARY

Kagan V.E., Bayir H.
University of Pittsburgh,
Pittsburgh, PA, USA
e-mail: kagan@pitt.edu

The high fidelity of biological machinery is achieved through the initial generation of excessive amounts of biomaterial, including organelles and cells, which, upon successful completion of their specific functions, become unnecessary. Removal of these unnecessary materials in a timely manner is essential for preventing it from becoming undesired or even harmful. This principle applies to the elimination of damaged organelles and cells. We hypothesize that membrane lipids, with their remarkable diversity, play a leading role in the elimination of the unnecessary organelles and cells through the process of peroxidation of polyunsaturated species in strictly controlled redox peroxidation reactions.

Our concept contrasts the ideas of chemical free radical peroxidation that has dominated the field of redox biology from for more than six decades. The role of free radicals and antioxidants in initiating and propagating chain reactions in biomembranes has been subjected to experimental testing and clinical trials. The simplicity of the concept — uncontrolled free radical chemical reactions cause injury, disease and even death are counteracted by a network of antioxidant mechanisms maintaining health — has attracted remarkable attention of experimental researchers as well as clinicians. Synthetic efforts of chemists yielded a multitude of novel classes of radical scavenging molecules as well as an arsenal of chemically modified and perfected natural antioxidants. This huge amount of work raised the “plank” of expectations very high — to the level of a new revolution in health improvements, disease prevention and extraordinary new therapies stimulated. This has been followed by a series of multiple sobering clinical trials. The conclusion was clear: the concept of chemical free radical chain reactions and their correction by chain-breaking radical scavengers/antioxidants failed as a biomedical preventive or therapeutic endeavor. New ideas and understanding of redox regulation and its enzymatic mechanisms had to be developed.

We believe that activation of the enzymatic peroxidation mechanisms are central to the execution of strictly controlled and genetically pre-determined programs of cell death. We demonstrated the applicability of these principles to apoptotic death program which includes a process of externalization of a mitochondria-specific phospholipid, cardiolipin (CL) followed by oxidation of its polyunsaturated acyl chain(s). The oxidation reaction is catalyzed by intramembrane space hemoprotein, cytochrome c, that forms a high affinity complex with cardiolipin. This is achieved through a transformative structural shift of cytochrome c from being an electron carrier between respiratory complexes III and IV while located on the outer surface of the inner mitochondrial membrane, to a CL-specific peroxidase function in apoptosis. Another type of programmed cell death is a newly discovered ferroptosis, a form of regulated necrotic cell death controlled by glutathione peroxidase 4. We established that ferroptosis involves a highly selective and regio-specific oxidation of phosphatidylethanolamines (PEs) with two fatty acyls—arachidonoyl and adrenoyl—by complexes of 15-lipoxygenases with a scaffold protein, PEBP1. We showed that this mechanism operates in cells severely injured by exposure to extreme physical factors (eg, gamma-irradiation) or acute and chronic disease conditions (eg, acute brain and kidney injury). We identified several enzymatic mechanisms controlling ferroptosis (eg, iNOS-dependent NO• production in innate immune cells) as well as new types of protective and/or mitigative small molecules. Interestingly, this type of redox signaling discovered in mammalian cells has been also identified as a tool utilized by a prokaryotic pathogen, *P. aeruginosa*, to trigger "theft-ferroptosis" in host epithelial cells thus facilitating successful colonization of the host organism.

Supported by NIH AI156923, AI156924, HL114453, GM113908.

SCAFFOLDS FOR JOINT RECONSTRUCTION: FROM BENCH TO BEDSIDE

Kon E.
Humanitas University, Milano, Italy
e-mail: elizaveta.kon@humanitas.it

Progresses made in material science, in cellular biology and nanotechnology allowed the creation of innovative biomaterials for the reconstruction of the joint tissues. The ultimate goal is to obtain a complete integration of the biomaterial with the host tissue up to the complete remodeling of the implantation site. Musculoskeletal tissue, bone and cartilage are under extensive investigation in biomaterials and tissue engineering research. A number of biodegradable and bioresorbable materials, as well as scaffold designs, have been experimentally and/or clinically studied. Ideally, a scaffold should have the following characteristics: three-dimensional architecture; high porosity with an interconnected pore network for cell growth and flow transport of nutrients and metabolic waste; biocompatibility and a controllable degradation and resorption rate to match cell/tissue growth in vitro and in vivo; suitable surface chemistry for cell attachment, proliferation, and differentiation; and mechanical properties to match those of the tissues at the site of implantation.

Lately, the awareness of the involvement of the subchondral bone in many of these lesions, resulted in the need to develop treatment strategies focused on the entire osteochondral unit, and currently multiphasic scaffolds have been proposed that combine distinct but integrated layers corresponding to the cartilage and bone regions to regenerate both components of the osteochondral unit.

"Cell-free" chondral and osteochondral grafts have been developed with the aim to give specific regenerative signals to autologous mesenchymal cells coming from the bone marrow.

A first cell-free approach was proposed: a 1-step procedure combining subchondral microfracture with the fixation through a collagen I/III membrane that stabilizes the blood clot. In the case of chondral lesions, especially the degenerative ones, subchondral bone is often involved: osteophytic changes can occur and also reabsorption of the underlying bone.

Treatment should try to re-establish articular surface in the most anatomical way, trying to get back to physiological characteristics of the chondral tissue. The final result should be a repair tissue that resembles native articular cartilage. For this reason different scaffolds have been developed to treat more extended osteochondral defects.

Among the scaffolds currently adopted in clinics, the most relevant are three. The first is a bilayered cylindric implant equipped with a bone and cartilage phase composed of polylactide-glycolide copolymers, calcium sulfate, polyglycolic acid fibers, and surfactant (TruFit®: Smith & Nephew, Andover, MA). Preclinical studies have demonstrated the safety of the implant and the complete resorption of the scaffold with restoration of hyaline-like articular cartilage surfaces and subchondral bone in a high percentage of cases at 12 months. Although no systematic controlled studies are available on this technique, isolated reports have shown favorable results in the treatment after implantation of these osteochondral graft substitutes. However, MRI information at 12 months still demonstrated heterogeneous repair cartilage tissue and information on long-term durability is not available.

The second scaffold available on the market is Maioregen®: it is a nanostructured biomimetic scaffold (Fin-Ceramica SpA, Faenza, Italy) with a porous 3-dimensional trilayered composite structure, mimicking the whole osteochondral anatomy: the cartilaginous type I collagen layer has a smooth surface, the intermediate tide-mark–like layer consists of a combination of type I collagen (60%) and hydroxyapatite (40%), and the lower layer consists of a mineralized blend of type I collagen (30%) and hydroxyapatite (70%) reproducing the subchondral bone. This scaffold was introduced into clinical practice because, after animal studies, it showed good results in terms of both cartilage and bone tissue formation. It provided similar macroscop-

ic, histological, and radiographic results when implanting the scaffold loaded with autologous chondrocytes or the scaffold alone. Therefore it has been suggested that the scaffold induces an in situ regeneration through homing of stem cells from the surrounding bone marrow: based on the chemical features of the different layers of the scaffold, both subchondral bone and cartilage regeneration occur, thus restoring the osteochondral unit anatomy.

Clinical studies have showed that the implantation of this biomimetic scaffold to treat chondral and osteochondral knee defects proved to be effective in terms of clinical outcome at short follow-up time in a large patient population, even though controversial findings have been detected at MRI.

The third scaffold is the Agili-C™ Implant: it is a coral based scaffold, composed of calcium carbonate in the crystalline form of aragonite. Corals are marine invertebrates from the Anthozoa class that include over 7,000 species with a wide variety of skeletal topologies, different morphologies and crystalline structures.This biomaterial provides a three-dimensional structure with mechanical properties and high inter-connected macroporosity (between 100 and 200 μm) required for vascular tissue ingrowth. The calcium carbonate structures are gradually resorbed and replaced by functional bone tissue.

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, NON-LINEAR MICROSCOPY, AND OPTOGENETIC CONTROL FOR MECHANISTIC INVESTIGATION OF EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT

Larina I.V.
Baylor College of Medicine, Department of Molecular Physiology and Biophysics,
One Baylor Plaza, Houston, Texas 77030, USA
e-mail: larina@bcm.edu

Photonic technologies have great potential to answer many important biological questions, leading to a better understanding, prevention, and treatment of congenital defects and embryonic failures in humans. Additionally, highly dynamic and diverse developmental processes with variety of challenging and exciting questions provide a great platform for laser physicists and optical engineers to develop new imaging and manipulation methods, pushing forward technological developments in optical engineering.

In our pursuit of building a comprehensive understanding of mammalian developmental dynamics in vivo, we took advantage of multiple laser-based technologies and developed a series of imaging methods and protocols combining functional optical coherence tomography (OCT), vital fluorescence reporters, optogenetic control, non-linear microscopy, intravital imaging approaches and mouse models of human developmental defects. We established functional OCT imaging methods providing information about transferring of oocytes/embryos, the contraction of the oviduct muscle, distribution of the frequency of cilia beat, as well as sperm behavior in the ampulla. These new observations revealed never-before-seen dynamic events which contradicted current views in scientific community and suggesting a role for cilia dynamics in the regulation of sperm movements. We are also investigating biomechanical regulation of cardiovascular development and cardiodynamics in live culture. We developed techniques for volumetric heard imaging at cellular resolution, blood flow analysis and 4-D angiography in the heart. These methods were applied to analysis of the pumping mechanism of early hearts and characterization of mutant phenotypes mimicking human congenital heart defects, suggesting regulatory role of heart contractions in cardiogenesis. We are now developing optogenetics to non-invasively manipulate cardiodynamics and second harmonic generation analysis of collagen to define the role of cardiac forces in maintaining mechanical homeostasis.

A NEW CONCEPT OF MULTIMODAL MEDICAL IMAGING BASED ON TISSUE OPTICAL CLEARING IN A BROAD WAVELENGTH RANGE

Tuchin V. V.
Saratov State University, 83 Astrakhanskaya str., 410012 Saratov, Russia
Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of the RAS,
33-2 Leninsky prospect, 119071 Moscow, Russia
Tomsk State University, 36 Lenin ave., 634050 Tomsk, Russia
e-mail: tuchinvv@mail.ru

Abstract. Tissue optics presented as a ‘tissue optical windows’ concept, as well as method of tissue optical clearing (OC) based on controllable and reversible reduction of light scattering in a tissue by its impregnation with a biocompatible optical clearing agent (OCA) will be discussed. A new concept of multimodal medical imaging by using CT and/or MRI contrast agents as OCAs will be proved.

Key words: biological tissue, immersion optical clearing, optical imaging, multimodal imaging.

A description of tissue optics, concept of ‘tissue optical windows’ and method of optical clearing (OC) based on controllable and reversible modification of tissue optical properties by its impregnation with a biocompatible optical clearing agent (OCA) will be done. Fundamentals and mechanisms of OC allowing one to enhance optical imaging facilities and laser treatment efficiency of living tissues and cells will be presented. The enhancement of probing/treatment depth and image contrast for a number of human

and animal tissues investigated by using different optical modalities, including diffuse reflectance spectroscopy, collimated transmittance, OCT, photoacoustic microscopy, linear and nonlinear fluorescence, SHG and Raman microscopies will be discussed. Experimental data on the diffusion and permeability coefficients of biocompatible OCAs, such as glucose, glycerol, PEG, albumin, CT contrast agents (Iohexol (Omnipaque™) and Iodixanol (Visipaque™)), and MRI contrast agents (Gadobutrol (Gadovist™)) in normal and pathological tissues (cancer and diabetes) will be presented. Perspectives of immersion optical clearing/contrasting technique aiming to enhance imaging of living tissues by using different imaging modalities working in the ultra-broad wavelength range from free electron beam excitation (Cherenkov light emission), deep UV, visible and NIR to terahertz waves will be discussed.

Acknowledgments. This work was supported by grants of the Russian Foundation for Basic Research #18-52-16025 and the Government of the Russian Federation #14.W03.31.0023.

References

1. Tuchin V. V. //J. Biomed. Opt. 2016. V. 21. P. 071114.
2. Sdobnov A.Yu., et al. // Spectroch. Acta Part A: Molec. Biomol. Spectrosc. 2018. V.197. P. 216.
3. Smolyanskaya O.A., et al. // Progress in Quantum Electronics. 2018. V. 62. P.1.
4. Bashkatov A. N., et al. // J. Biomed. Opt. 2018. V. **23**. P. 091416.
5. Oliveira L., Tuchin V.V. // The optical clearing method: A new tool for Clinical Practice and Biomedical Engineering. Basel: Springer Nature Switzerland AG, 2019. 177 p.

LIVER ORGANOIDS USING TISSUE-SPECIFIC MICROPARTICLES

Vosough M.
Royan Institute, Tehran, Iran
e-mail: masvos@royaninstitute.org

Liver organoids (LOs), are attracting growing interest for drug screening and disease modeling or transplantable constructs for tissue regeneration. Hepatocytes, the key component of LOs, isolated from liver or generated by differentiation of pluripotent stem cells (PSCs). PSCs are preferable because of their availability, scalability, and potential for personalized treatments. However, maturation of the PSC-derived hepatocytes to functional unites in LOs has yet remained challenging. Incorporation of cell-sized microparticles (MPs) derived from liver extracellular matrix could provide a tissue-specific microenvironment for further maturation of hepatocytes inside the LOs.

The MPs were fabricated by chemical cross-linking of a water-in-oil dispersion of digested decellularized liver tissue. These MPs were mixed with human PSC-derived hepatic endoderm cells, human umbilical vein endothelial cells and mesenchymal stromal cells to produce homogenous bioengineered LOs (BLOs). BELOs showed enhanced maturation of hepatocytic specific genes and function e.g., CYP activities, Alb secretion and metabolism of xenobiotics. Efficient hepatic maturation and integration resulted after *in vivo* and *ex ovo* transplantation either. Ectopic transplantation of BELOs in mice with acute liver injury improved survival rate.

In conclusion, MPs incorporated in BLOs improved maturation of hepatocytes compared to LOs. BELOs represents a novel tool for drug screening, toxicology and potential translational applications. Moreover, this approach could be likely implemented as a versatile strategy to produce functional organoids from different sources.

Keywords: Liver organoid, Tissue specific Microparticle, Pluripotent stem cell, Hepatic differentiation, Tissue engineering

ГИБРИДНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ БОРЬБЫ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ БИОПЛЕНКАМИ

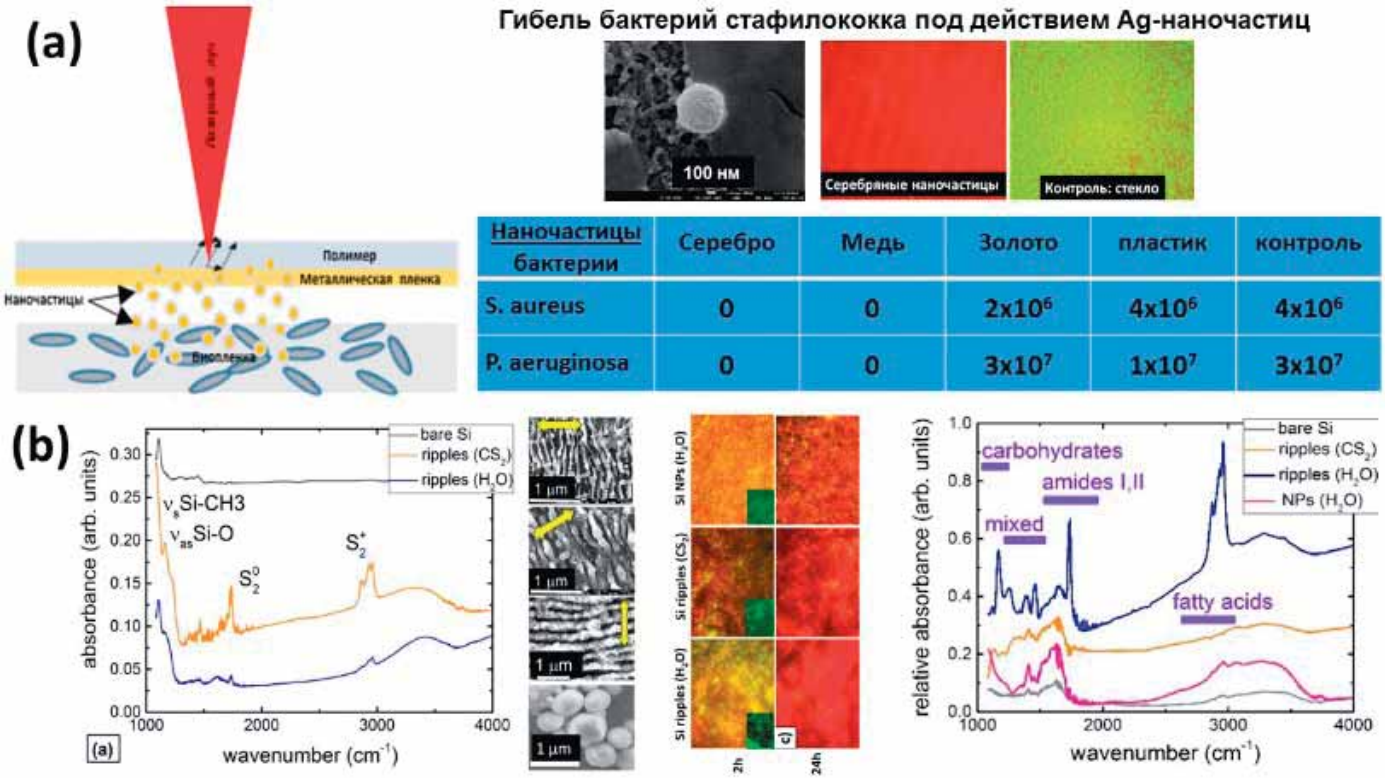
Ионин А.А.[1]*, Гончуков С.А.[1,4], Зазымкина Д.А[1], Кириченко А.Н.[3], Кудряшов С.И.[1], Настулявичус А.А.[1], Романова Ю.М. [1,2], Сараева И.Н. [1], Смирнов Н.А. [1], Толордава Э.Р. [1,2]
[1]Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, 119991, Москва, Ленинский пр-кт, 53
[2]НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея, 123098, Москва, ул. Гамалея, 25
[3]Технологический институт сверхтвердых и новых углеродных материалов 108840, Москва (Троицк), ул. Центральная,7а
[4]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, 115409, Москва, Каширское шоссе, 38
*e-mail: aion@sci.lebedev.ru

Представлены активные и пассивные гибридные методы борьбы с биопленками и планктонной формой патогенных микроорганизмов на основе различных бактерицидных наноматериалов, полученных с помощью современных лазерных технологий. Описан инновационный мобильный лазерно-аппликационный метод полного подавления биопленок *in situ*. Обсуждаются основные действующие факторы — хемотоксичность (в том числе — генерация активных форм кислорода), наномеханический эффект, смачиваемость поверхности, а также возможность их синергического действия, в том числе — при защите медицинских инструментов. На молекулярном и клеточном уровне с помощью поверхностно-усиленной ИК-микроскопии анализируется механизм действия антибактериальных эф-

фектов. Обсуждаются возможные направления разработки наноструктурных антибактериальных и биосовместимых противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: патогенные бактерии, биопленки, лазерные нанотехнологии, коллоидные наночастицы, бактерицидный эффект, хемотоксичность, наномеханическое воздействие

С использованием лазерно-генерированных нанотекстур и наноматериалов [1-3], а также прямого переноса наночастиц разработаны новые высокоэффективные мобильные подходы для борьбы с бактериальными биопленками патогенных микроорганизмов in situ [4,5], в том числе — при обработке медицинских инструментов [6]. На молекулярно-клеточном уровне исследованы процессы их бактерицидного действия [7]. Разработан новый класс биосовместимых сверхлегированных кремниевых частиц для гипертермии опухолей [8].



Наночастицы / бактерии	Серебро	Медь	Золото	пластик	контроль
S. aureus	0	0	$2x10^6$	$4x10^6$	$4x10^6$
P. aeruginosa	0	0	$3x10^7$	$1x10^7$	$3x10^7$

Рис. 1. (a) Оптическая схема и результаты микробиологических тестов для пленки St. Aureus, (b) фурье-ИК и электронная микроскопия различных кремниевых нанотекстур, результаты культивации на них пленки St. Aureus (2 и 24 часа) и поверхностно-усиленные ИК-спектры различных функциональных групп мембраны бактерий (контроль — гладкий кремний).

Исследования поддержаны грантом Российского Научного Фонда № 18-15-00220.

Литература

1. Kudryashov S. I., Nastulyavichus A.A. et al. High-throughput laser generation of Si-nanoparticle based surface coatings for antibacterial applications //Applied Surface Science. 2019. Т. 470. С. 825
2. Nastulyavichus A.A., Kudryashov S.I., Smirnov N.A., Saraeva I.N., Tolordava E.R. et al. Antibacterial coatings of Se and Si nanoparticles //Applied Surface Science. 2019. Т. 469. С. 220-225.
3. Kudryashov S. I. Nguyen L.V., Kirilenko D.A. et al., Large-scale laser fabrication of antifouling silicon-surface nanosheet arrays via nanoplasmonic ablative self-organization in liquid CS2 tracked by a sulfur dopant //ACS Applied Nano Materials. 2018. Т. 1. №. 6. С. 2461-2468.
4. Кудряшов С.И., Настулявичус А.А., Толордава Э.Р., Романова Ю.М., Ионин А.А., Способ борьбы с бактериальными биопленками, заявка на патент РФ 2019138420 от 27.11.2019.
5. Толордава Э.Р., Кудряшов С.И., Настулявичус А.А., Романова Ю.М., Ионин А.А. Аппликационный лазерный перенос наночастиц металлов на бактериальные биопленки // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019. Т. 37. №. 4. С. 184-187.
6. Nastulyavichus A. A., Kudryashov S.I., Saraeva I.N., Smirnov N.A. et al. Nanostructured steel for antibacterial applications //Laser Physics Letters. 2019. Т. 17. №. 1. С. 016003.
7. Kudryashov S.I., Nastulyavichus A.A., Tolordava E.R., Kirichenko A.N. et al. Surface-enhanced IR-absorption microscopy of *Staphylococcus aureus* bacteria on bactericidal nanostructured Si surfaces. // Molecules. 2019. Т. 1. №. 6. С. 2461-2468.
8. Kudryashov S.I., Nastulyavichus A.A., Saraeva I.N. et al. // Multifunctional sulfur-hyperdoped silicon nanoparticles with engineered mid-IR impurity and free-carrier absorption, Adv. Mat. 2019.

HYBRID LASER NANOTECHNOLOGIES AGAINST RESISTANT BACTERIAL BIOFILMS

Ionin A.A.[1*], Gonchukov S.A.[1,4], Zazymkina D.A.[1], Kirichenko A.N.[3], Kudryashov S.I.[1], Nastulyavichus A.A.[1], Romanova Yu.M.[1,2], Saraeva I.N.[1], Smirnov N.A.[1], Tolordava E.R.[1,2]
[1]P.N.Lebedev Physical Institute of Russian Academy of Sciences
119991, Moscow, Leninsky prospect, 53
[2]N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology
123098, Moscow, Gamaleya street, 25
[3]Technological Institute for Superhard and Novel Carbon Materials
108840, Moscow (Troitsk), Centralnaya street, 7a
[4]National Research Nuclear University MEPhI
115409, Moscow, Kashirskoe shosse, 38
*e-mail: aion@sci.lebedev.ru

Novel active and passive hybrid anti-fouling and anti-bacterial approaches based on various laser-fabricated bactericidal nanomaterials and applied against pathogenic bacteria are presented, An innovative mobile laser-based nanoparticle-transfer for *in situ* suppression of pathogenic biofilms is described. Fundamental bactericidal factors such as chemi-toxicity (including formation of reactive oxygen compounds), nanomechanical effect and hydrophobicity as well as their synergistic properties for antibacterial protection of medical tools using laser-fabricated nanomaterials and textures action are discussed. Application of surface-enhanced (IR and Raman) molecular spectroscopy unveils molecular and cellular processes of bactericidal effect during interactions between pathogenic bacteria and bactericidal nanomaterials. Novel perspective directions for developing nanostructured antibacterial and biocompatible anti-cancer agents are discussed.

Key words: pathogenic bacteria, biofilms, laser nanotechnologies, colloidal nanoparticles, bactericidal effect, chemo-toxicity, nanomechanical effect

КОРОНАВИРУС SARS-COV-2: СИТУАЦИЯ В МИРЕ И РОССИИ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И МЕТОДЫ С ДОКАЗАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Нетёсов С.В.
Новосибирский государственный университет
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2
e-mail: Netesov.s@nsu.ru

Представлена актуальная на конец сентября информация о ситуации с коронавирусной инфекции. Описаны методы диагностики, направления и состояние разработок кандидатных вакцин и методы лечения. Представлен спектр разрабатываемых противовирусных препаратов и состояние дел в этой области.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, эпидемиология, пандемия, ОТ-ПЦР-диагностика, ИФА-диагностика.

Пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, привела к октябрю 2020 года к более чем 33 миллионам серьезных заболеваний людей и более чем миллиону смертей. Кроме того, из-за принятых в большинстве стран жестких противоэпидемических мер мировая экономика испытала большой кризис. Но за 9 месяцев этой пандемии сам набор противоэпидемических мер был существенно пересмотрен, были изучены эпидемически важные свойства вируса, разработаны высокоэффективные диагностикумы на его маркеры, начаты интенсивные разработки и клинические испытания ряда кандидатных вакцин и испытано несколько десятков потенциальных лекарственных препаратов и методов лечения.

В результате диагностические тест-системы стали высокоэффективными, быстрыми и довольно дешевыми. Через несколько месяцев человечество получит четкие данные об эффективности и безопасности целого ряда потенциальных вакцин, и есть большие надежды на то, что вскоре ряд вакцин будет доступен для применения. В отношении специфических лечебных препаратов пока существенного прогресса нет, но ряд апробированных методов лечения позволил в разы уменьшить смертность.

Уроки нынешней пандемии получены весьма поучительные и информативные. Их значимость крайне важна, поскольку именно респираторные вирусные инфекции являются главной угрозой человечеству, и возникновение новых человеческих вирусных инфекций, произошедших от вирусов животных, неизбежно. Поэтому исследование близких к человеку животных на предмет их вирусных инфекций должно быть существенно усилено вместе с кардинальным увеличением финансирования разработок противовирусных вакцин и высокоспецифичных противовирусных препаратов с доказанным механизмом действия.

CORONAVIRUS SARS-COV-2: SITUATION IN THE WORLD AND RUSSIA, DIAGNOSIS, PREVENTION, MEDICINES AND METHODS WITH A PROVEN EFFECT

Netesov S.V.
Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, st. Pirogov, 2
e-mail: Netesov.s@nsu.ru

The situation with coronavirus infection, actual for the end of September, is presented. The methods of diagnostics, state of development of candidate vaccines and methods of treatment are described. The spectrum of developed antiviral drugs and the developed treatment methods are presented.

РАДИАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Черняев А.П. [1,2*], Варзарь С.М.[1], Борщеговская П.Ю. [1], Лыкова Е.Н.[1,2], Желтоножская М.В.[1], Близнюк У.А. [1], Студеникин Ф.Р. [1,2], Розанов В.В. [1], Нисимов С.У.[3]
[1]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, 119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.2
[2]Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д.В. Скобельцына МГУ имени М.В. Ломоносова, 119234, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.2
[3]Фонд инфраструктурных и образовательных программ (РОСНАНО), 117036, Москва, проспект 60-летия Октября, 10А
e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru

Современная медицина имеет большой арсенал оборудования для диагностических и терапевтических целей, в котором используются источники ионизирующих излучений — это рентгеновские трубки, естественные и искусственные изотопы, ускорители. Наука о физических излучениях и приборах, лечебно-диагностических аппаратах, установках и технологиях, об умении с помощью методов и средств физики, математики и техники диагностировать и лечить болезни человеческого организма носит название — медицинская физика.

В работе описывается история медицинской физики с 19-го века по настоящее время.

Ключевые слова: радиационные технологии, медицинская физика, лучевая терапия, обучение.

В России первое медицинско-физическое общество возникло в 1808 году в виде «Высочайше утвержденного при Московском Императорском Университете Общества соревнования врачебных и физических наук». Его основным организатором и первым председателем стал заслуженный профессор анатомии и хирургии Франц Францевич Керестури.

Первые попытки воздействовать на рост злокачественных опухолей с помощью Х-лучей были совершены всего через несколько месяцев после их открытия В.К. Рентгеном в ноябре 1895 г. Уже в 1896 г. Эмиль Груббе провел облучение молочной железы при неоперабельной карциноме. Как писали в то время в медицинских журналах, у онкологических больных «впервые появилась надежда там, где ее не было…». После открытия в 1896 г. Анри Беккерелем эффекта самопроизвольной радиоактивности солей урана началось использование радиоактивного радия в медицинских клиниках для борьбы с раком. Так, врач из Парижа Анри-Александр Данло в 1901 г. положил начало одному из направлений терапевтической радиологии, которое было названо брахитерапией (прежнее название — контактная лучевая терапия, или кюри-терапия).

В 1903 г. был образован Московский онкологический институт (сейчас МНИОИ имени П.А. Герцена). В 1904 г. Московском университете началось применение радиоизотопов (препаратов радия) в медицине. В 1911 г. русским ученым Е.С. Лондоном издана первая крупная монография «Радий в биологии и медицине», посвященная радиобиологии и медицинской радиологии.

Параллельно с радиоактивными методами лечения активно развивалось другое направление лучевой терапии. Первый электронный ускоритель для лечения онкологических больных был установлен в Лондоне в госпитале Святого Варфоломея (St. Bartholomew's Hospital) в 1937 г. Размеры установки достигали 10 м, максимальная энергия полученных на нем тормозных фотонов не превышала 1 МэВ. В США и Канаде применялись бетатроны с энергией 13–25 МэВ, а также высоковольтные трансформаторы и генераторы Ван-де-Графа с номинальной энергией тормозных фотонов 1–4 МэВ.

Основой ядерной медицины стал метод меченых атомов — автор Дж. Хэвеши (1924 г.). В 1937 г. в лаборатории Э. Ферми впервые синтезировали радионуклид 99mTc. В настоящее время 80–90% всех радиодиагностических исследований во всем мире проводят с радиофармпрепаратами (РФП), меченными 99mTc. В 1940 г. Гамильтон впервые исследовал функцию щитовидной железы по гамма-излучению радиоизотопа 131I, полученного искусственным образом на циклотроне. В 1946 г. начались поставки радиоизотопов в медицинские учреждения для диагностики и терапии. Этот год считают датой зарождения современной ядерной медицины.

С 1950 г. и в последующие годы в медицинскую физику внедрялись методы протонной лучевой терапии. В 1990 г. В Лома-Линде (США) запущен первый медицинский протонный ускоритель. На момент 2019 г. в мире действует 84 и находится в стадии строительства и проектирования еще 52 специализированных госпитальных центров протонной лучевой терапии.

С 1951 г. начали применяться кобальтовые установки, в которых источником является 60Co. В 1970-е годы их число достигало 17 тысяч, а в 2019 г. в мире действует 2000 кобальтовых установок, в России — 237.

В последние годы лазерное излучение находит все более широкое применение в медицине. Наша страна первой в мире стала развивать методы лечения и диагностики в медицине с использованием лазерного излучения. В 1954 г. Советскими физиками А.М. Прохоровым и Н.Г. Басовым одновременно с американским физиком Ч. Таунсом создан лазер, а в конце 1960-х годов. в СССР возникла лазерная терапия. Лазерная хирургия возникла в 1970-е годы. К методам применения лазерного излучения в медицине относится хирургия, терапия внутренних органов и диагностика.

Для медицины разработаны и применяются методы стереотаксической хирурги (конец 1940-х гг. гамма-нож, 1992 год кибер-нож, 2000-е годы томотерапия), рентгенодиагностики (с 1972 года создано семь поколений КТ-томографов), радионуклидной диагностики (в 1949 г. гамма-камера, середина 1960-х годов ОФЭКТ, 1970 год первый опытный образец ПЭТ-сканера). После открытия И.Раби в 1938 году ядерного магнитного резонанса началось развитие метода магнитно-резонансной томографии.

Современная медицинская физика включает в себя целый ряд крупных направлений применения физических методов в медицине:

- физика дистанционной и контактной лучевой терапии,
- ядерная медицина,
- лучевая диагностика,
- физика неионизирующих методов диагностики и терапии,
- радиационная безопасность.

В настоящее время медицинского оборудования, принцип действия которого основан на использовании радиационных технологий, в медицине в мире насчитывается порядка 120 000 единиц, в России — около 2600 единиц. А его потребность в нашей стране составляет около 5800 единиц.

Специалисты, работающие в области медицинской физики объединены в Международную организацию медицинских физиков (IOMP), образованную в 1963 г. В нее входят 86 стран (более 25000 членов), в рамках семи региональных организаций. В России — это Ассоциация Медицинских Физиков России (создана в 1993г.). Сегодня АМФР объединяет 890 специалистов медицинских физиков и инженеров.

При растущих темпах оснащения российских медицинских центров новейшими аппаратами в последние годы, ощущается нехватка специалистов, в первую очередь — медицинских физиков, которые отвечают за обеспечение требований точности при подведении требуемой дозы ионизирующего излучения к опухоли с минимальным поражением соседних здоровых тканей, за гарантию качества и безопасность лучевого лечения. Для успешной работы такого специалиста необходимы очень специфическая широкая и глубокая подготовка.

Лидерами подготовки медицинских физиков в России являются физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт», где целевые учебные программы развиваются с 1990-х годов.

Так, на базе физического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, кафедры физики ускорителей и радиационная медицина, проводится обучение по образовательной программе профессиональной переподготовки специалистов в области лучевой терапии для разработки, эксплуатации и использования высокотехнологичных систем в клинических учреждениях. Программа была разработана при содействии Фонда образовательных программ РОСНАНО. После выпуска выпускники приобретают навыки профессиональной деятельности по физико-математическому обеспечению методов лучевой терапии в качестве медицинского физика.

RADIATION TECHNOLOGIES IN MEDICINE

Chernyaev A.P.[1,2,*], Varzar S.M.[1], Borchegovskaya P. Yu. [1], Lykova E.N.[1,2], Zheltonozhjskaya M.V.[1], Bliznyuk U. A.[1], Studenikin F.R.[1], Rozanov V.V. [1], Nisimov S.U.[3]

[1]Physics Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russia

[2] Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234, Russia

[3]Fund of Infrastructure and Educational Programs (RUSNANO Group), Moscow, , 117036, Moscow, Avenue of the 60th of October, 10A, Russia

e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru

Современная медицина имеет большой арсенал оборудования для диагностических и терапевтических целей, в котором используются источники ионизирующих излучений — это рентгеновские трубки, естественные и искусственные изотопы, ускорители. Наука о физических излучениях и приборах, лечебно-диагностических аппаратах, установках и технологиях, об умении с помощью методов и средств физики, математики и техники диагностировать и лечить болезни человеческого организма носит название — медицинская физика.

В работе описывается история медицинской физики с 19-го века по настоящее время.

Ключевые слова: радиационные технологии, медицинская физика, лучевая терапия, обучение.

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ФОТОНИКА

THE EFFECT OF RBC AGE ON THEIR AGGREGATION PROPERTIES

Ermolinskiy P. [1*], Yaya F.[2,3], Lugovtsov A.[1,4], Lee K.[5], Priezzhev A.[1,4], Wagner C.[2,6]
[1]*Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Russia*
[2]*Experimental Physics, Saarland University, Germany*
[3]*Laboratoire Interdisciplinaire de Physique, UMR 5588 CNRS and University Grenoble–Alpes, France*
[4]*International Laser Centre, Lomonosov Moscow State University, Russia*
[5]*Ulsan National Institute of Science and Technology, Institute for Basic Science, Center for Soft and Living Matter, South Korea*
[6]*Physics and Materials Science Research Unit, University of Luxembourg, Luxembourg*
e-mail: peter.ermolinskiy@biomedphotonics.ru

Process of RBC aggregation is highly influence on the blood viscosity and hemorheology in general. There are a lot of factors affecting on this process such as composition of surrounding media, temperature, RBC membrane properties and others. The aim of this work is to estimate the changing of RBC aggregation parameters under different ages of RBC using laser tweezers technique. Laser tweezers were used to trap single RBC separated to different ages by Percoll gradient technique and to measure the forces between cells. The results show the increasing of aggregation force with the RBC age. These results will help us to understand the age changes of RBC and the changes of their aggregation properties clearer.

Key words: RBC age, Percoll, age separation, laser tweezers, RBC aggregation, aggregation force, autologous plasma, dextran 70 kDa.

Aggregation of red blood cells (RBC) is a reversible process of the formation of linear and more complex three-dimensional RBC structures. It is one of the major factors affecting the changes in viscosity of blood flow in vessels and capillaries of human body. Aggregation of RBC depends on many factors such as: the composition of the surrounding media (proteins, synthetic macromolecules, etc.), RBC membrane properties, temperature, age of RBC, and many others [1,2,3].

It is known that the average life span of RBC is approximately 4 months. Irreversible changes occur with RBC during this time: the viscosity of the internal contents increases, RBC decrease in volume, the intracellular concentration of Ca^{2+} increases and others [4,5,6].

The aim of this work is to assess the differences of the RBC aggregation parameters under different ages of RBC using laser tweezers for measuring the process of their paired aggregation in blood plasma and in dextran solution *in vitro*.

To perform separation of RBC by age, the method of cells separation by density using "Percoll" solution was used [5]. As far as the density of RBC internal content increases with age, the separation of RBC by density is equivalent to the separation of cells by age [7].

Holographic laser tweezers based on the Nd:YAG diode pumping solid-state laser ($\lambda = 1064$) were used to trap two cells simultaneously and to measure the aggregation force (AF) between them [8]. AF is the minimum force required to prevent spontaneous aggregation of two overlapped RBC.

AF was measured for 5 different healthy donors. Fig.1. shows the dependence of the AF on the density fraction which corresponds to a certain age of RBC in a way that the higher the density fraction number the older the cells (fraction №2 — the youngest RBC, fraction №5 — the oldest RBC). The figure shows the combining of the aggregation force statistics from 5 different healthy donors. Student's T-Test for autologous plasma data (fig.1.(a)) gives us the value $p<0.01$ between all fractions. At the same time student's T-Test for dextran solution data (fig.1.(b)) gives us the value $p<0.01$ only between the second and other fractions. The general trend is that the aggregation force increases with RBC age.

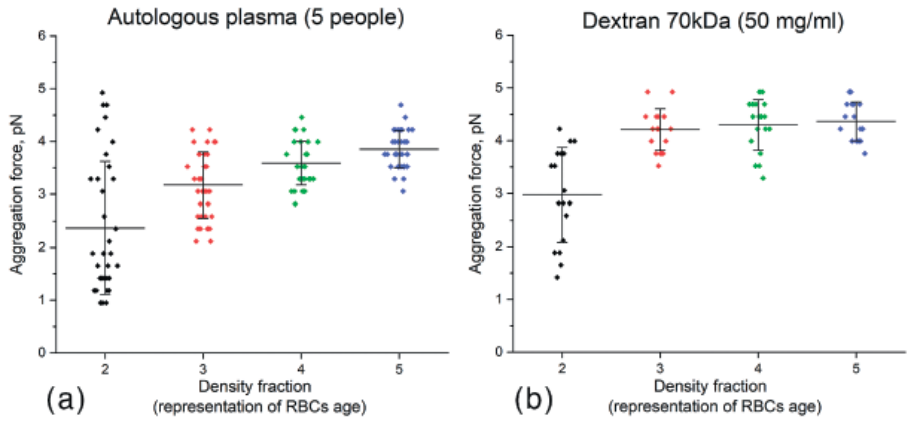


Fig. 1. The dependence of the aggregation force on the density fraction for RBC (a) in autologous plasma and (b) dextran 70 kDa solution (50 mg/ml). The higher the density fraction number the older the cells. Each point corresponds to one measurement on a pair of RBC. Errors here are standard deviations. Horizontal lines are average values.

Thus, we can conclude that the RBC aggregation process differs for RBC of different ages. The older RBC, the more the aggregation force between them and the more they aggregate. These results will help us to understand the age changes of RBC and the changes of their aggregation properties clearer.

Acknowledgement: This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant № 19-52-51015.

References

1. Yaroslavsky A.N.et al. // in the book: Handbook of Optical Biomedical Diagnostics. V.1. 1st Edition. Ed. V.V. Tuchin, SPIE Press Bellingham. 2002. P. 161.
2. Ermolinskiy P. et al. // Series on Biomechanics. 2018. №32. P. 20–25.
3. Ermolinkiy P.B.et al. // Proceeding of SPIE. 2019. P. 11065.
4. Baskurt O. et al. Red Blood Cell Aggregation, CRC Press. 2012, 288 p.
5. Meiselman H.J. // Clinical Hemorheology. 1993. №13. P. 575.
6. Ingolf B. et al. // Frontiers in Physiology. 2020. №10. P. 1629.
7. Lutz H.U. et al. // Biochimica et Biophysica Acta. 1992. № 1116(1). P 1.
8. Priezzhev A.V. et al. // in the book: Optical Biomedical Diagnostics. V.2, 2nd Edition. Ed. V.V. Tuchin. SPIE Press. 2016. P. 5.

MOLECULAR THZ AND IR IMAGING OF CANCER TISSUES EMBEDDED IN PARAFFIN

Kistenev Yu.V.[1,3], Knyazkova A.I.[1,2], Samarinova A.A.[1], Borisov A.V.[1,3], Nikolaev V.V.[1,2], Skiba V.E .[1]
[1]Tomsk State University, Tomsk, Russia
[2]Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAS, Tomsk, Russia
[3]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
e-mail: yvk@mail.tsu.ru

Abstract. The aim of the report is a discussion of the ability of detection of cancerous tissues embedded in paraffin using molecular THz and IR imaging and machine learning.

Key words: cancer tissue, paraffin-embedded blocks, molecular imaging, machine learning

The gold standard for cancer diagnosis is histology analysis of tissue biopsy. Typically, pathologists visually assess histopathology slides using conventional microscopes, camera-equipped microscopes, etc. But histopathological slides estimation by a medical specialist is time-consuming and may be biased. Various aspects may affect the accuracy of assessment.

Last years, there is a fast development of computer-aided detection (CAD) systems, based on the applications of artificial intelligence for a medical image analysis.

The constraints of using of digital camera for analysis of histological slides, that there are only four information channels (RGBI), mostly associated with tissue structure. But information about the spatial distribution of various molecular biomarkers (often called by chemical biopsy) is very important for more detail evaluation of pathology.

The promising method for diagnosing pathological tissue changes at oncological diseases is the combination of THz spectroscopy and multiphoton imaging and machine learning. THz spectroscopy provides distinguishing between dehydrated normal and cancerous tissues. Multiphoton microscopy has great potential for visualizing a morphological structure and chemical content of tissue samples.

The aim of the report is a discussion of the ability of classification of cancerous tissue samples embedded in paraffin or deparaffinized using THz and IR molecular imaging and machine learning.

This work was performed under the Government statement of work for ISPMS Project No. III.23.2.10, and with partial financial support from the Russian Foundation for Basic Research, Grant No. №17-00-00275 (17-00-00186).

RAMAN DIAGNOSTICS OF CAROTENOIDS: EXPERIMENT AND DFT COMPUTATION

Prokhorov K.A. [1,*], Novikov V.S. [1], Kuznetsov S.M.[1], Ustynyuk L.Yu. [2], Darvin M.E. [3], Lademann J. [3], Sagitova E.A.[1], Nikolaeva G.Yu.[1]
[1]Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Vavilov St. 38, Moscow, 119991 Russia
[2]Chemistry Department, M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory 1(3), Moscow, 119991 Russia
[3] Charité — Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Dermatology, Venerology and Allergology, Center of Experimental and Applied Cutaneous Physiology Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
e-mail: cyrpro@gpi.ru

Raman spectra of some important carotenoids were recorded and analysed. Rareness of the neat samples forced us to conduct density functional theory modeling of various carotenoid isomers. A comparative analysis of the calculated and experimental Raman spectra has provided new information about spectra and structure of carotenoid molecules.

Key words: carotenoids, Raman spectroscopy, density functional theory (DFT)

Carotenoids are extremely important substances for human organisms and skin physiology. They are involved in a number of complex biochemical processes and serve as antioxidants. Lack of carotenoids in a human organism could be an indication of development of a number of diseases or pathological states [1].

The common structural feature of all carotenoids is the presence of a polyene chain. Carotenoids differ in the length of the polyene chain, the type of side and end groups, the isomeric states.

Carotenoid molecules can contain two ionone rings, one, and no ionone rings at all. The isomeric composition of carotenoids greatly affects their biological activity, including the provitamin A activity, antioxidant properties and anticancer effects. Thus, the analysis of carotenoid content and isomeric states in biological tissues, food, drugs, and cosmetics is of great importance.

Raman spectroscopy can provide non-invasive and non-destructive analysis of carotenoids in both biological tissues and plant species. Very important results were obtained in highly informative and reliable *in vivo* Raman analysis of carotenoids in human skin [2].

In this work we carried out experimental research of Raman spectra of neat ß-carotene and of carotenoids in various fruits and vegetables. Raman spectra of all the studied carotenoids contain two prominent Raman bands of conjugated polyenes. These bands correspond to the stretching vibrations of single C-C and double C=C bonds measured at ≈1155 and 1524 cm^{-1}, respectively. Position of the band, related to the single C-C bond vibrations, noticeably differs for different types of isomers. Resonant enhancement of these lines under excitation in the blue-green region makes it easy to analyze carotenoids at very small concentrations down to ≈ 0.05 μg/ml.

To develop the capabilities of Raman spectroscopy in the analysis of the carotenoids, we applied the density functional theory (DFT) for modeling the structure and Raman spectra of these molecules. The DFT calculations confirmed and expanded the experimental results. It was shown that the positions and intensities of the Raman bands related to the stretching vibrations of single and double C-C bonds depend on the length of polyene chain in the molecule, structure of the side and end groups, and type of the isomer.

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number 19-32-90172.

We are grateful to the Joint Supercomputer Centre of RAS for the possibility of using their computational resources for our calculations.

References

1. Lademann J., Patzelt A., Schanzer S. et al. // Skin Pharmacol. Physiol. 2011. V. 24. № 5. P. 269.
2. Darvin M.E., Meinke M.C., Sterry W., Lademann J. // J. Biomed. Opt. 2013. V. 18. № 6. Art. № 061230.

THZ SPECTROSCOPY FOR DIAGNOSTICS OF DRY PELLETS OF HUMAN BLOOD PLASMA

Smolyanskaya O.A.[1]*, Lykina A.A. [1], Nazarov M.M.[2], Konnikova M. [3], Trukhin V.N.[1], Gavrilova P.[1], Kononova Yu.A. [4], Korolev D.V.[4], Cherkasova O.P. [5], Shkurinov A.P.[3]

[1]ITMO University, Saint-Petersburg 199004, Russia
[2]National Research Center "Kurchatov Institute Moscow 123182, Russia
[3]Moscow State University, Moscow 119991, Russia
[4]Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, 191014, Russia
[5] Institute of Laser Physics, SB RAS, Novosibirsk, 630090, Russia
*e-mail: smolyanskaya@itmo.ru

This work describes the promising approach for the diagnostic of diseases, such as diabetes, by using the THz spectroscopy. In this paper, dry pellets consisting of human blood plasma (normal and diabetic) were designed; these objects were analyzed in various THz laboratories in Russia.

Introduction. Verification of the physical and mathematical models by comparing the results of numerical modeling with the results of real measurements on phantoms and biological objects is an actual problem of THz biophysics. As shown in some THz laboratories [1-2], the blood plasma is one of the most promising object of study, since changes among its composition caused by pathological processes may considerably affect the optical properties of the blood plasma of humans and animals in the THz frequency range. In this paper, firstly, dry pellets consisting of human blood plasma (normal and diabetic) were created for this work; secondly, these objects were analyzed in various THz laboratories in Russia, using THz pulsed spectroscopy.

Material and Method. Human blood plasma samples were frozen at a temperature of -80 ◦C and lyophilized by freeze-drying VaCo 2 (ZirBus, Germany) at a temperature of -50 ◦C and a pressure of 3 Pa (Laboratory of Almazov National Medical Research Centre). The dry mixture of 200 mg blood plasma substance has been pressed into a flat pellet in a steel press-mold with a diameter of 5 mm on a Corvette 590 hand press (Enkor, Russia) at a pressure of 500 kg / cm^2.

In this work, the samples were studied on a pulsed terahertz setup in transmission mode in two different laboratories (ITMO University [1], MSU [2], and TeraView).

Biochemical parameters of the human blood plasma were measured to control the results of the study in the clinical diagnostic laboratory of Almazov National Medical Research Centre (Russia). Plasma glucose concentration was increased in diabetic plasma, which is common for diabetes mellitus.

Results and Discussion. The spectra of refractive indices and absorption coefficients of blood plasma and patients from the control and diabetic groups from different laboratories are presented in Figure. As a result of the work done, it was revealed that there are differences between blood plasma with and without diabetes.

Absorption for normal plasma at a frequency of 1 THz is about 22.5cm−1, for the plasma of patients with diabetes 28.45cm−1. The absorption in human plasma is higher than 28.79cm−1, the refractive index is also higher than 1.97. Despite the different density of the pellets after pressing, the differences in the THz spectra of patients and are greater than the calculated errors.

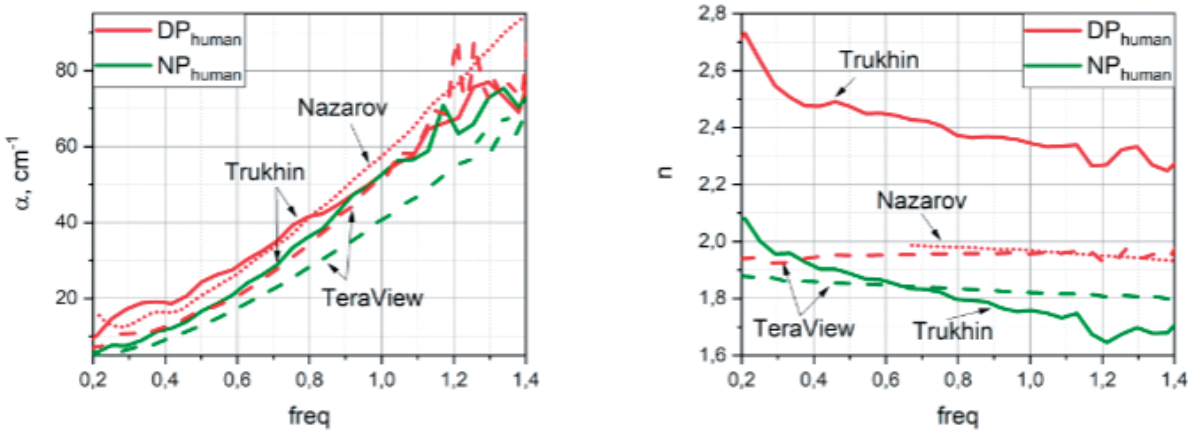


Fig. THz characteristic properties of rat and patients blood plasma in the normal (NP_{human}) and diabetic groups (DP_{human}) from different laboratories: absorption coefficient; refractive index.

Acknowledgments.

The reported study was funded by RFBR according to the research project #17-00-00275 (#17-00-00270, #17-00-00272, #17-00-00184, #17-00-00186), and by the Government of the Russian Federation (Grant 08-08).

References

1. O.A. Smolyanskaya, V.N. Trukhin, et al. "Terahertz spectra of drug-laden magnetic nanoparticles," *Colloidal Nanoparticles for Biomedical Applications XIV*, vol. 10892, pp. 108920L, 2019.
2. O. Cherkasova, M. Nazarov, A. Shkurinov "Noninvasive blood glucose monitoring in the terahertz frequency range," *Optical and Quantum Electronics*, vol. 3, pp. 217, 2016.

OPTICAL APPROACHES FOR MEASURING HYDRATION AND KINETICS OF WATER CONTENT IN TISSUES

Yakimov B.P. [1],*, Davydov D. A.1, Budylin G.S.[2], Fadeev V.V.1, Gurfinkel Y.I.[3], Shirshin E.A. [1,4]
[1]Department of Physics of M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskye Gory 1-62, 119991 Moscow, Russia
[2]Faculty of Physics of Higher School of Economics, Myasnitskaya str. 20, 101000 Moscow, Russia
[3]M.V. Lomonosov Moscow State University Clinics, Lomonosovsky prospect 27-10, 119991 Moscow, Russia
[4]Institute of spectroscopy of the Russian Academy of Science, Fizicheskaya Str., 5, 108840, Troitsk, Moscow, Russia
e-mail: bp.jakimov@physics.msu.ru

Water content estimation in tissues is of great interest for different types of clinical applications due to inevitable role of water in metabolic processes in the human body. It can be assessed using different optical techniques; however it remains unclear whether the signals, obtained by different optical methods provide the same information about water content in tissues. In this work, we compared several optical methods of water content determination: Raman spectroscopy, diffuse reflection spectroscopy of the near-IR range, using various water absorption lines (980, 1200, 1450 nm), optical capillaroscopy on a number of in vitro and in vivo models.

Key words: water content estimation, hydration status, diffuse reflectance spectroscopy, raman spectroscopy, optical imaging.

Water content estimation in biotissues is of paramount importance for a large amount of clinical applications due to inevitable role of water in metabolic processes starting from the cell-level metabolism ending the bioprocesses of the whole human body [1]. For example, hydration status of skin layers correlates directly with aging processes and mechanical elasticity of skin. Alterations of water content in tissues can be a concomitant symptom of number of serious disease, such as heart failure

or impaired renal function [2]. Or, as it was demonstrated in [3, 4], water concentration in tissues can be used as an accurate descriptor, that allows one to classify between tumor and healthy tissues.

Among methods, that allows one to determine hydration level of tissues, optical techniques are of great interest due to their low invasiveness and precision of the obtained results. Optical methods that determines water concentration can be used for intraoperative guidance on exposed tissues[3,4] as well as for purely non-invasive measurements. For example, in the work [5], the possibility of deep-tissues' temperature measurement by means of diffuse optical tomography was demonstrated, while in the work [6] fraction of bound water in tissues was estimated by water absorption bands in near-infrared region, which is good agreement with diffuse weighted magnetic resonance imaging, thereby demonstrating the ability of optical methods to compete even with MRI. Indeed, water concentration in tissues can be determined by several optical methods: Raman spectroscopy [7], diffuse reflection spectroscopy [8], optical microscopy [9] — however, it remains unclear whether the signals obtained by different optical methods provide the same information. Whether these methods are complementary to each other or just one of them is sufficient.

In this work, we compared several optical methods of water content determination — Raman spectroscopy, diffuse reflection spectroscopy of the near-IR range, using various water absorption lines (980, 1200, 1450 nm), optical capillaroscopy on a number of physiological models in vivo, and also using optical phantoms of biological tissues. We assessed the possibility of using water absorption lines in the near IR range and the valence band of Raman water scattering to assess the fraction of bound water in tissues using the simplest fiber schemes suitable for use in a clinic. Other possibilities and disadvantages of these optical methods for determining the water content in tissues are evaluated.

The work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No.18-15-00422) and the RF President's Foundation for State Support of Young Russian Scientists (Grant No. MK-2999.2019.2).

References

1. Asogwa C., Lai D. // Electronics 6, 82 (2017).
2. Cho S., Atwood J. E. // Am. J. Med. 113, 580–586 (2002).
3. Barroso E. et al. // Anal. Chem. 87, 2419–2426 (2015).
4. Barroso E. M. et al. // Cancer Res. 76, 5945–5953 (2016).
5. Chung, S. H. et al. // J. Innov. Opt. Heal. Sci. 4.04 (2011): 361-372.
6. Chung, S. H. et al. // J. Biomed. Opt. 17.7 (2012): 071304.
7. Choe, C.S. et al. // Analyst 141.22 (2016): 6329-6337.
8. Yakimov, B. P. et al. // Quantum Electronics 50.1 (2020): 41.
9. Shirshin E.A. et al. // J. Biophotonics11.9 (2018): e201800066

MEASUREMENT OF GABA+, GABA- AND MM IN RESPONSE TO VISUAL STIMULATION

Yakovlev A. [1,2,3,4], Manzhurtsev A. [1,3,4], Menshchikov P. [3], Ublinskiy M. [1,3], Akhadov T. [1], Semenova N.[1,2,3,4]
[1]Clinical and Research Institute of Paediatric Emergency Surgery and Traumatology, Moscow, Russia
[2]Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[3]Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[4]Moscow State University, Moscow, Russia
e-mail: yakovlevalekcej@bk.ru

Abstract. The leading role in inhibitory/inflammatory processes play main neurotransmitters: GABA and glutamate. For that reason, the measurement of neurotransmitter concentrations in response to activation is of high interest. A major limitation of the GABA measurement methodology is co-editing of macromolecular signals that may "blur" the effect of neuronal stimulation. In this work we used GABA–, GABA+ MEGA-PRESS pulse sequence and sequence with additional inversion pulse to obtain MM signal for functional MRS.

Key words: GABA, MRS, fMRS, MEGA-PRESS, visual stimulation, macromolecules.

The glutamate/GABA ratio is an important indicator of CNS functioning. MEGA-PRESS pulse sequence is widely used for the measurement of GABA and glutamate+glutamine (Glx) at 3T [1]. However, the presence of the macromolecular (MM) signal in MEGA-PRESS GABA+ spectra at 3 ppm may affect the small changes in [GABA] caused by any reason, for example, by mTBI [2] or neuronal activation. The aim of this study is to reveal changes in GABA+, GABA- and pure MM signal intensities in activated visual cortex. This would allow to assess the influence of MM on the accuracy of functional GABA measurements.

33 healthy subjects (aged 18-29) participated in the study. Philips Achieva dStream 3T and Head-Neck SENSE coil were used. The InVivo SensaVue monitor, the mirror and home-made 8 Hz flashing checkerboard video were used for visual stimulation. 3D-T1w images were obtained for voxel positioning. GABA- (GABA+) signal was obtained with MEGA-PRESS sequence: TE=80 (68) ms, TR=2000 ms, NSA=288 and editing pulses applied at δ_{On}=1.9 ppm in ON-series and δ_{Off}=1.5 (7.5) ppm in OFF-series. Inversion pulse (TI=530 ms, FA=180, BW=50 Hz) was used with GABA+MEGA-PRESS pulse sequence to obtain MM signal. At first, spectrum in rest was obtained, after that — spectrum during continuous visual stimulation with the same WS and shimming parameters. For spectra processing we used GANNET. GABA+/Cr, GABA-/Cr, MM and Glx/Cr values were found. Wilcoxon test was used to find the statistical significance of differences.

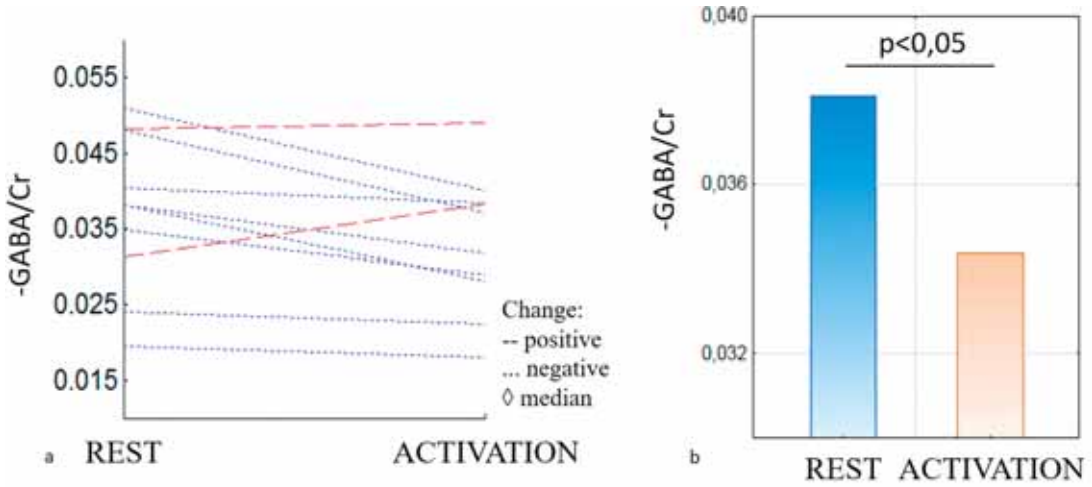


Fig. 1. a) Individual changes of GABA-/Cr b) Barplot of median in resting and activation state.

The statistically significant 12% decrease of GABA-/Cr was revealed.The MM intensity and GABA+/Cr, Glx/Cr were unchanged under activation.

This result is in agreement with the MM-suppressed data obtained at 7 T [3]. On the contrary, GABA+ measurements did not allow to reveal this reduction of GABA. The results obtained say for the predominance of the glutamatergic neurons role in the neuroactivation process. To our knowledge, the fMRS of macromolecules at 3 T was performed for the first time. The MM levels are not affected by continuous visual stimulation. However, here we demonstrate that the presence of the MM resonance in GABA+ spectra at 3 ppm may mask the effect of stimulation on GABA levels. The results obtained demonstrate the importance of the MEGA-PRESS GABA- usage, otherwise the effect of any impact on [GABA] may be missed.

References

1. Mullins P. G. et al. //Neuroimage. — 2014. — T. 86. — C. 43-52.;
2. Menshchikov P. E. et al. //Biophysics. — 2017. — T. 62. — №. 6. — C. 1009-1018.
3. Edden R. A. E., Puts N. A. J., Barker P. B. //Magnetic resonance in medicine. — 2012. — T. 68. — №. 3. — C. 657-661.

THZ DIELECTRIC SPECTROSCOPY OF HUMAN BRAIN GLIOMAS FEATURING WHO GRADE I—IV AND THZ MICROSCOPY OF GLIOMA MODEL 101.8: A POTENTIAL OF INTRAOPERATIVE THZ NEURODIAGNOSIS AND ORIGIN OF CONTRAST

Zaytsev K.I.[1,2,3,*], Chernomyrdin N.V. [1,2,3], Dolganova N.V. [2,3,4], Gavdush A.A. [1], Beshplav S.-I.T.[5], Nikitin P.V. [5], Alekseeva A.I. [6], Komandin G.A.[1], Cherkasova O.P.[7], Potapov A.A.[5], Reshetov I.V.[8], Tuchin V.V. [9,]

[1]Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow 119991, Russia
[2]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University, Moscow 119991, Russia
[3]Bauman Moscow State Technical University, Moscow 105005, Russia
[4]Institute of Solid State Physics of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka 142432, Russia
[5]Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow 125047, Russia
[6]Research Institute of Human Morphology, Moscow 117418, Russia
[7]Institute of Laser Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Moscow 630090, Russia
[8]Institute for Cluster Oncology, Sechenov University, Moscow 119991, Russia
[9]Saratov State University, Saratov 410012, Russia
e-mail: kirzay@gmail.com

In this talk, resent results of studying an ability to diagnose gliomas of the brain using THz spectroscopy and imaging are considered. First, we studied the THz dielectric properties of human brain gliomas *ex vivo* featuring different WHO grades using the THz pulsed spectroscopy. This study revealed statistical differences between the THz dielectric properties of gliomas and intact tissues. Next, we studied glioma model 101.8 in rat brain *ex vivo* using both the THz pulsed spectroscopy and the THz solid immersion microscopy with the spatial resolution of 0.15λ; here, λ is an electromagnetic wavelength. The observed results confirmed an ability for differentiation between intact tissues and gliomas using the THz technology, and, furthermore, they revealed heterogeneous character of brain tissues at the scale posed by the THz wavelengths.

Key words: terahertz technology, terahertz pulsed spectroscopy, terahertz solid immersion microscopy, human brain gliomas, glioma model 101.8, intraoperative neurodiagnosis.

Gliomas form the most common type of primary brain tumors [1]. Among the prognostic factor of glioma treatment, achievement of its gross-total resection is a crucial one for reducing the probability of tumor recurrence and increasing the patients' survival. Gliomas usually possess unclear margins, complicating their gross-total resection. Existing methods, applied to differentiate between healthy tissues and gliomas, do not provide satisfactory sensitivity and specificity of diagnosis, especially for low-grade gliomas [2]. Terahertz (THz) spectroscopy and imaging [3,4] represent promissing techniques for the intraoperative neurodiagnosis [5,6].

In our research work, we studied the THz optical properties of human brain gliomas *ex vivo* featuring WHO grades I to IV, as well as of perifocal regions comprised of intact and edematous tissues [7]. The tissue specimens were characterized using the reflection-mode THz pulsed spectroscopy and histology. The gelatin embedding of tissues allowed for sustaining their THz response unaltered for several hours, as compared to that of freshly excised tissues. We observed statistical difference between intact tissues and gliomas of all WHO grades.

Next, we studied glioma model 101.8 in freshly-excised rat brain *ex vivo* using the THz pulse spectroscopy and the THz solid immersion microscopy [8–10]. The observed results justify an ability for the label-free differentiation between intact tissues and gliomas. Furthermore, it reveals heterogenous character of brain tissues at the scale posed by the THz wavelengths.

Finally, by comparing the THz response of freshly-excised tissues and that of completely-dehydrated (paraffin-embedded) tissues of the rat brain *ex vivo*, we demonstrated that water (namely, its content and state in healthy and pathological tissues) forms a dominant endogenous label of gliomas in the THz range, while a contribution of other factor remains almost negligible.

The results of this study allows to objectively uncover strengths of THz technology in the intraoperative diagnosis of human brain tumors.

This work of I.V. Reshetov (medical aspects of this study) was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), Project # 18-29-02060-мк. The work of G.A. Komandin (THz dielectric spectroscopy of tissues) was supported by the Russian Science Foundation (RSF), Project # 18-12-00328. The work of K.I. Zaytsev (THz microscopy of tissues) was supported by RSF Project # 17-79-20346.

Литература

1. Ostrom Q. et al. // Neuro-Oncology. 2018. Vol. 20. N Suppl. 4. P. iv1.
2. Garzon-Muvdi T. et al. // Future Oncology. 2017. Vol. 13. N. 19. P. 1731.
3. Smolyanskaya O.A. et al. // Progress in Quantum Electronics. 2018. Vol. 62. P. 1.
4. Zaytsev K.I. et al. // Journal of Optics. 2020. Vol. 22. N. 1. P. 013001.
5. Oh S.J. et al. // Biomedical Optics Express. 2014. Vol. 5. N. 8. P. 2837.
6. Ji Y.B. et al. // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. P. 36040.
7. Gavdush A.A. et al. // Journal of Biomedical Optics. 2019. Vol. 24. N. 2. P. 027001.
8. Chernomyrdin N.V. et al. // Applied Physics Letters. 2017. Vol. 110. N. 22. P. 221109.
9. Chernomyrdin N.V. et al. // Applied Physics Letters. 2018. Vol. 113. N. 11. P. 111102.
10. Chernomyrdin N.V. et al. // Optical Engineering. 2019. Vol. 59. N. 6. P. 061605.

ДИАГНОСТИКА МЕДЛЕННЫХ ДЕФОРМАЦИЙ В ХРЯЩЕВЫХ ИМПЛАНТАТАХ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ

Александровская Ю.М.[1,*], Баум О.И. [1], Советский А.А. [2], Матвеев Л.А.[2], Матвеев А.Л.[2], Зайцев В.Ю.[2]
[1]Институт Фотонных Технологий, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН,
142190, Москва, Троицк, ул. Пионерская, д.2,
[2]Институт Прикладной Физики РАН,
603930, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
e-mail: yu.alexandrovskaya@gmail.com

В работе представлен оригинальный метод бесконтактной визуализации медленных деформаций в хрящевой ткани, основанный на анализе сигнала оптической когерентной томографии и примеры его применения для различной геометрии (пластина, полукольцо) и способов модификации структуры хряща, включая лазерное воздействие. Показано, что чувствительность метода позволяет проводить измерения накопления деформаций порядка нескольких процентов за время в несколько десятков секунд, что является привлекательным с точки зрения его возможных медицинских приложений в качестве диагностической контрольной системы.

Ключевые слова: оптическая когерентная эластография, медленные деформации, контрольная система, имплантация, реберный хрящ, лазерное изменение формы

Контроль механических свойств имплантатов из хрящевой ткани необходим в технологиях их изготовления, хранения и в медицинских операциях по их выделению и трансплантации. В частности, при изменении формы хрящевой ткани с помощью действия инфракрасного лазера [1] метод неинвазивного экспресс-контроля механических характеристик хряща позволил бы не только оценить качество имплантируемого материала, но также определить степень лазерно-индуцируемой релаксации механических напряжений и стабильности новой формы хряща.

Лазерная модификация хрящевой ткани показала положительные результаты на животных и пациентах [1-3]. Наиболее серьезные побочные эффекты связаны со спонтанной деформацией имплантируемой ткани, являющейся наиболее частой причиной плохого приживления. Таким образом, быстрый и неразрушающий контроль остаточных напряжений в хрящах имеет первостепенное значение. Данная работа представляет метод комбинированного эластографического анализа на основе оптической когерентной томографии (ОКТ) для контроля скорости деформаций после облучения реберных хрящевых имплантатов. Проводилось наблюдение медленных деформаций, вызванных остаточными нескомпенсированными напряжениями, которые не могут быть различимы глазом во время проведение операции, но потенциально могут влиять на конечную форму имплантата и его стабильность.

Показано, что высокая чувствительность деформационного картирования на основе ОКТ позволяет обнаружить такие напряжения за время порядка нескольких десятков секунд, что предвещает хорошие интраоперационные применения данного метода [4,5]. Проведен анализ кинетики накопления напряжений для различных временных интервалов после лазерного облучения. Сформулированы критерии лазерно-индуцированной релаксации механических напряжений в хряще.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-29-02124.

Литература

1. Baum O., Alexandrovskaya Yu., Svistushkin V., et al. // Laser Phys. Lett., 2019. V. 16, P.035603.
2. Sobol E., Baum O., Alexandrovskaya Yu., et al, // Proc. of SPIE 2017. V. 10039, P. 100390U-1.
3. Baum O.I., Soshnikova Y.M., Sobol E.N. et al, // Lasers Surg. Med. 2011. V. 43. P. 511.
4. Zaitsev V., et al. // Laser Phys. Lett. 2019. V. 16(6), P. 065601.
5. Sovetsky A., Matveyev A., Matveev L., et al, // Laser Phys. Lett., 2018. V. 15, P. 085602(1–8).

DIAGNOSTICS OF SLOW DEFORMATIONS IN CARTILAGE IMPLANTS BY THE means OF OPTICAL Coherence ELASTOGRAPHY

Alexandrovskaya Yu.M.[1,*], Baum O.I.[1], Sovetsky A.A. [2], Matveev L.A.[2], Matveyev A.L.[2], Zaitsev V.Yu. [2]
[1]Institute of Photon Thechnologies of RAS, Centre "Crystallography and Photonics"
142190, Moscow, Troitsk, 2 Pioneerskaya st.
[2]Institute of Applies Physics of RAS, 603930, Nizhny Novgorod, 46 Ulyanova st.
e-mail: yu.alexandrovskaya@gmail.com

The emerging technique of non-contact visualization of slow deformations in cartilage tissue based on the analysis of the optical coherence tomography signal is presented. The examples of its application for various geometries (plate, half-ring) and methods of cartilage structure modifying, including laser irradiation, are discussed. It is shown that the sensitivity of the method allows measuring the accumulation of units per cent deformations for tens of seconds which seems attractive from the point of view of its possible medical applications as a diagnostic control system.

Key words: optical coherence elastography, slow deformations, control system, implantation, costal

ПРИМЕНЕНИЕ СВЕТОКИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ФИБРОСАРКОМЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 1264±5 НМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

Алексеев Ю.В.[1,*], Давыдов Е.В.[1,2,3], Ананьев Л. Ю.[2], Дуванский В.А. [1]
[1] ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России», 121165, Москва, ул. Студенческая, д. 40;
[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, Москва, Волоколамское шоссе, дом 11;
[3] Ветеринарная клиника «Росвет», 109316 , Москва, ул. Талалихина, д. 33.
e-mail: Vural377@mail.ru

В эксперименте на животных со спонтанными опухолями (фибросаркомы ротовой полости) изучалась возможность терапевтического применения лазерного излучения λ≈1264±5 нм — спектр поглощения эндогенного кислорода. В процессе лечения у 4-х животных достигнут полный регресс опухолей. В течении 5-7 месяцев рецидивов не наблюдалось. Возможен комбинированный эффект генерации синглетного кислорода и гипертермии.

Ключевые слова: светокислородный эффект, синглетный кислород, лазерная терапия, лечение фибросарком.

Цель. Изучить возможность применения светокислородного эффекта (СКЭ), при облучении фибросаркомы ротовой полости лазерным излучением с длинной волны 1264±5 нм в эксперименте.

Материалы и методы. Пациентами были собаки (n=2) и кошка (n=2), со спонтанно возникшей саркомой слизистой ротовой полости. Локализация — десна верхней челюсти, верхнее небо и внутренняя поверхность щеки), в одном случае больной поступил с рецидивом саркомы через 3 недели после хирургического удаления при помощи электрокоагулятора, все опухоли в морфологическом отношении представлены фибросаркомой, Опухоли представляли собой одиночное плотное образование диаметром 0,8 — 2 см, спаянные с подлежащими тканями. Клинически, рентгенологически и ультрасонографически признаков регионарного и отдаленного метастазирования не обнаружено. Применялся диодный лазер «Супер Сэб» (производства ООО «Новые хирургические технологии») с длиной волны излучения 1264±5 нм (спектр поглощения кислорода в инфракрасном диапазоне), мощностью от 0 до 3 Вт. Экспозиционная доза облучения составляла 1000 Дж/см^2, при мощности 0,6-1,2 Вт (в зависимости от размера опухоли), температура в области облучения составляла 39,8-42°С.

Результаты. Светокислородную терапию (СКТ) проводили в непрерывном режиме излучения, с постоянной термометрией области облучения. Облучение не требовало анестезии, животными переносилось хорошо. После проведения СКТ опухоли меняли окраску, появлялась гиперемия, потемнение в течении 30 минут и в течении 4 дней после первого сеанса объем опухолей уменьшился ~ на 30-50%, после последующих 3 сеансов наблюдался полный регресс новообразований у собак, для лечения фибросаркомы кошек потребовалось 2 сеанса, на протяжении наблюдений 5-17 месяцев рецидивов не отмечено.

Выводы. СКТ возможно проводить для лечения сарком мягких тканей в ветеринарной медицине, с перспективой применения в медицине человека. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, при этом необходимо отменить, что в данном случае возможен комбинированный терапевтический эффект — СКТ и гипертермии, что так же требует изучения.

LIGHT OXYGEN THERAPY IN THE IRRADIATION OF FIBROSARCOMA IN THE ORAL CAVITY WITH LASER LIGHT WAVE LENGTH OF 1264 ± 5 NANOMETERS IN AN ANIMAL EXPERIMENT

Alekseev Yu.V. [1,*], Davydov E.V. [1,2,3], Ananiev L.Yu. [2], Duvansky V.A. [1]
[1] Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine, 121165 Moscow, Studencheskaya str.40
[2]Moscow State University of Food Production, 125080 Moscow, Volokalamskoje shosse 11
[3]Veterinary Clinic "Rosvet", 109316 Moscow, Talalikhina str. 33.
e-mail: ural377@mail.ru

Abstract. The potential of therapeutic application of laser light with wavelength λ≈1264 ± 5 nm — absorption spectrum of endogenous oxygen — was studied in experimental animals with spontaneous tumors (oral fibrosarcoma). 4 animals had a complete tumor regression. No relapse was seen within 5-7 months. A combined effect of generated singlet oxygen and hyperthermia may take place in this case.

Key words: light-oxygen effect, singlet oxygen, laser therapy, fibrosarcoma care

НОВЫЙ ЛАЗЕРНЫЙ МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ СТЕНОЗЕ ГОРТАНИ

Баум О.И. [1,*], Александровская Ю.М. [1], Свистушкин В. М. [2]
[1]Институт Фотонных Технологий ФНИЦ «Кристаллография и Фотоника» РАН
142190, Москва, Троицк, ул. Пионерская, д. 2
[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
e-mail: baumolga@gmail.com

Работа посвящена новому лазерному методу лечения стеноза гортани с использованием лазерно-модулированных трансплантатов реберного хряща для закрытия ларинготрахеального дефекта у пациентов. Исследованы физические основы применяемых лазерных режимов, когда напряжения на границах трансплантата минимальны, что оказывает положительное влияние на приживление трансплантанта.

Ключевые слова: лазер, облучение, термо-напряжения, трансплантант, ларинготрахеальный дефект

Разработан новый лазерный метод восстановления анатомической целостности дыхательных путей, обеспечивающий надежную герметизацию просвета в области дефекта в операциях по лечению стеноза гортани и высокую функциональную состоятельность гортани и трахеи на заключительном этапе хирургического лечения.

Разработан новый лазерный метод восстановления анатомической целостности дыхательных путей, обеспечивающий надежную герметизацию просвета в области дефекта в операциях по лечению стеноза гортани и высокую функциональную состоятельность гортани и трахеи на заключительном этапе хирургического лечения.

В операциях по лечению стеноза гортани закругленная форма пластин из реберного хряща оптимальна для

прививления. До начала работ нашей научной группы в новом направлении применения лазеров для изгиба реберного хряща формирование конечной формы вшиваемого имплантата происходило с помощью хирургического скальпеля, что после операции иногда приводило к короблению имплантата в результате остаточных напряжений, вызывая отторжение имплантата или его лизис. Таким образом, задача избавления от остаточных напряжений в пришиваемом имплантате без потери его функциональности, представляется очень актуальной с точки зрения медицинского применения в области имплантологии и реконструктивной хирургии с использованием лазеров.

При этом для лучшего приживления и минимизации процесса лизиса после имплантирования важны (1) степень денатурации коллагена имплантата после лазерного изменения его формы, что обеспечивалось подобранными режимами лазерного облучения; (2) степень снятия внутренних напряжений, обеспечиваемая подбором радиуса изгиба по форме гортани пациента для минимизации напряжений в зоне операции.

На базе Клиники болезней уха, горла и носа Сеченовского Университета была проведена пластика ларинготрахеального дефекта моделированным эрбиевым лазером (1,56 мкм) реберным аутохрящем.

Через 6 месяцев проводилось КТ исследование на мультиспиральном компьютерном томографе Philips iCT 256 в диапазоне сканирования от основания черепа до дуги аорты. МРТ исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе Optima MR 450w 1.5T GEM (General Electric, Milwaukee). Клинически было доказано, что новый способ лазерной обработки хряща перед имплантированием в гортань позволяет предотвратить лизис хрящевого аутотрансплантата и процесс рубцевания ткани в послеоперационном периоде.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части исследования термо-напряжений и гранта РФФИ № 18-29-02124 в подборе условий для минимизации лизиса.

A NEW LASER METHOD FOR RESTORING THE ANATOMICAL INTEGRITY OF THE AIRWAYS IN LARYNGEAL STENOSIS

Baum O. I. [1,*], Alexandrovskaya Yu. M.[1], Svistushkin V. M. [2]
[1]Institute of Photonic Technologies, Federal Scientific Research Centre 'Crystallography and Photonics' of Russian Academy of Sciences, 142190, Moscow, Troitsk, Pionerskaya 2
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Russia
119991, Moscow, ул. *Trubetskaya 8/2*
e-mail: baumolga@gmail.com

This work is devoted to a new laser method of treatment of laryngeal stenosis using lasermodelled costal cartilage grafts for the closure of laryngotracheal defect in patients. The physical ground of the applied laser modes when the stresses at the graft borders are minimal which provides positive impact on the survival of the laser-modelled cartilage have been investigated.

Key words: laser, radiation, thermal stress, transplant, laryngotracheal defect.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В ИК-ТГЦ ДИАПАЗОНЕ ЧАСТОТ КАК НОВЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Берловская Е.Е. [1*], Черкасова О.П. [2,3], Ожередов И.А.[1,3], Адамович Т.В. [4], Исайчев С.А. [4], Исайчев Е.С. [4], Макуренков А.М. [1], Вараксин А.Н. [5], Гатилов С.Б. [5], Куренков Н.И. [5], Черноризов А.М. [4], Шкуринов А.П. [1,3]
[1] ФГБОУВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, физический факультет,
[2] Институт лазерной физики СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева 15Б,
[3] Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН — филиал ФНИЦ «Кристаллография и Фотоника» РАН, 140700, г. Шатура, ул. Святоозерская, 1,
[4] МГУ имени М.В.Ломоносова, 125009, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9, факультет психологии,
[5]ЗАО»НИЦРО», 117485, Москва, Профсоюзная ул., 84/32,
e-mail: berlovskaya.elena@mail.ru

Аннотация. Одним из перспективных направлений развития бесконтактных методов оценки психоэмоциональных состояний человека является выявление взаимосвязей между психофизиологическими показателями и собственным излучением человека в расширенном инфракрасном-терагерцовом (ИК-ТГц) диапазоне частот. Разработанный алгоритм обработки изображений позволяет разделить испытуемых по типу реакции нервной системы на стресс и выделить другие психофизиологические показатели.

Ключевые слова: инфракрасное излучение, терагерцовое излучение, инструментальная бесконтактная психодиагностика, аппаратные методы исследования, психофизиология, психоэмоциональные состояния.

Развитие современных технологий объективной диагностики психоэмоционального состояния (ПЭС) человека (стресса, тревоги и др.) характеризуется переходом от контактных методов к дистанционным [1]. Разработанный нами ранее алгоритм обработки изображений в расширенном ИК-ТГц диапазоне позволил с помощью кластерного анализа разделить испытуемых на группы в соответствии с психофизиологическими реакциями людей с разным тонусом вегетативной нервной системы (нормотоники, симпатотоники, ваготоники). Данный алгоритм основан на сопоставлении результатов гистограммного анализа ИК-ТГц изображений с данными контактных методов объективного контроля, таких как частота сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмма (ЭКГ), гальваническая реакция кожи (КГР) и др. [2].

Целью данной работы является разработка комплексного подхода к диагностике ПЭС путем объединения психологических и психофизиологических данных с физическими измерениями, основанными на корреляциях между ИК-ТГц изображениями лиц испытуемых и физиологическими показателями, измеряемыми с помощью контактных методов. На основе разработанного аппаратурно-диагностического комплекса с использованием ИК-ТГц детектора NEC IR/V-T0831C и пакета программ «Эгоскоп» (Medicom MTD), создана экспериментальная процедура моделирования и регистрации различных ПЭС, которые можно описать групповым или индивидуальным паттерном психологических и психофизиологических показателей. Основой модели служат данные оценки ПЭС человека, включающие результаты тестирования по психологическим тестам (Спилбергера-Ханина, опросник Леоновой), данные оценки психофизиологического статуса по параметрам реакции вегетативной (ЭКГ, КГР, фотоплетизмограмма (ФПГ)) и центральной нервной систем (частотные параметры ЭЭГ и их соотношения) на стрессовые воздействия с когнитивной, физической и физиологической нагрузкой. Модель позволяет дифференцировать испытуемых на три непересекающиеся группы, условно обозначенные как: «тревожные», «средние» и «нетревожные». В экспериментах приняли участие 38 испытуемых (20 мужчин и 18 женщин), средний возраст составил 24±3 года.

Результаты математической обработки и анализа ИК-ТГц изображений лиц испытуемых были использованы для нахождения корреляции параметров таких изображений с данными КГР. Для этого применялся предложенный нами гистограммный метод анализа ИК–ТГц изображений [2,3]. Значимыми для диагностики ПЭС участками ИК-ТГц изображения являются лобная часть, области глаз со смещением к переносице и назальная область [3,4]. Существует статистически значимая умеренная корреляция между интенсивностью ИК–ТГц сигнала, зарегистрированного в области лба и КГР (коэффициент Спирмена = 0,334, $p < 0,05$). Параметры зарегистрированной временной корреляции между данными КГР и параметрами зарегистрированных ИК-ТГц изображений участков лица человека отличаются от результатов доступных в настоящее время измерений временной задержки между изменением ИК-излучения (без расширения в ТГц-диапазон) (> 10 с) и генерацией КГР (3-5 с) [4].

Таким образом, исследование корреляции параметров ИК-ТГц излучения в области лба с КГР, наряду с возможностью использования ТГц излучения для оценки вегетативного тонуса [2] открывают перспективы для разработки новой методологии дистанционного мониторинга ПЭС на основе изображений лица в расширенном ИК-ТГц диапазоне.

Исследование выполнено при частичной поддержке РФФИ (грант № 17-29-02487) с использованием оборудования, приобретенного за счет средств «Программы развития Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова до 2020 года».

Литература

1. A.M.Chernorizov, S.A.Isaychev, Yu.P.Zinchenko, et al. “Psycho- physiological methods for the diagnostics of human functional states: New approaches and perspectives”//Psychology in Russia: State of the Art”, vol.9, p.23 (2016).
2. E.E.Berlovskaya, O.P.Cherkasova, I.A.Ozheredov, et al. “New approach to terahertz diagnostics of human psychoemotional state”//Quantum Electronics, vol.49, p.70 (2019).
3. E. E. Berlovskaya, A. M. Chernorizov, et al., «Diagnostics of Human Psychoemotional States by Combining Psychological and Psychophysiological Methods with Measuruments of the Infrared and THz Radiation from Face Areas»//Psychology in Russia: State of the Art. vol.2, (2020).
4. Ioannou, S., Gallese, V. & Merla, A. “Thermal infrared imaging in psychophysiology: Potentialities and limits” //Psychophysiology (USA), vol. 51, p. 951 (2014).

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF HUMAN RADIATION IN THE IR-THZ OF THE FREQUENCY RANGE AS A NEW APPROACH TO DIAGNOSIS OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF THE HUMAN

Berlovskaya E.[1*], Cherkasova O.[2,3], Ozheredov I.[1,3], Adamovich T.[4], Isaychev E.[4], Isaychev S.[4], Makurenkov A.[1], Varaksin A.[5], Gatilov S.[5], Kurenkov N.[5], Chernorizov A.[4], Shkurinov A.[1,3]

[1]Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Russia, 119991, Moscow, 1 Leninskiye Gory,
[2]Institute of Laser Physics, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk 630090 Russia
[3] Institute on Laser and Information Technologies RAS — Branch of Federal Scientific Research Center “Crystallography and Photonics” RAS, Shatura, 140700, Russia
[4]Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991 Russia
[5]CJSC Pattern Recognition Research Company, Moscow 117485 Russia
e-mail: berlovskaya.elena@mail.ru

Abstract. One of the promising directions for the development of non-contact methods for assessing the psychoemotional state of a person is the identification of the relationship between psychophysiological indicators and a person's own radiation in the extended infrared-terahertz frequency range. The developed image processing algorithm allows us to divide the subjects according to the type of reaction of the nervous system to stress and highlight other psychophysiological indicators.

Key words: infrared radiation, terahertz radiation, instrumental non-contact psychodiagnostics, instrumental research methods, psychophysiology, psychoemotional states.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА РАКОВЫХ КЛЕТОК ПРИ АПОПТОЗЕ С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВРЕМЯ-РАЗРЕШЕННОЙ МИКРОСКОПИИ

Гаврина А.И. [1], Ширманова М.В. [1], Ковалева Т.Ф. [1], Зеленова Е.Е. [3], Дуденкова В.В. [1], Лукьянов К.А. [4], Загайнова Е.В. [1,2]

[1] ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород

[2] ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 603950, Нижний Новгород

[3] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, 115478, Москва

[4] ИБХ РАН им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, 117997, Москва

e-mail: gavrina.alena@mail.ru

Механизмы блокировки апоптоза раковыми клетками тесно связаны с преобладанием гликолитического пути энергетического метаболизма. В то же время, апоптоз — энергозависимый процесс и требует активации митохондриального дыхания. В данной работе мы исследовали метаболический статус раковых клеток CT26, стабильно экспрессирующих FRET-сенсор активации каспазы-3 mKate2-DEVD-iRFP, во время апоптоза с использованием флуоресцентной микроскопии с временным разрешением (FLIM). Была обнаружена взаимосвязь динамических изменений в соотношении свободной и связанной формы метаболического кофактора НАДН (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид), генерации его фосфорилированной формы НАДФН и уровне активных форм кислорода с запуском программируемой клеточной гибели.

Ключевые слова: апоптоз, каспаза-3, никотинамидадениндинуклеотид (НАДН), флавинадениндинуклеотид (ФАД), никотинамидадениндинуклеотид фосфат (НАДФН), активные формы кислорода, флуоресцентной микроскопии с временным разрешением (FLIM).

Опухолевые клетки обладают механизмами блокировки апоптоза, что приводит к неограниченному росту новообразования. Высокая интенсивность гликолиза даже в присутствии кислорода снижает образование активных форм кислорода (АФК), что способствует уходу от апоптоза [1]. Изучение метаболического статуса опухолевых клеток в процессе апоптоза может предоставить ценные данные о молекулярных механизмах гибели клеток, что может быть полезным для развития новых методов противоопухолевой терапии.

Целью данной работы было исследование энергетического метаболизма клеток колоректального рака мышей при апоптозе методом флуоресцентной микроскопии с временным разрешением FLIM.

Была использована клеточная линия CT26, стабильно экспрессирующая FRET-сенсор активации каспазы-3 mKate2-DEVD-iRFP [2]. Для получения изображений использовали лазерный сканирующий микроскоп LSM 880 (Carl Zeiss, Германия), укомплектованный FLIM системой (Becker&Hickl GmbH, Германия). Благодаря спектральным различиям сенсора активации каспазы-3 и метаболического кофактора НАДН, были подобраны настройки для одновременной визуализации данных параметров в динамике в живых клетках. Метаболизм оценивали по отношению амплитуд свободной и связанной формы НАДН и редокс-отношению ФАД/НАДН. Диацетат2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина (H2DCFDA) (Sigma-Aldrich) использовали для оценки внутриклеточного уровня АФК. Апоптоз индуцировали стауроспорином, цисплатином и пероксидом водорода.

Апоптоз детектировали по увеличению времени жизни флуоресценции (tm) белка- донора mKate2 вследствие потери FRET-реакции при активации каспазы-3. Было установлено, что при воздействии стауроспорином и цисплатином запуск апоптотического каскада отмечается через 30 мин. При воздействии H2O2 в большинстве клеток было детектировано увеличение времени жизни флуоресценции mKate2 спустя 4 ч, что свидетельствует о запуске апоптоза.

При воздействии каждым из препаратов наблюдалось увеличение редокс-отношения ФАД/НАДН и рост относительного вклада связанной формы НАДН, что по-видимому связано со снижением общей метаболической активности клеток. После воздействия стауроспорином наблюдалось значительное увеличение времени жизни связанной формы НАД(Ф)Н [3], что указывает на вклад фосфорилированной формы НАДФН, для которой характерны длинные времена жизни (4.4 нс) [4]. При этом было обнаружено многократное увеличение уровня АФК в клетках, что объясняет рост вклада НАДФН, участвующего в системах антиоксидантной защиты клетки. Обнаружена высокая корреляция (R>0.7) между значениями времени жизни флуоресценции mKate2, уровнем внутриклеточных АФК и относительными вкладами связанных форм НАДН и НАДФН, что демонстрирует взаимосвязь между запуском апоптоза, изменениями энергетического метаболизма и образованием АФК.

Таким образом, с помощью мультипараметрической флуоресцентной время-разрешенной микроскопии впервые изучены некоторые механизмы апоптоза в живых раковых клетках при воздействии различными агентами. Полученные данные представляют ценность для разработки новых подходов к противоопухолевой терапии.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№18-29-09054)

Литература
1. Cairns R.A., Harris I.S., Mak T.W. 2011. Regulation of cancer cell metabolism. Nat Rev Cancer 11: 85-95
2. O.A. Zlobovskaya, T.F. Sergeeva, M.V. Shirmanova, V.V. Dudenkova, G.V. Sharonov, E.V. Zagaynova, K.A. Lukyanov. BioTechniques 60 (2016) 62-68
3. T.F. Sergeeva, M.V. Shirmanova, O.A. Zlobovskaya, A. I. Gavrina, V.V. Dudenkova, M.M. Lukina, K.A. Lukyanov, E. V. Zagaynova. Biochim, Biophys. Acta 1864 (2017) 604–611
4. Blacker, T. S.; Mann, Z. F.; Gale, J. E.; Ziegler, M.; Bain, A. J.; Szabadkai, G.; Duchen, M. R. Separating NADH and NADPH fluorescence in live cells and tissues using FLIM. Nat. Commun. 2014,

STUDY OF ENERGY METABOLISM OF CANCER CELLS AT APOPTOSIS USING FLUORESCENT TIME-RESOLVED MICROSCOPY

Gavrina A.I. [1], Shirmanova M.V. [1], Kovaleva T.F. [1], E.E. Zelenova[3], Dudenkova V.V. [1], Lukyanov K.A. [4], Zagainova E.V. [1,2]
[1] Privolzhskiy research medical university, Nizhny Novgorod, Russia,
[2]Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia,
[3] Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia,
[4] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia,
e-mail: gavrina.alena@mail.ru

Abstract. The mechanisms of evading apoptosis in cancer cells are related to the prevalence of the glycolysis in the energy metabolism. On the other hand, apoptosis is the energy dependent process that requires activation of mitochondrial respiration. In this study, we investigated the energy metabolism of CT26 cancer cells stably expressing the FRET sensor of caspase-3 activation mKate2-DEVD-iRFP, during apoptosis using fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM). We found strong relationships between dynamic changes in the ratio of the amplitudes of the free and bound forms of the metabolic cofactor NADH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide), its phosphorylated form NADPH, the level of reactive oxygen species and the activation of programmed cell death.

Key words: apoptosis, caspase-3, NADH, FAD, NADPH, reactive oxygen species (ROS), fluorescence lifetime microscopy (FLIM).

АНАЛИЗ RGB ИЗОБРАЖЕНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ БИОТКАНИ

Гержик А.А. *, Разницына И.А.
ГБУЗ МО МОНИКИ
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация
e-mail: gerjik18@yandex.ru

Рассмотрен способ оценки кровенаполнения биоткани по изображению с RGB камеры. В перспективе этот метод может быть использован в малоинвазивной хирургии для предоставления хирургам количественной информации о состоянии биотканей, а также лечь в основу объективного метода определения типов тканей и их границ в условиях операции.

Ключевые слова: RGB изображение, кровенаполнение, моделирование распространения оптического излучения

Анализ медицинских изображений особенно важен, когда врач вынужден ориентироваться по изображению с экрана, как, например, в робот-ассистированной хирургии. Отсутствие тактильных ощущений и искажение цветопередачи монитора приводит к затруднениям в дифференцировке анатомических структур, что может отражаться на качестве хирургической помощи. Известно, что частота травм желчных протоков при холецистэктомии возрастает с 0.7% до 5.2% при лапароскопической операции по сравнению с открытой [1]. Упростить навигацию в операционном поле могут методы компьютерного анализа изображений. Кровь является основным поглощающим веществом в биотканях и заметно меняет их оптические свойства, что делает определение ее относительной концентрации C_b ($0 \le C_b \le 1$) важной задачей в обработке медицинских изображений. Информация о кровенаполнении позволит отличать кровеносные сосуды от других анатомических структур и предотвращать ошибочное клипирование, например, при операциях на малом тазу [2].

Получить аналитическую зависимость между кровенаполнением и значениями RGB камеры весьма затруднительно. Однако известны работы, в которых сделано предположение о линейном характере зависимости между C_b и цветовыми характеристиками ткани, например, в [3]. Для восстановления этой зависимости авторы провели моделирование Монте-Карло и перевели полученные спектры в координаты цветового пространства XYZ. По сформированным массивам из этих координат и заданных значений концентраций вычислялись коэффициенты уравнения регрессии.

В рамках данной работы проведено моделирование Монте-Карло и получены коэффициенты регрессии a_i для определения C_b в ткани по значениям RGB. В основу был взят метод работы [3], однако переход от смоделированного спектра осуществлен сразу к значениям RGB, что позволяет учесть особенности камеры. Вид регрессионного уравнения:

$$C_b = a_1 + a_2 * R + a_3 * G + a_4 * B \qquad (1)$$

При моделировании ткань представлялась плоской полубесконечной однородной средой, в которой помимо крови присутствует рассеиватель с коэффициентом рассеивания μ_{ts}=150 мм$^{-1}$ и поглощения μ_{ta}=2.42 мм$^{-1}$. Коэффициент рассеивания крови задавался μ_{bs}=85.4 мм$^{-1}$, а коэффициенты поглощения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина для каждой длины волны заданы согласно литературным данным [4]. Длины волн — от 380 нм до 710 нм, шаг 5 нм. Так как C_b в биологических тканях редко превышает 20%, вычисления проведены для C_b от 0 до 0.2 с шагом 0.002 с равной долей окси- и дезоксигемоглобина, в результате чего сформирован 101 набор данных, состоящий из относительных концентраций и спектров диффузного отражения света. Спектр переводился в RGB значения с учетом кривых спектрального отклика сенсора камеры [5]. В результате получены следующие коэффициенты регрессии: a_1 = 0.51, a_2 = 0.62, a_3 = –1.72, a_4 = 0.47. С их использованием была обработана фотография семи различных тканей лабораторной мыши: мышца, легкое, ухо, селезенка почка, печень и сердце. На каждом из типов ткани выбиралось по пять областей, в которых вычислялось среднее по каждому из каналов RGB в квадратной области 20x20 пикселей при общем разрешении изображения 1280x1024 (Рис. 1).

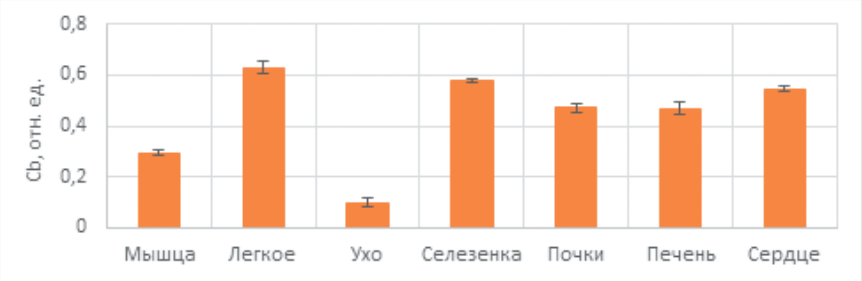


Рис. 1. Пример результата обработки: C_b различных тканей лабораторной мыши

Дисперсионный анализ и попарные сравнения по критерию Тьюки показали, что все ткани статистически различимы между собой (p-value < 0.05), кроме печени и почек. Полученные значения могут давать количественную информацию о содержании крови в участке ткани на изображении, а также служить одним из критериев для дифференцирования типов тканей. В дальнейшем планируется развитие метода для определения процентного содержания окси- и дезоксигемоглобина, что может помочь различать большее количество типов тканей.

Работа поддержана Фондом содействия инновациям по программе «УМНИК».

Литература

1. Курбанов Д.М., Расулов Н.И., Ашуров А.С. Осложнения лапароскопической холецистэктомии // Новости хирургии. 2014. Т. 22. № 3.
2. Петров С. Б. Диагностика и лечение больных травмой органов мочеполовой системы //X Российский съезд урологов: Материалы. М. 2002. С. 493-504.
3. Nishidate I., Sasaoka, K., Yuasa, T. et al. Visualizing of skin chromophore concentrations by use of RGB images //Optics letters. 2008. Т. 33. № 19. С. 2263-2265.
4. Pogue B.W., Jiang, S., Dehghani, H. et al. Characterization of hemoglobin, water, and NIR scattering in breast tissue: analysis of intersubject variability and menstrual cycle changes //Journal of biomedical optics. 2004. Т. 9. № 3. С. 541-553.
5. Hunt R. W. G., Pointer M. R. Measuring colour. — John Wiley & Sons, 2011.

RGB IMAGE ANALYSIS FOR BLOOD CONCENTRATION ESTIMATION

Gerzhik A.A. [1]*, Raznitsyna I.A.
[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute
61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia
e-mail: gerjik18@yandex.ru

A method for determining relative blood concentration in the biological tissue from an image from an RGB camera is considered. In the future, this method can be used in minimally invasive surgery to provide surgeons with quantitative information about the state of biological tissues, and also form the basis of an objective method for determining tissue types and their borders during the operation.

Key words: RGB image, relative blood concentration, the propagation of optical radiation modeling

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ТОНУСА МИКРОСОСУДОВ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Глазкова П.А.[1], Рогаткин Д.А.[1], Глазков А.А.[1], Шехян Г.Г.[1], Куликов Д.А.[1], Козлова К.А.[1,2], М.Б. Макматов-Рысь[1], Терпигорев С.А.[1]

[1]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

[2]МГУ имени М. В. Ломоносова

119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, Российская Федерация

e-mail: polinikul@mail.ru

Принято считать, что один из основных механизмов повышения артериального давления заключается в росте тонуса сосудов, в том числе сосудов системы микроциркуляции. Исследование кожной перфузии крови методом лазерной допплеровской флоуметрии позволяет косвенно оценить тонус сосудов системы микроциркуляции кожи. В работу было включено 62 пациента с артериальной гипертонией и 43 нормотензивных добровольца. Было показано, что в группе пациентов с артериальной гипертонией перфузия крови в коже значимо выше, чем у добровольцев без артериальной гипертонии. Повышение перфузии почти у половины пациентов с артериальной гипертонией может быть обусловлено сниженным тонусом сосудов и являться компенсаторной реакцией организма в ответ на повышение давления.

Ключевые слова: метод лазерной допплеровской флоуметрии, микроциркуляция, артериальная гипертензия

Рост общего периферического сопротивления (ОПСС) принято считать одним из ведущих патогенетических механизмов формирования артериальной гипертонии (АГ) [1]. Известно, что основной вклад в ОПСС вносит повышение тонуса сосудов малого диаметра (мелкие артерии и артериолы), в том числе сосудов системы микроциркуляции (МЦК) [2]. Сегодня нет способов прямого измерения тонуса сосудов, однако косвенно оценить тонус возможно при помощи метода лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), позволяющего оценить изменение потока крови в единицу времени в анализируемом участке (перфузию крови). Следовательно, этот параметр должен быть обратно пропорционален тонусу сосудов [3].

В исследование было включено 105 человек — 43 пациента с АГ (23 мужчины и 20 женщин, медиана возраста 62 [57; 71] года); 62 нормотензивных добровольца (16 мужчин и 46 женщин, возраст 28 [24; 37] лет). Всем обследуемым в течение 2 минут проводили измерении перфузии кожи предплечья методом ЛДФ на приборе ЛАКК-02 (ООО «НПП «Лазма», Россия, длина волны 810 нм). Перфузию измеряли в перфузионных единицах (ПЕ), параметр «базовая перфузия» расчитывали как средний показатель перфузии.

Было показано, что у пациентов с АГ медиана базовой перфузии значимо выше, чем у нормотензивных добровольцев — 4,88 [2,87;8,98] и 3,41 [2,47; 4,99] ПЕ, соответственно (p=0,013). Если принять межкартильный диапазон базовой перфузии в группе нормотензивных лиц (2,47 — 4,99 ПЕ) за условную «норму» перфузии, то в группе пациентов с АГ лишь у 14% наблюдалась сниженная базовая перфузия, у 39,5% этот параметр соответствовал «норме» (рис. 1). А почти у половины перфузия была повышена, что может быть обусловлено сниженным тонусом сосудов в исследуемой области. На полученные результаты могли оказать влияние возрастные особенности — пациенты с АГ были значимо старше, чем нормотензивные добровольцы (p<0,01), а также получаемая лекарственная терапия. Большинство пациентов с АГ получали гипотензивную терапию и были компенсированы по АД, тем не менее давление в группе пациентов с АГ было значимо выше, чем давление в контрольной группе (медиана систолического АД 130 [125; 143] мм рт. ст. vs. 110 [102; 120] мм рт. ст., p <0,01).

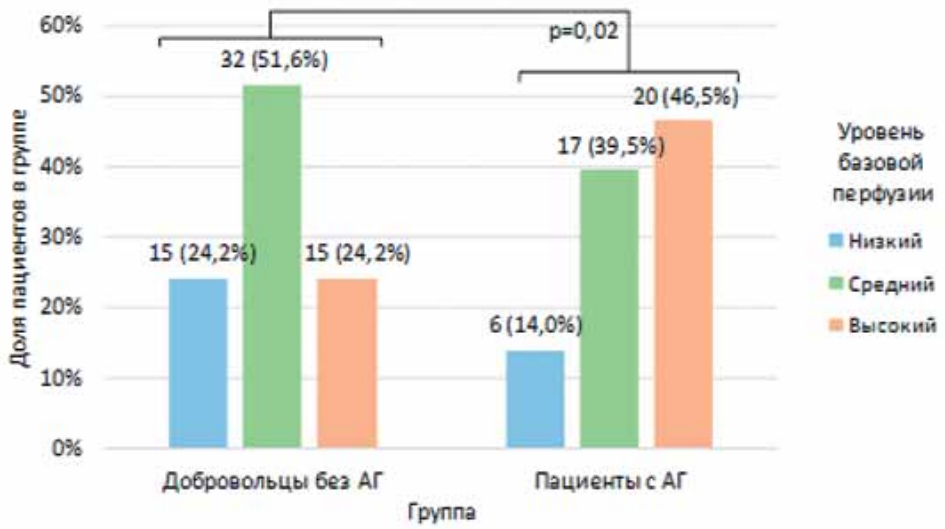


Рис. 1. Распределение обследуемых из двух групп по уровню базовой перфузии.

Полученные данные демонстрируют, что классические представления о повышении тонуса сосудов у пациентов с АГ могут быть справедливы не для всех людей с АГ. Для более глубокого понимания патогенеза АГ необходимо дальнейшее изучение системы МЦК и разработка новых подходов к оценке сосудистого тонуса.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации «Реактивность кожной микроциркуляции крови у пациентов с заболеваниями, повышающими риск сердечно-сосудистых событий».

Литература

1. Coffman T.M. // Nat Med. 2011. V.17. №11. P.1402-9.
2. Touyz R., Alves-Lopes R., Rios F.J. et al. // Cardiovasc. Res. 2018. V.114. P.526-539.
3. Sondermeijer B., Kompa A., Komesaroff P., et al. // Am J Hypertens. 2005. V.18. №9. P. 1195-99

LASER DOPPLER FLOWMETRY IN ESTIMATING TONE OF SKIN MICRO-VESSELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Glazkova P.A.[1], Rogatkin D.A.[1], Glazkov A.A.[1], Shekhyan G.G.[1], Kulikov D.A.[1], Kozlova K.A.[1,2], Makmatov-Rys M.B. [1], Terpigorev S.A.[1]

[1]Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

[2]Lomonosov Moscow State University 1 Leninskiye Gory, Moscow,119991, Russian Federation

e-mail: polinikul@mail.ru

It is believed that one of the main mechanisms for increasing blood pressure is an increase in vascular tone, including vessels of the microcirculation system. Study of skin perfusion by laser doppler flowmetry method allows to indirectly assess the tone of blood vessels of the skin microcirculation system. 62 patients with arterial hypertension and 43 normotensive volunteers were included in the research. It has been shown that in patients with arterial hypertension, blood perfusion on the skin is higher than in volunteers without arterial hypertension. Increased perfusion in some patients with arterial hypertension may be due to decreased vascular tone and be a compensatory reaction in response to high pressure.

Keywords: Laser-Doppler Flowmetry, Microcirculation, Hypertension

ОПЫТ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАН С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ, КОМПЛЕКСИРОВАННЫМ С АМФИФИЛЬНЫМИ ПОЛИМЕРАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Дуванский В.А. [1,2], Шин Е.Ф. [1], Елисеенко В.И. [1]

[1] ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», 121165, Москва, ул. Студенческая 40

[2]РУДН, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

e-mail: rudnendo@mail.ru

ФДТ отличается от традиционных методов лечения гнойных ран избирательностью действия, антибактериальной активностью, возможностью повторения процедуры.

Цель исследования: оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с комплексом микрокапсулированный фотодитазин — амфифильный полимер в лечении экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей. **Материалы и методы:** проведен анализ результатов обследования и 70 нелинейных крыс. Для ФДТ с ФС применяли аппарат «АКТУС-2». Плотность мощности — 1 Вт/см². Плотность энергии — 50 Дж/см². Длина волны — 661±0,03 нм. **Результаты:** Через десять суток после ФДТ в третьей опытной группе в мазках отпечатках определяли картину активной пролиферации, по сравнению с контрольной группой.

Выводы: ФДТ ран комплексом микрокапсулированный фотодитазин — амфифильный полимер приводит к ускорению рубцевания и эпителизации раневого дефекта.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, огнестрельная раны, фотосенсибилизатор.

Фотодинамической терапии имеет ряд преимуществ перед традиционной антибактериальной терапией. Эффективность фотодинамической терапии не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам, была выявлена ее эффективность в отношении антибиотико — резистентных штаммов золотистого стафилококка, кишечной палочки и целого ряда других микроорганизмов [1]. У патогенных микроорганизмов, в отличие от воздействия на них антибиотиков, не развивается резистентность к фотодинамической терапии. Фотодинамическое повреждение носит локальный характер, а бактерицидный эффект лимитируется зоной лазерного облучения фотосенсибилизированной ткани [2, 3].

Цель исследования: оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с комплексом микрокапсулированный фотодитазин — амфифильный полимер в лечении экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей.

Материалы и методы исследования.

Для исследований нами были использованы 70 нелинейных крыс. Этапы эксперимента: наносили огнестрельную рану, проводили первичную хирургическую обработку. Следующим этапом тампонировали рану марлевой салфеткой, смоченной раствором фотосенсибилизатора (ФС) 0,5% в растворе димексида 25%. В других опытных группах ФС был в форме геля. Экспозиция ФС 2 часа. Для ФДТ применяли аппарат «АКТУС-2». Плотность мощности — 1 Вт/см². Плотность энергии — 50 Дж/см². Длина волны — 661±0,03 нм.

Результаты исследований.

В контрольной группе на десятые сутки выявлено вялое очищение ран от микрофлоры. В мазках-отпечатках определяли значительное количество свободно лежащих микроорганизмов, нитей фибрина и дегенеративно измененных нейтрофилов (19,8±0,3%), увеличивалось количество нейтрофилов в стадии активного фагоцитоза (69,9±0,7%) по сравнению с предыдущим сроком исследования. Число мононуклеарных элементов (2,4±0,7%) и макрофагов (2,5±0,8%) увеличилось незначительно. Через десять суток после ФДТ с комплексом микрокапсулированный фотодитазин — амфифильный полимер в третьей опытной группе в мазках отпечатках определяли картину активной пролиферации, а также дифференцирование элементов репарации. Отмечали увеличение числа мононуклеарных элементов до 9,4±0,8%, а также общего количества юных и зрелых фибробластов. По сравнению с контрольной группой в раневом экссудате насчитывалось в два раза больше клеточных элементов репарации.

Заключение.

Цитологические исследования показали, что ФДТ с комплексом микрокапсулированный фотодитазин — амфифильный полимер экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей приводит к быстрому купированию острых воспалительных явлений и расстройств системы микроциркуляции, ограничению развития вторичных некрозов, восстановлению жизнеспособности поврежденных тканей в зоне сотрясения, раннему развитию процессов репарации, выраженной активации макрофагов, стимуляции ангио- и коллагеногенеза, ускорению рубцевания и эпителизации раневого дефекта.

Литература

1. Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия и NO-терапия в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза // Лазерная медицина. — 2004. — Т. 8. — № 1-2. — С. 3-4.
2. Дуванский В.А., Азизов Г.А. Особенности регионарной микроциркуляции у больных хронической венозной недостаточностью стадии С6 // Лазерная медицина. 2011. Т. 15. № 1. С. 12-15.
3. Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A., Duvansky V.A., Aubekirova M.A., Sadullaeva E.T. Photodynamic therapy of background and precancerous diseases of uterine cervix with photosensitisers of chlorine raw // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2008. Т. 5. № S1. С. 45.

EXPERIENCE IN PHOTODYNAMIC THERAPY OF WOUNDS WITH PHOTOSENSITIZER COMPLEXED WITH AMPHIPHILIC POLYMERS IN EXPERIMENT

Duvansky V.A. [1,2*], Shin E.F. [1], Eliseenko V.I. [1]
[1] Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, Moscow, Russia, 121165, Studencheskaya st., 40
[2]RUDN University, Moscow, Russia, 117198, Miklouho-Maclaya st., 6
e-mail: rudnendo@mail.ru

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) differs from traditional treatment techniques for purulent wounds in selectivity of action, antibacterial activity, possibility of repeated treatment sessions.

Aim: estimation of efficacy of PDT with the complex microcapsulated photodithazin — amphiphilic polymer in the treatment of experimental gunshot wounds of soft tissues.

Materials and methods: analysis of treatment results of 70 non-linear rats has been performed. For PDT with complex photosensitizer laser “Atkus-2” was used. Power density was 1 W/cm², energy density — 50 J/cm². Wavelength — 661±0,03 nm.

Results: In ten days after PDT in the third research group active proliferation was observed in wound smears in comparison to control group.

Conclusion: PDT with the complex microcapsulated photodithazin — amphiphilic polymer leads to acceleration of scarring and epithelization od wound defect.

Key words: photodynamic therapy, gunshot wound, photosensitizer.

АНАЛИЗ ОПТИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КОЛЛАГЕНА МЕТОДОМ ГВГ МИКРОСКОПИИ В 3D ОПУХОЛЕВЫХ МОДЕЛЯХ *IN VITRO* И ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ *IN VIVO*

Дуденкова В.В. [1,*], Лукина М.М. [1], Дружкова И.Н. [1], Игнатова Н.И. [1], Ширманова М.В. [1], Загайнова Е.В. [1,2]
[1] *ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород*
[2] *ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 603950, Нижний Новгород*
e-mail: orannge@mail.ru

Коллагеновые волокна стромы является важнейшим показателем состояния тканей опухоли. В данной работе при помощи комплексного количественного анализа структуры и состояния коллагена по сигналу генерации второй гармоники (ГВГ) мы оценивали опухолевую инвазию *in vitro* в 3D моделях ко-культур опухолевых клеток с нормальными фибробластами (huFb), а также монокультур тех же клеточных линий в динамике. Разработанный подход был применен к идентификации раннего ответа на лечение химиопрепаратами в мышиных опухолевых моделях *in vivo*.

Ключевые слова: генерация второй гармоники, ГВГ, коллаген, опухоль, химиотерапия

Учитывая существенную роль опухолевой стромы в канцерогенезе и при ответе опухоли на лечение, целью нашей работы было исследование функциональных характеристик опухоль-ассоциированных фибробластов для установления их роли в опухолевой инвазии, а также разработка подхода к идентификации ответа опухолей на химиотерапию с помощью методов мультифотонной ГВГ микроскопии. Актуальность проблемы обусловлена тем, что устойчивость опухолевых клеток к разным классам химиопрепаратов является серьезной клинической проблемой. Ведется активный поиск критериев, позволяющих отличить химиорезистентные клетки опухоли от химиочувствительных с целью прогноза заболевания, подбора адекватной схемы лечения и своевременной коррекции терапии. А опухоль-ассоциированные фибробласты и их взаимодействие с опухолевыми клетками рассматривается как потенциальная мишень для новых методов противоопухолевой терапии.

В *in vitro* эксперименте исследовались ко-культуры опухолевых клеток с разной инвазивной способностью (HT29, HCT116, SW480) с нормальными фибробластами (huFb) в 3D модели, а также монокультур тех же клеточных линий в динамике на 1, 2, 5, 7 дни культивирования. В *in vivo* эксперименте для формирования опухолей мышам подкожно вводили 500 тыс. опухолевых клеток CT26 суспендированных в 100 мкл фосфатно-солевого буфера (PBS), вводили подкожно на левое бедро мышей линии Balb/C. Лечение проводили препаратами паклитаксел, цисплатин и иринотекан согласно протоколу. Непосредственно перед экспериментом животные наркотизировались и над опухолью в стерильных условиях проводили препарирование кожного лоскута.

Визуализация коллагена проводилась методом ГВГ микроскопии с помощью мультифотонного томографа MPTflex (JenLab, Германия), оснащенного фемтосекундным лазером MaiTai (Spectra-Physics, США) при возбуждении на длине волны 750нм и детекции в диапазоне 373-387нм. Изображения строились при помощи маслянно-иммерсионного объектива 40x/1.3. Расчет проводился в программе ImageJ (National Institutes of Health, США) в стандартном режиме оценки монохромных изображений, а также с плагином OrientationJ. На исходных изображениях были выбраны оптимальные размеры области интереса (ROI) на основании среднего размера волокон структурированного коллагена. Выбирались участки, содержащие коллагеновые волокна, без клеток, для устранения возможности искусственного снижения сигнала. Полученные параметры состояния коллагена были сопоставлены с результатами патоморфологического описания. Для выбора эффективного опто-физического критерия состояния коллагена применялись статистические методы первого порядка такие как, средний сигнал, стандартное отклонение, медиана, плотность сигнала, куртозис и асимметрию (skew) гистограммы распределения сигнала, а также параметр неоднородности, вычисляемый как отношение стандартного отклонения сигнала к среднему значению. Так же были рассчитаны статистические параметры второго порядка: энергия, когерентность, ориентация.

Анализ динамики структурирования коллагена в ко-культурах нормальных фибробластов и опухолевых клеток разной степени инвазивности показал, что во всех ко-культурах содержалось большее количество коллагена по сравнению с монокультурами соответствующих опухолевых клеток. В ко-культурах фибробластов с более инвазивными опухолевыми клетками (HuFb+HCT116 и HuFb+SW480) было более выражено нарастание десмопластических процессов вплоть до 5 дня наблюдения с образованием большего количества коллагена и формированием большого числа волокон разного размера, линейно упорядоченных и направленных преимущественно перпендикулярно комплексам опухолевых клеток. В то время как в ко-культуре фибробластов с менее инвазивными опухолевыми клетками HuFb+HT29 увеличение количества коллагена наблюдалось только к 7-му дню культивирования, при этом общее число волокон было ниже, однако сами волокна были крупнее и располагались преимущественно вдоль комплексов опухолевых клеток, формируя капсулу.

Мониторинг динамики состояния коллагена при химиотерапии мышиных опухолей показал на 7 день терапии в группах мышей с лечением цисплатином и паклитакселом более высокое количество коллагена по сравнению с контролем, в то время как в опухолях, пролеченных иринотеканом, оно снизилось. На 14-й день увеличение сигнала коллагена наблюдалось во всех леченых группах. На 21 день интенсивность ГВГ была значительно ниже при лечении иринотеканом. В случае цисплатина и паклитаксела, увеличение коллагена, вероятно, связано с заменой опухолевых клеток коллагеновыми волокнами после лечения. Снижение сигнала в ответ на лечение иринотеканом можно объяснить снижением содержания фибриллярного коллагена.

Таким образом, применяя количественные параметры оценки состояния коллагена к реальным данным, нам удалось сформулировать эффективный опто-физический критерий состояния коллагена для оценки опухолевой инвазии *in vitro*, а также для оценки раннего ответа опухолей на химиотерапию. Полученные данные представляют ценность для разработки новых подходов к противоопухолевой терапии.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№17-00-00193) по направлению опухолевой инвазии и (№18-29-09054) касательно опухолевой химиотерапии.

ANALYSIS OF COLLAGEN OPTICAL AND STRUCTURAL CHARACTERISTICS BY SHG MICROSCOPY IN 3D TUMOR MODELS *IN VITRO* AND DURING CHEMOTHERAPY OF TUMORS *IN VIVO*

Dudenkova V.V. [1,*], Lukina M.M. [1], Druzkhova I.N. [1], Ignatova N.I. [1], Shirmanova M.V. [1], Zagainova E.V. [1,2]
[1] Privolzhskiy research medical university, Nizhny Novgorod, Russia,
[2]Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia
*e-mail: orannge@mail.ru

Abstract. Collagen stromal fibers are an important indicator of the state of tumor tissue. In this work, using a comprehensive quantitative analysis of the structure and state of collagen using the second harmonic generation signal (SHG), we evaluated tumor invasion in 3D models *in vitro* of co-cultures of tumor cells with normal fibroblasts (huFb), as well as monocultures of the same cell lines in dynamics. The developed approach was applied to the identification of an early response to chemotherapy treatment in mouse tumor models *in vivo*.

Key words: Second harmonic generation, SHG microscopy, collagen, tumor, chemotherapy

ДЕЙСТВИЕ ГИПЕРНИЗКИХ ДОЗ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 525 НМ НА ТКАНИ МЫШЕЙ *IN VIVO*

Дюкина А.Р. [1*], Заичкина С.И. [1], Юсупов В.И. [2], Минаев Н.В. [2], Розанова О.М. [1], Сорокина С.С. [1], Смирнова Е.Н. [1], Ларюшкин Д.П. [1], Шемяков А.Е. [1]
[1]142290 г. Пущино Московской области, ул. Институтская, 3, Россия,
Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
[2]108840 г. Москва, г. Троицк, ул. Пионерская, 2, Россия,
Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
e-mail: dyukina@rambler.ru

Цель работы — выявление клеточных реакций в различных тканях мышей при облучении гипернизкими дозами фемтосекундного лазера (525 нм): по анализу клеточного состава и уровню продукции активных форм кислорода в цельной крови, клеточности тимуса и селезенки и количеству цитогенетических повреждений в костном мозге. Обнаружено, что защитный эффект наблюдается в зависимости от ткани в том же диапазоне доз, как и в случае облучения мышей ионизирующим рентгеновским излучением или неионизирующим непрерывным He-Ne лазером.

Ключевые слова: фемтосекундное лазерное и рентгеновское излучения, микроядерный тест, адаптивный ответ, активные формы кислорода, костный мозг, мыши.

Созданные в середине восьмидесятых годов фемтосекундные (ФС) лазеры, обладающие уникальными свойствами (ультракороткий импульс 10^{-15} и высокая пиковая мощность — ТВт), совершили революцию не только в лазерной физике, но и в физике в целом. В настоящее время лазерные медицинские технологии широко используются в экспериментальной и клинической медицине, при этом в зависимости от конечной цели применяют лазерное излучение различной интенсивности. Положительные терапевтические эффекты в основном наблюдаются при больших и средних мощностях низкоинтенсивных лазерных излучений. Что касается биологических эффектов гипернизких доз лазерного излучения на организм млекопитающих *in vivo*, то в настоящий момент они недостаточно изучены. При изучении генотоксических эффектов на мышах, предоблученных малыми дозами ионизирующего излучения (гамма и рентген) и затем дополнительно облученных большой дозой, был обнаружен защитный эффект, так называемый феномен адаптивного ответа (АО), что позволило предположить о возможной связи индукции этого феномена с активацией естественной защиты организма. Нами было проведено большое комплексное исследование действия непрерывного низкоинтенсивного He-Ne лазерного (632.8 нм) и светодиодного инфракрасного (850 нм) излучений на клеточные реакции при облучении мышей нетерапевтическими гипернизкими дозами, соответствующими энергиям адаптирующих доз ионизирующего излучения [1, 2]. Анализ результатов показал, что эти излучения не повышали уровня спонтанных цитогенетических повреждений, но при последующем облучении животных рентгеном в дозе 1.5 Гр были получены значимые защитные эффекты. В связи с вышеизложенной целью работы являлось выявление действия гипернизких доз низкоинтенсивного ФС лазерного излучения на клеточные реакции в различных тканях мышей.

Эксперименты проводили на двухмесячных самцах мышей линии SHK. Животных облучали в область носа ФС лазером (АВЕСТА, РФ) (525 нм, 200 фс, 70 МГц) при мощностях 0.05 и 5 мВт, и экспозиции от 1 до 50 с, что соответствует дозам излучения 0.1 — 52 мДж/см^2. В качестве положительных контролей животные были облучены непрерывным He-Ne лазером (632.8 нм, 0.7 мВт, 0.16 мВт/см^2) в течение 5 и 100 с (2 и 40 мДж/см^2) и рентгеновским излучением (РИ) в дозе 0.1 Гр (4 мДж/см^2) на установке РУТ (200 кВ, 8 мА, г. Пущино). Через сутки все группы животных дополнительно облучали рентгеновским излучением (РИ) в дозе 1.5 Гр (60 мДж/см^2). На каждую экспериментальную точку использовали не менее 5 мышей. С помощью стандартных методик был определен уровень продукции активных форм кислорода (АФК) в цельной крови методом люминол-зависимой хемилюминесценции (Chemilum-12, Россия) [1, 3], клеточность тимуса и селезенки, и уровень цитогенетических повреждений в костном мозге с помощью микроядерного теста.

Обнаружено, что при всех исследованных дозах ФС лазера клеточный состав крови, уровни цитогенетических повреждений в кроветворных органах и продукции АФК в цельной крови не отличались от спонтанного фона. Предварительная обработка животных ФС лазером только в дозах 3 мДж/см^2 (0.05 мВт) и 10 мДж/см^2 (5 мВт) и последующим воздействием РИ в дозе 1.5 Гр приводила к снижению повреждений в клетках костного мозга по микроядерному тесту и в цельной крови по продукции АФК, как и у положительных контролей, т.е. индуцировался АО. Другие исследованные дозы ФС лазера не индуцировали защиты. Предобработка мышей всеми дозами ФС лазера не защищала тимус и селезёнку от уменьшения клеточности, в отличие от He-Ne лазерного и рентгеновского излучений в дозах 2 и 4 мДж/см^2, соответственно. Таким образом, при воздействии на мышей неионизирующим импульсным ФС лазером (525 нм) в зависимости от мощности, плотности потока энергии и свойств ткани наблюдается защитный эффект по тесту «адаптивный ответ» в том же диапазоне доз, как и в случае предоблучения мышей ионизирующим РИ или неионизирующим непрерывным He-Ne лазером (632.8 нм), т.е. не наблюдается более высокая эффективность действия импульсного лазера по сравнению с непрерывным при гипермалых дозах. Полученные данные позволяют предположить схожий механизм активации защиты организма при действии гипернизких низкоинтенсивных доз как неионизирующего, так и ионизирующего излучений, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Дюкина А.Р., Заичкина С.И., Розанова О.М. // Радиац. биол. Радиоэкология. 2011, Т. 51, № 5. С. 536-541.
2. Дюкина А.Р., Заичкина С.И., Розанова О.М. и др. // Мед. физика. 2014. № 4. Т. 64. С. 37-45.
3. Заичкина С.И., Дюкина А.Р., Розанова О.М. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2016 г., Том 161, № 5 , С. 621-624.

ACTION OF LOW-INTENSITY FEMTOSECOND LASER RADIATION WITH A WAVELENGTH OF 525 NM ON MOUSE TISSUE *IN VIVO*

Dyukina A.R. [1]*, Zaichkina S.I. [1], Yusupov V.I. [2], Minaev N.V. [2], Rozanova O.M. [1], Sorokina S.S. [1], Smirnova E.N. [1], Laryushkin D.P. [1], Shemyakov A.E. [1]

[1]*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia*

[2]*Institute of Phonon Technologies, FSRC "Crystallography and Photonics" of RAS, Troitsk, Moscow, Russia*

e-mail: dyukina@rambler.ru

The aim of the work is to identify cellular reactions in various tissues of mice when irradiated with hyperlow doses of a femtosecond laser (525 nm): by analyzing the cellular composition and level of reactive oxygen species production in whole blood, thymus and spleen cellularity and the number of cytogenetic lesions in the bone marrow. It was found that the protective effect is observed depending on the tissue in the same dose range as in the case of irradiation of mice with ionizing x-ray radiation or a non-ionizing continuous He-Ne laser.

Key words: femtosecond laser and X-ray radiations, micronucleus test, adaptive response, reactive oxygen species, bone marrow, mice.

ОПТОАКУСТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ ЛАЗЕРНОЙ БИОПЕЧАТИ

Жигарьков В.С. *, Минаев Н.В., Юсупов В.И.

Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН

108840, Москва, Троицк, Пионерская, 2

*e-mail: vzhigarkov@gmail.com

Лазерная печать гелевыми микрокаплями, содержащими живые организмы, является перспективным методом для микробиологии, биотехнологии и медицины. Перенос малых объемов геля происходит за счет поглощения короткого лазерного импульса в тонкой металлической пленке донорной подложки. В процессе переноса при лазерной печати возникают скачки давления, также происходит разрушение поглощающей пленки с выбросом металлических наночастиц. Это может приводить к повреждению и гибели биологического материала и снижению эффективности биопечати. Осуществлена оценка негативных факторов при лазерной биопечати с использованием оптоакустических методов.

Ключевые слова: лазерная печать гелевыми микрокаплями, акустический сигнал, оптический сигнал, наночастицы, микроорганизмы.

Технология лазерной биопечати (лазерно-индуцированный прямой перенос — LIFT) имеет самое широкое применение для задач биомедицинского профиля [1]. Одним из успешно развиваемых направлений LIFT является метод лазерной инженерии микробных систем (ЛИМС) [2] для выделения некультивируемых и трудно культивируемых микроорганизмов [3-4].

При осуществлении лазерной печати на донорную пластину (стеклянная пластина с тонким поглощающим металлическим слоем золота, титана, хрома и т.п.) наносится слой гелевого субстрата, содержащий живые клетки и/или микроорганизмы. Воздействие сфокусированным импульсным лазерным излучением приводит к локальному нагреву металлического слоя и возникновению, быстро расширяющегося кавитационного пузыря и формированию струи. [5]. В результате, на приёмные среды переносится малый объем геля, содержащий в себе небольшое число живых клеток или микроорганизмов. Однако возникающие условия являются достаточно жесткими по отношению к живым организмам. В области воздействия возникают ударные волны, а также высокие температуры.

В работе осуществлена оценка скачков давления, возникающих при лазерной биопечати. При проведении лазерной печати воздействие на пленки Ti и Cr осуществлялось лазерными импульсами с длиной волны 1064 нм, энергией 7-120 мкДж, длительностью 4-30 нс при диаметре лазерного пучка 30 мкм. Экспериментальные оценки возникающих скачков выполнялась на основе измерений акустического давления в дальней зоне в диапазоне 1 — 100 МГц с помощью гидрофона на основе кристалла ниобата лития [6]. Установлено, что в рабочем диапазоне лазерных энергий E=15-30 мкДж в слое геля толщиной 200 мкм на донорной подложке возникают скачки давления от 20 бар до 5 кбар при использовании пленки Ti и от 20 бар до 10 кбар — пленки Cr. Большая эффективность оптоакустического преобразования для пленок Cr объясняется лучшей адгезией этого металла к поверхности стекла.

Кроме того, воздействие сфокусированным излучением в результате сильного нагрева приводит к разрушению и испарению металлической плёнки, а также к выбросу образовавшихся металлических частиц вместе с гелевым субстратом [5, 6], что также может негативно влиять на переносимые живые системы. Требуется подобрать оптимальные режимы лазерного воздействия. Для этого следует рассмотреть процессы, происходящие из-за поглощения лазерного импульса наносекундной длительности, с таким же временным разрешением. Особое внимание при этом следует уделить динамике изменения морфологии, плавления и разрушения поглощающей плёнки при лазерных флюенсах как выше, так и ниже порога абляции. Эта задача может быть эффективно решена путем изучения динамики отражательной способности тонкого поглощающего металлического слоя с помощью зондирующего лазерного излучения [7] и сопоставления полученных результатов с оптическими и электронными микроснимками разрушенных и модифицированных областей. Таким образом изучена динамика изменения морфологии и разрушения поглощающих плёнок Au и Ti донорной подложки при лазерной наносекундном воздействии, в условиях переноса гелевых микрокапель в диапазоне лазерных флюенсов как выше, так и ниже порога абляции.

Проведенные исследования имеют важное значение для совершенствования технологии лазерной печати биологическими материалами.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках исполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН в части лазерных воздействий, гранта РФФИ 18-29-06056 в части исследования критических параметров при лазерном импульсном воздействии и стипендии Президента РФ № СП-2728.2019.4 в части фокусировки оптической системы.

Литература

1. Arnold C. B., Serra P., Piqué A. // Mrs Bull. 2007. V. 32. №. 1. P. 23-31.
2. Yusupov V. I. et al. // Laser Physics Letters. 2018. V. 15. №. 6. P. 065604.
3. Kochetkova T. V. et al. // IJSEM. 2020. V. 70. №. 2. P. 1192-1202.
4. Gorlenko M. V. et al. // Journal of Biological Engineering. 2018. V. 12. №. 1. P. 27.
5. Yusupov V. I. et al. // Quantum Electronics. 2017. V. 47. №. 12. P. 1158.
6. Zarubin V. P. et al. // Quantum Electronics. 2019. V. 49. №. 11. P. 1068.
7. Boneberg J., Bischof J., Leiderer P. // Optics communications. 2000. V. 174. №. 1-4. P. 145-149.

OPTOACOUSTIC CONTROL OF LASER BIOPRINTING PROCESSES

Zhigarkov V.S. *, Minaev N. V., Yusupov V.I.
IPT RAS, FSRC «Crystallography and Photonics» RAS, 108840, Moscow, Troitsk, Pionerskaya 2
*e-mail: vzhigarkov@gmail.com

Laser printing with gel microdroplets containing living organisms is a promising method for microbiology, biotechnology, and medicine. The transfer of small volumes of the gel occurs due to the absorption of a short laser pulse within a thin metal film of the donor plate. During the transfer process, laser printing generates pressure jumps. The destruction of the absorbing film also occurs with the release of metal nanoparticles. This can cause damage to the biological material. The assessment of negative factors in laser bioprinting using optoacoustic methods has been carried out.

Key words: laser printing with gel microdroplets, acoustic signal, optical signal, nanoparticles, microorganisms.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРОИНДУЦИРОВАННОЙ МОДИФИКАЦИИ ХРЯЩА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДВУХСЛОЙНОЙ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ

Захаркина О.Л. [1*], Сережникова Н.Б. [2], Шехтер А.Б. [2], Игнатьева Н.Ю. [3]
[1]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, г. Москва, Троицк, ул. Пионерская, 2
[2]Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
[3]МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет
119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
e-mail: olzakharkina@gmail.com

Предложен способ многостадийной обработки хрящевой пластины носовой перегородки, включающей гиалиновый хрящ, переходную зону и надхрящницу. Обработка включает стадии: 1) заморозки-разморозки и выдерживания в растворе солей пластины и ее последующего объемного нагрева лазерным излучением с длиной волны 1,68 мкм; 2) трипсинизации материала и последующего контактного воздействия излучением волоконного лазера с длиной волны 1,56 мкм; 3) повторной трипсинизацией и выдерживания в растворе рибозы. Гистологический и термический анализы показали, что конечный материал является децеллюляризированным, с сохранившимся, хотя и разволокненным двухслойным каркасом, состоящим из коллагенов типа I и II соответственно. Такая заготовка может являться основой для биоинженерной конструкции, замещающей глубокий остеохондральный дефект.

Ключевые слова: ИК-лазерное воздействие, хрящевая ткань, химическая модификация, децеллюляризация.

Цель работы — разработка методики ИК лазерного воздействия умеренной интенсивности в сочетании с химическими обработками для модификации коллагенового каркаса хряща носовой перегородки и создания полноценной матрицы (скаффолда), замещающей глубокий остеохондральный дефект в суставе. В работе представлены результаты первого этапа целенаправленных изменений в ткани, сводящиеся к децеллюляризации и уменьшению плотности коллагенового каркаса хряща. Такие изменения обеспечивают увеличение биосовместимости с сохранением потенциала к дифференцировке хондроцитов в гиалиновой части и остеоцитов в части надхрящницы и переходной зоны.

Для ИК воздействия на первой стадии работы использовали рамановский волоконный лазер с длиной волны 1,68 мкм. С помощью ИК термографии был определен оптимальный режим объемного нагрева гиалиновой части (максимальная температура 65°C) и надхрящницы (максимальная температура 55°C). В результате этого происходила деградация подавляющего большинства клеток во всем объеме облученной пластины (по данным гистологических исследований) и некоторое разрушение протеогликановой подсистемы (по данным устойчивости к действию специфических ферментов) при сохранении фибриллярной структуры коллагенового каркаса (по данным дифференциальной сканирующей калориметрии). Предварительные стадии заморозки-разморозки и выдерживания в растворе солей увеличивали эффект лазерного воздействия. Трипсинизация обработанных образцов с последующим отмыванием клеточных материалов и остатков протеогликановых агрегатов приводила к образованию пустых клеточных лакун и разволокнению коллагенового каркаса.

На второй стадии работы для перфорации образца использовали лазер на кварцевом волокне, активированном эрбием, с длиной волны 1.56 мкм. Воздействие на ткань осуществляли контактно оптическим волокном с диаметром 400 мкм с каждой стороны пластины до температуры, превышающей температуру денатурации коллагена. После повторной трипсинизации образца сквозной перфорации хрящевой пластины не регистрировали, однако наблюдали образование двусторонних узких полостей. Эти полости обеспечивают возможность объемного заселения модифицированного материала хряща клетками. В результате этого модуль Юнга материала уменьшался более чем в два раза.

Третья стадия обработки заключалась в выдерживании образцов ткани в растворах рибозы, что приводило к увеличению модуля Юнга на 30% по сравнению с трипсинизированными образцами. Таким образом, многостадийные ИК лазерные и химические обработки позволяют создать заготовку тканеинженерной конструкции для замещения глубокого остеохондрального дефекта.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 19-02-00135-а).

LASER-INDUCED MODIFICATION OF CARTILAGE TO PREPARE A DOUBLE-LAYERED SCAFFOLD

Zakharkina O.L. [1,*], Serezhnikova N.B. [2], Shekhter A.B. [2], Ignatieva N.Yu. [3]
[1] Institute of Photon Technologies of FSRC «Crystallography and Photonics» RAS, 108840 Moscow, Troitsk, Pionerskaya 2
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991 Moscow, Trubetskaya str., 8-2
[3]Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry
119991 Moscow, GSP-1, 1-3 Leninskiye Gory
e-mail: olzakharkina@gmail.com

Multistage treatment of the nasal septum cartilage, including hyaline cartilage, transition zone and perichondrium, is proposed.The processing includes the steps of 1) freezing-defrosting and the salt solution of the plate, subsequent bulk heating by exposure to laser radiation with a wavelength of 1.68 μm; 2) trypsinization of the material and subsequent contact exposure by radiation of a fiber laser with a wavelength of 1.56 μm; 3) repeated trypsinization and treatment by ribose solution. Histological and thermal analyzes showed that the material is decellularized, with a preserved, albeit loose double-layered network, consisting of type I and II collagen, respectively. Received material may be the basis for a bioengineered design that replaces a deep osteochondral defect.

Key words: IR laser treatment, cartilage, chemical modification, decellularization.

ИТТЕРБИЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОРФИРИНОВ В ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАНОСТИКЕ РАКА

Иванов А.В. [3,4]*, Шилов И.П. [1], Румянцева В.Д. [1,2], Алексеев Ю.В. [3]

[1] ФГБУН Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Фрязинский филиал, 141190 Фрязино Московской области, пл. акад. Введенского, 1

[2] ФГБОУ ВО МИРЭА — Российский технологический университет, 119454 Москва, пр. Вернадского, 86.

[3] ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», 121165 Москва, Студенческая ул., 40

[4] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское ш., 24

e-mail: ivavi@yandex.ru

Представлены основы новых методов люминесцентной диагностики и тераностики рака на базе наноразмерных иттербиевых комплексов порфиринов: а) люминесцентная диагностика опухолей в ближнем инфракрасном диапазоне в сочетании с плазмонно-резонансной фототермотерапией; б) люминесцентная диагностика опухолей в ближнем инфракрасном диапазоне в сочетании с локальной ферромагнитной гипертермией; в) люминесцентная диагностика опухолей в ближнем инфракрасном диапазоне в сочетании с фотодинамической терапией в полосе поглощения порфирина.

Ключевые слова: иттербиевые комплексы порфиринов, люминесценция в ближнем инфракрасном диапазоне, опухоли, диагностика, тераностика, фототермотерапия, гипертермия, фотодинамическая терапия.

Для различных биомедицинских применений, включая фотодиагностику (ФД) новообразований, предлагаются малотоксичные фотосенсибилизаторы (ФС) на основе иттербиевых комплексов порфиринов (ИКП). Введение иона иттербия в центр порфириновой матрицы приводит к резкому снижению фотохимической активности, сохраняя при этом свойственную большинству порфиринов тропность к злокачественным опухолям. Ионы иттербия, введенные в соответствующие производные порфирина, в значительной степени снижают квантовый выход генерации синглетного кислорода, а при возбуждении π-электронной системы органической части молекулы у Yb-комплексов порфирина наблюдается люминесценция, обусловленная переходами 4f электронов иона Yb^{3+}: $^2F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$. Эти соединения характеризуются люминесцентным сигналом повышенной интенсивности в спектральном диапазоне 900–1100 нм, в так называемом «окне прозрачности биотканей». Они обладают высоким коэффициентом экстинкции ~10^5 M^{-1} $см^{-1}$ и временем жизни люминесценции до 20 мкс. Кроме того, некоторые из них относятся к природным порфиринам и, следовательно, малотоксичны. Результаты по исследованию биораспределения, селективности накопления и токсичности, полученные в экспериментах на животных, и изучению спектрально-кинетических свойств ИКП подтвердили их перспективность для ФД оптически доступных новообразований. На основе ИКП разработана фармакологическая композиция «Флюороскан» для БИК-люминесцентной диагностики заболеваний кожи и слизистых оболочек.

Обьединение диагностических и терапевтических функций в одной наноструктуре является базовым принципом нового направления биомедицинской фотоники — тераностики. Нанокомпозиты для диагностики и терапии рака, которые состоят из наноносителей и инкапсулированных в них наночастиц для лечения опухолей, а также наночастиц для диагностики имеют очень большие перспективы в онкологии. Разработанные ИКП могут быть использованы в качестве одного из основных компонентов создаваемых нанокомпозитов для тераностики рака. Так, дикалиевая соль 2,4-диметоксигематопорфирина IX впервые была использована для функционализации композитных наночастиц, состоящих из золото-серебряных наноклеток, покрытых мезопористой оболочкой из двуокиси кремния. Такие наноструктуры обладают рядом важных свойств, включая легко настраиваемый плазмонный резонанс наноклеток (650-950 нм) и удобство функционализации пористой оболочки двуокиси кремния. Размерность нанокомпозитов играет ключевую роль в их доставке и проникновении в опухоль. Размер данного нанокомпозита составил в среднем 100-150 нм, что близко к дефектам эндотелиального слоя новообразованных сосудов опухоли 100-200 нм. Вследствие этого разработанные нанокомпозиты обладают повышенной селективностью накопления в опухоли. Данный метод тераностики может быть представлен как БИК-люминесцентная диагностика в сочетании с плазмонно-резонансной фототермотерапией.

Для целей тераностики проведен синтез наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и полимерную оболочку типа Лексан, включающую ИКП. При этом предполагалось, что наночастицы оксидов железа в накопившей их опухолевой ткани будут ответственны за проведение процедуры локальной ферромагнитной гипертермии. Получены данные, свидетельствующие о перспективности применения синтезированных наночастиц со структурой лексан-по-

лимерная матрица (ЛПМ)+ИКП+FeOx для разработки методов тераностики опухолей. Разрабатываемый метод тераностики позиционирован нами как БИК-люминесцентная диагностика в сочетании с локальной ферромагнитной гипертермией/термотерапией.

Предложен способ тераностики злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек на основе фармацевтической композиции (ФК) «Флюроскан», состоящей из иттербиевого комплекса ДМГП, люминесцирующего в БИК-области спектра (900-1100 нм) и различных гелей, обеспечивающих хорошую проницаемость в кожу и слизистые оболочки. При аппликационном введении ФК проводится фотодиагностика с выявлением области патологии, после чего область обрабатывается раствором аскорбиновой кислоты. При этом наблюдается интенсивный исход иона иттербия из порфиринового макроцикла и в ткани остается только безметальная форма порфиринового комплекса, после чего возможно проведение процедуры ФДТ выявленных участков патологии в полосе поглощения ФС.

ITTERBIUM PORPHYRIN COMPLEXES IN LUMINESCENT DIAGNOSTICS AND CANCER TERANOSTICS

Ivanov A.V. [3,4] *, Shilov I.P. [1], Rumyantseva V.D. [1,2], Alekseev Yu.V. [3]
[1] Kotelnokov Institute of Radio Engineering and Electronics,
141120 Fryazino, Moscow region, pl. Vvedenskogo 1;
[2] MIREA — Russian Technological University, 119454 Moscow, Vernadsky Prospekt 78;
[3] Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine,
121165 Moscow, Studencheskaya str.40;
[4]Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478 Moscow, Kashirskoje shosse 24
e-mail: ivavi@yandex.ru

Fundamentals of new methods for the luminescent diagnostics and theranostics of cancer based on nanoscale ytterbium complexes of porphyrins are presented: a) luminescent tumor diagnostics in the near infrared range in combination with plasmon resonance photothermotherapy; b) luminescent tumor diagnostics in the near infrared range in combination with local ferromagnetic hyperthermia; c) luminescent tumor diagnostics in the near infrared range in combination with photodynamic therapy in the porphyrin absorptionband.

Key words: ytterbium complexes of porphyrins, near-infrared luminescence, tumors, diagnostics, theranostics, photothermotherapy, hyperthermia, photodynamic therapy.

УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОНИЦАЕМРОСТИ СКЛЕРЫ ПОСЛЕ ИК ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Игнатьева Н.Ю. [1]*, Захаркина О.Л. [2], Сергеева Е.А. [3], Иомдина Е.Н. [4]
[1]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет
119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
[2]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, г. Москва, Троицк, ул. Пионерская, 2
[3] Федеральный исследовательский центр «Институт прикладной физики» РАН
603950, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
[4]Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России
105062, Москва, ул.Садовая-Черногрязская 14/19
e-mail: nyu@kge.msu.ru

Определены температурные пороги денатурации (57 и ~ 45°C), морфологические особенности изменений каркаса коллагена склеры и коэффициенты диффузии красителя после ИК лазерного воздействия с длиной волны 1,56 мкм. Показано, что после непрерывного ИК лазерного воздействия до температур 46-55°C коэффициент диффузии красителя (D) снижается на 10-25%, а после воздействия 1 импульса (10-20 мс) с изменением температуры 2-4°C он увеличивается на 25-50% по сравнению со значением $(3\pm0.1)\cdot10^{-6}$ см^2/с, характерным для интактной ткани. Предполагается, что особенности изменения проницаемости ткани связаны с особенностями морфологических изменений в непрерывном и импульсном режимах воздействия (крупномасштабные изменения положения ламелл и дезорганизация волокон в ламеллах соответственно).

Ключевые слова: коллаген, склера**,** ИК лазерное воздействие, модификация коллагена, диффузия.

Цель работы — выявление возможности использования ИК лазерного излучения умеренной интенсивности для такой модификации коллагенового каркаса ткани склеры, которая приводит к увеличению ее проницаемости и воз-

можности проникновения органических веществ вглубь ткани. Для воздействия использовали допированный эрбием волоконный лазер с длиной волны 1,56 мкм в непрерывном режиме (Н), плотность мощности $7*10^{-2}$ Вт/мм^2 и импульсном режиме ($И_1$, $И_2$), плотность мощности 3.5 и 1.1 Вт/мм^2. С помощью ИК термографии были определены времена воздействия до достижения целевых температур от 46 до 65°С. Степень денатурации коллагена определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Морфологические изменения определяли с помощью микроскопии разных типов. Коэффициент диффузии определяли на основе простой модели [1] и данных об абсолютной концентрации красителя Сафранина О в образце. Толщину каждого образца измеряли с помощью оптического микроскопа.

Показано, что в условиях лазерного нагрева температурный порог денатурации снижается по сравнению с традиционным нагревом в печи калориметра (Тд = 62°С) до 55°С, если нагрев непрерывный, и до ~ 40°С при импульсном нагреве. До денатурации коллагеновый каркас претерпевает специфическую модификацию. В случае непрерывного нагрева имеют место крупномасштабные сдвиги ламелл, увеличение количества кримпов (складчатостей) в пределах одной ламеллы. В случае импульсного нагрева дезорганизация коллагенового каркаса выглядет как разволокнение пучков в пределах ламеллы.

Показано, что после денатурации коллагена коэффициент диффузии красителя в ткань склеры уменьшается более чем в два раза. Очевидно, что гомогенизация и аморфизация ткани приводит к уменьшению свободного пространства для движения молекул красителя. Коэффициенты диффузии для модифицированных образцов (прогретых до температур ниже Тд) приведены в таблице 1. В этих случаях коэффициент диффузии возрастал после импульсного воздействия, инициирующего разволокнение коллагена в ламеллах и увеличение расстояния между ними и свободного пространства. Непрерывное воздействие, инициирующее уплотнение коллагена ламелл и расхождение ламелл также приводило к уменьшению коэффициента диффузии.

Доденатурационная модификация коллагенсодержащих тканей обсуждается в свете фототермомеханического эффекта неравновесного лазерного нагрева [2].

Таблица 10. Рассчитанные коэффициенты диффузии D для образцов разных типов

Тип образца	И	1	2	3	4	5
D (•10^6, см^2/с)	3±0.1	1.8±0.2	2.3±0.1	2.70±0.15	3.75±0.13	4.55±0.12

И- интактная склера, 1– 5 ткань склеры после лазерной обработки. 1 — Н, 2.2 с; 2 — Н, 1.77 с; 3 — Н, 1.23 с; 4 — $И_1$, 10 мс; 5 — $И_2$, 20 мс.

Литература

1. Башкатов А.Н., Генина Э.А., Синичкин Ю.П. и др. // Биофизика. 2003. Т. 48. № 2. С. 309.
2. Захаркина О.Л., Сергеева Е.А., Кириллин М.Ю., Игнатьева Н.Ю. // Квант. Электроника. 2020. Т. 50. № 1. С. 76.

CHANGE IN SCLERA PERMEABILITY AFTER INFRARED LASER EXPOSURE OF MODERATE INTENSITY

Ignatieva N.Yu. [1]*, Zakharkina O.L. [2], Sergeeva E.A. [3], Iomdina E.N. [4]
[1]Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry
119991 Moscow, GSP-1, 1-3 Leninskiye Gory
[2]Institute of Photon Technologies of FSRC «Crystallography and Photonics» RAS
108840 Moscow, Troitsk, Pionerskaya 2
[3]FRC "Institute of Applied Physics" RAS
603950 Nizhny Novgorod, Ulyanov St., 46
[4]Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Ministry of Health RF
105062 Moscow, Sadovaya-Chernogriazskaya, 14/19
e-mail: nyu@kge.msu.ru

The temperature of collagen denaturation (57 and ~ 45°C) in sclera, the morphological changes in the scleral collagen, and the diffusion coefficients (D) after IR laser irradiation with a wavelength of 1.56 μm were determined. It is shown that after continuous IR laser exposure to temperatures of 46-55°C, the diffusion coefficient decreases by 10-60%, and after exposure to 1 pulse (10-20 ms) with a temperature change of 2-4°C, it increases by 25-50% compared with the value $(3 \pm 0.1)•10^{-6}$ cm^2/s, characteristic of intact tissue. It is assumed that the characteristics of changes in tissue permeability are associated with the features of morphological changes in continuous and pulsed exposure modes (large-scale changes in the position of lamellae and disorganization of fibers in lamellae, respectively).

Key words: collagen, sclera, IR laser exposure, collagen modification, diffusion.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРАНС-ЖИРОВ С ПОМОЩЬЮ ПОРТАТИВНОГО СПЕКТРОМЕТРА И МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ РЕГРЕССИИ

Калинин А.В.*, Крашенинников В.Н., Панфилов В. А.
Институт спектроскопии РАН
108841, Москва, Троицк, ул. Физическая, 5
e-mail: kalinin@isan.troitsk.ru

Масложировые продукты, как правило, содержат транс-жиры, которые ВОЗ рекомендовала полностью исключить из рациона. С целью разработки метода экспресс-анализа транс-жирных кислот в спредах, сливочном масле, маргаринах на уровне долей около 2% масс. были построены и протестированы с помощью проекций на латентные структуры калибровочные модели (регрессии) по спектрам поглощения ближнего инфракрасного диапазона и массовым долям транс-жиров для партии стандартных смесей масел и жиров. Затем наиболее эффективные калибровки были применены для определения транс-жиров в жировых продуктах.

Ключевые слова: транс-жиры, спреды, сливочное масло, маргарины, проекции на латентные структуры, спектры поглощения, портативный спектрофотометр.

Хорошо известно [1], что жировые продукты содержат достоверно вредные *транс*-жирные кислоты (ЖК), которые возникают при некачественной промышленной переработке растительного масла, а также содержатся в животных жирах. ВОЗ еще в начале века рекомендовала запретить их в пище полностью. В РФ эталонным методом анализа транс-жирных кислот является газовая хроматография, которая не является быстрой, но трудозатратной и дорогой для массового использования. Хотя в цикле работ [2] был разработан метод анализа ЖК пищевых масел и жиров с применением фурье-спектрометров, в том числе ближнего инфракрасного (БИК) излучения, однако, как указано в [3], вследствие интегрального состава фурье-сигнала соотношения БИК пиков поглощения могут оказаться искажёнными и внести значительную ошибку в анализ.

Цель настоящей работы — разработка спектрометрического метода на основе дисперсионного БИК прибора, описанного в [4], для массового экспресс-анализа *транс* — ЖК в диапазоне 1 — 4 масс.% в жировых продуктах.

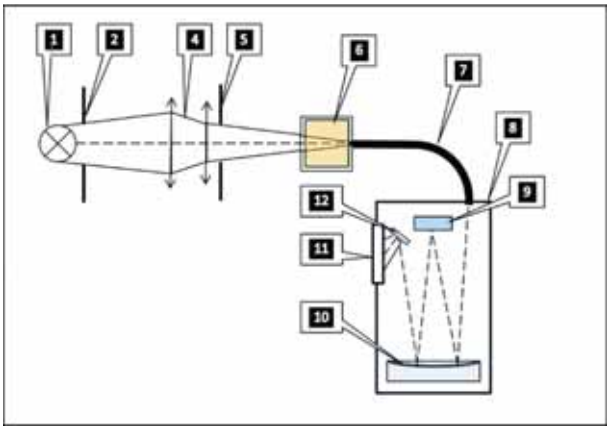


Рис. Блок-схема спектрометра: 1-излучатель; 2, 4, 5 — детали объектива; 6-кювета с образцом; 7-световод; 8-спектрометр (9-дифракционная решетка; 10, 12- зеркала; 11- линейка 256 фотодиодов).

Портативный БИК спектрофотометр, массой 2.2кг, основан на спектрометре с решеткой (300 Гц / мм) с 256-пиксельной неохлаждаемой матрицей InGaAs-фотодиодов в качестве детектора (G13913-256 Hamamatsu, Япония). С учетом ширины входной щели спектральное разрешение устройства составляет 8 нм. Погрешность измерения длины волны не хуже +/- 2 нм, рабочий фотометрический диапазон — 0 — 2 ABS, фотометрическая точность +/- 0,003 ABS. Диапазон длин волн спектров поглощения 1000 — 1650 нм выбран по данным отнесения частот колебаний связей молекулярных групп для молекул ЖК [3].

Для построения калибровочной модели и определения с её помощью транс-жиров был применен метод множественной регрессии, реализованный нами ранее в программе ИСКАП [4]. Содержания суммы транс-жиров, пальмитиновой и олеиновой ЖК-т в партии 123 образцов масложировых смесей были измерены в хроматографе, затем их спектры, полученные в БИК спектрометре, и данные хроматографии были записаны в программе ИСКАП в виде матриц X и Y, соответственно. Матрица коэффициентов B из уравнения линейной регрессии Y=XB +E, где E — матрица ошибок, представляет калибровочную модель, которая имеет определенные в результате тестирования параметры: число латентных переменных (сложность модели) < 4, коэффициент множественной корреляции калибровки (определения) > 0.95(0.93), относительная ошибка калибровки (определения) < 1.02% (1.13%). Затем модель была использована для определения транс-жиров в покупных жировых продуктах: спредах, сливочном масле и маргаринах, см. Таблицу.

Продукт	БИК-ПЛС, масс.%			Хроматография, масс.%		
	TT	C16:0	C18:1cis	TT	C16:0	C18:1cis
Слив. масло “ЭКОМИЛК”	3.63	19.61	33.53	3.11	19.16	32.71
Слив. масло “82.5%”	1.81	28.13	33.28	2.27	29.71	33.39
Спрэд “КРЕМЛЕВСКОЕ”	2.33	19.20	29.21	2.23	20.16	28.81
Маргарин “ЗНАТИН”	0.67	31.18	26.43	0.81	32.91	24.03
Маргарин “ЖАР-ПЕЧКА»	>4.5	33.61	32.81	8.14	33.52	33.05

По результатам можно заключить:

- при сравнении данные хроматографии и спектрометрические значения суммы транс-жиров ТТ совпали в пределах ошибки;
- подтверждена возможность экспресс-определения (за 2.5 мин) значений ТТ, а также пальмитиновой и олеиновой ЖК-т с помощью портативного БИК спектрометра;
- различия в значениях ТТ, большие величины ошибки s_p = 2%, вероятно, происходят из-за наличия других транс-изомеров ЖК, кроме элаидиновой и линолэлаидиновой ЖК, использованных для построения регрессионной модели.

Пробоподготовка — тривиальна и безопасна (нагрев, центрифугирование, отбор шприцем).

1. Nestel P. Trans fatty acids: are its cardiovascular risks fully appreciated? // *Clin. Ther.* 2014. 36(3): 315 — 321.
2. M. Zhao, R. J. Beattie, A.M. Fearon. et al. // International Dairy Journal. 2015. V 51. P. 41-51.
3. Kalinin A.V., Titov V.N. J. of Scientific and Engineering Res. 2018. V. 5. № 7. P.163.
4. А. В. Калинин, В. Н. Крашенинников, А. П. Свиридов, В. Н. Титов. Клиническая лабораторная диагностика, 2015. Т. 60. № 11, с. 13.

DETERMINATION OF TRANS-FAT USING A PORTABLE SPECTROMETER AND MULTICOMPONENT REGRESSION

Kalinin A.V., Krasheninnikov V.N., Panfilov V.N.
Institute of Spectroscopy of the Russian Academy of Science

Fatty products, as a rule, contain harmful trans-fats, the content of which since 2018 is limited to 2 wt.% in the Russian Federation. The reference method for analyzing trans- fatty acids is a gas chromatography. It is not fast, difficult and expensive for mass use. The goal was to develop a method and technical conditions for routine analysis of trans-fatty acids in fatty products: spreads, butter, margarines. The method was to construct calibrations (regressions by projections on latent structures) using the absorption spectra of a portable near-infrared spectrometer and a batch of standardized samples. As a result of testing various calibration models, parameters were established for determining the efficiency of trans-fats in fatty products using a portable spectrometer.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭРИТРОЦИТОВ С КРЕМНИЕВЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ

Капков А.А.
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
физический факультет, Москва, Россия
e-mail: kapkov.aa15@physics.msu.ru

В последнее время наночастицы (НЧ) все чаще стали использоваться в медицинских применениях, в том числе для диагностики и терапии различных заболеваний [1]. В большинстве случаев введение НЧ в организм человека осуществляется через кровоток путем внутривенной инъекции. Для правильного применения НЧ необходимо знать, как именно они влияют на свойства крови. В особенности, важно знать, как они взаимодействуют с компонентами крови [2]. Данная работа посвящена исследованию влияния кремниевых наночастиц на микрореологические свойства эритроцитов: их деформируемость и агрегацию. Благодаря пористой поверхности, а также биологической совместимости и образованию естественных соединений в организме человека наночастицы кремния хорошо подходят в качестве наноагентов в крови. Основными задачами данной работы являются: 1) исследование влияния кремниевых наночастиц на деформируемость красных кровяных клеток, а также на их способность агрегировать после инкубации с наночастицами in vitro, 2) анализ изменений спектров поглощения и флюоресценции крови после ее инкубации с кремниевыми наночастицами.

Наши эксперименты проводились на образцах цельной крови, взятых из локтевой вены добровольца. Использовались кремниевые наночастицы со средними размерами 5 и 100 нм. Для проведения измерений применялись два метода, основанные на рассеянии света: лазерная агрегометрия (диффузиозное рассеяние света) и оптический пинцет. В первом случае по экспериментальным зависимостям интенсивности света, рассеянного от больших ансамблей частиц, были получены параметры, характеризующие способность эритроцитов спонтанно агрегировать. Во втором случае для анализа микрореологических свойств клеток с помощью оптического пинцета использовались отдельные эритроциты. Такие параметры, как время агрегации и силы взаимодействия, измерялись без механического контакта с клетками.

Следующей задачей было определение влияния кремниевых наночастиц на оптические свойства эритроцитов. Для этого использовались такие спектральные приборы, как фотометр и флюорометр. Чтобы подтвердить адсорбцию наночастиц на эритроцитах, инкубированная кровь с концентрацией наночастиц 100-1000 мкг/мл центрифугировалась и отделялась от плазмы. Для оставшейся части крови с осевшими наночастицами на эритроцитах были получены спектры поглощения на фотометре и спектры флюоресценции на флюорометре, которые сравнивались со спектрами поглощения и флюоресценции цельной крови.

Эксперименты, проведенные с использованием лазерной агрегометрии, показали увеличение времени агрегации эритроцитов после их инкубации с кремниевыми НЧ. Характерное время образования агрегатов эритроцитов увеличилось примерно на 50 +/- 6% при концентрации частиц 100 мкг / мл по сравнению с цельной кровью, в то время как количество клеток, участвующих в процессе агрегации, уменьшилось (примерно на 40 +/- 8% от нормы). Эксперименты с оптическим пинцетом также показали увеличение времени агрегации эритроцитов. Установлено, что силы агрегации и дезагрегации эритроцитов не изменяются. Оба метода показали сопоставимые результаты.

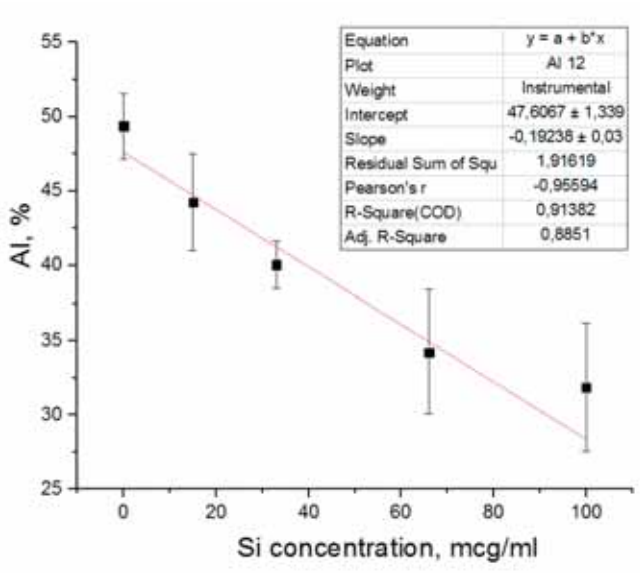


Рисунок 1. AI (индекс агрегации)-процент эритроцитов прореагировавших за первые 10 секунд

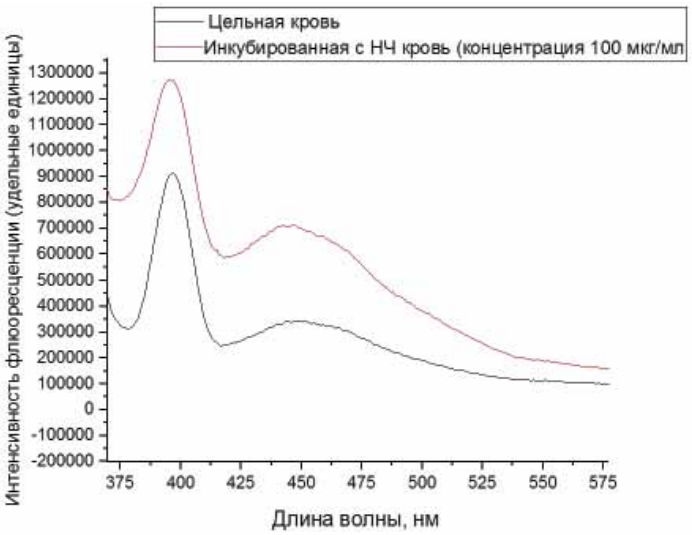


Рисунок 2. Исследуемые спектры флюоресценции крови, инкубированной с кремниевыми наночастицами (красным цветом) и цельной крови (черным цветом)

Полученные спектры крови, инкубированной с кремниевыми НЧ, подтвердили наличие адсорбированных наночастиц на эритроцитах и, что не менее важно, показали возможность использования этих наночастиц в качестве флюоресцирующих наноагентов для диагностики в медицине.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 20-45-08004.

Литература

1. M.L. Etheridge et al. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 9, pp. 1–14 (2013).
2. B.M. Rothen-Rutishauser et al. Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques. *Environ. Sci. Technol.* 40(14), pp. 4353-9 (2006).

ВЛИЯНИЕ СВЯЗАННОЙ ВОДЫ НА ДИЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ В ТЕРАГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ ЧАСТОТ

Конникова М.Р. [1,*], **Назаров М.М.** [2], **Черкасова О.П.** [3,4], **Лазарева Е.Н.** [4,5], **Дьяченко П.А.** [4,5], **Тучин В.В.** [4,5,6], **Шкуринов А.П.** [1,7]

[1]*Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН — филиал Федерального государственного учреждения «ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 140700 Шатура, Московская область, Россия*

[2]*НИЦ «Курчатовский институт», 123098, Москва, Россия*

[3]*Институт лазерной физики СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия*

[4]*Томский Государственный Университет, 634050, Томск, Россия*

[5]*Саратовский государственный университет, 410012, Саратов*

[6]*Институт проблем точной механики и управления РАН, 410028, Саратов*

[7]*Московский Государственный Университет им. Ломоносова, 119991, Москва, Россия*

e-mail: konnikovamaria@gmail.com

Основным ТГц-маркером в биологических тканях и жидкостях является вода, которая может находиться в свободном и связанном состояниях. Каждое из этих состояний характеризуется собственным временем релаксации, которое вносит вклад в спектр поглощения именно в ТГц и суб-ТГц диапазонах частот. В данной работе исследовано влияние связанной воды на ТГц-ответ сыворотки крови крыс здоровых, а также с экспериментальным раком печени через 28 дней после инъекции опухоли. Различные компоненты биологических тканей могут оказывать существенное влияние на их оптические свойства, вследствие чего, развитие патологических состояний вызывает изменение общей диэлектрической проницаемости. ТГц спектроскопия является дополнительным к ИК диапазону методом анализа диэлектрических свойств биологических жидкостей.

Ключевые слова: ТГц спектроскопия, терагерцовая биология, связанная вода, сыворотка крови, рак печени.

Использование импульсной ТГц-спектроскопии в низкочастотной области 0,05-1,0 ТГц, позволило различить образцы сыворотки крови здоровых крыс и с экспериментальным раком печени [1] через 28 дней после инъекции раковых клеток. Для объяснения причин наблюдаемых отличий анализировалась комплексная диэлектрическая функция сыворотки крови, а её экспериментальные спектры сравнивались с модифицированной двухкомпонентной моделью Дебая [2]. ТГц спектры поглощения образцов здоровых и экспериментальных крыс имеют сходную форму, но различаются по амплитуде сигнала (рис. 1), что коррелирует с концентрацией белка, следовательно, и с концентрацией связанной воды [3] в каждом из образцов сыворотки.

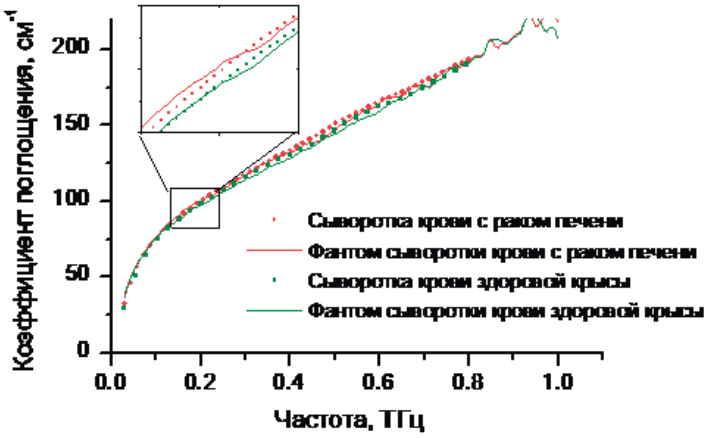


Рис. 1. Спектр коэффициента поглощения сыворотки крови здоровых и экспериментальных, а также фантомы этих образцов

Коэффициент поглощения для образцов сыворотки крови здоровой крысы меньше, чем для образцов сыворотки крови крыс с экспериментальным раком печени. Наиболее достоверные отличия наблюдались на частотах 0.1-0.3 ТГц. По данным биохимического анализа созданы фантомы сыворотки крови для каждой группы. Подтверждено, что изменение только концентрации альбумина на 10% в фантомах приводит к таким же отличиям в ТГц спектре.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-00-00275 (17-00-00270 и 17-00-00272), Министерством науки в рамках Государственного задания ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части оборудования.

Литература

1. Nazarov M. M. et al. // Optics and spectroscopy, 2019, 126(6), 721-729.
2. Nazarov M. M. et al. // Quantum Electronics, 2016, 46(6), 488-495.
3. Nazarov M. M. et al, Handbook of Photonics for Biomedical Science, Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, Ed. by V. V. Tuchin (CRC, Taylor and Francis, Boca Raton, 2010), p. 519.

IMPACT OF THE BOUND WATER ON DIELECTRIC PROPERTIES OF BLOOD SERUM WITH EXPERIMENTAL LIVER CANCER IN THZ FREQUENCY RANGE

Konnikova M.R. [1]*, Nazarov M.M. [2], Cherkasova O.P. [3, 4], Lazareva E.N. [4, 5], Dyachenko P.A. [4, 5], Tuchin V.V. [4, 5, 6], Shkurinov A.P. [1, 7]

[1]Institute for Problems of Laser and Information Technologies of the Russian Academy of Sciences, Branch of FSRC Crystallography and Photonics, Russia
[2]National Research Centre Kurchatov Institute, Russia
[3]Institute of Laser Physics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Russia
[4]Tomsk State University, Russia
[5]Saratov State University, Russia
[6]Institute of Precision Mechanics and Control, Russian Academy of Sciences, Russia
[7]Moscow State University, Russia
e-mail: konnikovamaria@gmail.com

The main THz marker in biological tissues and fluids is water, which can be in free and bound states. Each of these states is characterized by its own relaxation time, which contributes to the absorption spectrum exactly in the THz and sub-THz frequency ranges. In this study the influence of bound water on the THz response of healthy rats and in experimental liver cancer 28 days after tumor injection. Various components of blood may have a significant impact on its optical properties, as a result of which the development of pathological conditions causes a change in the total dielectric constant._ THz spectroscopy is an additional method for analyzing the dielectric properties of biological fluids to the IR range.

Key words: THz spectroscopy, TDS-THz, terahertz biology, bound water, blood serum, liver cancer.

ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ИЗУЧЕНИИ УЛЬТАФИОЛЕТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖЕНИЯ КОЖИ IN VIVO

Макматов-Рысь М.Б. [1], Разницына И.А. [1], Куликов Д.А. [1], Мосальская Д.В. [1], Бобров М.А. [1], Казначеева Е.В. [2], Секирин А.Б. [1], Рогаткин Д.А. [1]

[1]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского
129110, Москва, ул. Щепкина 61/2
[2]Косметологическая клиника «Лемарк»
394088, Воронеж, ул. Владимира Невского, 32
e-mail: mechrun@mail.ru

На модели ультрафиолетового повреждения кожи у мышей ICR был продемонстрирован потенциал применения оптических методов в оценке динамических воспалительных и сосудистых изменений, отражающих разные этапы кожного патологического процесса. Использование лазерной флюоресцентной спектроскопии перспективно как для получения новых фундаментальных данных, так и в плане получения информации, полезной для принятия клинических решений — при предиктивной оценке минимальной эритемной дозы и выраженности фотостарения.

Ключевые слова: ультрафиолетовое излучение, ультрафиолетовая эритема, in vivo, лазерная флюоресцентная спектроскопия, лазерная допплеровская флоуметрия, оптическая когерентная томография.

В настоящее время существует потребность в неинвазивных количественных методах оценки типовых патологических процессов, например, ультрафиолет (УФ)-индуцированного повреждение кожи.

Настоящее исследование проводилось на самцах мышей ICR (N = 20), которых подвергали облучению ультрафиолетом типа В (УФБ). За 48 часов до эксперимента, волосяной покров в области спины был удалены (кремом veet). Расстояние от источника УФБ до кожи составляло 10 см, а время воздействия — 16 мин. Облучение проводили с использованием терапевтического УФ-источника с длиной волны 311 нм (серия DrHonle Dermalight 500-1). Интенсивность источника измеряли на каждой стадии эксперимента при помощи спектрорадиометра ТКА-ПКМ 12В.

У всех животных до облучения и через 0,5, 3, 6, 24 часа после него проводилась оптическая диагностика кожи с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М (НПП «Лазма»), который реализует методы лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) и оптической тканевой оксиметрии (ОТО). Кроме того, в точке 24 часа проводилась оптическая. когерентная томография (ОКТ) с использованием комплекса «ОКТ-1300У». Постепенно лабораторных животных выводили из эксперимента в каждой из временных точек (0,5, 3, 6 и 24 часа) после проведения оптических измерений. У выведенных мышей производилась биопсия облученной кожи в зоне спины и гистологическое исследования (с использованием окрашивания гематоксилином/эозином и толуидиновым синим). по стандартному протоколу. Статистический анализ проведен в Microsoft Excel 2016 (корпорация Microsoft, США).

Выбор временных точек для оптических измерений и гистологических исследований представляется наиболее диагностически оправданным: в ряде работ было показано, что пик инфильтрации лейкоцитов после облучения УФВ

происходил через 4-6 часов [1]. Известно, что после УФ-облучения первые «ожоговые клетки» появлялись в эпидермисе уже через 30 минут после УФ-воздействия, а через 24 часа — во всех его слоях [2].

Установлено, что интенсивность флуоресценции порфиринов и параметры местного кровотока регулярно ступенчато изменялись с течением времени после УФ-воздействия. Наиболее выраженное увеличение первого параметра было обнаружено через 24 часа по сравнению с неэкспонированной кожей (Рис. 1). Изменения оптических параметров были хорошо взаимосвязаны гистологическими изменениями (толщиной эпидермиса, количеством «ожоговых» клеток и интенсивностью вазодилатации).

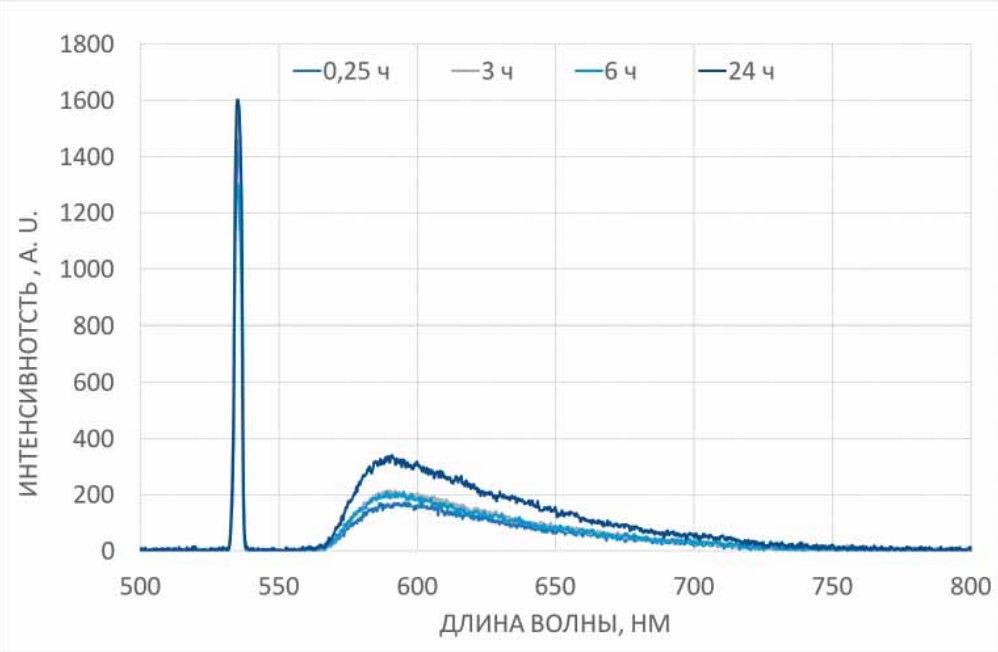


Рис. 1. Пример спектров флюоресценции облученной кожи мыши в разные временные точки после УФ-воздействия, λe = 630 нм.

Таким образом, нами была описана динамика изменения оптических и патоморфологических параметров кожи на разных этапах развития УФ-повреждения кожи in vivo. Полученные данные имеют дальнейшие перспективы применения в разработке методов предиктивной оценки МЭД и выявлении ранних признаков фотостарения и оценке его выраженности.

Литература

1. Clydesdale, G. J., Dandie, G. W., Muller, H. K. // Immunol Cell Biol, 2001. V.79. №.6. P.547-568.
2. Hruza L. L., Pentland A. P. // J Investig Dermatol. 1993. V.100. №.1. P.35-41.

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-32-70134

OPTICAL METHODS IN INVESTIGATION OF ULTRAVIOLET-INDUCED SKIN INJURY IN VIVO

Makmatov-Rys M.B. [1], Raznitsyna I.A. [1], Kulikov D.A. [1], Mosalskaya D.V. [1], Bobrov M.A. [1], Kaznacheeva E.V.[2], Sekirin A.B. [1], Rogatkin D.A. [1]

[1]Moscow Regional Research and Clinical Institute "MONIKI"
Moscow, 61/2, Shchepkina str, 129110
[2]Cosmetological clinic «Lemark»,
Voronezh, 32 Vladimir Nevsky str., 394088
e-mail: mechrun@mail.ru

Abstract. Using the model of ultraviolet skin damage in ICR mice, we demonstrated the potential of using optical methods to assess dynamic inflammatory and vascular changes that reflect different stages of the skin pathological process. Utilization of laser fluorescence spectroscopy is promising both for obtaining new fundamental data and in terms of gaining information for clinical decision-making — to assess minimal erythema dose and the severity of photoaging.

Key words: ultraviolet radiation, ultraviolet erythema, in vivo, laser fluorescence spectroscopy, laser doppler flowmetry, optical coherence tomography

ФЕМТОСЕКУНДНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МАЛОИНВАЗИВНОЙ НАНОХИРУРГИИ КЛЕТОК И ЭМБРИОНОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Надточенко В.А. *[1], Осыченко А. А. [1], Мартиросян Д. Ю. [1], Точило У. А. [1], Сырчина М. С. [1], Астафьев А. А. [1], Шахов А. М [1], Кривохарченко А.С. [1], Карменян А.В. [2], Chia-Liang Cheng (鄭嘉良)[2]

1 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный Исследовательский Центр Химической Физики им. Н.Н.Семенова Российской Академии наук, 119991, Москва, Косыгина 4

2 Department of Physics, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan

e-mail: nadtochenko@gmail.com

Обсуждаются фундаментальные проблемы в области малоинвазивной фемтосекундной лазерной нанохирургии клеток и эмбрионов. Рассмотрены возможности малоинвазивной нанохирургии для оптопорации цитоплазматических мембран, лазерного слияния клеток, энуклеации и клонирования. Обсуждаются фундаментальные вопросы взаимодействия остросфокусированного излучения фемтосекундного лазера с отдельными органеллами клетки. Приводятся новые экспериментальные данные о химических превращениях органических биомолекул в интенсивном световом поле в области лазерной перетяжки. Показано протекание процессов карбонизации и графитизации органических соединений с образованием люминесцентных углеродных наночастиц. Демонстрируются возможность использования таких люминесцентных точек в качестве трекинг зондов в развивающихся клетках.

Ключевые слова: фемтосекундная лазерная нанохирургия, эмбрионы млекопитающих, клетки, углеродные наночастицы.

В докладе обсуждаются фундаментальные основы и возможности практического применения фемтосекундной лазерной нанохирургии (ФЛНХ) в качестве инструмента для работы с ооцитами, доимплантационными эмбрионами и клетками млекопитающих. Предполагается использовать ФЛНХ для осуществления нанохирургических операций эмбриона/клетки, недоступных для реализации или трудно осуществляемых классическими методами такими как технология с микроманипулятором. Рис.1 иллюстрирует принцип малоинвазивной операции внутри клетки без повреждения цитоплазматической мембраны. Методы ФНХЛ представляются перспективными для развития технологий получения высокопродуктивных пород животных и увеличения поголовья особо ценных животных, полученных, в том числе, путем геномного редактирования, а также для проведения операций терапевтического клонирования. Кроме этого, разработанные методы ФЛНХ представляют значительный интерес в исследовании морфологии и биохимии живой клетки.

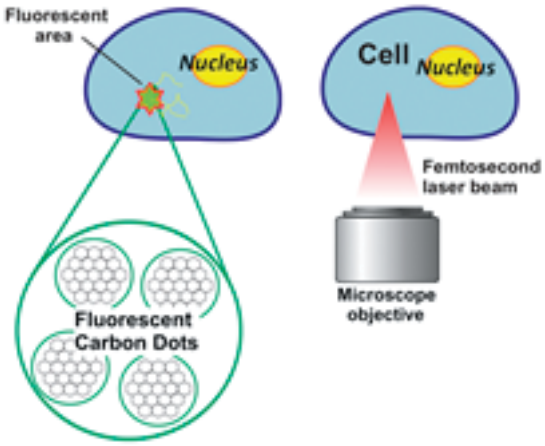


Рис. 1. Принципиальная схема малоинвазивного воздействия фемтосекундного лазерного импульса на клетку. Пример образования флуоресцентного центра в цитоплазме.

THESIS FEMTOSECOND LASER TECHNOLOGIES IN LOW-INVASIVE NANOSURGERY OF CELLS AND MAMMAL EMBRYOS TITLE

Nadtochenko V.A.*[1], Osychenko A. A. [1], Martirosyan D. Yu. [1], Tochilo D. Yu.[1], Syrchina M. S. [1], Astafiev M. S. [1], Shakhov A. M [1], Krivokharchenko A. S. [1], Karmenyan A.V. [2], Chia-Liang Cheng (鄭嘉良)[2],

[1]Federal State Budgetary Institution of Science N.N.Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 119991, Moscow, Kosygina 4

[2] Department of Physics, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan

e-mail: nadtochenko@gmail.com

Fundamental problems in the field of minimally invasive femtosecond laser nanosurgery of cells and embryos are discussed. The possibilities of minimally invasive nanosurgery for optoporation of cytoplasmic membranes, laser cell fusion,

enucleation and cloning are considered. Fundamental issues of the interaction of sharply focused femtosecond laser radiation with individual cell organelles are discussed. New experimental data on the chemical transformations of organic biomolecules in an intense light field in the region of a laser waist are presented. The processes of carbonization and graphitization of organic compounds with the formation of luminescent carbon nanoparticles are shown. The possibility of using such luminescent points as tracking probes in developing cells is demonstrated.

Key words: femtosecond laser nanosurgery, mammalian embryos, cells, carbon nanoparticles.

ПЕРСПЕКТИВЫ И АРТЕФАКТЫ ТГЦ ИМПУЛЬСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Назаров М.М. [1,*], **Черкасова О.П.** [2,3], **Конникова М.Р.** [3], **Шкуринов А.П.** [3,4]

[1] *НИЦ «Курчатовский институт», 123098, Москва, Россия*

[2] *Институт лазерной физики СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия*

[3] *ИПЛИТ РАН — филиал ФГУ «ФНИЦ «Кристаллография и фотоника», 140700, Шатура, Россия*

[4] *Московский Государственный Университет им. Ломоносова, 119991, Москва, Россия*

*e-mail: nazarovmax@mail.ru

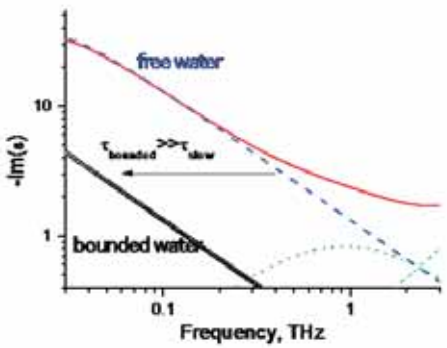
Сильное поглощение самой воды в ТГц диапазоне накладывает много специфики на спектроскопию биологически важных образцов. Сравниваются возможности измерений и интерпретации данных при отражении от поверхности образец-призма и при пропускании в кювете оптимальной толщины. Другая особенность — бесструктурный спектральный отклик веществ в жидкости Специфичные отличия проявляются ближе к ГГц диапазону частот и требуют большой ширины спектра. Тем не менее, ТГц импульсная спектроскопия позволяет наблюдать отличия между случаями «больной» и «здоровый» объект, в том числе неинвазивно, в перспективе и бесконтактно.

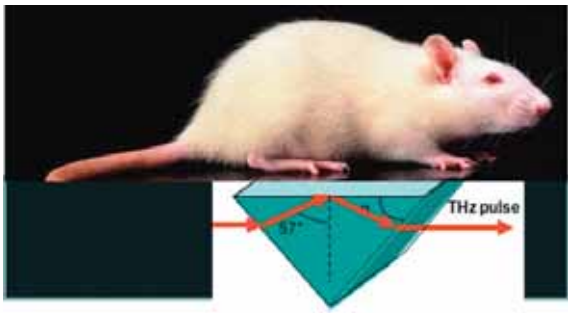
Ключевые слова: ТГц, вода, спектр, импульс, отражение, кювета, глюкоза, альбумин.

Сильное поглощение водой ТГц излучения является не только проблемой, но и механизмом чувствительности ТГц отклика к состоянию здоровья, благодаря реакции на малые изменения концентрации воды и особенно благодаря связываемости воды с белками и сахарами. Связанная вода меняет свой отклик именно в низкочастотной части ТГц диапазона, см. Рис. 1 а), чем можно воспользоваться для опредения концентрации расворимого.

Для интерпретации наблюдаемых изменений в спектре диэлектрическую функцию расствора удобно представить в виде суммы из «медленной» дебаевской релаксации и нескольких более высокочастотных, слабых «пиков» [1]. С достаточной точностью все изменения спектра раствора можно описать уменьшением амплитуды медленной релаксации, что сводится к изменению доли связанной воды в растворе [2]. Зная как спектр диэлектрической проницаемости меняется, например, с изменением уровня глюкозы в крови, пересчитываются ожидаемые малые отличия в спектре отражения от кожи, Рис. 1 б). В том числе от животных инвиво в проведённых экспериментах.

а)





б)

Рис. 1. а) Спектр мнимой части диэлектрической проницаемости водного расствора, вклад медленной релаксации для свободной и связанной воды. б) схема измерений инвиво спектра отражения от кожи крысы.

Для повышения чуствительности к своиствам водных растворов выгодно сместить динамический диапазон ТГц спектроскопии в низкочастотную область [3], где высокая дисперсия показателя преломления и заметно меньшее поглощение. Обсуждается оптимальная толщина кюветы и проводится сравнение с методом отражения от призмы.

Используя развитые методы, в последнем примере изучается ТГц пропускание сыворотки крови животных с онкологией. Показана корреляция между концентрацией белка по данным биохмического анализа, давностью привития опухоли и амплитудой ТГц сигнала [4]. Работа выполненна при частичной поддержке гранта РФФИ № 17-00-00275 (17-00-00270)

Литература

1. V. Raicu, Y. Feldman, Dielectric Relaxation in Biological Systems: Physical Principles, Methods, and Applications, Oxford University Press, USA, 2015, p. 464.
2. М.М. Назаров, О.П. Черкасова, А.П. Шкуринов, «Исследование диэлектрической функции водных растворов глюкозы и альбумина методом импульсной терагерцевой спектроскопии», Квант. электроника, 2016, 46 (6), С. 488–495.
3. Nazarov, M. M., Cherkasova, O. P., & Shkurinov, A. P. (2018). A Comprehensive Study of Albumin Solutions in the Extended Terahertz Frequency Range. Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 39(9), C. 840-853.
4. М.М. Назаров, О.П. Черкасова, Е.Н.Лазарева, А.Б. Бучарская, Н.А. Наволокин, В.В. Тучин, А.П. Шкуринов // Комплексное изучение особенностей поглощения сыворотки крови крыс с экспериментальным раком печени // Оптика и спектроскопия, 2019, том 126, вып. 6, С.801-810

PROSPECTS AND ARTIFACTS OF THZ TIME-DOMAIN SPECTROSCOPY OF BIOLOGICAL SOLUTIONS

Nazarov M.M. [1,*], Cherkasova O.P. [2,3], Konnikova M.R. [3], Skurinov A.P. [3,4]

[1] Research Center "Kurchatov Institute", 123098, Moscow, Russia

[2] Institute of Laser Physics SB RAS, 630090, Novosibirsk, Russia

[3]IPLIT RAS — branch of the Federal State Institution Federal Research Center for Crystallography and Photonics, 140700, Shatura, Russia

[4]Moscow State University. Lomonosov, 119991, Moscow, Russia

* e-mail: nazarovmax@mail.ru

Abstract. The strong absorption of water in the THz range imposes a lot of specificity on the spectroscopy of biologically important samples. The possibilities of measuring and interpreting data are compared when reflected from a sample-prism interface and when the optimum thickness is transmitted in a cell. Another feature is the structureless spectral response of liquid substances; specific differences appear closer to the GHz frequency range and require a large spectrum bandwidth. Nevertheless, THz-TDS allows us to observe the differences between the cases of "sick" and "healthy" objects, including non-invasively, and in the future — remote.

Key words: THz, water, spectrum, pulse, reflection, cell, glucose, albumin.

ТЕРАГЕРЦОВАЯ РЕФЛЕКТОМЕТРИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАБИЛЬНОСТИ СЛЕЗНОЙ ПЛЕНКИ

Ожередов И.А. [1,2*], Сафонова Т.Н. [3], Сикач Е.И. [3]

[1]Физический факультет и Международный лазерный центр МГУ имени М.В.Ломоносова

119992 Москва, Ленинские Горы, д.1

[2]ИПЛИТ РАН — филиал ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН

140700 Шатура, ул.Святоозерская, д.1

[3]НИИ Глазных болезней

119021 Москва, ул.Россолимо, д.11 А,Б

*e-mail: ozheredov@physics.msu.ru

Обсуждаются результаты применения метода терагерцовой рефлектометрии для неинвазивной оценки состояния слезной пленки глаза человека. Прямое сравнение результатов, полученных с помощью предлагаемой методики, и результатов теста Норна, который широко используется в клинической практике, демонстрируют хорошую корреляцию. Представленные результаты *in vivo* измерений динамики истончения слезной пленки глаза человека подтверждают возможность использования метода для клинической диагностики синдрома сухого глаза.

Ключевые слова: офтальмология, терагерцовое излучение, роговица, синдром сухого глаза.

Терагерцовая (ТГц) рефлектометрия, как было продемонстрировано в ряде недавно опубликованных работ [1–4], может быть использована в задачах контроля уровня гидратации тканей роговицы глаза человека. Так, например, в [1,2] спектральные свойства роговицы глаза в ТГц диапазоне исследованы в зависимости от толщины роговицы и содержания в ней воды. Результаты исследования спектров пропускания и отражения роговицы и склеры глаза были представлены в работе [3]. Продемонстрировано, что метод, основанный на использовании непрерывного ТГц излучения, может быть использован для создания устройства для неинвазивного контроля гидратации роговицы и склеры. Впервые измерение отражательной способности ТГц роговицы человека *in vivo* было проведено в [4]. Продемонстрированная чувствительность к содержанию воды в тканях роговицы была предложена в качестве диа-

гностического инструмента для дальнейших клинических испытаний. В настоящей работе на примере результатов, полученных с использованием прототипа непрерывного ТГц рефлектометра, обсуждается применимость метода для оценки стабильности слезной пленки глаза человека.

Оценка такой стабильности представляет собой один из наиболее важных диагностических критериев определения синдрома сухого глаза. Ограничения существующих методов, например необходимость использования различных слезных раздражителей, определения критериев и эталонных значений, могут быть преодолены путем разработки и внедрения методов автоматической диагностики.

Результаты *in vivo* неинвазивной оценки состояния слезной пленки глаза человека, полученные методами непрерывной ТГц рефлектометрии с использованием прототипа прибора в клинических условиях, позволили проанализировать скорость высыхания поверхности роговицы и, как следствие, рассчитывать время разрыва слезной пленки. Этот метод может служить объективной альтернативой тесту Норна для неинвазивного контроля заболеваний глаз, сопровождающихся нарушением гидратации роговицы. Результаты ROC -анализа и прямое сравнение с результатами, полученными с помощью тестов Норна это успешно подтверждают.

Литература

1. Z. D. Taylor et al. // IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. 5, 170–183 (2015).
2. Z. D. Taylor et al.// IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. 5, 184–196 (2015).
3. E. N. Iomdina et al. // J. Biomed. Opt. 21(9), 097002 (2016).
4. I. Ozheredov et al. // Laser Phys. Lett. 15, 55601 (2018).

TERAHERTZ REFLECTOMETRY FOR EVALUATION OF THE STABILITY OF THE TEAR FILM

Ozheredov I. [1,2], Safonova T. [3], Sikach E. [3]
[1]Physics Department and International Laser Center Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory 1, 119992 Moscow, Russia
[2]ILIT RAS — Branch of FNIC "Crystallography and Photonics" of RAS
Svyatoozerskaya 1, 140700 Shatura, Russia
[3]Research Institute of Eye Diseases, Rossolimo 11 A-B, 119021 Moscow Russia
*e-mail: ozheredov@physics.msu.ru

Abstract. Terahertz reflectometry technique is applied for noninvasive precorneal tear film assessment. The results of the receiver operating characteristic analysis show a good applicability of the proposed method. The direct comparison of the results obtained by reflectometry approach and results of Norn testing shows a good correlation. The in vivo measurement of the dynamic of tear film thinning could be useful for clinical diagnosis of dry eye syndrome.

Key words: ophthalmology, terahertz radiation, dry eye syndrome.

ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И МОЧИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ МАКРОГЕМАТУРИИ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Павлов А.Н.[1*], Мамаева С.Н.[1], Мунхалова Я.А.[2], Федоров А.Л.[3]
[1] Северо-Восточный федеральный университет, 677003, Якутск, ул. Кулаковского 48
[2] Республиканская больница №1-Национальный центр медицины, 677008, Якутск, Сергеляхское шоссе 4
[3]Институт проблем нефти и газа Сибирского отделения РАН, ФИЦ «Якутский научный центр СО РАН» 677007, Якутск, ул. Петровского, 2
*e-mail: Alpavlov090@mail.ru

В данной работе, методом ИК-спектроскопии, были исследованы сухие мазки крови и мочи детей с почечными патологиями различной этиологии. На основе полученных данных были проведены сравнения интенсивностей пиков на различных значениях волновых чисел с целью выявления статистически значимых отличий между образцами контрольной группы и группы с почечными патологиями.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, гематурия, острый гломерулонефрит, хронический гломерулонефрит

Целью данной работы является определение характерных параметров биообразцов на основе ИК-спектров сухих мазков крови и мочи детей с диагнозами заболеваний почек, установленными в детском отделении нефрологии республиканской больницы №1 города Якутска, для дальнейшей разработки метода их дифференциальной диагностики.

Сухие мазки крови и мочи детей с хроническим гломерулонефритом, острым гломерулонефритом, Iga-нефропатией и детей контрольной группы были исследованы на ИК — спектрометре Varian 7000 FT-IR (фирма изготовитель Vari-

an (США), методом нарушенного полного внутреннего отражения в инфракрасной области спектра в диапазоне от 4000 до 400 $см^{-1}$.Режимы получения спектров: количество сканирований — 16, разрешение 2 $см^{-1}$, методом нарушенного полного внутреннего отражения.

На рисунке 1 представлены сравнения ИК-спектров сухих мазков крови.

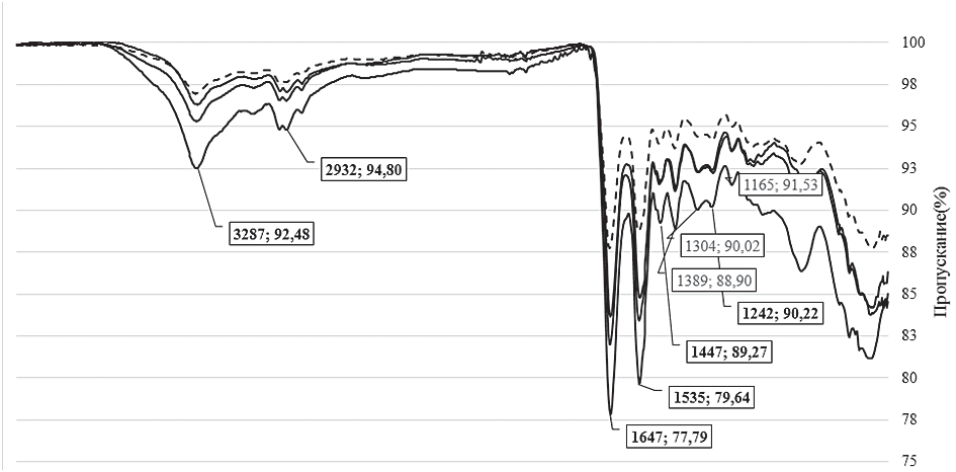


Рис. 1. Сравнение ИК-спектров сухих мазков крови

Установлено, что существенные изменения интенсивностей ИК-спектров наблюдаются в диапазоне волновых чисел от 3600 $см^{-1}$ до 2700 $см^{-1}$, которым соответствуют валентные колебания O-H, N-H первичных аминов и амидов и ≡C-H — монозамещенных ацетиленов, а также в области волновых чисел от 1700 $см^{-1}$ до 900 $см^{-1}$, которые скорее всего отвечают за колебания пептидной связи амнокислот в молекуле белка. Полоса на 1650 $см^{-1}$ — валентные колебания C=O группы в O=C-N-H, 1550 $см^{-1}$ — валентные колебания N-H и C-N групп [1].

Был проведен статистический анализ с использованием метода главных компонент, для возможной, последующей попытки создания неинвазивного дифференциального метода диагностики различных заболеваний почек (рис. 2).

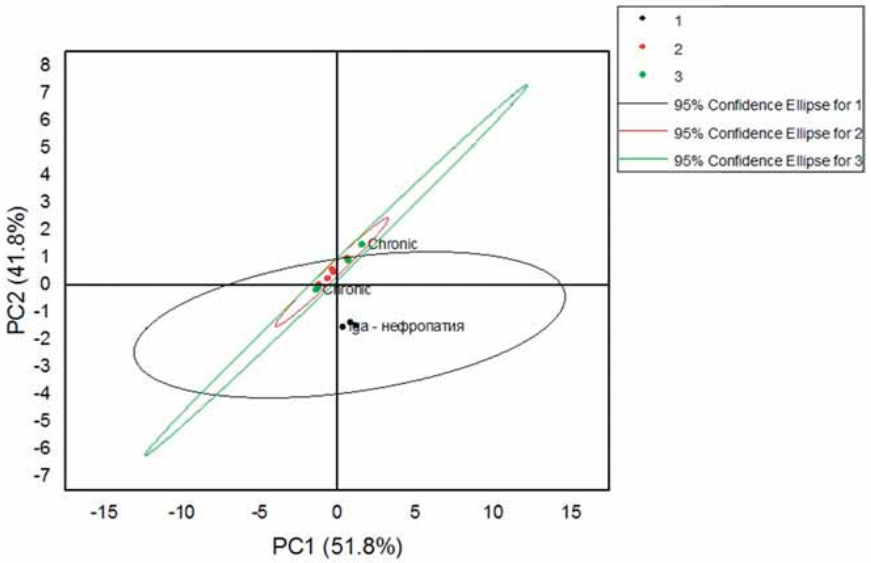


Рис. 2. Статистическая обработка ИК-спектров методом главных компонент

Литература

1. Тарасевич Б.Н. // Основы ИК спектроскопии с преобразованием Фурье: Пособие к физпрактикуму по физико-химическим методам. М.:МГУ, 2012.

STUDY OF BLOOD AND URINE OF CHILDREN WITH THE MACROGREMATURIA SYNDROME USING IR SPECTROSCOPY

Pavlov A.N.[1], Mamaeva S.N.[1], Munkhalova Ya.A.[2], Fedorov A.L.[3]
[1] North-Eastern Federal University
677003, Yakutsk, 48 Kulakovsky str.
[2]Republican hospital №1National center of medicine
677008, Yakutsk, 4 Sergelyakh road
[3] Institute of Oil and Gas Problems of the Siberian Branch of the RAS, Federal Research Centre "The Yakut Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"
677007, Yakutsk, 2 Petrovskogo str.
*e-mail: Alpavlov090@mail.ru

In this work, dry smears of blood and urine in children with renal pathologies of various etiology were studied using IR spectroscopy. Based on the data obtained, peak intensities were compared at different wave numbers due to identify statistically significant differences between the samples of the control group and the group with renal pathologies.
Key words: IR-spectroscopy, hematuria, acute glomerulonephritis, chronic glomerulonephritis

ОПТИЧЕСКИЕ ПИНЦЕТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приезжев А.В. [1]*, Семенов А.Н. [1], Луговцов А.Е. [1], Ермолинский П.Б. [1], Масляницына А.И. [1], Кисун Ли[2], Сейхюн Шин[3]
[1]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия,
[2]Institute of Basic Science, Ulsan National Institute of Science and Technology, Ulsan, Republic of Korea
[3]Korea University, Seoul, Republic of Korea
e-mail: avp@biomedphotonics.ru

Лазерный захват и манипулирование живыми клетками без механического контакта стали возможными благодаря использованию лазерных пинцетов. Они открывают новые горизонты для широкого спектра фундаментальных и прикладных исследований, поскольку дают новые возможности для изучения изменения и взаимодействия биоструктур на уровне отдельных клеток под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов. Здесь мы обсудим основные особенности этих методов и представим несколько примеров проведённых нами фундаментальных биофизических и прикладных клинических исследований.
Ключевые слова: лазерный пинцет, оптическая ловушка, биологическая микроструктура, живая клетка, взаимодействие клеток, действие света на живые клетки.

Лазерный пинцет (ЛП), также называемый оптической ловушкой, является новой технологией, появившейся в середине 1980-х годов. Разработка этой технологии открыла новые возможности для манипулирования без механического контакта микро- и наночастиц различной природы, а также измерения сил взаимодействия между ними и средой на уровне межмолекулярных и межклеточных взаимодействий (пиконьютонов). Благодаря чрезвычайно широкой области возможных применений этой технологии, она получила интенсивное развитие, и многие исследовательские группы по всему миру приняли участие в разработке как новых схем, так и режимов работы ЛП и различных приложений. Большое влияние ЛП на текущие и будущие исследования и приложения, особенно в биомедицине и биотехнологии, было отмечено присуждением Нобелевской премии по физике в 2018 году изобретателю ЛП Артуру Ашкину.

Принцип действия ЛП заключается в изменении импульса сил, действующих на диэлектрическую частицу при преломлении на ней остро сфокусированного или иным образом сформированного пучка света с ярко выраженным пространственным градиентом интенсивности. Лазерный луч воздействует на диэлектрические микрочастицы, расположенные вблизи перетяжки пучка, с силой, которая перемещает частицу в положение равновесия и удерживает ее там. В непосредственной близости от фокуса луча ЛП ведет себя как линейная пружина, генерируя силы, действующие на захваченную частицу, пропорциональные смещению её от центра ловушки. Если положение перетяжки пучка изменяется, то изменяется и положение частицы. Смещение частицы из положения равновесия внешними силами может быть откалибровано так, чтобы эти силы могли быть точно измерены в диапазоне приблизительно. 0,1 — 100 пН. Это диапазон сил упругих деформаций живых клеток при митозе, сил взаимодействия клеток друг с другом и окружающей средой, сил взаимодействия субклеточных структур и т.д.

ЛП формируются лазерными пучками с длинами волн вне полос поглощения захваченных частиц (в случае живых клеток и других биологических частиц — в ближнем ИК-диапазоне). Источниками излучения могут быть либо непрерывные диодные лазеры, либо твердотельные лазеры с диодной накачкой, либо импульсные лазеры с высокой частотой следования импульсов, например, фемтосекундные лазеры. Основным требованием к лазерным пучкам

является высокое качество профиля распределения интенсивности. Чаще всего используются гауссовы лучи, но для специальных применений также используются пучки с более сложными профилями, например, пучки Бесселя. Акустооптические модуляторы или другие устройства используются для формирования многоканальных ЛП.

ЛП используются для изучения широкого спектра явлений и объектов в биофизике, например, механизмов функционирования молекулярных моторов, ответственных за подвижность клеток, изменения их формы и внутриклеточного транспорта. Только использование ЛП позволило измерить силы и динамику молекулярных моторов на уровне отдельных молекул, чтобы продвинуть понимание стохастической природы их функционирования. Благодаря способности прикладывать силы к отдельным молекулам и измерять силы, возникающие в ходе их химических реакций, аналитические оптические пинцеты идеально подходят для исследования механизмов механохимических превращений.

Также были разработаны методы для практического использования ЛП для скрининга клеток в соответствии с различными критериями для измерения вязкости и эластичности гелей и биополимеров. Манипуляции с живыми клетками, захваченными ЛП, являются основой практически важных методов искусственного оплодотворения и модификации эмбрионов.

В данной работе представлены последние результаты, полученные с использованием ЛП при исследовании биофизики взаимодействия живых клеток, в частности, агрегации эритроцитов (АЭ). АЭ является фундаментальным обратимым процессом регулирования гидродинамического сопротивления сосудистой сети движению крови, механизмы которого остаются не до конца понятными. Изменение АЭ тесно связано с развитием большинства социально значимых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, диабет и т.д. Мы измерили силы взаимодействия клеток во время агрегации и дезагрегации в зависимости от состава среды, температуры, площади и продолжительности первоначального контакта, характерные для крови здоровых доноров и пациентов, страдающих рядом заболеваний. В частности, мы провели детальное исследование влияния белков плазмы крови на АЭ и показали, что они играют значительную роль: в плазме роль альбумина в АЭ зависит от фибриногена и изменяется от агониста при нормальном диапазоне концентраций фибриногена. (2-6 мг/мл) к ингибитору при высокой концентрации фибриногена (8 мг/мл). В чистом растворе фибриногена добавление альбумина приводит к значительному усилению взаимодействия клеток, но самопроизвольная АЭ практически отсутствует. Мы объединили ЛП с системой микрофлюидики и флуоресцентной микроскопией. Это позволило нам обнаружить, что фибриноген и декстран адсорбируются на мембране одного эритроцита. Это важный вывод, поскольку до настоящего времени не было никаких убедительных результатов, касающихся адсорбции, считалось, что они подвержены многочисленным потенциальным артефактам (например, влиянию жидкости, захваченной между клетками). Напротив, наш результат является прямым доказательством адсорбции. Презентация сопровождается видеозаписью процессов взаимодействия клеток при их агрегации / дезагрегации в реальном времени.

Заключая, можно констатировать, что способность измерять силы адгезии и взаимодействия без механического контакта позволяет изучать на клеточном уровне механизмы взаимодействия, что раньше было невозможным. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-52-51015.

Литература

1. Lee Kisung, Shirshin E., Rovnyagina N., Yaya F., Boujja Z., Priezzhev A., and Wagner C. // Biomed. Opt. Express 2018, **9**(6), 2755-2764.
2. Ermolinskiy P.B., Lugovtsov A.E., Maslyanitsina A.I., Semenov A.N., Dyachuk L.I., and Priezzhev A.V. // J. Biomed. Photonics & Eng. 2018, **4**(3), 030303.
3. Lee Kisung, Wagner C., and Priezzhev A.V. // J. Biomed. Opt. 2017, **22**(9), 091516.
4. Priezzhev A. and Lee Kisung. // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2016, **64**, 587–592.
5. Lee Kisung, Danilina A.V., Kinnunen M., Priezzhev A.V., and Meglinski I. // IEEE J. Select. Top. Quant. Electron., 2016, **22**(3), 7000106.

OPTICAL TWEEZERS AND NEW FRONTIERS FOR BIOMEDICAL RESEARCH

Priezzhev A.V. [*1], Semenov A.N. [1], Lugovtsov A.E. [1], Ermolinskiy P.B.[1], Maslyanitsina A.I., Kisung Lee[2], Sehyun Shin[3]
[1]*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,*
[2]*Institute of Basic Science, Ulsan National Institute of Science and Technology, Ulsan, Republic of Korea*
[3]*Korea University, Seoul, Republic of Korea*
e-mail: avp@biomedphotonics.ru

Laser trapping and manipulation of live cells without mechanical contact have become feasible with application of laser tweezers. They open up new horizons for a wide spectrum of basic and applied research as they offer new possibilities for studying live cells transformations and interactions on individual cell level under the influence of different endogenous and exogenous factors. Here we discuss the basic features of these techniques and present some examples of challenging basic biophysical and clinical oriented studies that we have performed.

Key words: laser tweezers, optical trap, biological microstructure, living cell, cell interaction, the effect of light on living cells.

СПОСОБ РАСЧЕТА КОНЦЕНТРАЦИИ ФЛЮОРОФОРА В БИОТКАНЯХ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ IN VIVO

Разницына И.А. *, Рогаткин Д.А.
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2
e-mail: RaznitsynaIA@yandex.ru

Представлен метод расчета концентраций флюорофоров C_f в мутной среде по данным неинвазивных оптических измерений *in vivo*. Метод построен на решении обратной задачи распространения света в мутной флюоресцирующей среде для модифицированной двухпотоковой модели Кубелки-Мунка. Представлены результаты верификации предложенного подхода на модельных средах с заданными C_f и концентрациями эритроцитарной массы C_{er} в физрастворе. Метод позволил с 25% точностью определить значение C_f в модельной среде. В отличие от традиционных методов предложенный метод учитывает поглощение света кровью, что позволяет количественно анализировать изменение C_f в биотканях с различным кровенаполнением.

Ключевые слова: флюоресценция, спектроскопия, концентрации, in vivo, биоткань, теория Кубелки-Мунка, диффузное отражение, кровенаполнение.

Аналитический расчет концентрации флюорофоров, отражающих состояние биотканей, является одной из ключевых задач в области лазерной флюоресцентной спектроскопии (ЛФС) *in vivo*. Изменение поглощающих свойств тканей, связанное, в особенности, с кровенаполнением, усложняет интерпретацию результатов ЛФС. На сегодняшний день нет общепринятого метода расчета концентраций флюорофора (C_f) в среде, учитывающего кровенаполнение, однако работы в данном направлении известны [1]. В работе предложен способ определения C_f в биоткани по данным методов неинвазивной оптической диагностики, основанный на решении обратной задачи распространения света в мутной флюоресцирующей среде для модифицированной двухпотоковой модели Кубелки-Мунка.

Ранее на основе модифицированной модели Кубелки-Мунка [2] и решения А. Кохановского [3] было получено выражение для потока излучения на длине волны флюроесценции, вышедшего с поверхности исследуемого объекта [4]:

$$J(0)=\Phi_0 \cdot A_f(\lambda_e) \cdot \varphi(\lambda_e,\lambda_f) \cdot \gamma \qquad (1)$$

где Φ_0 — возбуждающий монохроматический поток, $A_f(\lambda_e)$ доля возбуждающего потока, поглощенная флюорофором на элементарной единице длины dx среды, $\varphi(\lambda_e,\lambda_f)$ — квантовый выход флюоресценции, λ_e, λ_f – длины волн возбуждения и флюоресценции, соответственно, γ — «эффективная глубина регистрации» сигнала:

$$\gamma=((1+r_{\infty}\lambda_e)(1+r_{\infty}\lambda_f))/(2(\alpha(\lambda_e)+\alpha(\lambda_f))) \qquad (2)$$

здесь $r_{\infty\lambda}$ – коэффициент диффузного отражения ткани на длине волны λ, $\alpha(\lambda)=\sqrt{(\beta_1^2(\lambda)-\beta_2^2(\lambda))}$, где $\beta_1(\lambda)$ и $\beta_2(\lambda)$ — коэффициенты затухания и рассеяния исследуемой ткани для модифицированной модели Кубелки-Мунка [2].

Уравнение (1) было разложено в ряд Тейлора по малым концентрациям вокруг точки $C_f=0$, с удержанием линейного члена разложения. При этом было принято, что значение γ зависит только от оптических свойств самой биоткани, а основная зависимость $J(0)$ от C_f кроется в множителе A_f [4].

$$J_T(0,C_f)=\Phi_0 \cdot \varphi(\lambda_e,\lambda_f) \cdot \gamma \cdot A_f'(C_f=0) \cdot C_f \qquad (3)$$

Оценка вклада первого члена ряда Тейлора при принятых упрощениях в исходное выражение показала, что нелинейность зависимости $J(0,C_f)$, которая описана в [5], обусловлена влиянием флюорофора на поглощающие свойства среды в целом и, как следствие, на величину γ, которая для разных тканей может быть рассчитана по результатам спектроскопии диффузного отражения (СДО) и оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и учтена при расчетах. Из (1) однозначное определение Cf по зарегистрированной флюоресценции невозможно - необходимо дополнительное определение $\beta_i(\lambda)$ для среды. Полученную же формулу (3) легко выразить через известные либо измеряемые величины, а именно интенсивность флюоресценции, регистрируемую методом ЛФС, коэффициенты диффузного отражения $r_{\infty\lambda}$, рассчитанные на основе данных СДО, а также объемное кровенаполнение, зарегистрированное методом ОТО.

Анализ и верификация (3) проводилась на модельных средах с различными содержаниями фотосенсибилизатора «Фотосенс» и эритроцитарной массы в физрастворе. Результат подтвердил возможность реализации предложенного расчётного алгоритма на практике и показал, что рассчитанные значения C_f отличаются от реальных менее, чем на 25%. При этом относительные коэффициенты флюоресцентной контрастности K_f, которые часто используются для анализа данных в ЛФС, нелинейны по отношению к концентрации флюорофора. Предположение о том, что относительное изменение K_f равно относительному изменению C_f в данных модельных средах [5] приводит к ошибке в определении относительной C_f до 70%.

Предложенный метод позволяет осуществить переход от измеряемых показателей к понятной клиницисту величине – C_f, что значительно упростит интерпретацию данных ЛФС, а возможность сравнивать измерения с тканей

с различным кровенаполнением позволить разработать более универсальные диагностические критерии. Однако следует отметить, что для реализации предложенного подхода необходимо одновременно использовать методы ЛФС, СДО и ОТО в одном комплексе и при этом обеспечить равенство диагностических объемов.

Литература

1. Zherebtsov E., Dremin V., Zharkikh E. et al. // Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XV. — International Society for Optics and Photonics, 2018. — Т. 10493. — С. 104931L.
2. Рогаткин Д.А. // Медицинская техника. 2007. №. 2. С. 10.
3. Kokhanovsky A.A. // JOSA A. 2009. V. 26. N. 8. P. 1896.
4. Rogatkin D., Guseva I., Lapaeva L. // Journal of fluorescence. 2015. V. 25. N. 4. P. 917.
5. Шмидт В. Оптическая спектроскопия для химиков и биологов. М.: Техносфера, 2007. 368 с.
6. Рогаткин Д.А. Аппаратное, программное и методическое обеспечение неинвазивной спектрофотометрической диагностики. Дисс. … д. т. н. Москва: МОНИКИ, 2004. 405 с.

METHOD FOR CALCULATING THE FLUOROPHORE CONCENTRATION IN BIOTISSUES BASED ON a LASER FLUORESCENCE SPECTROSCOPY IN VIVO

Raznitsyna I. A., Rogatkin D.A.
[1] *Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")*
129110, Moscow, Schepkina st., 61/2
e-mail: RaznitsynaIA@yandex.ru

Abstract. A method for calculating the fluorophores concentration C_f in a turbid medium based on the data of non-invasive optical methods *in vivo* is presented. The method is based on solving the problem of light propagation in a turbid fluorescent medium for a modified two-stream Kubelka-Munk model. The results of verification of the proposed approach on phantoms with given C_f and concentrations of red blood cells C_{er} in saline are demonstrated. The method provides 25% accuracy in determining of C_f value in turbid media. In contrast to traditional methods of fluorescence data analysis, the proposed method is physically justified and allows to quantitatively analyze the change in C_f in biological tissues with different blood supply.

Key words: fluorescence, spectroscopy, concentration, in vivo, biological tissue, Kubelka-Munk theory, diffuse reflection, blood supply.

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ МЕТОД МОНТЕ КАРЛО ТОЧНЫМ В ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ЗАДАЧАХ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ОПТИКИ?

Рогаткин Д.А. [1,*], Тарасов А.П. [1,2]
[1] *ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 1129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2*
[2]*ООО «ОДС-МЕД», 142290, Московская обл., г. Пущино, микрорайон «В», д.2, оф. 213.*
*e-mail: d.rogatkin@monikiweb.ru

Метод Монте Карло широко используется как в задачах радиационной медицинской физики (расчет доз облучения), так и в задачах биомедицинской оптики. В последнем случае обычно моделируется поток излучения внутри и с поверхности биоткани при проведении лечебно-диагностических процедур с использованием лазеров. Считается, что с увеличением количества фотонов (пакетов фотонов), погрешность метода Монте Карло стремится к нулю, вопрос лишь в приемлемом времени счета. Однако при более внимательном анализе оказывается, что это не так. Сравнительный анализ ряда новых точных аналитических решений задач оптики мутных сред с расчетом методом Монте Карло показывает, что статистический метод имеет систематическую ошибку в ряде случаев в 10-15%, неустранимую за сечет увеличения числа фотонов.

Ключевые слова: свет, рассеяние, мутные среды, теория переноса, метод Монте Карло, ошибки.

Метод Монте Карло (МК) сегодня в мире широко используется как в задачах радиационной медицинской физики (расчет доз облучения при лучевой диагностике/терапии), так и в задачах лазерной биомедицинской оптики, оптике биотканей, в частности. В последнем случае обычно моделируется поток излучения внутри и с поверхности биоткани при проведении лечебно-диагностических процедур с использованием лазеров. В каком-то смысле сегодня метод МК — золотой стандарт численных оценок потоков излучения внутри и на поверхности тканей, а эти оценки крайне важны, например, при построении вычислительных алгоритмов оптических диагностических приборов, работающих по принципу решения обратных задач фотометрии светорассеивающих сред [1]. Максимально точная оценка экранирования потоков излучения кровью внутри кожи и слизистых оболочек органов необходима для методов флюоресцентной спектроскопии in vivo [2,3], применяющихся в фотодинамической терапии и флюоресцентной навигации в хирургии. Одним словом, востребованы максимально точные методы расчета.

Между тем, в оптике биотканей оценить ошибки метода МК достаточно сложно. Сравнение с данными эксперимента здесь не дает результата, т.к. МК оперирует погонными оптическими параметрами среды — коэффициентами поглощения, рассеяния, которые заранее неизвестны для тестируемых тканей и определяются лишь как результат обратных вычислений по данным эксперимента. Т.е. они здесь результат вычислений, а не исходные данные для них. Точные же аналитические решения в теории переноса и рассеяния света в мутных средах, удобные для верификации метода МК, до последнего времени практически отсутствовали. Поэтому, пока принимается a priory (на веру), что с увеличением количества фотонов (пакетов фотонов), погрешность метода МК должна стремится к нулю, вопрос лишь в приемлемом времени счета.

Недавно нами было показано, что для одномерных задач с любой кратностью рассеяния погрешности (ошибки) классического метода МК могут доходить до 10-15% [4]. Найденные точные аналитические решения ряда задач в приближении однократного рассеяния [5,6] позволяют сегодня оценить погрешности метода МК и в задачах большей размерности — 2D (на плоскости) и 3D (в реальном физическом пространстве). Для этого рассматривается задача освещения поверхности биоткани узким лучом лазера (pencil-like beam) и регистрации фотоприемником обратно рассеянного излучения, которое выходит назад с освещаемой поверхности ткани в направлении на источник. Фотоприемник имеет фиксированную по размеру чувствительную площадку, располагаемую на поверхности биоткани на некотором расстоянии от оси освещения. Биологическая ткань моделируется светопоглощающей и светорассеивающей средой. Рассматривается задача в приближении однократного рассеяния. Выводится в замкнутом виде аналитическая формула для потока излучения, падающего на фотоприемник, как функция оптических свойств ткани и геометрии освещения/приема. Параллельно эта же задача решается методом статистического моделирования МК.

Сравнительный анализ двух решений для интенсивности излучения, достигающего фотоприемник под разными углами, показывает, что метод МК имеет систематическую ошибку в ряде случаев в 10-15%, неустранимую за сечет увеличения числа фотонов. Причиной ошибки является некорректное определение численных значений вероятностей рассеяния/поглощения фотонов на каждом шаге вычислений и, соответственно, долей рассеянного/поглощенного излучения, которые в классическом варианте МК определяются из альбедо однократного рассеяния и коэффициента поглощения в экспоненциальном законе Бугера. Однако, как показано в [7], для оптического диапазона в силу разнесенности в пространстве фактов поглощения/рассеяния света внутри биотканей, в отличие от задач радиационной физики, показатель экспоненты и альбедо будут разными в зависимости от постановки задачи, поэтому выбор вероятностных характеристик в методе МК — отдельная задача. При правильном их выборе на основе точных аналитических формул результаты МК и точного решения становятся неразличимы.

Литература

1. Рогаткин Д.А. // Медицинская техника. 2004. №2. С. 8-13.
2. Горяйнов С.А., Потапов А.А. и др. // Вопросы нейрохирургии. 2012. № 6. С. 57-65.
3. Рогаткин Д.А. // Медицинская физика. 2014. №4(64). С.78-96.
4. Tarasov A.P., Raznitcina I.A. et al. // Proc. of the ICLO 2018 (St.-Petersburg, 2018).
5. Tarasov A.P., Rogatkin D.A. // Proc. of the RSEMW 2019 (Divnomorskoe, 2019).
6. Першеев С., Рогаткин Д.А. // Вестник МГТУ им. Н.Э.Баумана. Сер. Естественные науки. 2018. №2(77). С.60-72.
7. Першеев С., Рогаткин Д.А. // Вестник МГТУ им. Н.Э.Баумана. Сер. Естественные науки. 2017. №6(75). С.65-78.

IS THE MONTE CARLO METHOD ACCURATE IN THEORETICAL PROBLEMS OF BIOMEDICAL OPTICS?

Rogatkin D. A. [1,*], **Tarasov A. P.** [1,2]
[1]MONIKI named after M.F.Vladimirskiy,
129110, Moscow, Schepkina str. 61/2.
[2]LLC "ODS-MED"
142290, Moscow region, Pushchino, District "B", Bild.2, Floor 2, Room 213.
*e-mail: d.rogatkin@monikiweb.ru

The Monte Carlo method is now widely used both in problems of radiation medical physics (calculation of radiation doses) and in problems of non-radiation biomedical optics. For example, in tissue optics the Monte Carlo method most often simulates radiation fluxes inside tissues and on a surface of them during various medical and diagnostic procedures using lasers. It is assumed that with the growth of the number of initial photons (photon packets), the error of the Monte Carlo method tends to zero, the only question is the counting time allowed. However, a closer analysis reveals that this is not true. A comparative analysis of several new exact analytical solutions found for a number of problems in the light transport theory for turbid media with the results of Monte Carlo simulation shows that the Monte Carlo method in its modern form has a systematic error in some cases on a level of 10-15% in comparison with the exact solution. Moreover, this error is irremediable due to the increase in the number of photons.

Key words: light, scattering, turbid media, radiative transfer theory, Monte Carlo method, errors.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕТЕРОГЕННЫХ СИСТЕМ ФЛУОРОФОРОВ И ИХ РОЛЬ В ОПТИКЕ БИОТКАНЕЙ

Рубекина А.А. [1,*], **Якимов Б.П.** [1], **Ширшин Е.А.** [1,2]
[1]*Физический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва*
119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.2
[2]*Институт спектроскопии РАН, Троицк, Москва*
108840,Троицк,Москва, ул.Физическая, д.5
*e-mail: rubekina.aa14@physics.msu.ru

Работа посвящена исследованию основных механизмов формирования оптических свойств гетерогенных систем флуорофоров, которые представляют собой класс систем с большим числом независимых флуорофоров, что подтверждается данными масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения. При этом известно, что оптические свойства данного класса систем обладают удивительным единообразием. Особый интерес для биомедицинских применений представляет то, что к гетерогенным системам флуорофоров относятся такие пигменты как липофусцин и меланин, содержащиеся во множестве биологических тканей. За счет своей флуоресценции в видимом спектральном диапазоне они могут быть использованы в качестве биомаркеров окислительного стресса клеток.

Ключевые слова: оптическая спектроскопия, флуорофор, флуоресценция, гетерогенные системы флуорофоров, перенос энергии, липофусцин, меланин.

Гетерогенные системы (ГС) флуорофоров представляют собой класс систем, состоящих из большого числа независимых блоков-флуорофоров в различном окружении. Известно, что оптические спектры таких систем обладают удивительным единообразием: характерным экспоненциально убывающим спектром поглощения и так называемой вложенностью спектров флуоресценции на различных длинах волн возбуждения.[1] Особый интерес для биомедицинских применений имеет то, что к гетерогенным системам флуорофоров могут также быть отнесены липофусцин и меланин.

За последние 10 лет появился ряд работ [1-3], оперирующих принципиально иным подходом к анализу оптических характеристик ГС, а именно, была предложена модель, рассматривающая ГС как цепочку хромофоров с переносом заряда (смещением электронной плотности) в основном состоянии. В противовес этой модели была предложена модель [1], в которой предполагается наличие лишь небольшой группы хромофоров, или их узких классов, которые вступают в электронные взаимодействия, которые приводят к появлению характерных спектров с экспоненциальным спадом и длинноволновой компонентой. Наличие в спектре поглощения ГС длинноволновой компоненты может быть объяснено предположением об образовании молекулами ГС донорно-акцепторных пар (в качестве доноров выступают ароматические кольца или фенолы, а в качестве акцепторов — хиноны). При образовании пары в спектре поглощения появляется вклад, который не свойственен донору и акцептору по отдельности. Вышеуказанные работы являются первым шагом на пути к разработке теории, связывающей структурные и оптические характеристики ГС.

В связи с высокой чувствительностью, простотой и быстродействием оптические методы уже на протяжении нескольких десятилетий являются одним из основных при исследовании ГС. При этом в качестве индикаторов используются так называемые дескрипторы — параметры спектров флуоресценции или поглощения, устанавливаемые феноменологически. При этом можно с уверенностью утверждать, что понимания механизмов формирования оптических свойств ГС и связи их оптических и структурных свойств в литературе на данный момент нет.

Известно, что прямое окисление может индуцировать появление новых полос флуоресценции, например, у аминокислот, содержащих ароматические соединения [5]. Основная идея работы заключается в том, что образование окисленных частиц может привести к появлению длинноволнового поглощения, которое обеспечивает возбуждение флуоресценции в широком спектральном диапазоне. Этот процесс схож с процессом образования липофусцина, накапливающегося в клетках в результате окисления и агрегации белков и липидов[6], и меланина, который является продуктом окисления леводопы[7].

Таким образом возможен in vitro синтез липофусцин-подобных молекул и изучение механизмов и динамики формирования их оптических свойств, с целью их использования в качестве биомаркеров окислительного стресса.

Литература

1. Del Vecchio, R., & Blough, N. V. //Environmental Science & Technology. — 2004. — Т. 38. — №. 14. — С. 3885-3891.
2. Boyle, E. S., Guerriero, N., Thiallet, A. et al. //Environmental science & technology. — 2009. — Т. 43. — №. 7. — С. 2262-2268.
3. Del Vecchio R., Schendorf T. M., Blough N. V. //Environmental science & technology. — 2017. — Т. 51. — №. 23. — С. 13624-13632.
4. Chen C. T., Chuang, C., Cao, J. et al. //Nature communications. — 2014. — Т. 5. — С. 3859.
5. Tikhonova T. N. , Rovnyagina, N. R., Zherebker, A. Y. et al. //Archives of biochemistry and biophysics. — 2018. — Т. 651. — С. 13-20.
6. Grune T. , Jung, T., Merker, K., & Davies, K. J //The international journal of biochemistry & cell biology. — 2004. — Т. 36. — №. 12. — С. 2519-2530.
7. Ito S., Wakamatsu K. // Pigment cell research. — 1998. — Т. 11. — №. 2. — С. 120-126.

INVESTIGATION OF FORMATION MECHANISMS OF OPTICAL PROPERTIES OF HETEROGENEOUS FLUOROPHORE SYSTEMS AND THEIR ROLE IN OPTICS OF BIOLOGICAL TISSUES

Rubekina A. A. [1,*], **Yakimov B.P.** [2], **Shirshin E.A.** [1,2]
[1]*Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University*
Leninskiye gory 1-2, 119991 Moscow, Russia
[2]*Institute for Spectroscopy, Russian Academy od Sciences*
ul. Fizicheskaya 5, Troitsk, 108840, Moscow, Russia
*e-mail: rubekina.aa14@physics.msu.ru

This work is devoted to the investigation of the main formation mechanisms of the optical properties of heterogeneous fluorophore systems, which are a class of systems with a large number of independent fluorophores, which is confirmed by Fourier transform mass spectrometry. Moreover, it is known that the optical properties of this class of systems have a surprising uniformity. Of particular interest for biomedical applications is that heterogeneous fluorophore systems include pigments such as lipofuscin and melanin contained in many biological tissues. Due to their fluorescence in the visible spectral range, they can be used as biomarkers of cells oxidative stress.

Key words: optical spectroscopy, fluorophore, fluorescence, heterogeneous systems of fluorophores, energy transfer, lipofuscin, melanin.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ФАТЕРОВА СОСКА И ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Рябов М.В. [1*], **Странадко Е.Ф.** [1], **Дуванский В.А.** [1], **Лобаков А.И.** [2], **Морохотов В.А.** [2]
[1] *ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», 121165, Москва, ул. Студенческая 40*
[2] *ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2,*
**e-mail: seph04@yandex.ru*

Целью исследования явилась оценка эффективности применения фотодинамической терапии (ФДТ) у неоперабельных больных раком большого дуоденального соска и внепеченочных желчных протоков. У 29 больных применялись паллиативные желчеотводящие операции и ФДТ. Количество сеансов ФДТ составляло от 1 до 3 в течение года. В общей сложности 29 больным проведено 52 сеанса ФДТ. 50 больным в группе контроля выполнялись только желчеотводящие операции. Оценивалась переносимость ФДТ и продолжительность жизни больных. Медиана дожития больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 месяцев (11-60 месяцев). В группе, где выполнялись только паллиативные операции — 11,5 месяцев. Результаты ФДТ по продолжительности жизни сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций. Повторное проведение ФДТ с интервалом 4-6 месяцев значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: рак большого дуоденального сосочка, рак внепеченочных желчных протоков, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, лазер.

Цель исследования. Проблема лечения больных со злокачественными новообразованиями внепечёночных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального или Фатерова сосочка (БДС) остается актуальной в связи с растущей заболеваемостью, высокой летальностью и выраженным снижением качества жизни пациентов, даже после радикальной операции [1, 2]. Целью исследования явилась оценка эффективности применения ФДТ [3] у неоперабельных больных данной локализацией рака.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 79 больных раком БДС и ВЖП. У 29 больных первым этапом применялось чрезкожное чрезпеченочное дренирование, эндоскопическая установка стентов или оставление Т-образного дренажа во время пробной лапаротомии и вторым этапом после ликвидации или уменьшения желтухи — ФДТ (основная группа). 50 больным выполнялись только желчеотводящие операции (группа хронологического контроля). У всех больных при гистологической верификации диагноза выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки.

Среди пациентов основой группы для оценки целесообразности и сроков проведения повторных курсов ФДТ сформировано две подгруппы: пациентам первой подгруппы (14 человек) помимо дренирующих процедур проведен один курс ФДТ, а пациентам второй подгруппы в течение года проведено 2 и более курсов ФДТ (15 человек). В общей сложности 29 больным проведено 52 сеанса ФДТ. Оценивалась переносимость метода и продолжительность жизни больных.

Результаты. Медиана дожития больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 месяцев. (минимальное — 12,5 мес., максимальное — 60 мес.). В группе, где выполнялись только паллиативные операции — 11,5 мес. (минимальное — 4 мес., максимальное — 14 мес., $p < 0{,}0001$). Среди больных, где проводился анализ эффективности и времени дожития в зависимости от кратности сеансов ФДТ, оказалось, что в группе больных, которым выполнен 1 сеанс ФДТ в течение

года, медиана времени дожития составила 12,5 месяца (10 — 41 мес.), а среди больных, которым выполнено 2 и более сеансов ФДТ, медиана времени дожития составила 29 месяцев (минимальное время — 14 мес.; максимальное — 60 мес.). Летальных исходов не отмечено. При проведении 12 сеансов ФДТ (23%) отмечено развитие осложнений, которые были купированы консервативными мероприятиями.

Заключение. ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных раком БДС и ВЖП, который не сопровождается тяжелыми осложнениями и легко переносится пациентами. ФДТ является оптимальным методом для лечения и продления жизни пациентов, радикальное хирургическое лечение которых сопряжено с высоким риском развития летального исхода. Результаты ФДТ по продолжительности жизни сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций. Повторное проведение ФДТ с интервалом 4-6 месяцев значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Литература

1. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Косырев В.Ю. и др. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периампулярной зоны. Современная онкология, 2000, т. 2, №1, стр.12-15.
2. Squadroni M., Tondulli L., Gatta G. et al. Cholangiocarcinoma // Critical reviews in oncology/hematology. 2017, vol. 116, pp 11-31.
3. Странадко Е.Ф., Василенко Ю.В., Лобаков А.И., Мешков В.М. и др. Возможности паллиативной фотодинамической терапии в эндоскопической практике // Анналы хирургии. 2003. №2. С. 20-24.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF CANCER OF LARGE DUODENAL PAPILLA AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

Riabov M.V. [1]*, Stranadko E.P. [1], Duvansky V.A. [1], Lobakov A.I. [2], Morokhotov V.A. [2]
[1] Skobelkin State Scientific Center of Laser
Medicine FMBA, Moscow, Russia, 121165, Studencheskaya st., 40
[2]Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
Moscow, Russia, 129110, Schepkina st., 61/2.
e-mail: seph04@yandex.ru

The aim of this study was the development of Photodynamic therapy (PDT) for the treatment of both Vater's papilla and extrahepatic bile duct cancer in inoperable patients. 29 patients received palliative bile drainage operations with PDT. Patients in research group received from 1 to 3 PDT courses in a year. In total 29 patients received 52 PDT courses. 50 patients in the group of control only palliative bile drainage operations had been performed. Outcomes were assessed by determining the median survival. The median survival time was 18 months (11 — 60 months). In patients who had only one PDT session during the year median survival was 12.5 months; in patients who had two or more PDT sessions median survival was 29 months (15 — 60 months). Results of PDT treatment for cancer of this localization are comparable with the results of radical surgeries and overcome palliative surgeries.

Key words: cancer of large duodenal papilla, cancer of extrahepatic bile ducts, Photodynamic therapy, photosensitizer, laser.

ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХМИКРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ

Рябочкина П.А. *, Артемов С.А., Беляев А.Н., Бушукина О.С., Костин С.В., Ляпин А.А., Таратынова А.Д., Хрущалина С.А.
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
430005,Саранск, ул. Большевистская, д. 68
*e-mail: ryabochkina@mail.ru

Аннотация доклада. В работе представлены результаты экспериментов in-vivo по эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) с использованием излучения с длиной волны 1.9 мкм и различными типами волокна. Выполнено моделирование процесса ЭВЛК с использованием указанного излучения и волокна с плоским торцом, и проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами экспериментов in-vivo.

Ключевые слова: эндовазальная коагуляция, лазерное излучение, гистологический анализ.

Несостоятельность венозных клапанов, приводящая к нарушению кровотока, вызывает варикозное расширение вен. В европейских странах и США варикозным расширением вен страдают 25% населения. По некоторым данным, в России варикозная болезнь диагностируется у 30 млн. человек. В большей степени данному заболеванию подвержены женщины: согласно общемировой статистике, его выявляют у 70-80% женщин и 50-60% мужчин. Основными

методами лечения варикозной болезни являются флебэктомия, склеротерапия и эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК). Метод ЭВЛК в настоящее время получил широкое распространение как в российских, так и зарубежных клиниках. Он является малоинвазивным по сравнению с флебэктомией и, в отличии от склеротерапии, не требует введения инородного вещества в организм.

В настоящее время для проведения процедуры ЭВЛК в клинике в основном применяются лазеры с длинами волн излучения 980 и 1460 нм. Значения мощности лазеров с длинами волн 980 нм составляют 15-20 Вт, использование лазерного излучения с длиной волны 1460 нм, которое соответствует линиям поглощения воды, позволяет осуществлять ЭВЛК с меньшими значениями мощности, равными 10-12 Вт. Актуальной задачей является дальнейшая оптимизация метода ЭВЛК для обеспечения выраженного эффекта коагуляции при использовании излучения с меньшим значением мощности, что позволит минимизировать тепловые повреждения перивенозных тканей и, как следствие, уменьшить послеоперационные осложнения.

В работах [1, 2] нами представлены результаты экспериментов in-vitro и in-vivo по ЭВЛК, свидетельствующие о том, что использование лазерного излучения с длиной волны 1.9 мкм позволяет осуществить выраженный эффект коагуляции варикозных вен при значениях мощности излучения 3-4 Вт.

В настоящей работе представлены результаты экспериментальных in-vivo (на овцах) исследований ЭВЛК с применением излучения с длиной волны 1.9 мкм и световодами с радиальным выводом излучения. В ходе исследований выявлено, что деструктивные изменения венозных стенок и перивенозных тканей в большей степени выражены для волокна с цилиндрическим диффузором по сравнению с изменениями, вызванными применением волокна с кольцевой диаграммой рассеяния. Также в работе выполнено моделирование процесса ЭВЛК с использованием двухмикронного излучения и волокна с плоским торцом. Показано, что результаты моделирования коррелируют с результатами экспериментов in-vivo.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ_мк, № проекта 18-29-20039.

Литература

1. Belyaev A.N., Chabushkin A.N., Khrushchalina S.A. et al. // Las. Med. Sci. 2016. V. 31. P. 503.
2. Artemov S.A., Belyaev A.N., Bushukina O.S. et al. // Las. Med. Sci. 2019. https://doi.org/10.1007/s10103-019-02874-6.

APPLICATION OF TWO-MICRON RADIATION FOR ENDOVASAL LASER COAGULATION

Ryabochkina P.A.*, Artemov S.A., Belyaev A.N., Bushukina O.S., Kostin S.V., Lyapin A.A., Taratynova A.D., Khrushchalina S.A.
National Research Mordovia State University
430005, Saransk, 68 Bolshevistskaya Str.
*e-mail: ryabochkina@mail.ru

Abstract. The paper presents the results of in-vivo experiments on endovasal laser coagulation (EVLC) using radiation with a wavelength of 1.9 μm and various types of fiber. The EVLC process was simulated using the indicated radiation and a bare fiber, and a comparative analysis of the data obtained with the results of in-vivo experiments was performed.

Key words: endovenous coagulation; laser radiation; histological analysis.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ E. COLI БИОСЕНСОРОВ

Сердюков Д.С. [1,2],*, Мещерякова И.А.[1], Горячковская Т.Н.[1], Попик В.М. [3], Пельтек С.Е.[1]

[1]Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики СО РАН»
630090, Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева 10
[2]Институт лазерной физики СО РАН 630090, Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева 15Б
[3]Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН 630090, Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева 11
**e-mail: serdyukov@protonmail.com*

В работе разрабатывались и тестировались чувствительные к терагерцовому излучению флуоресцентные биосенсоры, основанные на клетках кишечной палочки Escherichia coli. Биосенсоры получены путём введения в бактериальные клетки генетических конструкций, в которых промоторы чувствительных к излучению генов регулируют наработку флуоресцентных белков. Флуоресцентная светимость биосенсоров исследована при воздействии терагерцового излучения, теплового шока (нагрев до 42 °C) и ряда токсических химических агентов. В результате показана специфическая по отношению к терагерцовому излучению индукция биосенсоров.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, биосенсор, флуоресценция, Escherichia coli.

Технологии, основанные на электромагнитном излучении терагерцового (ТГц) диапазона частот (10^{11}–10^{13} Гц), активно развиваются в течение последних 30 лет и в настоящий момент находят практическое применение в различных сферах: от спектроскопии веществ и неразрушающего контроля качества продукции до сканирующих систем безопасности и медицинской томографии [1]. На фоне этого ТГц излучение представляет интерес как фактор воздействия на живые системы, в т. ч. на активность генов.

В данной работе разрабатывались и тестировались ТГц-чувствительные бактериальные биосенсоры. Данное направление активно развивается нашим научным коллективом и слу-жит продолжением цикла работ, представленных ранее [2–4]. На первом этапе, исходя из данных по общему профилю генной активности в облучённых клетках Escherichia coli (E. coli), отобраны ТГц-чувствительные гены транскрипционных факторов. Далее с ипользова-нием промоторов данных генов в качестве индуцибельных, получены плазмидные генетиче-ские конструкции, в каждой из которых промотор одного из отобранных генов контролирует наработку репортерного зелёного или жёлтого флуоресцентного белка. Затем путём введе-ния данных конструкций в клетки E. coli штамма JM109 были получены клетки биосенсоры.

Флуоресценция полученных биосенсоров была проанализирована после воздействия из-лучением с частотой 2.31 ТГц на установке «Новосибирский лазер на свободных электро-нах» в ЦКП «Сибирский центр синхротронного и ТГц излучения» (Институт ядерной физи-ки им. Г. И. Будкера СО РАН) в течение 15 и 30 мин. Исследована динамика развития ин-дукции биосенсоров после облучения и показан её дозозависимый характер. Воздействие тепловым шоком (нагревание до 42°C в течение 30 мин) и химическими токсическими аген-тами биосенсоры не индуцировало, что подтверждает специфичность их ответа. Полученные биосенсоры могут применяться в научно-исследовательской практике, а также потенциаль-но применимы для разработки систем ТГц мониторинга окружающей среды.

Литература

1. Dhillon S.S., Vitiello M.S., Linfield E.H. et al. // J. Phys. D: Appl. Phys. 2017. V. 50. № 4. P. 043001.
2. Demidova E.V., Goryachkovskaya T.N., Malup T.K. et al. // Bioelectromagnetics. 2013. V. 34. № 1. P. 15–21.
3. Demidova E.V., Goryachkovskaya T.N., Mescheryakova I.A. et al. // IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. 2016. Vol. 6. № 3. P. 435–441.
4. Peltek S.E., Demidova E.V., Popik V.M. et al. // Russ. J. Genet.: Appl. Res. 2017. Vol. 7. № 8. P. 858–868.

STUDY OF THE IMPACT TERAHERTZ RADIATION ON THE LIVING SYSTEMS WITH FLUORESCENT E. COLI BIOSENSORS

Serdyukov D. S. [1,2],*, Mescheryakova I. A.[1], Goryachkovskaya T. N.[1], Popik V. M. [3], Peltek S. E.[1]
[1]Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS", 630090, Novosibirsk, Prospekt Lavrentyeva 10
[2]Institute of Laser Physics of the Siberian Branch of the RAS, 630090, Novosibirsk, Prospekt Lavrentyeva 15B
[3]Budker Institute of Nuclear Physics of the Siberian Branch of the RAS, 630090, Novosibirsk, Prospekt Lavrentyeva 11
**e-mail: serdyukov@protonmail.com*

The terahertz radiation sensitive fluorescent biosensors based on Escherichia coli cells were devel-oped and tested in the work. The biosensors had been obtained by introducing into bacterial cells the genetic constructs in which the promoters of radiation sensitive genes regulate the production of fluorescent proteins. The fluorescence of biosensors was studied under the influence of terahertz ra-diation, heat shock (heating to 42 ° C) and a number of toxic chemical agents. As a result, the bio-sensor induction specific to terahertz radiation is shown.

Key words: terahertz radiation, biosensor, fluorescence, Escherichia coli.

СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПОДХОДОВ К УЧЕТУ ПОГЛОЩЕНИЯ В МОДЕЛИРОВАНИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ СВЕТА В БИОТКАНЯХ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО

Тарасов А.П. *, Рогаткин Д.А.
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
1129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2
*e-mail: tarandrew17@gmail.com

В работе сравниваются результаты моделирования распространения света в биотканях методом Монте-Карло, полученные с использованием двух подходов к учету поглощения, в рамках задачи обратного рассеяния, типичной для медицинской оптической диагностики. Было обнаружено, что первый (классический) подход, в котором фотон уничтожается после акта поглощения, в случае небольших расстояний от источника оказывается более выгодным с точки зрения вариации результатов и затрат компьютерного времени, чем второй подход (модель «взвешенного» фотона), который подразумевает присваивание фотону начального веса, уменьшающегося по мере распространения фотона.

Ключевые слова: Монте-Карло, поглощение, взвешенный фотон, пакет фотонов, ускорение счета, обратное рассеяние.

Метод Монте-Карло (МК) прочно закрепился в научной практике, как эталонный метод моделирования распространения света в мутных средах, в т.ч. биологического происхождения.

В целях экономии компьютерного времени и повышения точности МК, в частности, применяемого в оптике биотканей, было предложено несколько различных способов его совершенствования, среди которых один из основных касается учета поглощения [1,2]. В классическом методе МК (КМ) в каждой итерации определяется поглотится или рассеется фотон с использованием альбедо $a = \mu_s/(\mu_a+\mu_s)$, где μ_a и μ_s — коэффициенты поглощения и рассеяния. После того, как событие «поглощение» произошло, фотон уничтожается. В настоящее время, в основном, используется метод «взвешивания» фотонов (ВМ) (weighted photon model), при котором термин «фотон» часто заменяется на «пакет фотонов» (photon packet). Метод заключается в том, что фотону присваивается вес W, который в каждой итерации уменьшается на величину $W(1\text{-}a)$. Несмотря на то, что ВМ является, пожалуй, уже неотъемлемой частью современного МК, численному сравнению этих методов с точки зрения времени счета и разброса значений уделялось не очень много внимания. Некоторые результаты таких исследований приведены в этой работе.

Задача решалась в геометрии, типичной для медицинской оптической диагностики: источник света (ИС) и фотодетектор (ФД) располагаются на поверхности исследуемой среды на различных расстояниях d друг от друга. Регистрируется обратно рассеянное излучение, в расчетах — нормированное на падающее: $R = N_{bs}/N_0$ в случае КМ и W_{bs}/W_0 в случае ВМ, где $N_0(W_0)$ и $N(W_{bs})$ — число (полный вес) запущенных и попавших в ФД фотонов. Начальный вес фотона $W = 1$ в случае ВМ. Приняты следующие упрощения: на однородную среду падает коллимированный пучок, отражение и преломление на границе среды отсутствуют. В качестве критерия разброса использовалось относительное стандартное отклонение (ОСО), которое (как и среднее значение) вычислялось на основе 10 измерений (моделирований). Поскольку время, затрачиваемое на счет, различно для КМ ($\tau_{КМ}$) и ВМ ($\tau_{ВМ}$) (это не учитывается, к примеру, в аналитическом доказательстве преимущества ВМ, приведенном в [3]), было предложено уравнивать $\tau_{КМ}$ и $\tau_{ВМ}$ путем изменения N_0. В этом случае, сравнение ОСО ВМ и пересчитанного КМ будет справедливо отражать стабильность подходов.

Расхождения средних значений R для КМ и ВМ были статистически незначимыми при любых d и оптических свойствах. Сравнение ОСО для двух наборов оптических параметров, соответствующих прохождению инфракрасного (сильное рассеяние, слабое поглощение) и зеленого (сильное рассеяние, умеренное поглощение) излучений через человеческую кожу, показано на рис. 1(а) и рис. 1(б). При $N_0 = W_0$, значения ОСО в КМ и ВМ практически не отличаются при небольших d. При увеличении d ОСО в случае КМ растет быстрее. Однако и $\tau_{ВМ}$ больше, чем $\tau_{КМ}$ (в 3.65 и 4.37 раз в случаях, изображенных на рис. 1(а) и рис. 1(б), соответственно). Увеличивая N_0 в это же число раз (так, чтобы $\tau_{КМ} \approx \tau_{ВМ}$), получаем, что ОСО для КМ оказывается меньше, чем в случае ВМ, при $d \leq \sim 0.2$ см на рис. 1(а) и $d \leq \sim 0.1$ см на рис. 1(б). Таким образом, КМ оказывается более стабильным при небольших d и, в целом, может быть использован вместо ВМ при $d \leq \sim 20l \ldots 40l$, где $l = (\mu_a+\mu_s)^{-1}$. Подобные результаты получены и для случая слабого рассеяния и малого поглощения ($\mu_a \sim \mu_s$), где КМ имеет преимущество перед ВМ при $d \leq \sim 5l$.

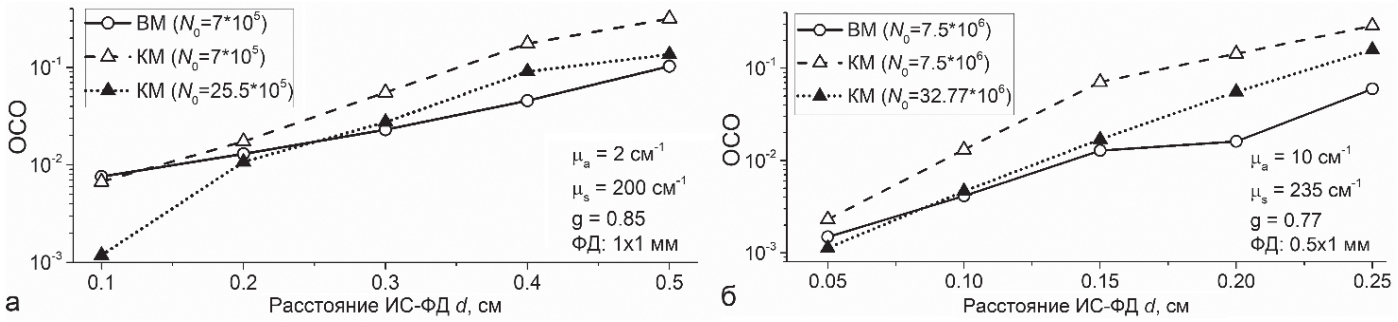


Рис. 1. Сравнение ОКО для КМ и ВМ в зависимости от d для различных оптических параметров: а) сильное рассеяние, слабое поглощение; б) сильное рассеяние, умеренное поглощение.

Кроме того, расчеты были проведены и для случая однократного рассеяния. В этом случае преимуществ КМ перед ВМ обнаружено не было не при каких d, поэтому использование ВМ может считаться более предпочтительным.

Литература

1. Zhu C., Liu Q. // J. Biomed. Opt. 2013. V. 18. Art. № 050902.
2. Prahl S.A. Light transport in tissue. Doctor of Philosophy dissertation. Austin: The Univ. of Texas at Austin, 1988, 221 p.
3. Sobol' I.M. The Monte Carlo Method. Chicago: The University of Chicago Press, 1974. 72 p.

COMPARISON OF TWO APPROACHES TO ACCOUNTING FOR ABSORPTION IN MONTE CARLO MODELING OF LIGHT TRANSPORT IN TISSUES

Tarasov A. P. *, Rogatkin D. A.
MONIKI named after M.F. Vladimirsky
1129110, Moscow, Shchepkina 61/2
*e-mail: tarandrew17@gmail.com

The results of Monte Carlo modeling of light transport in tissues obtained with two different absorption accounting approaches in the case of typical backscattering problem were compared. It was found that the first (classical) approach, which suggests photon termination following the absorption event, is more stable and less time-consuming at small source-detector separations than another one that implies photon weighing.

Key words: Monte Carlo, absorption, weighted photon, photon packet, simulation acceleration, backscattering.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАГЕРЦОВОЙ ИМПУЛЬСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ГЛИОМ

Черкасова О.П. [1,2*], Конникова М.Р. [2], Назаров М.М. [3], Солянкин П.М. [2], Синько А.С. [2], Завьялов Е.Л. [4], Peng Y. [5], Шкуринов А.П. [2,6]
[1]Институт лазерной физики СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия
[2]Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН — филиал Федерального государственного учреждения «ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 140700, Шатура, Россия
[3]НИЦ «Курчатовский институт», 123098, Москва, Россия
[4]Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия
[5]University of Shanghai for Science and Technology, 200093, Shanghai, China
[6]Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119991 Москва, Россия
*e-mail: o.p.cherkasova@gmail.com

Аннотация доклада. Глиомы — инвазивные опухоли головного мозга, характеризующиеся высоким уровнем рецидивов и смертности. Одним из основных направлений диагностики и лечения злокачественных опухолей является изучение причин возникновения и путей образования молекулярных маркеров для разработки новых методов ранней диагностики и терапии. Недавно было показано, что одними из специфических маркеров для дифференциальной диагностики глиом являются энантиомеры 2-гидроксиглутарата в тканях и крови. В работе представлены результаты изучения наиболее вероятных молекулярных маркеров глиом методом терагерцовой импульсной спектроскопии.

Ключевые слова: терацерцовая импульсная спектроскопия, глиомы, молекулярные маркеры

о частоте появления глиомы составляют около 80% злокачественных опухолей головного мозга и оказывают большой социальный и экономический ущерб, связанный с поражением трудоспособной части населения [1]. Поэтому актуальным и важным является выявление глиом на ранней стадии и разработка неинвазивных и малоинвазивных методов контроля эффективности лечения. Одним из основных направлений диагностики и лечения злокачественных опухолей является изучение причин возникновения и путей образования молекулярных маркеров для разработки новых методов ранней диагностики и терапии [2]. Выделены различные генетические нарушения [3], из которых наличие мутаций в генах, кодирующих изоцитратдегидрогеназу 1 и 2 (IDH1/2), является наиболее надежным молекулярным маркером глиобластомы [4]. Наличие мутаций IDH1/2 приводит к накоплению энантиомеров 2-гидроксиглутарата (L-2HG и D-2HG), делает клетки более восприимчивыми к генетическим перестройкам, вызванным оксидативным стрессом и, таким образом, является движущей силой развития глиом. Считают, что 2-гидроксиглутарат может быть идеальным маркером, как диагностики, так и направленной терапии глиобластомы [4]. Энантиомеры 2-гидроксиглутарата имеют характеристические линии поглощения в терагерцовом (ТГц) диапазоне частот и могут быть количественно разделены с помощью ТГц спектроскопии [5, 6].

Цель работы состояла в определении оптических свойств молекулярных маркеров глиом в ТГц диапазоне частот для разработки метода их диагностики в тканях мозга и крови. Работа выполнена в динамике развития экспериментальной глиобластомы человека (модель ортотопической ксенотрансплантации клеток глиобластомы человека U87 мышам иммунодефицитной линии SCID) [7]. Магнитно-резонансная спектроскопия использовалась для определения молекулярных маркеров глиомы на разных стадиях роста опухоли [8]. Показана возможность контроля развития экспериментальной глиобластомы человека с помощью ТГц спектроскопии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕН в рамках научного проекта № 19-52-55004 и Министерства науки в рамках Государственного задания ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части оборудования.

Литература
1. Raizer J.J., Fitzner K.A., Jacobs D.I. et al. // J. Oncol. Pract. 2015. V. 11. P. e59.
2. Touat M., Duran-Peña A., Alentorn A. et al. // Expert Rev. Mol. Diagn. 2015. V. 15 (10). P. 1311.
3. Figueroa J.M., Carter B.S. // J.Neurosurg. 2018. V. 129. P. 334.
4. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. // NeuroOncology. 2016. V. 18 (1). P. 16.
5. Chen W., Peng Y., Jiang X. et al. // Sci.rep. 2017. V. 7. P. 12166.
6. Peng Y., Shi C., Xu M. et al. // IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol. 2018. V. 8 (6). P. 696.
7. Zavjalov E.L., Razumov I.A., Gerlinskaya L.A., Romashchenko, A.V. // Russian Journal of Genetics: Applied Research. 2016. V. 6 (4). P. 448.
8. Shevelev O.B., Seryapina A.A., Zavjalov E.L. et al. // Phytomedicine. 2018. V. 41. P. 1.

THE POSSIBILITIES OF TERAHERTZ TIME-DOMAIN SPECTROSCOPY FOR DIAGNOSIS OF GLIOMA MOLECULAR MARKERS

Cherkasova O.P. [1,2 *], Konnikova M.R. [2], Nazarov M.M. [3], Solyankin P.M. [2], Sinko A.S. [2], Zavyalov E.L. [4], Peng Y. [5], Shkurinov A.P. [2,6]

[1]Institute of Laser Physics, Siberian Branch of the RAS, 630090, Novosibirsk, Russia
[2]Institute on Laser and Information Technologies — Branch of the Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of RAS, 140700, Shatura, Moscow Region, Russia
[3]National Research Centre Kurchatov Institute, 123098, Moscow, Russia
[4]Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS", 630090, Novosibirsk, Russia
[5]University of Shanghai for Science and Technology, 200093, Shanghai, China
[6]Faculty of Physics and International Laser Center, Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia
*e-mail: o.p.cherkasova@gmail.com

Abstract. Gliomas are invasive brain tumors with high rates of recurrence and mortality. One of the main directions of diagnostics and treatment of malignant tumors is investigation of the reasons of formation and the routes of the generation of cancer molecular markers for the elaboration of new methods of early diagnostics and therapy. It has been recently shown that one of specific markers for glioma differential diagnostics are enantiomers of 2-hydroxyglutarate (L-2HG and D-2HG) in brain tissues and blood. The paper presents the results of a study of the most probable glioma molecular markers by the terahertz time-domain spectroscopy.

Key words: terahertz time-domain spectroscopy (THz-TDS), glioma, molecular markers.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОВЯЗКОСТИ МЕМБРАН ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ РОТОРОВ И МИКРОСКОПИИ FLIM В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Шимолина Л.Е.[1,2,*], Ширманова М.В.[1], Куимова М.К.[3], Лукина М.М.[1], Игнатова Н.И.[1], Загайнова Е.В.[1]

[1] ФГБОУ ВО «ПИМУ»
603005, Нижний Новгород, Россия, пл. Минина и Пожарского 10/1
[2] ФГБОУ ВПО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского»
603950, Нижний Новгород, Россия, пр-т Гагарина, 23
[3] Имперский колледж Лондона
SW7 2AZ, Лондон, Великобритания, Южный Кенсингтон
*e-mail: shimolina.l@mail.ru

Целью нашей работы было изучение микровязкости плазматической мембраны в клетках колоректального рака с использованием молекулярного ротора BODIPY2 и флуоресцентной микроскопии с временным разрешением FLIM при противоопухолевом лечении препаратами на основе платины. Статистически значимое увеличение вязкости мембран было обнаружено для клеток колоректального рака мыши CT26 после 24 часов инкубации с цисплатином. Тенденция к увеличению вязкости была также показана для клеток рака толстой кишки человека HCT116 в процессе индукции резистентности к оксалиплатину.

Ключевые слова: микровязкость, молекулярные роторы, FLIM, опухолевые клетки, экспериментальная онкология, химиотерапия

Введение. В биологических системах изменения вязкости на клеточном уровне могут быть связаны с серьезными изменениями физиологического состояния клетки и развитием заболеваний, в том числе рака. Химиотерапия широко используется в клинике для лечения различных форм рака. Однако до сих пор описаны не все физиологические

реакции, возникающие при её действии на живую опухолевую клетку. Недавние исследования установили связь между изменением микровязкости опухолевых клеток и действием препаратов на основе платины. В частности, проницаемость для препаратов зависит от вязкости мембраны [1], вязкость опухолевых клеток уменьшается в процессе терапии [2], а также вязкость выше у клеток, устойчивых к химиопрепаратам [3].

Целью нашей работы было изучение микровязкости плазматической мембраны в клетках колоректального рака с использованием молекулярного ротора BODIPY2 и флуоресцентной микроскопии с временным разрешением FLIM при химиотерапии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на культурах раковых клеток CT26 (колоректальный рак мыши) и HCT116 (колоректальный рак человека). Клетки культивировали в полной ростовой среде DMEM. Вязкость измеряли используя молекулярный ротор BODIPY2 (4,5 мкМ) [4-7]. Был использован химиопрепарат цисплатин в дозе 2,57 мкМ (IC50) для клеток CT26. Клетки HCT116 инкубировались в малых дозах оксалиплатина в течение 4-6 недель для индукции резистентности. Многофотонный томограф MPTflex (JenLab, Германия), оснащенный модулем FLIM на основе TCSPC (Becker & Hickl Inc., Германия), использовался для регистрации времени жизни флуоресценции молекулярного ротора (возб.. 800 нм, рег. 409–680 нм).

Результаты. В ходе работы мы исследовали изменения микровязкости в раковых клетках, подвергшихся противоопухолевому лечению препаратами платинового ряда. Было показано снижение вязкости по сравнению с контролем с 319 ± 30 сП до 271 ± 33 сП при инкубации клеток CT26 с цисплатином в первый час мониторинга. К 6 часам инкубации значения вязкости снизились до 305 ± 25 сП. После 24 часов инкубации с препаратом было выявлено значительное увеличение микровязкости до 384 ± 29 сП.

При индукции хеморезистентности к оксалиплатину была обнаружена тенденция к увеличению вязкости мембран. Кроме того, была выявлена высокая межклеточная неоднородность значений вязкости.

Выводы. Таким образом, полученные данные о вязкости позволяют расширить понимание механизмов действия химиопрепарата на живую клетку и роли вязкости в развитии химиорезистентности.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 18-29-09054 мк).

Литература

1. Taylor K.D. et al. Pressure tuning infrared spectroscopic study of cisplatin-induced structural changes in a phosphatidylserine model membrane // British Journal of Cancer volume 72, p. 1400–1405, 1995.
2. Huang Z. NMR studies of the relationship between the changes of membrane lipids and the cisplatin-resistance of A549/DDP cells // Cancer Cell International, 2003, 3:5.
3. Rebillard A. et al. Cisplatin-Induced Apoptosis Involves Membrane Fluidification via Inhibition of NHE1 in Human Colon Cancer Cells // ancer Res 2007; 67:7865–74.
4. Kuimova, M.K. et al. Molecular Rotor Measures Viscosity of Live Cells via Fluorescence Lifetime Imaging // J. Am. Chem. Soc. 130: 6672–6673, 2008.
5. López-Duarte I., Vu T.T., Izquierdo M.A., Bull J.A., Kuimova M.K. A molecular rotor for measuring viscosity in plasma membranes of live cells // Chem Commun, 50(40):5282-5284, 2013.
6. Shirmanova M.V., Lukina M.M., Shimolina L.E. et al. Probing energy metabolism and microviscosity in cancer using FLIM // Proc. SPIE. 10411, 2017.
7. Shimolina L.E et al. Imaging tumor microscopic viscosity in vivo using molecular rotors // Sci. Rep., 7:41097–41106, 2017.

IMAGING OF MEMBRANE MICROVISCOSITY CHANGES IN TUMOR CELL USING FLUORESCENT MOLECULAR ROTORS AND FLIM MICROSCOPY DURING CHEMOTHERAPY

Shimolina L.E.[1,2,*], Shirmanova M.V.[1], Kuimova M.K.[3], Lukina M.M.[1], Ignatova N.I. [1], Zagainova E.V.[1]
[1] FGBOU VO "PRMU"
603005, Nizhny Novgorod, Russia, Minin and Pozharsky sq. 10/1
[2] FGBOU VPO "UNN im. N.I. Lobachevsky", 603950, Nizhny Novgorod, Russia, Gagarina ave. 23
[3] Imperial College London
SW7 2AZ, London, UK, South Kensington
*e-mail: shimolina.l@mail.ru

The aim of our work was to study the microviscosity of the plasma membrane in colorectal cancer cells using the BODIPY2 molecular rotor and fluorescence lifetime microscopy FLIM during antitumor treatment with platinum-based drugs. A statistically significant increase in membrane viscosity was found for CT26 mouse colorectal cancer cells after 24 hours of incubation with cisplatin. A tendency to increase in viscosity was also shown for human colon cancer cells HCT116 during induction of resistance to oxaliplatin.

Key words: microviscosity, molecular rotors, FLIM, tumor cells, experimental oncology, chemotherapy

ОЗОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Щербатюк Т.Г. [1,2]*, Гапеев А.Б. [2,3], Жукова Е.С.[4]
[1] Пущинский государственный естественно-научный институт
142290, г. Пущино Московской области, проспект Науки, д. 3
[2] Московский государственный областной университет,
141014, г. Мытищи Московской области, ул. Веры Волошиной, д.24
[3]Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН
142290, г.Пущино Московской области, Институтская, 3, ИБК РАН
[4]Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1
*e-mail: ozone_stg@mail.ru

В работе представлены экспериментальные данные о комбинированном применении озонированного физиологического раствора с низкой концентрацией озона и фотодинамической терапии с интратуморальным введением фотосенсибилизатора «Фотосенс». Показаны противоопухолевая эффективность, а также низкая генотоксичность и коррекция свободнорадикальных процессов в организме- опухоленосителя при использовании разработанной схемы лечения.

Ключевые слова: озон, фотодинамическая терапия, свободнорадикальные процессы, метод ДНК-комет, карцинома почки.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) рака, механизм действия которой связан с развитием свободно-радикальных реакций, интенсивно применяется в последние годы, однако поиск новых способов повышения ее противоопухолевого действия и снижения генотоксического эффекта на нормальные клетки организма остается актуальным [1].

Несмотря на существенные достижения многопрофильных исследований в области применения ФДТ, по-прежнему одним из недостатков метода является зависимость эффективности процедуры от кровоснабжения и степени оксигенации опухоли. Учитывая то, что ключевыми эффектами противоопухолевого действия озона являются повышение оксигенации опухолевой ткани, ингибирование пролиферации опухолевых клеток и усиление иммунных реакций [2], мы полагаем, что комбинированное применение озона с ФДТ может усилить деструкцию опухолевой ткани.

Цель исследования: оценить действие ФДТ с озонированным физиологическим раствором (ОФР) на карциному лабораторных животных, интенсивность свободнорадикального окисления липидов, белков и ДНК и состояние антиоксидантной системы защиты организма- опухоленосителя.

Исследования проведены на 35 белых инбредных крысах, самцах возрастом 2,5 месяца. Здоровые и с трансплантированной подкожно опухолью животные были разделены на четыре группы: «ФДТ», «ФДТ+ОФР», «контроль» и интактные. Модель неоплазии создавали путем подкожной перевивки штамма «Карцинома почки РА», приобретенной в НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва). В эксперимент включали животных с объемами опухоли от 0,07 — 0,22 см^3. При ФДТ интратуморально вводили 0,3 % раствор препарата «Фотосенс» (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) и через 10 ч после инъекции воздействовали светодиодным лазером (λ=660±10 нм, P=100 мВт/см^2; аппарат физиотерапевтический светодиодный АФС (ООО «Полироник», Россия)). Всего проведено 2 сеанса ФДТ на 15-е и 19-е сутки после перевивки опухоли. Животным группы «ФДТ+ОФР» дополнительно внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл ОФР с концентрацией озона в озоно-кислородной смеси 400 мкг/л (курс 10 дней) [3]. Противоопухолевый эффект оценивали на 20-е сутки роста неоплазии по коэффициенту абсолютного прироста опухоли ($K \geq 0$ — продолженный рост опухоли, $-1 \leq K < 0$ — опухолевая регрессия) [4]. Оценку состояния свободнорадикального гомеостаза проводили с использованием метода индуцированной хемилюминесценции (Imax и 1/S) [5], метода ДНК-комет [6], модифицированного метода определения окислительной деструкции белков по уровню карбонильных производных (ОМБ), тестом с тиобарбитуровой кислотой определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА), по реакции восстановления нитросинего тетразолия — активность супероксоддисмутазы (СОД), по скорости разрушения перекиси водорода в нейтральной среде активность каталазы [7]. Исследовали плазму крови, эритроциты, гомогенаты печени, селезенки и опухолевой ткани. Гомогенизацию органов осуществляли в жидком азоте. Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов (U-критерий Манна-Уитни).

На 20-е сутки после трансплантации опухоль в контрольной группе характеризовалась неагрессивным ростом (К=1,37). При этом в организме животных-опухоленосителей по сравнению со здоровыми крысами наблюдалось статистически значимое повышение активности эритроцитарной СОД и тенденции к нарастанию концентрации МДА в плазме крови. В гомогенатах тканей печени регистрировалось повышение активности СОД и каталазы. На 20 день роста карциномы почки увеличился уровень спонтанных повреждений ДНК в 2,5 раза и при этом уменьшилась скорость репарации ДНК в лейкоцитах цельной крови в 3 раза по сравнению с интактными животными.

После сеансов ФДТ в большинстве исследуемых случаев наблюдалось торможение роста опухоли, снижение активности СОД в эритроцитах, концентрации МДА в плазме крови и снижение активности СОД и каталазы в печени.

Однако у одного животного наблюдалась интенсификация роста карциномы почки РА на фоне выраженного окислительного стресса всего организма.

Комбинирование ФДТ с внутрибрюшными инъекциями озонированного физиологического раствора привело к регрессии опухоли во всех исследуемых случаях (К=-1). При этом биохимические параметры свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы защиты организма восстановились до уровня интактных животных: статистически значимо снизилась активность эритроцитарной

ОД, повысилось содержание гемоглобина в эритроцитах. При этом было замечено повышение интенсивности хемилюминесценции и уровня окислительной модификации белков в тканях печени. Важно, что озоно-фотодинамическое воздействие значимо снижало спонтанный уровень повреждений ДНК в лейкоцитах цельной крови опухолевых животных, а количество погибающих клеток с глубокой деградацией ДНК (класса С3/С4) было в 13 раз меньше, чем после фотодинамического действия.

Разработанная экспериментальная схема озоно-фотодинамической терапии вызывает регрессию опухоли и обладает сниженным риском стимуляции роста опухолевого новообразования по сравнению с моно-ФДТ. Протекторный эффект комбинированного сочетания ОФР и ФДТ проявляется в снижении генотоксичности воздействия.

Литература

1. van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. // *Cancers (Basel)*. 2017. V. 9. № 2. P.19.
2. Щербатюк Т.Г. Свободнорадикальные процессы и их коррекция у животных с экспериментальными опухолями: Дисс. … док. биол. наук. Нижний Новгород: Нижегор.гос.с-х. академия, 2003.
3. Щербатюк Т.Г., Плеханова Е.С., Чернигина И.А. Способ фотодинамической терапии злокачественных новообразований в эксперименте. Пат. РФ на изобретение №2680220/ 18.02.2019.
4. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Романко Ю.С., и др. // Росс. биотерапевтический журнал. 2003.Т. 2. № 4. С. 19.
5. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. // Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорад. реакций в биол. субстратах*:* Сб. науч. трудов. Горький, 1983. С. 179.
6. Сирота Н.П., Кузнецова Е.А. // *Радиационная биология. Радиоэкология. 2010*. — Т. 2. — № 3. С. 329.
7. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000. 104 с.

OZONE-PHOTODYNAMIC THERAPY OF EXPERIMENTAL TUMORS

Shcherbatyuk T.G. [1], Gapeyev A.B. [2,3], Zhukova E. S. [4]
[1]Pushchino State Institute of Natural Science, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russian Federation
[2]Moscow Region State University, 141014 Mytishi, Moscow Region, Russian Federation
[3] Institute of Cell Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russian Federation
[4]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation
*e-mail: ozone_stg@mail.ru

The study presents experimental data on the combined application of ozonized physiological solution with a low concentration of ozone and photodynamic therapy with the intratumoral introduction of the photosensitizer “Photosens”. Anti-tumor efficacy of the developed treatment regimen, as well as the correction of free radical processes in tumor-bearing animals and low genotoxic effect were shown.

Key words: ozone, photodynamic therapy, free radical processes, comet assay, cancer.

СЕКЦИЯ «НАНОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ»

NON-CONVENTIONAL APPROACHES TO SIGNAL ACQUISITION, PROCESSING AND ANALYSIS IN NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE

Kazimierczuk K.
Centre of New Technologies University of Warsaw ul. Banacha 2C, 02-097 Warsaw, Poland
k.kazimierczuk@cent.uw.edu.pl

Nuclear magnetic resonance spectroscopy is one of the basic tools of chemical analysis, also used in biomedical research, e.g. in metabolomic profiling. Its great advantage is the possibility to use one spectrometer to carry out tens of different kinds of measurements giving insight not only into standard parameters (resonance frequencies and internuclear couplings) but also non-standard ones: spatial correlations, molecular dynamics etc. These can be measured by means of novel techniques of signal excitation and registration followed by dedicated data analysis. Although their use is still limited in the routine biomedical analysis, there are strong arguments to change this situation.

In this talk, I will discuss some of the modern NMR approaches developed in my group, such as: non-uniform sampling, pure-shift spectroscopy and analysis of non-stationary signals. The possibilities of application in the biologically and medically meaningful research will be listed, including metabolimics, protein ligand screening and others.

GOLD AND HYBRID PLASMONIC NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Khlebtsov N.G. [1,2,*]
[1]*Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, 13 Prospekt Entuziastov, 410046, Saratov, Russia*
[2]*Saratov State University*
83 Astrakhanskaya Str., 410012, Saratov, Russia
*e-mail: khlebtsov@ibppm.ru

Plasmonic nanoparticles and multifunctional hybrid nanocomposites combine therapeutic, diagnostic, and sensing modalities in a single nanostructure, thus constituting the technological basis of theranostic — a rapidly growing and promising field at the crossroads of plasmonics and nanomedicine. In this talk, we summarize our recent efforts in fabrication of hybrid gold-based nanocomposites for analytical and theranostic applications. In particular, a special attention is paid to fabrication and application of gap-enhanced Raman tags.

Key words: gold nanoparticles, localized plasmon resonance, surface enhanced Raman scattering (SERS), theranostics, hybrid multifunctional nanocomposites.

Functionalized gold nanoparticles (GNPs) with controlled geometrical, optical, and surface chemistry properties are the subject of intensive studies and applications in biology and medicine [1]. The efficiency of biomedical applications of functionalized GNPs in therapy and diagnostics is determined by their intrinsic physicochemical parameters and by effective delivery of GNPs to target organs, cells, or subcellular components. Although the potential of GNPs in nanobiotechnology has been recognized for the past years, new insights into the unique properties of multifunctional nanostructures have just recently started to emerge. These hybrid nanoparticles combine different nanomaterials to create multifunctional structures with desired modalities which can be physically and chemically tailored for a particular target. Figure 1 shows the gallery of GNPs and hybrid nanocomposites available from Lab of Nanobiotechnology IBPPM RAS.

In this talk, we are focused on new synthesis routes to fabricate monodisperse gold nanospheres (10-150 nm); gold nanorods with wide ranges of width (8-30 nm), aspect ratios (1.5-8), and finely tuned LPR wavelengths (650-1200 nm); gold nanostras with variable morphology and two major LPR peaks tuned to Vis and NIR spectral bands. Special attention is paid to fabrication of novel SERS tags in which Raman reporter molecules (RMs) are embedded into a subnanometer gap between the gold core and shell. Compared to common SERS tags with outer RMs exciting by plasmonic near field, the embedded RMs of new probes are protected from environmental conditions and subjected to the strongly enhanced internal field in the gap. We have also developed a new improved strategy to synthesize petal-like gap-enhanced Raman tags containing both internal nanogap between the core and shell and multiple external nanogaps in the shell. The gallery of prepared particles includes three different particle types: the solid shell sGERTs, the petal-like pGERTs and the porous-shell GERTs. By using co-localized SEM and Raman microscopy on the marked substrates we have demonstrated successful detection of SERS spectra at the single-particle level.

We consider quantifying the gold nanoparticle numbers in the test zone of lateral flow immunoassay (LFIA). In an ideal LFIA format, when one analyte molecule delivers just one AuNP to the test zone, the theoretical limits of detection (LODs) are in pg/mL range. In practice the typical assay sensitivity can decrease to the ng/mL level. In the second part of our talk, we discuss a novel LFIA format based on nonspherical gap-enhanced Raman tags with Raman molecules embedded in a 1-nm gap between Au nanorod core and Au shell. The feasibility of the tags was demonstrated by sensitive detection of the heart disease biomarker troponin I (cTnI). We provide also examples of deep-tissue and high-speed cellular Raman imaging with new SERS tags based on tip-functionalized Au/Ag nanorods and petal-like GERTs.

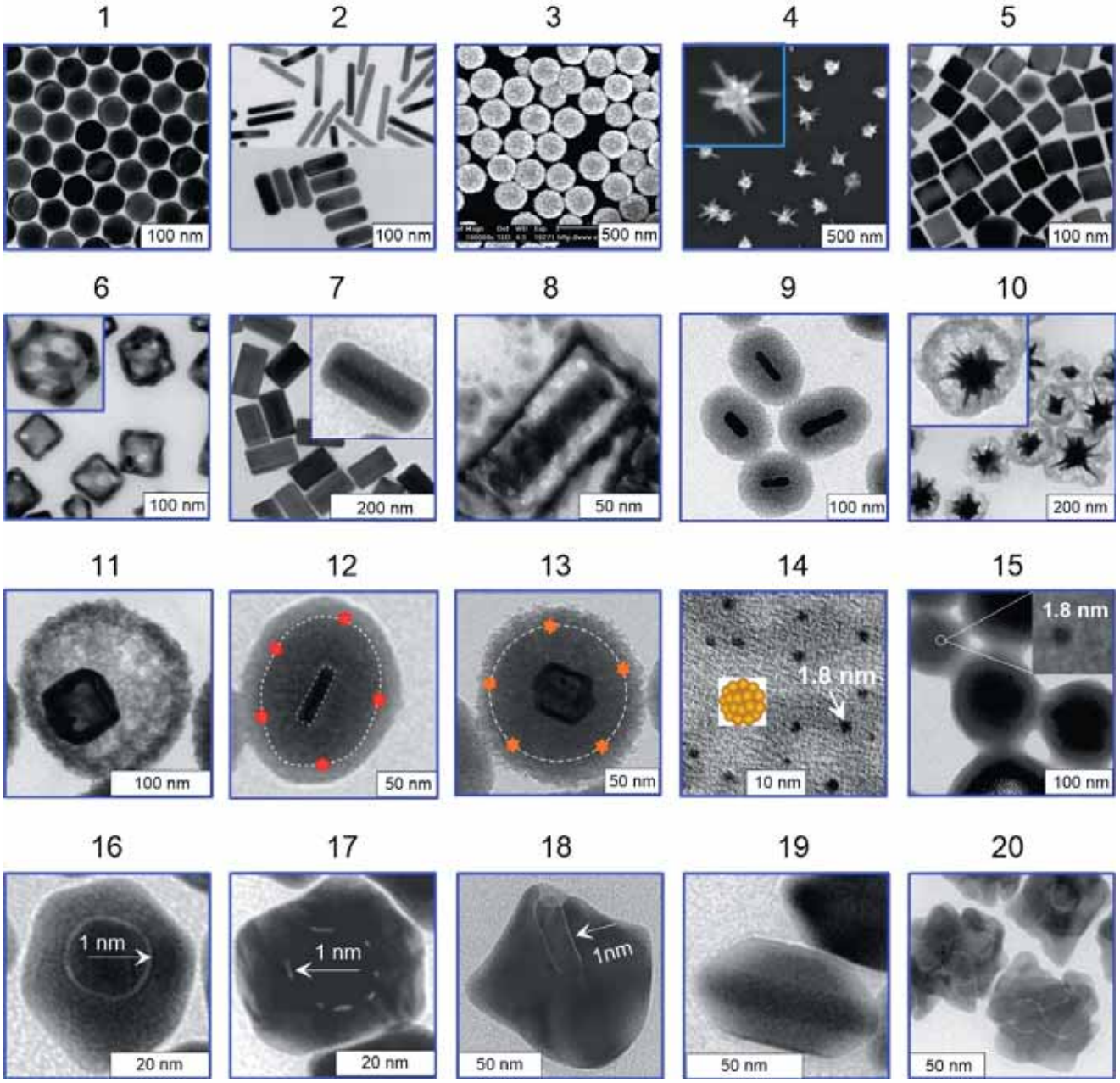


Fig.1. Gallery of TEM and SEM images of nanoparticles and nanocomposites fabricated at the Laboratory of Nanobiotechnology, IBPPM RAS: gold nanospheres, 3-150 nm (1); gold nanorods, width 8-30 nm, aspect ratio 1.5-8, PR wavelengths 600-1200 nm (2); gold nanoshells on silica cores (3); gold nanostars (4); silver nanocubes (5) used as templates for the synthesis of gold nanocages (6); nanocuboids composed of gold nanorods coated by a silver shell (7); anisotropic gold nanocages obtained from nanocuboids (8); gold nanorods (9), nanostars (10) and nanocages (11) coated by a mesoporous silica shell; gold nanorods (12) and nanocages (13) coated by a conventional and mesoporous silica shell and doped with photodynamic agents; fluorescent atomic gold nanoclusters Au25 stabilized by bovine serum albumin (BSA) molecules (14); human serum albumin (HSA) nanoparticles doped with fluorescent atomic clusters (15); surface enhanced Raman scattering (SERS) tags with benzene-1,4-dithiol molecules embedded into a nanometre hollow (16) or bridged (17) gap between the spherical (16) or polygonal (17) gold core and the gold shell; anisotropic labels with a gold nanorod as the core and benzene-1,4-dithiol or nitrobenzene-1,4-dithiol embedded into a 1-nm gap between the gold core and the gold shell (18); SERS labels based on gold nanorods functionalized by 4-aminothiophenol and 4-nitrobenzenethiol molecules coated by a silver shell (19); petal-like SERS tags with internal and external subnanometer gaps (pGERTs) (20).

This work was supported by RFBR grant no. 18-52-7803 Итал_т.

References

1. Dykman L., Khlebtsov N. Gold Nanoparticles in Biomedical Applications // CRC Press, Boca Raton and London, 2017.-322 pp
2. Dykman L.A., Khlebtsov N.G. // Biomed. Opt. Express. 2019. V. 10. P. 3152.
3. Khlebtsov N. G., Lin, L. Khlebtsov B. N. et al. // Theranostics. 2020. V. 10. P. 2067.

PERSPECTIVES FOR MULTIFUNCTIONAL BIOMEDICAL APPLICATIONS OF NANODIAMONDS WITH ADDED MAGNETIC PROPERTIES

Perevedentseva E. [1,2]*, Ali N.[3], Selvam R.[1], , Wu K.-T. [1], Karmenyan A. [1], Vanio S. [3], Kinnunen M. [4], Cheng C.-L. [1]

[1] *Physics Department, National Dong Hwa University, 1 sec. 2 Da Hsueh Rd., Shoufeng 974 Hualien, Taiwan*

[2] *P.N. Lebedev Physics Institute of Rus. Acad. Sci. Leninskii pr-t 53, 199911 Moscow, Russia*

[3] *Biocenter Oulu, University of Oulu, P.O.Box 8000 FI-90014 Oulu, Finland*

[4] *Faculty of Information Technology and Electrical Engineering, University of Oulu, P.O.Box 8000 FI-90014 Oulu, Finland*

*e-mail: elena@gms.ndhu.edu.tw

In this presentation we discuss the ways to add and utilize new facilities for the nanodiamond (ND) applications using ND with modified optical and magnetic properties. The magnetic-modified nanodiamonds are characterized in terms of their multifunctional bio-medical applications. Their interaction with living cells allowing cell manipulation with external magnetic field is demonstrated. Effect of magnetic field on the NDs penetration and distribution in murine skin is analyzed.

Key words: nanodiamond bioapplications, magnetic nanoparticles, optical coherent tomography, fluorescence lifetime imaging.

Recently one of the reasons to use nanoparticles (NP) in biomedical studies and in medicine is the possibility to combine several functionalities together in one nanoparticle-based system. Among other nanoparticles nanodiamonds are promising for biomedical applications due to their physical-chemical properties, and to possibility to modify the properties [1]. In this presentation we discuss the ways to add and utilize new facilities for the nanodiamond (ND) applications using ND with modified optical and magnetic properties. The magnetic-modified ND allows to discuss the development of methods of controlled drug delivery. We also consider the methods of delivery monitoring and final distribution detection and visualization.

Magnetic ND with magnetism obtained by a two-step chemical-thermal modification using metal-free chemicals (MND) [2] are compared with Fe-doped ND (Fe-ND) (both from Ray Technique, Israel).

The nanodiamonds structural, fluorescence and magnetic properties were analyzed in terms of their bioapplications. Raman spectroscopy reveals characteristic peaks for carbon crystallites of 3-10 nm of size with sp3 and sp2 hybridization. The strong magnetic susceptibility of MND has been demonstrated by vibration magnetometry [2]. While MND is shown like soft ferromagnetic (with unclear origin of magnetism), magnetic susceptibility of Fe-ND measured with SQUID-magnetometry demonstrates superparamegnetic character. It is important also, that simultaneously the MND reveals strong fluorescence which can be realized both at one- and two-photon excitation. Fluorescence spectra have been measured using excitations with CW lasers with wavelengths 488, 532 and femtosecond laser with excitation wavelength 760-800 nm, pulse duration 140 fs, repetition rate 80 MHz. Fluorescence lifetime at two-photon excitation was found less than 1 ns. Additionally, the biocompatibility of the MND and Fe-ND was tested in the Baby Hamster kidney cell line (BHK-21) using MTT assay which shows low cytotoxicity.

Utilizing the magnetism of both magnetic NDs the cells treated with the MND and Fe-ND were manipulated by the magnetic field and observed with microscope. Additionally, MND at their interaction with cells can be visualized using methods of fluorescence spectroscopy. Strong fluorescence of MND and low fluorescence lifetime (well distinguishable with lifetime of tissue autofluorescence) at two-photon excitation allows also its visualization at interaction with tissue.

Effect of external magnetic field on magnetic NDs penetration and distribution in biological tissue has been demonstrated on the in-vitro murine skin model. In these experiments murine skin samples have been prepared in accordance with Finnish national legislation on the use of laboratory animals, the European Convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes (ETS 123), and EU Directive 86/609/EEC. The animal experimentation was also authorized by the Finnish National Animal Experiment Board (ELLA) as compliant with the EU guidelines for animal research and welfare.

The samples were prepared and treated with NDs suspensions like described in [3]. Shortly, the ND suspensions in physiological solution were applied on the skin patches surface and the samples were incubated for 24 h at 33°C and 5% CO_2. Magnetic field was applied to the samples during incubation using neodymium magnet (NdFeB of diameter of 12 mm; National Imports). After the incubation not penetrated NP were washed away and samples were fixed with 4% PFA. Methods of optical coherence tomography (OCT) and fluorescence lifetime imaging (FLIM) were combined to analyze the interaction of the NDs of with murine skin and to estimate the effect of external magnetic field on their penetration and distribution in the epidermis, dermis, and hair follicles. Our findings show that NDs can penetrate skin. Individual MND particles or their small aggregates can be detected with FLIM in hair follicles and surrounding tissue. Note that FLIM also enables to analyze the metabolic state of the living sample via analyzing, for example, endogenous fluorophores lifetimes' distributions and to study ND-tissue interaction more in detail. OCT allows observation and comparison of effect of magnetic field on the deepness of both MND and Fe-ND skin penetration using analysis of 2D OCT images and 1D in-depth scans.

The results allow discussion of perspectives of application of ND with added magnetic properties of different origin like multifunctional nanoparticles for study of NP interaction with biological tissue and for further development of methods of controllable and traced drug delivery.

We appreciate the Ministry of Science and Technology (MOST) of Taiwan (MOST 106-2112-M-259-009-MY3) and the Academy of Finland (318103) for financial support.

References

1. Perevedentseva E., Lin Y.-C., Mona Jani, Cheng C. — L. // Nanomedicine 2013. V. 8. № 12. P. 2041.
2. Perevedentseva E., Karmenyan A., Lin Y.-C., et al. // J. Biomed. Optics 2018. V. 23. № 9. P. 091404.
3. Perevedentseva E., Ali N., Karmenyan A., et al. // Materials 2019. V.12. № 22. P. 3762.

ADVANCED NANOTECHNOLOGIES FOR NUCLEAR NANOMEDICINE

Zavestovskaya I. N. [1,*], Kabashin A. V. [2], Petriev V. M. [3]

[1] MEPhI, Institute of Engineering Physics for Biomedicine, Kasirskoe shosse, 31, Moscow, Russia

[2] Aix-Marseille University

CNRS, LP3, Marseille, France

[3]National Medical Research Centre of radiology

Obninsk, Russia

*e-mail: INZavestovskaya@mephi.ru

Abstract. We introduce biodegradable laser-synthesized Si nanoparticles having round shape, controllable low-dispersion size, and being free of any toxic impurities, as highly suitable carriers of therapeutic 188Re radionuclide. When intravenously administered in a Wistar rat model, the conjugates of the polyethylene glycol-coated Si nanoparticles with radioactive 188Re demonstrate free circulation in the blood stream to reach all organs and target tumors, which is radically in contrast with that of the 188Re salt that mostly accumulates in the thyroid gland. We also show that the nanoparticles ensure excellent retention of 188Re in tumor, which enables one to maximize the demonstrated therapeutic effect. Combined with a series of imaging and therapeutic functionalities based on unique intrinsic properties of Si nanoparticles, the proposed biodegradable complex promises a major advancement in nuclear nanomedicine.**Key words:** laser-synthesized nanoparticles, silicon, nuclear nanomedisine, radionuclides, carriers.

There has been a great deal of interest in developing nuclear nanomedicine which utilizes nanoparticles (NPs) as carriers of radionuclides [1]. When functionalized by biopolymers such as polyethylene glycol (PEG), NPs promise safe and controllable transport of radionuclides in the blood stream, as well as a passive vectoring mechanism for targeting tumors based on their selective size accumulation (enhanced permeability and retention (EPR) effect). In addition, NPs can be more heavily loaded with radionuclides to ensure an enhanced therapeutic outcome in the tumor region.

We propose silicon (Si) NPs (Si*NPs) synthesized by promising laser-based approaches — pulsed laser ablation in liquids — as a nearly ideal carrier of radionuclides for nuclear nanomedicine [2]. One can use these methods to make stable colloidal dispersions of silicon nanoparticles in both organic and aqueous media, which are suitable for a multitude of applications across the important fields of health care. Size tailoring allows production of Si*NPs with efficient photoluminescence that can be tuned across a broad spectral range from the visible to near-IR by varying particle size and surface functionalization.

These applications encompass several types of bioimaging and various therapies, including photodynamic therapy (PDT), RF thermal therapy, and radiotherapy [3]. The uniqueness of such Si*NPs is based on their biodegradability, which makes possible rapid elimination of these structures from the organism within several days even if their initial size is large (30-80 nm) under absence of any toxic effects, which was earlier confirmed in a mice model. In addition, in contrast to Si nanostructures prepared by conventional chemical or electrochemical routes, laser-synthesized Si*NPs have ideal round shape, controllable size with low size dispersion, and are free of any toxic impurities, which promises a better transport in vivo and the absence of side effects.

Synthesized nanoparticles were tested as carries for promising radionuclides (Re-188, Ga-68, Y-90) in nuclear medicine, as well as sensitizers in radiation therapy. We demonstrate the possibility for fast PEGylization and conjugation of laser-synthesized Si*NPs with Rhenium-188 (188Re) radionuclide, which is one of most promising generator-type therapeutic beta-emitters with the energy of positron emission of 1.96 MeV (16.7%) and 2.18 MeV (80%) and half-decay time of 17 hours 1 [1]. We show that such conjugates can efficiently deliver the radionuclide through the blood stream and retain it in the tumor region.

We also show that Si NPs ensure excellent retention of 188Re in tumor, not possible with the salt, which enables one to maximize therapeutic effect, as well as a complete time-delayed conjugate bioelimination. Finally, our tests on rat survival demonstrate excellent therapeutic effect (72% survival compared to 0% of the control group). Combined with a series of imaging and therapeutic functionalities based on unique intrinsic properties of Si*NPs, the proposed biodegradable complex promises a major advancement of nuclear nanomedicine.

The research was carried out with the financial support of the Ministry of education and science of the Russian Federation (agreement of November 26, 2018 № 075-02-2018-097). Unique identifier of the project RFMEFI57518X0174.

References

1. Petriev V.M, Tischenko V.K., Mikhailovskaya A.A. et al. // Scientufic Reports, 653: 1531 (2019).
2. Kabashin A.V., Singh A., Swihard M.T. et al // ACS Nano 13 (9): 9841-9867 (2019).
3. Kharin A.Y., Lysenko V.V., Rogov A. et al. // Adv. Opt. Mat, 7: 1801728 (2019).

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ РЕАКЦИИ НА ФОРМУ И РАЗМЕР ПОЛУЧАЕМЫХ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Архипов В.А. [1,*], Никитин А.А. [1,2], Абакумов М.А. [1]
[1]Национальный исследовательский технологический университет (НИТУ) «МИСиС»
Россия, г. Москва, 119991, Ленинский пр., 4
[2]Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова
Россия, г. Москва, 119991 , ГСП-1, Ленинские горы, 1/3
*e-mail: m1908109@edu.misis.ru

Магнитные наночастицы (МНЧ) являются перспективным материалом, позволяющим решить различные биомедицинские задачи. Цель данной работы заключалась в исследование влияния продолжительности синтеза и скорости нагрева реакционной смеси на морфологию и размер получаемых МНЧ. Синтез МНЧ осуществляли методом термического разложения ацетилацетоната железа (III) в присутствии поверхностно активных веществ — олеиновой кислоты и олеиламина. Полученные МНЧ были охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа, на основании которых была получена зависимость размера и формы МНЧ от варьируемых параметров.

Ключевые слова: Магнитные наночастицы, магнетит, оксид железа

Магнитные наночастицы (МНЧ) находят широкое применение в биомедицине, например, в качестве контрастных агентов для МРТ диагностики или наноконтейнеров для адресной доставки лекарств. Однако физико-химические параметры МНЧ напрямую определяют их дальнейшую применимость в in vitro и in vivo исследованиях. Одними из таких ключевых параметров МНЧ являются форма и размер их магнитного ядра, которые должны строго контролироваться в процессе синтеза.

Нами было проведено систематическое исследование процесса формирования МНЧ в процессе реакции термического разложения ацетилацетоната железа (III) в дибензиловом эфире при температуре 296°C в зависимости от скорости нагрева реакционной смеси (1 — 10 °C/мин) и общей продолжительности выдержки реакционной смеси при данной температуре (0 — 300 мин).

Полученные образцы были охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа, таких как просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), рентгенофазовый анализ, а также анализ гидродинамических свойств.

В результате была установлена зависимость между характеристиками МНЧ и варьируемыми в указанных пределах: скорости нагрева реакционной смеси и общей продолжительности выдержки реакционной смеси.

Литература

1. “ESF Scientific Forward Look on Nanomedicine” European Science Foundation, 2005.
2. R. M. Cornell and U. Schwertmann, *The Iron Oxides, Structure, Properties, Reactivity,Occurrencesand Uses*. New York: VCH, 1996, pp. 146–154.

INVESTIGATION OF THE REACTION PARAMETERS INFLUENCE ON SHAPE AND SIZE OF MAGNETIC NANOPARTICLES

Arkhipov V.A. [1,*], Nikitin A. A. [2], Abakumov M. A. [1]
[1]National University of Science and Technology “MISiS”
Russian Federation, Moscow, 119991, Leninsky Prospect, 4
[2]Lomonosov Moscow State University, GSP-1,
Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation
*e-mail: m1908109@edu.misis.ru

Magnetic nanoparticles (MNPs) are a promising material for solving various biomedical problems. The aim of this work was to study the effect of the duration of synthesis and the heating rate of the reaction mixture on the morphology and size of the resulting MNPs. The synthesis of MNPs was carried out by thermal decomposition of iron (III) acetylacetonate in the presence of surfactants — oleic acid and oleylamine. The obtained MNPs were characterized by a complex of physicochemical methods, on the basis of which the dependence of the size and shape of the MNPs on the varied parameters was obtained.

Key words: Magnetic Nanoparticles, Magnetite, Iron Oxide.

БИОГЕННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ФЕРРИГИДРИТА: ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕСТИРОВАНИЕ *IN VIVO* ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Болдырева А.В. [1*], Столяр С.В. [1,2], Коленчукова О.А. [1,2], Ладыгина В.П. [1], Ярославцев Р.Н. [1], Bairmani M.Sh. [3,4], Лошкарева М.В.[2], Бирюкова Е.А.[2]

[1]Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», 660036, Красноярск, Академгородок 50
[2]Сибирский федеральный университет, 660041, Красноярск, Свободный 79
[3]Астраханский Государственный Университет, 414056, Астрахань, Татищева 20а
[4]College of Biotechnology, Al-Qasim Green University, Iraq
** e-mail: lampa15@bk.ru*

Изготовлен золь биогенных наночастиц ферригидрита, в результате культивирования микроорганизмов *Klebsiella oxytoca.* Диаметр наночастиц составляет 2 — 7 нм. Используя метод динамического рассеяния света установлено, что наночастицы представляют собой агрегаты с модальным распределением: 28 нм (65%), 106 нм и 220 нм (35%), определен ζ — потенциал. Проведено тестирование полученного золя в качестве препарата при экспериментальной гемолитической анемии на лабораторных животных в сравнении с коммерческим препаратом.

Ключевые слова: биогенный ферригидрит, золь, гемолитическая анемия

Большое разнообразие причин анемичных состояний и недостаточная эффективность традиционных способов лечения актуализируют необходимость поиска новых методов терапии этих патологий. Препараты, применяемые для профилактики и лечения анемии, представляют собой фармацевтические железо-полисахаридные комплексы. Декстрановые комплексы включают наночастицы гидроксида железа, близкие по структуре к β-FeOOH. Микроорганизмы хорошо известны в промышленной микробиологии и геохимии, благодаря своей способности минерализовать большие удельные количества железа. В работе [1] впервые было указано на способность энтеробактерии *Klebsiella oxytoca*, к ферментации цитрата железа в анаэробных условиях и образованию трехвалентного гидрогеля металла. Гидрогель представляет собой секреторный экзополисахарид, который содержит галактозу, глюкуроновую кислоту и рамнозу, и связан с наночастицами ферригидрита. Наночастицы ферригидрита, синтезируемые *Klebsiella oxytoca* [2], могут оказаться весьма перспективным препаратом для различных приложений, поэтому требуют всестороннего изучения.

Цель данной работы заключается в изучении физических свойств золя наночастиц ферригидрита, полученного в результате культивирования микроорганизмов *Klebsiella oxytoca* с помощью ИК-спектроскопии, ЯГР-спектроскопии, ФМР-спектроскопии, определения ζ -потенциала и гидродинамического радиуса, а также изучение их влияния на организм лабораторных животных при экспериментальном моделировании гемолитической анемии.

С помощью метода ЯГР спектроскопии определены оптимальные условия культивирования микроорганизмов для производства золя. Исследование органической оболочки, покрывающей поверхность наночастиц, методом ИК-спектроскопии, показало, что она состоит из полисахаридов. Из температурных зависимостей резонансного поля и ширины линии ФМР определены величины объемной и поверхностной магнитной анизотропии. Размер наночастиц биогенного ферригидрита в гидрозолях определяли методом динамического рассеяния света (ДРС, DLS, Zetasizer Nano — Центр Коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск) при λ = 632.8 nm, при комнатной температуре. Результаты определения гидродинамического радиуса наночастиц в золях показаны на рис. 1.

Распределение наночастиц имеет полимодальный вид с модальными значениями 28,2 нм, 105,7 нм и 220,2 нм. Фактически диаметр наночастиц ферригидрита составляет 2 — 7 нм. Регистрируемые по динамическому рассеянию наночастицы представляют собой агрегаты. Доля наноразмерных агрегатов с гидродинамическим диаметром порядка 28 нм составляет 65%, а доля крупных образований — 35%. Обнаруженная мода ζ-потенциала при 85 мВ составляет около 20 %.

Проведено исследование влияния наночастиц ферригидрита при экспериментальном моделировании гемолитической анемии у крыс с помощью введения фенилгидразина. На 4-е сутки после введения препарата для подтверждения наличия анемии в экспериментальной группе была исследована функциональная активность эритроцитов крови и выявлено снижение таких показателей как pO_2, sO_2, FO_2Hb, FHHb, ctO_2 относительно контрольной группы, после чего начинали внутримышечное введение наночастиц ферригидрита. На 8-е сутки воздействия наночастиц наблюдали увеличение сывороточного железа, на 15-е сутки — происходила стабилизация показателей функциональной активности эритроцитов и возвращение их к контрольному диапазону. Гистологическое исследование показало, что при введении наночастиц ферригидрита в организм, отмечается его быстрое выведение из органов и тканей организма.

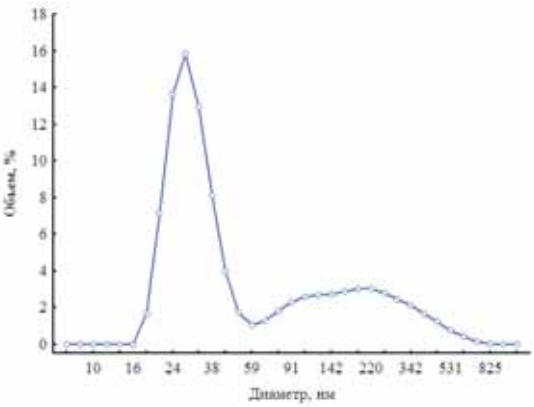


Рис. 1. Распределение гидродинамического диаметра агрегатов золей ферригидрита

Литература

1. Baldi F. et al. FEMS Microbiol. Ecol. 2001. V. 36, № 2-3. P. 169-174.
2. Столяр С.В., Балаев Д.А., Ладыгина В.П., Панкрац А.И., Ярославцев Р.Н., Великанов Д.А., Исхаков Р.С. // Письма в ЖЭТФ. 2020. Т. 111. В. 3. С. 197.

BIOGENIC FERRIHYDRITE NANOPARTICLES: CHARACTERIZATION AND «IN VIVO» TESTING IN EXPERIMENTAL HEMOLITIC ANEMIA

Boldyreva A.V. [1]* , Stolyar S.V. [1,2], Kolenchukova O.A. [1,2], Ladygina V.P. [1], Yaroslavtsev R.N. [1], Bairmani M.Sh. [3,4], Loshkareva M.V. [2], Biryukova E.A. [2]

[1]Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 660036, Krasnoyarsk, Akademgorodok 50

[2]Siberian Federal University, 660041, Krasnoyarsk, Svobodny 79

[3]Astrakhan State University, 414056, Astrakhan, Tatisheva 20 A

[4]College of Biotechnology, Al-Qasim Green University, Iraq

** e-mail: lampa15@bk.ru*

A sol of biogenic ferrihydrite nanoparticles was prepared as a result of the cultivation of Klebsiella oxytoca microorganisms. The diameter of the nanoparticles is 2 to 7 nm. Using the dynamic light scattering method, we found that nanoparticles are aggregates with modal distribution: 28 nm (65%), 106 nm and 220 nm (35%). The ζ-potential is determined. The obtained sol was tested as preparation for experimental hemolytic anemia in laboratory animals in comparison with a commercial preparation.

Keywords: biogenic ferrihydrite, sol, hemolytic anemia.

УПРАВЛЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ МИКРОКАПСУЛ ПРИ ПОМОЩИ НИЗКОЧАСТОТНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Бурмистров И.А. [1, *], Трушина Д.Б. [1,2], Бородина Т. Н. [1,2], Веселов М. М. [3], Клячко Н. Л. [3], Зайцев В.Б. [3], González-Alfaro Y.[4], Букреева Т.В. [1,5]

[1] Федеральный научно-исследовательский центр "Кристаллография и фотоника" РАН, 119333 Москва, Россия

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, Россия

[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия

[4] Centro de Estudios Avanade's de Cuba (CEAC), CITMA, 17100, Cuba

[5] Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", 123098 Москва, Россия

*e-mail: burmiivan@gmail.com

Аннотация доклада. Полиэлектролитные микрокапсулы получены методом последовательной адсорбции противоположно заряженных молекул полистиролсульфоната натрия и полиаллиламин гидрохлорида на поверхности коллоидных частиц карбоната кальция. Оболочки капсул функционализированы наночастицами оксида железа для обеспечения возможности управления их проницаемостью. Управление проницаемостью микрокапсул с магнитными наночастицами в оболочке при помощи низкочастотного негреющего магнитного поля основано на магнитомеханическом воздействии. Приведены результаты анализа влияния низкочастотного импульсного синусоидального магнитного поля различной частоты на проницаемость оболочки микрокапсул для флуоресцентно меченных молекул декстрана.

Ключевые слова: полиэлектролитные микрокапсулы, магнитные наночастицы, низкочастотное магнитное поле, магнитомеханический эффект, управление проницаемостью оболочки, адресная доставка лекарств.

Разработка систем адресной доставки лекарств на основе микро- и наноразмерных носителей является актуальной задачей для медицины. Применение инкапсулированных форм лекарственных веществ может повысить селективность терапевтического эффекта, снизить стоимость лечения и уменьшить побочные эффекты. Перспективным типом носителей для доставки являются полиэлектролитные микрокапсулы. Управление проницаемостью оболочки капсул с включенными в нее магнитными наночастицами (МНЧ) может осуществляться, например, при помощи не градиентного низкочастотного магнитного поля. Взаимодействие магнитных наночастиц с не градиентным магнитным полем описывается двумя конкурирующими релаксационными процессами: Неелевской релаксацией и Броуновской релаксацией [1]. Процесс Броуновской релаксации заключается во вращении МНЧ вместе с магнитным моментом — магнитомеханический эффект [2]. Деформации в полиэлектролитной оболочке, возникающие вследствие вращения магнитных наночастиц, изменяют ее проницаемость и могут влиять на скорость высвобождения инкапсулированных веществ [3].

Микрокапсулы, состоящие из комбинации полиаллиламин гидрохлорида/полистиролсульфонат натрия с наночастицами магнетита (диаметр 12 нм), были получены методом последовательной адсорбции (Layer-by-Layer method) полиэлектролитов на поверхности коллоидных частиц ватерита. Для оценки влияния облучения магнитным полем с различными режимами использовали инкапсулированный декстран, меченный тетраметилродамином (ТРИТЦ-декстран, 65-75 кДа). Визуализацию капсул проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-7401F и просвечивающего электронного микроскопа TECNAI OSIRIS 200 kV. Контрольный образец, а также образцы после облучения магнитным полем (30, 50, 110 и 250 Гц, варьировали длительность экспозиции, длительность магнитных импульсов и пауз между ними) были исследованы с помощью конфокального микроскопа Leica TCS SPE. При обработке полученных конфокальных изображений были построены усредненные профили интенсивности флуоресценции

ТРИТЦ-декстрана в контрольных и облученных микрокапсулах. Было обнаружено снижении интенсивности флуоресценции ТРИТЦ-декстрана в оболочке микрокапсул после облучения магнитным полем с длительностью паузы между импульсами 10 мкс и менее. Данное изменение говорит о высвобождении ТРИТЦ-декстрана из микрокапсул.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному задания ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН с использованием оборудования ЦКП ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН при поддержке Министерства образования и науки России (проект RFMEFI62119X0035) в части получения магниточувствительных капсул и их характеризации, а также при поддержке гранта РФФИ № 18-53-34007 «Куба_т» в части изучения влияния магнитного воздействия на проницаемость капсул.

Литература

1. Ferguson R. M., Minard K. R., & Krishnan K. M// Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 2009. V. 321(10), P. 1548.
2. Y.I. Golovin et al.// J. Control. Release. 2015. V. 219. P. 43.
3. 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. // Российские нанотехнологии. 2018. № 5-6. С. 3.

CONTROL OF PERMEABILITY OF POLYELECTROLYTE MICROCAPSULES BY USING A LOW-FREQUENCY MAGNETIC FIELD

Burmistrov I.A. [1,*], Trushina D.B. [1,2], Borodina T.N. [1,2], Veselov M.M. [3], Klyachko N.L. [3], Zaitsev V.B. [3], González-Alfaro Y. [4], Bukreeva T.V. [1,5]

[1] Shubnikov Institute of Crystallography of Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences, 119333 , Moscow, Leninskiy pr. 59
[2] Institute of Molecular Medicine Sechenov First Moscow State Medical University 119146, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya, 19c1
[3] Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Leninskie gory 1
[4] Centro de Estudios Avanzados de Cuba (CEAC), CITMA, La Lisa, 17100, La Habana, Cuba
[5] National Research Centre "Kurchatov Institute", 123098, Moscow, pl. Ac. Kurchatova, 1
e-mail: burmiivan@gmail.com

Abstract. Polyelectrolyte microcapsules were obtained by sequential adsorption of oppositely charged sodium polystyrenesulfonate and polyallylamine hydrochloride molecules on the surface of colloidal calcium carbonate particles. The capsule shells are functionalized by iron oxide nanoparticles to provide control over their permeability. The control of the permeability of microcapsules with magnetic nanoparticles in the shell using a low-frequency non-heating magnetic field is based on the magnetomechanical effect. The results of the analysis of the influence of a low-frequency pulsed sinusoidal magnetic field of various frequencies on the permeability of the shell of microcapsules for fluorescently labeled dextran molecules are presented.

Key words: polyelectrolyte microcapsules, magnetic nanoparticles, low frequency magnetic field, magnetomechanical effect, permeability control, targeted drug delivery

ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ ГИДРОФОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ ОБОЛОЧКИ

Бурова А.С. [1,2,*], González-Alfaro Y.[3], Букреева Т.В. [2,4], Бородина Т.Н. [2,5]

[1]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[2]ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, 119333, Москва, Ленинский проспект, 59
[3] Centro de Estudios Avanade's de Cuba (CEAC), CITMA, Cuba
[4]НИЦ "Курчатовский институт", 123098 Москва, пл. Академика Курчатова, 1
[5] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1
*e–mail: asya-burova@yandex.ru

В настоящее время в России и за рубежом активно ведутся исследования в области разработки новых способов инкапсулирования липофильных функциональных веществ. Задача инкапсулирования гидрофобных соединений является одной из наиболее актуальных, что связано с большим количеством функциональных веществ липофильной природы, применение которых сильно ограничено вследствие трудностей, возникающих при их распределении в водных средах, в частности невозможности самостоятельного перемещения с током крови.

Ключевые слова: капсулирование, полимерные капсулы, гидрофобные лекарственные вещества, структура ядро-оболочка, ультразвуковая кавитация, электростатическая адсорбция, витамин Е.

При создании капсул с гидрофобным содержимым в основном используются многочисленные способы эмульгирования, которые уже давно находят широкое применение в производстве пищевых продуктов, косметических средств, удобрений и так далее. Дополнительные возможности стабилизации дает эмульгирование под действием ультразвука [1,2].

В данной работе были получены микрокапсулы, содержащие витамин Е. Капсулы синтезировали с помощью метода ультразвуковой кавитации. Для формирования оболочки капсулы использовали природные полисахариды — хитозан и ксантановую камедь. Система подвергалась воздействию низкочастотного ультразвука. В результате ультразвукового воздействия в растворе возникают кавитационные пузырьки, которые индуцируют физико-химические взаимодействия на границе раздела масляной и водной фаз с последующим образованием устойчивой полимерной оболочки капсулы. В случае синтеза капсул с использованием низкочастотного ультразвука захлопывание кавитационного пузырька происходит главным образом на границе раздела фаз масло (гидрофобное функциональное соединение) / вода (водный раствор полимера) с образованием устойчивой оболочки капсул на поверхности эмульсионных капель.

Показана возможность регулирования размера капсул путем вариьирования соотношения масляной и водной фаз. Получены капсулы в широком диапазоне размеров от 500 нм до 7,5 мкм. Морфология капсул была изучена методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Было показано, что капсулы имеют структуру ядро-оболочка. Таким образом была доказана успешная загрузка витамина Е в полиэлектролитные оболочки. Поверхность капсул была успешно модифицирована магнитными наночастицами, что позволило создать систему, перемещением и проницаемостью которой можно управлять в результате воздействия на нее магнитного поля.

Созданные в ходе исследования капсулы имеют следующие преимущества: биосовместимость полиэлектролитных оболочек, нетоксичность растворителя и стабильность. Данные капсулы являются новыми перспективными системами для разработки средств доставки гидрофобных лекарственных веществ.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 18-53-34007 «Куба_т».

Литература

1. K. S. Suslick, M. W. Gristaff // J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7807.
2. T. Borodina et al. // Adv. Eng. Mater. 2011, 13(3), B123-B130.

ENCAPSULATION OF HYDROPHOBIC SUBSTANCES IN POLYELECTROLYTE SHELLS

Burova A.S. [1,2,*], González-Alfaro Y.[3], Bukreeva T.V. [2,4], Borodina T.N. [2,5]
[1] M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Leninskie Gory, 1
[2] Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences 119333, Moscow, Leninskiy pr., 59
[3] Centro de Estudios Avanade's de Cuba (CEAC), CITMA, Cuba
[4] National Research Centre "Kurchatov Institute" , 123098, Moscow, pl. Ac. Kurchatova, 1
[5] Institute of Molecular Medicine Sechenov First Moscow State Medical University, 119146, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya, 19c1
*e–mail: asya-burova@yandex.ru

Currently, research in the development of new methods for encapsulating lipophilic functional substances is being actively conducted in many scientific groups. The task of encapsulating hydrophobic compounds is one of the most important, which is associated with a wide range of functional substances of lipophilic nature. The use of these substances is very limited due to the difficulties encountered in their distribution in water environments, in particular, the inability to move independently with the blood current.

Keywords: encapsulation, polymer capsules, hydrophobic drugs, core-shell structure, ultrasonic cavitation, electrostatic adsorption, vitamin E.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БРОУНОВСКОЙ ДИФУЗИИ НА МЕССБАУЭРОВСКИЕ СПЕКТРЫ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В МОДЕЛЬНОЙ СРЕДЕ КЛЕТОЧНОЙ ЦИТОПЛАЗМЫ

Габбасов Р.Р. [1,*], Юреня А.Ю. [1,2], Черепанов В.М. [1], Чуев М.А. [1,3], Поликарпов М.А. [1], Панченко В.Я. [1,2]
[1]Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва, пл. Курчатова, 1.
[2]Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119992, Москва, Ленинские горы, 1
[3]Физико-технологический институт им. К.А. Валиева РАН, 117218, Москва, Нахимовский пр., 36, стр. 1
*e-mail: Gabbasov_rr@nrcki.ru

В докладе будут представлены результаты анализа мессбауэровских спектров наночастиц феррита кобальта в модельных коллоидах известной вязкости. Показана возможность мессбауэровской спектроскопии отделить спектральные вклады, вызванные броуновским движением и неелевской релаксацией магнитных наночастиц.

Ключевые слова: Магнитные наночастицы, броуновское движение, мессбауэровская спектроскопия.

Для усовершенствования недавно предложенного метода внутриклеточной мессбауэровской брахитерапии [1] необходимо детальное изучение магнитной динамики железосодержащих наночастиц, введенных в клетки. В этом случае линии спектра наночастицы могут испытывать уширение, как за счет броуновского движения, так и неелевской релаксации.

В данной работе была продемонстрирована способность мессбауэровской спектроскопии разделять процессы броуновского движения и неелевской релаксации в вязких средах, моделирующих цитоплазму клетки. Мы использовали феррожидкость на основе наночастиц феррита кобальта, дополнительно обогащенных изотопом 57Fe для компенсации уменьшения вероятности безотдачного поглощения в жидких средах. В качестве модельных сред был использован ряд растворов феррожидкости в глицерине с известной вязкостью. Сравнительный анализ экспериментальных серий позволил разделить вклады броуновского движения и неелевской релаксации в форму спектральной линии. Показано, что форма мессбауэровского спектра и сама вероятность эффекта Мессбауэра значительно зависят как от размера частиц, взвешенных в жидкости, так и от коэффициента динамической вязкости самой жидкости.

Литература

1. Yurenya A., Polikarpov M., Chukalova A. et al. JMMM 2017, M. 427, P.111.

STUDY OF THE INFLUENCE OF BROWNIAN DIFFUSION ON MÖSSBAUER SPECTRA OF MAGNETIC NANOPARTICLES IN CELL CYTOPLASM SIMULATING MEDIA

Gabbasov R.R. [1,*], Yurenya A.Y. [1,2], Cherepanov V.M. [1], Chuev M.A. [1,3], Polikarpov M.A. [1], Panchenko V.Y. [1,2]
[1]National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Kurchatov pl.1
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Leninskie Gory, 1
[3]Valiev Institute of Physics and Technology, Moscow, Nakhimovsky av.36, b.1
*e-mail: Gabbasov_rr@nrcki.ru

The report present the results of the analysis of the Mössbauer spectra of cobalt ferrite nanoparticles dissolved in model colloids. The comparative analysis of the experimental series allowed us to separate Brownian and Néel contribution to the spectral line shape.

Keywords: Magnetic nanoparticles, Brownian motion, Mössbauer spectroscopy.

To improve the recently proposed method of intracellular Mössbauer brachytherapy [1], a detailed study of the magnetic dynamics of nanoparticles introduced into cells is necessary. In this case, the nanoparticles can undergo both Brownian motion and Neel relaxation.

In this work, the ability of Mössbauer spectroscopy to separate the processes of Brownian motion and Néel relaxation in viscous media simulating the cell cytoplasm was demonstrated. We used a ferrofluid based on cobalt ferrite nanoparticles, additionally enriched by the 57Fe isotope, to compensate for the decrease in the probability of non-return absorption in liquid media. A number of glycerol solutions of known viscosity were used as model media. A comparative analysis of the experimental series made it possible to separate the contributions of Brownian motion and Néel relaxation to the shape of the spectral line. It is shown that the lineshape of the Mossbauer spectrum and the probability of the Mossbauer effect itself are significantly depend on both the hydrodynamic size of nanoparticles suspended in the liquid and the dynamic viscosity coefficient of the media.

ВЫСОКИЕ ДАВЛЕНИЯ В СИНТЕЗЕ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ НАНОБИОТЕХНОЛОГИЙ

Давыдов В.А.
Институт физики высоких давлений им. Л.Ф. Верещагина РАН
108840, Москва, г. Троицк, Калужское шоссе 14.
e-mail: vdavydov@hppi.troitsk.ru

Изучение процессов термических превращений органических, гетероорганических и металлоорганических органических систем при высоких давлениях показали, что они являются эффективным инструментом создания новых наноматериалов различного назначения. В работе рассмотрены возможности создания посредством данного рода превращений новых типов прижизненных внутриклеточных маркеров и базовых магнитоуправляемых платформ для биомедицинских нанокомплексов на примере флуоресцентных наноалмазов с примесно-вакансионными оптическими центрами и суперпарамагнитных наночастиц карбидов железа, инкапсулированных в углеродные онионоподобные оболочки.

Ключевые слова: высокие давления, флуоресцентные наноалмазы, суперпарамагнитные инкапсулированные наночастицы Fe_7C_3@C, живые клетки

Развитие методов синтеза различных типов наноразмерных материалов, которые могут использоваться в качестве прижизненных внутриклеточных маркеров, базовых платформ для направленной доставки биоактивных компонен-

тов как внутри клетки, так и организма в целом, или контрастных агентов в магнитной резонансной диагностике является одной из наиболее актуальных задач современного материаловедения. В работе рассмотрены возможности получения такого рода материалов на основе флуоресцентных наноалмазов и суперпарамагнитных наночастиц карбидов железа, инкапсулированных в углеродные онионоподобные оболочки, посредством индуцируемых высокими давлениями и температурами превращений органических, гетероорганических и металлорганических систем.

Показано, что на основе термических превращений при высоких давлениях смесей органических и гетероорганических соединений, не содержащих традиционных металлов-катализаторов, могут быть получены ультранано-, нано-, субмикро- и микроразмерные фракции флуоресцентных алмазов с различными (NV, SiV, GeV) типами примесно-вакансионных оптических центров, свободных от цитотоксичных металлических включений, которые могут быть использованы в качестве прижизненных внутриклеточных маркеров. При этом установлено, что наиболее эффективным в этом качестве оказывается использование наноалмазов с высоким содержанием SiV^- центров, полученных на базе ростовых смесей с фторсодержащими компонентами, которые характеризуются низкой интенсивностью фоновой фотолюминесценции NV оптических центров и высокой стабильной интенсивностью бесфононной линии (738 нм) фотолюминесценции SiV^- центров, приходящейся практически на середину окна прозрачности фотолюминесценции собственных биокомпонентов клетки.

В результате систематического изучения процессов термических превращений ферроцена ($FeC_{10}H_{10}$) при высоких давлениях определены p, T параметры синтеза суперпарамагнитных наноразмерных частиц карбидов железа, инкапсулированных в углеродные онионоподобные оболочки, представляющих собой новый тип магнитоуправляемых базовых платформ для биомедицинских нанокомплексов различного назначения. Комплексные исследования характера взаимодействия с живыми клетками инкапсулированных суперпарамагнитных наночастиц Fe_7C_3@C и Fe@C с закрепленными на их поверхности флуорохромной меткой Alexa Fluor 647, выполненные на базе Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ и Медицинского факультета Университета г. Тур (Франция), в отсутствии и в условиях приложения постоянного магнитного поля показали, что нетоксичные биосовместимые суперпарамагнитные наночастицы железа и карбида железа, инкапсулированные в углеродные онионоподобные оболочки, обладают более высоким инновационным потенциалом, чем СПИОНы — суперпарамагнитные наночастицы оксидов железа, традиционно используемые в качестве базовых платформ биомедицинских нанокомплексов в настоящее время [1-3].

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-03-00936).

Литература

1. Davydov V., Rakhmanina A., Kireev I. et al. // Journal of Materials Chemistry B. 2014. V.2. P. 4250.
2. Alieva I.B., Kireev I., A.S. Garanina A.S et al. // Journal of Nanobiotechnology. 2016. V.14. P. 67.
3. Garanina A., Kireev I., Zhironkina O. et al. // Journal of Nanobiotechnology. 2019. V17. Art. № 27

HIGH PRESSURES IN THE SYNTHESIS OF MATERIALS FOR NANOBIOTECHNOLOGY

Davydov V.A.
L.F. Vereshchagin Institute for High Pressure Physics, Russian Academy of Sciences, Troitsk, Kaluzhskoe shosse 14, Moscow 108840, Russia
e-mail: vdavydov@hppi.troitsk.ru

The study of thermal transformations of organic, heteroorganic and metal-organic systems at high pressures has shown that they are an effective tool for the creation of new nanomaterials of various purposes. The paper explores the possibility of creating new types of lifelong intracellular markers and basic magneto-controlled platforms for biomedical nanocomplexes using this type of transformation by the example of fluorescent nanodiamonds with impurity-vacancy optical centers and superparamagnetic iron carbide nanoparticles encapsulated into onion-like carbon shells.

Key words: High pressures, Fluorescent nanodiamonds, Superparamagnetic encapsulated iron carbide nanoparticles Fe_7C_3@C, Living cells

AB INITIO РАСЧЕТЫ ЭНЕРГИИ СВЯЗЕЙ (АДГЕЗИОННОЙ ПРОЧНОСТИ) МЕЖДУ ТИТАНОМ И ФРАГМЕНТАМИ БИОАКТИВНЫХ ПОКРЫТИЙ

Дашевский И.Н.
Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН, 119526, Москва, пр-т Вернадского, д. 101, корп. 1
dash@ipmnet.ru

Один из способов улучшения сращивания имплантата с костью — нанесение биосовместимых покрытий, в частности, гидроксиапатита (HAp). Важно оценить прочность сцепления HAp с имплантатом. Мера прочности связи покрытия с подложкой — это энергия этой связи. С использованием теории функционала плотности и молекулярной

динамики рассчитываются путь реакции, продукты реакции, частоты колебаний, энергии активации и энергии связи между различными комбинациями компонентных анионов HAp и Ti (II) — стандартного материала имплантатов.

Ключевые слова: имплантаты, титан, биоактивные покрытия, адгезионная прочность, энергия связей, теория функционала плотности, методы молекулярной динамики, Gaussian 09.

Чтобы минимизировать время срастания имплантатов с костью, на имплантаты наносятся специальные биоактивные покрытия [1]. Наиболее распространенным биосовместимым материалом для имплантатов является титан, одним из типичных материалов для покрытия — гидроксиапатит (HAp) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (рис. 1).

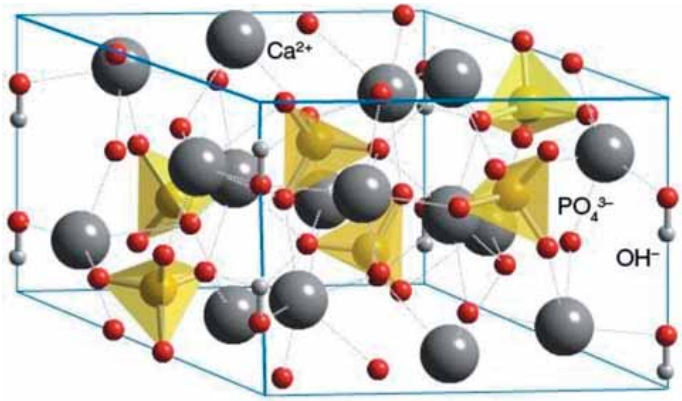


Рис. 1 . Гидроксиапатит $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$

Поскольку в клинике на границе раздела имплантат-покрытие наблюдались случаи расслоения [2], актуальной проблемой является изучение адгезионной прочности HAp с титаном. Характеристика этой прочности — энергия связи между титаном и HAp. Целью данной работы было определение энергии связи между функциональными группами (анионами) гидроксиапатита и титаном Ti (II) [3] с помощью методов вычислительной квантовой химии (пакет вычислительной химии Gaussian 09, Rev. C.01 [4]).

Результаты расчетов представлены в таблице на рис. 2.

Работа выполнена совместно с А.В. Балуевой, Patricia Todebush и Chasen Campbell по теме государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117021310386-3) и при частичной поддержке грантов РФФИ №17-08-01579 и №17-08-01312.

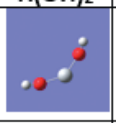
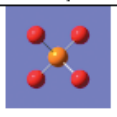
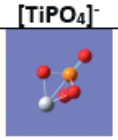
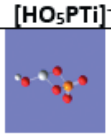
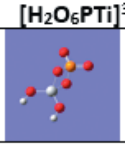
	Ti^{2+}	OH^-	$[TiOH]^+$	$Ti(OH)_2$	PO_4^{3-}	$[TiPO_4]^-$	$[HO_5PTi]^{-2}$	$[H_2O_6PTi]^{3-}$
Picture								
Ti-O Bond Lengths (Å)	N/A	N/A	1.8	1.73	N/A	1.94 per bond to Oxygen	1.82	1.87
Ti-O Bond Angles (degrees)	N/A	180	180	126	N/A	Approx. 74 per bond to Oxygen	81.4	78.0
Ground Energy of Structure (a.u.)	-844.42	-75.246	-920.4	-996.2	-638.2	-1484.5	-1559.9	-1635.2
Charge of Titanium	2+	N/A	1.124+	0.486	N/A	0.124+	-0.215	-0.888
Binding Energy (a.u.)	N/A	N/A	.734	1.28	N/A	1.88	2.03	*2.09*

Рис. 2. Энергия связи Ti (II) с составляющими ионами гидроксиапатита

Литература

1. Civantos, E. Martínez-Campos, V. Ramos, C. Elvira, A. Gallardo, A. Abarrategi, Titanium Coatings and Surface Modifications: Toward Clinically Useful Bioactive Implants, ACS Biomater. Sci. Eng., vol. 3 (7), pp. 1245–1261, (2017).
2. M. Roy, A. Bandyopadhyay, S. Bose, Induction Plasma Sprayed Nano Hydroxyapatite Coatings on Titanium for Orthopaedic and Dental Implants, Surface & coatings technology, vol. 205, № 8-9, pp. 2785-2792, (2011).
3. Dashevskiy, A. Balueva, P. Todebush, C. Campbell, J. Magana, N. Clem-ent, On Estimation of Adhesive Strength of Implants Bioactive Coating with Titanium by Density Functional Theory and Molecular Dynamics Simulations. Materials Research, 22(3), (2019), e20190030. Epub May 30, 2019. https://dx.doi.org/10.1590/1980-5373-mr-2019-0030
http://www.gaussian.com/

AB INITIO CALCULATIONS OF BOND ENERGY (ADHESIVE STRENGTH) BETWEEN TITANIUM AND BIOACTIVE COATING FRAGMENTS

Dashevskiy I. N.
Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics of RAS
Prospekt Vernadskogo, 101-1, Moscow 119526 Russia
dash@ipmnet.ru

One of the ways to improve bone with an implant is to apply biocompatible coatings, in particular, hydroxyapatite (HAp). It is important to evaluate the adhesion strength of HAp with the implant. The measure of the bond strength of the coating with the substrate is the energy of this bond. Using the density functional theory and molecular dynamics, the reaction path, reaction products, oscillation frequencies, activation energy, and binding energy between various combinations of HAp component anions and Ti (II), the standard implant material, are calculated.

Key words: implants, titanium, bioactive coatings, adhesive strength, bond energy, density functional theory, molecular dynamics methods, Gaussian 09.

ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПРЯМОЙ ПЕРЕНОС (LIFT) КАК СПОСОБ БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ БИОПЛЕНКАМИ

Зазымкина Д.А. [1]*, Кудряшов С.И. [1], Настулявичус А.А. [1], Толордава Э.Р. [1,2], Руденко А.А.[1], Романова Ю.М. [1,2], Ионин А.А. [1]
[1]Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН
119991, Москва, Ленинский пр-кт, 53
[2]НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея
123098, Москва, ул. Гамалея, 25
*e-mail: zazymkinada@lebedev.ru

Обсуждается метод лазерно-индуцированного прямого (LIFT) переноса. В отличие от фотолитографии лазерно-индуцированный подход позволяет значительно сокращать время и уменьшать количество шагов в процессе. LIFT основан на переносе металлических наночастиц под действием сфокусированного лазерного излучения с определенной интенсивностью, частотой и скоростью, также зависит от расстояния между подложкой-«донором» (в виде напыленной тонкой металлической пленки на композиционном материале с полимерной матрицей или стекла) и стеклянной или кремниевой подложкой. Прозрачную подложку, покрытую тонким поглощающим металлическим слоем, облучают лазером, который вызывает перенос наночастиц из-за взаимодействия света с веществом, что приводит к росту локального давления и переносу наночастиц на подложку.

Ключевые слова: патогенные бактерии, биопленки, лазерные нанотехнологии, лазерно-индуцированный прямой (LIFT) перенос, бактерицидный эффект

Процесс LIFT облегчает изготовление сферических и сфероидальных металлических наночастиц с точным контролем их размера и расположения. Среди преимуществ следует отметить эффективность и «мягкий» перенос частиц.

Явление возбуждения локализованных поверхностных плазмонов (ЛПП) объясняет изменение поведения материала при масштабировании или варьировании других параметров, таких как среда. Любое изменение геометрии, морфологии и размера частиц может вызвать смещение резонансного положения ЛПП на шкале длин волн. [3] Наночастицы серебра и золота могут быть одним из примеров влияния ЛПП, поскольку они имеют тенденцию демонстрировать поглощение в видимой области спектра. [4] Известно, что наночастицы золота имеют высокий поверхностный плазмонный пик, расположенный при 520 нм, в то время как максимум резонанса серебра находится

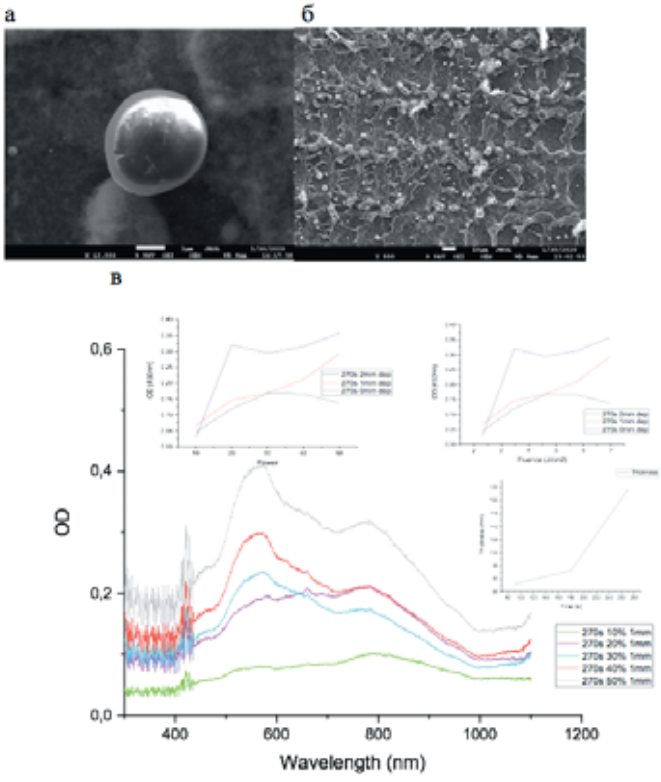


Рис. 1. (а,б) SEM изображение перенесенных наночастиц золота на кремниевую подложку, (б) сравнение значений оптической плотности перенесенных наночастиц золота с полимера на стеклянную подложку.

ниже 500 нм. Однако все вышеперечисленные особенности позволяют контролировать и изменять оптические свойства, включая экстинкцию, рассеяние и поглощение при постоянном резонансном положении ЛПП.

LIFT можно рассматривать как перспективный метод бесконтактной передачи вещества для различных применений в физике, химии, биологии и медицине. LIFT-печатные материалы теперь включают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и другие биоматериалы, различные полимеры, металлы, наноструктуры (нанотрубки, частицы). Благодаря своей доступности и влиянию мягкости LIFT является альтернативным подходом для изготовления электроники, состоящей из органических частей (органические пленочные транзисторы, органического светодиода, в качестве датчика и микроэлектромеханического (MEMS) компоненты и для изготовления медицинских тканей.

Данные исследования поддержаны грантом Российского Научного Фонда № 18-15-00220.

Литература

1. Kudryashov S. I. et al. High-throughput laser generation of Si-nanoparticle based surface coatings for antibacterial applications //Applied Surface Science. 2019. Т. 470. С. 825-831.
2. Nastulyavichus A.A., Kudryashov S.I., Smirnov N.A., Saraeva I.N., Tolordava E.R. et al. Antibacterial coatings of Se and Si nanoparticles //Applied Surface Science. 2019. Т. 469. С. 220-225.
3. Kudryashov S. I. Nguyen L.V., Kirilenko D.A. et al., Large-scale laser fabrication of antifouling silicon-surface nanosheet arrays via nanoplasmonic ablative self-organization in liquid CS2 tracked by a sulfur dopant //ACS Applied Nano Materials. 2018. Т. 1. №. 6. С. 2461-2468.
4. Кудряшов С.И., Настулявичус А.А., Толордава Э.Р., Романова Ю.М., Ионин А.А., заявка на патент РФ 2019138420 от 27.11.2019.
5. Толордава Э.Р., Кудряшов С.И., Настулявичус А.А., Романова Ю.М., Ионин А.А. Аппликационный лазерный перенос наночастиц металлов на бактериальные биопленки // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019. Т. 37. №. 4. С. 184-187.
6. Nastulyavichus A. A., Kudryashov S.I., Saraeva I.N., Smirnov N.A. et al. Nanostructured steel for antibacterial applications //Laser Physics Letters. 2019. Т. 17. №. 1. С. 016003.
7. Kudryashov S.I., Nastulyavichus A.A., Tolordava E.R., Kirichenko A.N. et al. Surface-enhanced IR-absorption microscopy of *Staphylococcus aureus* bacteria on bactericidal nanostructured Si surfaces. // Molecules. 2019. Т. 1. №. 6. С. 2461-2468.
8. Kudryashov S.I., Nastulyavichus A.A., Saraeva I.N. et al. // Multifunctional sulfur-hyperdoped silicon nanoparticles with engineered mid-IR impurity and free-carrier absorption, Adv. Mat. 2019.

LASER-INDUCED FORWARD TRANSFER (LIFT) AS A METHOD FOR DESTROYING BACTERIAL BIOFILMS

Zazymkina D.A. [1]*, Kudryashov S.I. [1], Nastulyavichus A.A. [1], Tolordava E.R. [1,2], Rudenko A.A.[1], Romanova Yu.M. [1,2], Ionin A.A.[1]

[1]Lebedev Physical Institute, 119991, Moscow, Leninsky prospect, 53

[2]N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology, 123098, Moscow, Gamaleya street, 25

*e-mail: zazymkinada@lebedev.ru

In this paper the method of laser-induced forward (LIFT) transfer is discussed. As contrasted with photolithography laser-induced approach tends to significantly reduce time and diminish the number of steps. LIFT is based on the transfer of metal nanoparticles under the influence of the focused laser irradiation with definite fluence, frequency and speed from the “donor” substrate (in the form of a sputtered thin metal film on the polymer matrix composite) to the glass substrate. The transparent substrate coated with the thin absorption metal layer is irradiated with a laser which causes the nanoparticles transfer due to light-matter interaction which results in growing local pressure and NPs ejection and deposition on the receiver substrate.

Key words: pathogenic bacteria, biofilms, laser nanotechnologies, laser-induced forward (LIFT) transfer, bactericidal effect

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ МЫШЕЙ И ИХ ПОТОМСТВА

Ивлиева А.Л. [1,*], Петрицкая Е.Н. [1], Зиньковская И. [2], Рогаткин Д.А. [1]

[1]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского 129110, г.Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

[2]Объединенный институт ядерных исследований, 141980, г.Дубна, ул. Жолио-Кюри д.6

*e-mail: ivlieva@medphyslab.com

Для изучения потенциальных рисков для здоровья при длительном хроническом контакте с наночастицами проведена оценка степени нарушений когнитивных функций у мышей, пивших раствор наночастиц в течение 2 или 4

месяцев, а также у их потомства. Накопление серебра в мозге было измерено методом нейтронно-активационного анализа. Когнитивные способности мышей либо их потомства были оценены в водном лабиринте Морриса. У взрослых животных значимых отклонений в когнитивных способностях обнаружено не было, но у молодых мышей, контактировавших с наночастицами пренатально и во время лактации, формирование пространственной памяти было нарушено. Предположено, что степень уязвимости когнитивных функций перед воздействием наночастиц различна в разные периоды формирования мозга.

Ключевые слова: когнитивные функции, мозг, онтогенез, молодые животные, потомство, пренатальное развитие, токсичность, наночастицы серебра, водный лабиринт Морриса, нейтронно-активационный анализ

С расширением производства и применения наноматериалов в медицине и в промышленности изучение динамики накопления наночастиц в организме и связанных с этим потенциальных рисков для здоровья человека становится все более важной задачей [1]. Проникающая способность наночастиц в тканях велика: они способны преодолевать биологические барьеры, в том числе гематоэнцефалический и плацентарный, а также проникать из организма матери в молоко [2,3]. Из-за цитотоксического действия наночастиц [4,5] их накопление в тканях потенциально может вызвать появление новых нозологических форм профессиональных заболеваний, связанных с нарушениями мозговой деятельности [6]: как у взрослых людей, особенно у работников предприятий, где наночастицы производятся и/или используются, так и у их детей, внутриутробно и/или во время грудного вскармливания подвергавшихся влиянию наночастиц, поступивших из организма матери.

Нами проводится изучение влияния наночастиц серебра на когнитивные функции при моделировании длительного, на протяжении двух или четырех месяцев, хронического поступления наночастиц серебра (AgNP) в организм с водой. Накопление AgNP в тканях оценивается при измерении содержания в тканях серебра методом нейтронно-активационного анализа и соотносится с результатами поведенческого теста, водного лабиринта Морриса, отражающими степень нарушения когнитивных функций (пространственного научения и пространственной памяти) [7,8]. Исследования проведены на мышах, контактировавших с наночастицами на разных этапах формирования мозга — на молодых взрослых (возраст на начало приема AgNP 2 или 6-8 месяцев), на детенышах (1 месяц) и на потомстве принимавших наночастицы во время беременности и лактации самок.

Накопление AgNP в мозге у всех экспериментальных животных возрастало с увеличением продолжительности контакта с AgNP. Среднее содержание серебра в мозге мышей, принимавших AgNP во взрослом возрасте, составило 0,32±0,15 мкг/г после 2 месяцев приема и 0,87±0,2 мкг/г после 4 месяцев приема; у принимавших AgNP во время беременности и лактации самок — 0,36±0,08 мкг/г, а у их потомства — 0,38±0,10 мкг/г.

У животных, контактировавших с AgNP в постнатальном онтогенезе, первичное научение в водном лабиринте Морриса наблюдалось; не было найдено различий по параметрам теста Морриса между экспериментальными и контрольными мышами. Также был подтвержден «эффект памяти»: как экспериментальные, так и контрольные животные сохраняли память о прохождении тестирования на протяжении и двух, и четырех месяцев, и применяли ее при повторном прохождении теста.

Однако при оценивании гибкости сформировавшейся пространственной памяти обнаружены значимые различия между экспериментальными и контрольными животными: мыши, пившие раствор AgNP, адаптировались к изменению условий теста медленнее, чем контрольные особи. В то же время у молодых мышей, получавших AgNP из организма матери во время пренатального развития и постнатально при лактации, научение в водном лабиринте Морриса практически отсутствовало.

Таким образом, можно предположить, что степень уязвимости когнитивных функций перед воздействием AgNP различна в разные периоды развития мозга. При контакте с AgNP после окончания лактации первичное формирование пространственной памяти не нарушается, хотя возможны нарушения ее гибкости. Однако влияние AgNP во время пренатального развития и в раннем постнатальном онтогенезе приводит к значительным нарушениям формирования пространственной памяти, что может быть связано с незаконченным развитием гематоэнцефалического барьера у плода [9].

Работы сделаны при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта №19-015-00145А.

Литература

1.Yang H., Sun C., Fan Z. et al. // Sci. Rep. 2012. V.2. P.847.
2. Morishita Y., Yoshioka Y., Takimura Y. et al. // ACS Nano. 2016. V.10. I.9. P.8180.
3. Pietroiusti A., Campagnolo L., Fadeel B. // Small. 2013. V.9. I.9-10. P.1557.
4. Schulte P., Leso V., Niang M. et al. // Scand. J. Work. Environ. Health. 2019. V.45. I.3. P.217.
5. Dolez P.I., Debia M. // In: Nanoengineering: Global Approaches to Health and Safety Issues. Ed. Dolez P.I. Elsevier, 2015. P.427.
6.Абаева Л.Ф., Шумский В.И., Петрицкая Е.Н. и др. // Альманах клинической медицины. 2010. №22. С. 10-17.
7. Ivlieva A., Demin V., Petritskaya E.N. et al. // Materials Today: Proceedings. 2017. V.4. P.6901.
8. Zinicovscaia I., Grozdov D., Yushin N. et al. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2019. V.322. P.1079.
9. Stapleton P. // The Journal of Physiology. 2016. V.594. I.8. P.2161.

INFLUENCE OF SILVER NANOPARTICLES ON COGNITIVE ABILITIES IN MICE AND OFFSPRING

Ivlieva A. L. [1,*], Petritskaya E. N. [1], Zinicovscaia I. [2], Rogatkin D. A. [1]
[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, str. Schepkina 61/2, Moscow,129110, Russia
[2] Joint Institute for Nuclear Research, str. Joliot-Curie 6, Dubna, Moscow Region, 141980, Russia
*e-mail: ivlieva@medphyslab.com

For evaluation of potential health risks of prolonged chronic exposure to nanoparticles the experiments were conducted to estimate cognitive dysfunctions in mice that had been drinking silver nanoparticles' solution during 2 or 4 months, and also in their offspring. Accumulation of silver in brain was measured by neutron activation analysis. Cognitive abilities of mice and their offspring were evaluated in Morris water maze. In adult animals no cognitive dysfunctions were found, but in young mice which were prenatally exposed to nanoparticles and also had been consuming nanoparticles with mother's milk, the formation of spatial memory was disrupted. So, the degree of vulnerability of cognitive functions to the influence of nanoparticles can differ in different periods of brain development.

Key words: cognitive functions, brain, ontogenesis, young animals, offspring, prenatal development, toxicity, silver nanoparticles, Morris water labyrinth, neutron activation analysis

ФОТОУПРУГИЕ ДЕФОРМАЦИИ ФАНТОМОВ И ТКАНЕЙ, ПРОПИТАННЫХ НАНОЧАСТИЦАМИ

Касьяненко Е. М. [1,2,*], Омельченко А. И. [1], Зайцев В. Ю. [3], Баум О. И. [1]
[1]Институт Фотонных Технологий ФНИЦ «Кристаллография и Фотоника» РАН, 142190, Москва, Троицк, ул. Пионерская, д. 2
[2]Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет, кафедра медицинской физики, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.
[3]Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
*e-mail: ekkassianenko@gmail.com

В данной работе исследован фототермический эффект наночастиц металооксидных бронз (Na_xTiO_2, K_xMoO_3, K_xWO_3, H_xMoO_3) и наночастиц магнетита при нагреве Er-волоконным лазером с длиной волны 1,56 мкм хрящевой реберной ткани свиньи и гелевых фантомов, в диапазоне температур от -10°C до 40°C. Проведена оптическая когерентная эластография гелевых фантомов, с растворенными наночастицами, и срезов хрящевой ткани, пропитанной наночастицами. Обнаружено увеличение деформаций, вызванных нагревом фантомов и тканей, пропитанных наночастицами оксидных бронз. В работе доказана эффективность увеличения фототермического эффекта лазерного излучения на упругость ткани при введении различных наночастиц, даны рекомендации по использованию тех или иных видов наночастиц.

Ключевые слова: наночастицы, фототермический эффект, лазерное воздействие, биоткань, хрящевая ткань.

Лазерная технология изменения формы хрящевой ткани используется для коррекции патологической конфигурации хряща при лазерной септохондрокорекции [1]. Важным параметром этих процедур является выживание клеток хрящевой ткани [2], поэтому уменьшение длительности и мощности лазерного воздействия важно для успешного приживления трансплантата без последующего лизиса ткани. Наночастицы(НЧ) активно применяются в медицине, и одной из ниш их использования является усиление фототермического эффекта при лазерном воздействии на биоткани. В данной работе исследован фототермический эффект НЧ оксидных бронз (Na_xTiO_2, K_xMoO_3, K_xWO_3, H_xMoO_3) и магнетита при нагреве Эрбиевым волоконным лазером с длиной волны 1,56 мкм хрящевой реберной ткани свиньи и гелевых фантомов, в диапазоне температур от -10°C до 50°C. Методом оптической когерентной эластографии, проведено исследование внутренних напряжений ткани, пропитанной НЧ при лазерном облучении в импульсно-периодическом режиме Er-волоконным лазером с длиной волны 1,56 мкм.

Предварительные результаты по исследованию фототермического эффекта НЧ оксидных бронз проводились в работе [3], где показано, что биогель с НЧ водород-молибденовой оксидной бронзы приводит к пятикратному увеличению нагрева по сравнению с нагревом без НЧ. Однако биологические ткани, а конкретно хрящевая ткань очень устойчивы к проникновению НЧ [4], а накладывание биогелей на поверхность хряща может привести к перегреву поверхностного слоя. В работе [5] показано изменение скорости нагрева хрящевой ткани, пропитанной НЧ, однако никак не оценена способность проникновения частиц в ткани. Исследования фототермического эффекта пропитки ткани раствором магнетита показали увеличение нагрева, проникновение НЧ в толщу и оседание на поверхности, а также микротравм при лазерном воздействии.

В данной работе продемонстрирован фототермический эффект при лазерном нагреве высушенных капель растворов НЧ определенной концентрации, обнаружено что наибольший нагрев имеют капли раствора наночастиц K_xWO_3.

Однако при импрегнации в хрящевую ткань обнаружено что импрегнация НЧ Na_xTiO_2 увеличивает температуру нагрева ткани на 15%, а НЧ K_xMoO_3 на 30%. Анализ графиков, полученных в результате оптической когерентной эластографии, выявил различия в амплитуде и глубине внутренних напряжений для гелевых образцов с различными типами НЧ и для срезов хрящевой ткани, пропитанной растворами НЧ.

Таким образом, в работе доказана эффективность введения различных НЧ для увеличения эффекта фотоупругости в тканях, даны рекомендации по использованию тех или иных видов НЧ.

Авторы благодарят сотрудников Югорского Государственного университета профессору Гуляеву П. Ю. и доценту Котвановой М. К. за предоставление порошков бронз для приготовления растворов НЧ, использованных в данной работе. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

Литература

1. Sobol, E., Baum, O., Alexandrovskaya, Y., Shekhter, A., Selezneva, L., & Svistuskin, V. (2017, February). // Proc. of SPIE. 2017. V. 10039, p. 100390U
2. Emil Sobol, Natalia Vorobieva, Olga Baum, Anatoly Shekhter, Anna Guller // Lasers Surg. Med. 2011. V. 43. Pp. 911-912
3. Гуляев, П. Ю., Котванова, М. К., Павлова, С. С., Соболь, Э. Н., Омельченко, А. И. //Российские нанотехнологии. 2012. Т. 7. №. 3-4. С. 62-65
4. Баум О.И., Голубев В.В., Омельченко А.И., Соболь Э.Н., Шехтер А.Б. // В материалах III-Евразийского конгресса по медицинской физике. 2010. Т.3. С.222-224.
5. Касьяненко Е. М., Омельченко А. И.// Ученые записки физического факультета Московского университета. — 2019. — №. 2. — С. 1920302-1920302

PHOTOELASTIC DEFORMATIONS OF PHANTOMS AND TISSUES IMPREGNATED WITH NANOPARTICLES

Kasianenko E. M. [1,2*], Omelchenko A. I. [1], Zaicev V. Yu. [3], Baum O. I. [1]

[1] Institute Photonic Technologies of FSRC "Crystallography and Photonics" of RAS, 59 Leninskyi Prospect, Moscow, Russia 119333

[2] Chair of Medical Physics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, Russia 119991

[3] Institute of Applied Physics, Russian Academy of Sciences, 46 Uljanova Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

*e-mail: ekkassianenko@gmail.com

In this work, we studied the photothermal effect of metal oxide bronze nanoparticles (NaxTiO2, KxMoO3, KxWO3, HxMoO3) and magnetite nanoparticles impregnated in pig cartilage and gel phantoms when heated by an Er-fiber laser with a wavelength of 1.56 μm, in the temperature range from -10°C up to 40°C. Optical coherent elastography of gel phantoms with dissolved nanoparticles and sections of cartilage impregnated with nanoparticles was performed. An increase in deformations caused by the heating of phantoms and tissues impregnated with oxide bronze nanoparticles was found. The work proves the effectiveness of increasing the photothermal effect of laser radiation on tissue elasticity with the introduction of various nanoparticles, gives recommendations on the use of certain types of nanoparticles.

Key words: nanoparticles, photothermal effect, laser exposure, biological tissue, cartilage tissue.

МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ИЗ КЛЕТОК КРОВИ

Комина А.В. [1,2,*], Ярославцев Р.Н. [1,3], Герасимова Ю.В. [3], Столяр С.В. [1,3]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»
660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50

[2]Красноярский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
660036, г. Красноярск, Академгородок, дом 15а

[3] Институт физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН,
660036 г. Красноярск, Академгородок, 50, строение 38

*e-mail: komivlann@yandex.ru

Исследование направлено на разработку технологии создания магнитных частиц и выделения с их помощью нуклеиновых кислот из клеток крови для исследований гематологических заболеваний. В результате получены и опи-

саны наночастицы магнетита с покрытием оксидом кремния. Предложена методика выделения нуклеиновых кислот на полученных наночастицах для молекулярно-генетических исследований клеток крови.

Ключевые слова: молекулярная медицина, кровь, гематологические заболевания, диагностика, ДНК, РНК, магнитные частицы, магнетит, выделение нуклеиновых кислот.

Молекулярно-генетические исследования клеток крови позволяют получить очень важную информацию для диагностики, прогнозирования и даже выбора тактики лечения многих гематологических заболеваний [1,2] Обязательным этапом таких исследований является выделение нуклеиновых кислот — ДНК или РНК — из клеток крови. Один из перспективных способов выделения — использование магнитных частиц, способных за счет покрытия захватывать молекулы нуклеиновых кислот. Однако, несмотря на преимущества, на сегодняшний день в России реагенты для выделения нуклеиновых кислот на магнитных частицах разрабатываются недостаточно, и многие наборы приобретаются в зарубежных странах и имеют высокую стоимость. Целью настоящей работы являлась разработка технологии получения магнитных частиц и выделения нуклеиновых кислот из клеток крови с их помощью для проведения молекулярно-генетических исследований в гематологии.

Магнитные частицы γ-Fe_2O_3 были получены методом соосаждения из раствора солей $FeCl_2$ и $FeCl_3$ при добавлении аммиачной воды. Полученные частицы покрывали оксидом кремния с использованием тетраэтоксисилана (TEOS). Подбор условий синтеза осуществлялся с учетом литературных данных [3,4]. Полученные наночастицы были исследованы методами электронной просвечивающей микроскопии, ИК-спектроскопии, мессбауэровской спектроскопии, вибрационной магнитометрии. Исследования выполнялись на оборудовании Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

В результате нескольких вариантов синтеза были отобраны частицы магнетита размером около 10 нм без покрытия и около 20 нм с учетом аморфного покрытия оксидом кремния (Рис. 1а). На спектре инфракрасного поглощения частиц в сравнении с γ-Fe_2O_3 (Рис. 1б). было выявлено наличие интенсивного колебания с максимумом 1085 $см^{-1}$ и модой 965 $см^{-1}$, соответствующего колебанию ν(Si–O) и Si–OH соответственно.,

Для апробации полученных магнитных наночастиц с их помощью было произведено выделение ДНК из лейкоцитов крови в сравнении с выделением на силикатном сорбенте. Для анализа было использовано 130 мкл крови. При помощи ПЦР в реальном времени было показано, что ДНК, выделенная при помощи магнитных наночастиц, по количеству и качеству соответствовала таковой, выделенной на силике.

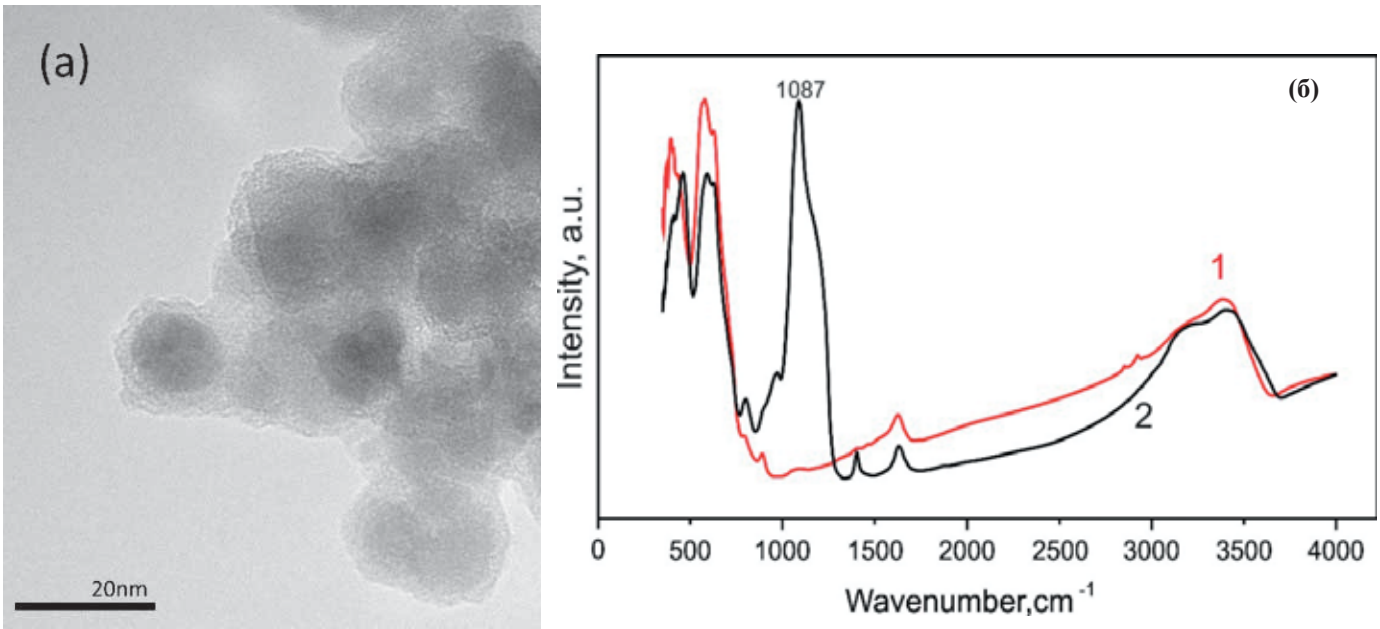


Рис. 1. Результат анализа магнитных частиц, покрытых оксидом кремния. (a) — TEM-изображение частиц; (b) — ИК–Фурье спектры полученных частиц в диапазоне от 380-4000 см-1 (1 — спектр наночастиц γ-Fe_2O_3, 2 — спектр наночастиц γ-Fe_2O_3@SiO_2,).

Литература

1. Chauhan R., Sazawal S., Pati H.P. // Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2018. V. 34. № 2. P. 197–203.
2. Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V., Gómez-Guijosa M.Á. et al. // Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res. 2017. Vol. 11. № 4. P. 328–339.
3. Петракова А.В., Урусов А.Е., Костенко С.Н. и др. // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5.
4. Rao K.S., El-Hami K., Kodaki T., et al. // J. Colloid Interface Sci. 2005. Vol. 289. № 1. P. 125–131.

MAGNETIC NANOPARTICLES FOR NUCLEIC ACID ISOLATION FROM BLOOD CELLS

Komina A.V. [1,2], Yaroslavtsev R.N. [1,3], Gerasimova Yu.V. [3], Stolyar S.V. [1,3]
[1]Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
660036, Krasnoyarsk, Akademgorodok St., 50
[2]Krasnoyarsk Branch of National Research Center for Hematology
660036, Krasnoyarsk, Akademgorodok St., 15a
[3] Kirensky Institute of Physics,
660036 Krasnoyarsk, Akademgorodok St., 50, bld. 38
*e-mail: komivlann@yandex.ru

The study aims to develop a technology for creating magnetic nanoparticles and using them for nucleic acids isolation from blood cells to study hematological diseases. As a result, silica-coated magnetite nanoparticles were obtained and described. A technique for isolating nucleic acids on the obtained nanoparticles for molecular genetic studies of blood cells is proposed.

Keywords: molecular medicine, blood, hematological diseases, diagnostics, DNA, RNA, magnetic nanoparticles, magnetite, nucleic acid isolation.

РАСЧЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ КЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА, ПРИ ОБЛУЧЕНИИ С УЧЕТОМ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Конобеев И.А.*, Шейно И.Н.
Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123182, г. Москва, ул. Живописная, 46
e-mail: beo0@mail.ru

В данной работе представлена попытка использования новой модели оценки выживаемости клеток после облучения NanOx для описания эффекта увеличения радиочувствительности биологической ткани от введения в неё наночастиц золота. Расчёты производились путём моделирования методом Монте-Карло с помощью инструментария для моделирования взаимодействия излучения с веществом Geant4. В качестве источников излучения рассмотрены фотоны, электроны, протоны и альфа-частицы различных энергий. Рассмотрены различные варианты концентраций и локализаций наночастиц в клетке. По результатам моделирования и в соответствии с основными уравнениями модели NanOx найдены коэффициенты α и β для LQ модели выживаемости клеток после облучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, наночастицы золота, выживаемость клеток, оксидативный стресс, Geant4, модель NanOx.

Экспериментально доказано, что введение в опухолевую ткань наночастиц золота приводит к повышению её радиочувствительности. Существенный эффект был обнаружен при облучении фотонами, электронами и ионами различных энергий [1, 2]. В ряде обзоров отмечено растущее количество доклинических экспериментальных данных, которые демонстрируют наночастицы в качестве сенсибилизаторов излучения, и в то же время, отмечается несоответствие между наблюдаемыми биологическими эффектами и прогнозами, основанными на оценках макроскопической дозы, концентрации наночастиц и энергии пучка [3, 4, 5]. Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что оксидативный стресс является центральным механизмом радиобиологических реакций, которые невозможно учесть классическим подходом на основе анализа только физических процессов и дозиметрических критериев [4, 5, 6]. Поэтому, несмотря на многообещающие перспективы наночастиц (потенциальное их применение в радиотерапии), чрезвычайно трудно перейти к их клиническим применениям без понимания всех механизмов и количественных соотношений, определяющих биологические эффекты в клетках.

На сегодняшний день отсутствует полноценное описание физических, химических и биологических процессов, приводящих к данному эффекту. Существуют различные модели, основанные на методе Монте-Карло, пытающиеся дать его количественное описание. В данной работе представляется попытка использования для этого новой модели 2017 года NanOx [7]. Модель предполагает, что гибель клеток вызвана повреждением ядерного ДНК. Оно обусловлено двумя типами событий: инактивацией излучением локальных мишеней размером несколько десятков нанометров, находящихся в ядре клетки, и повреждением ДНК в результате действия оксидативного стресса. Мерой последнего считается количество радикалов •OH, возникших в ядре в результате облучения.

Расчёты проводились с помощью инструментария Geant4 [8] с использованием специальных Geant4-DNA моделей для электронов и ионов. Химический выход радикалов •OH производился с помощью модуля «Geant4-DNA chemistry». В качестве источников излучения были рассмотрены фотоны, электроны, протоны и альфа-частицы.

Из соображений оптимизации скорости работы программы расчёты проводились в два этапа. На первом этапе моделировалось облучение одной клетки, состоящей из воды. Результатом моделирования являлся спектр всех ча-

стиц, падающих на клеточное ядро (координата, направление движения и энергия каждой частицы) и распределение дозы по локальным мишеням. На втором этапе моделировалось облучение клеточного ядра. В качестве источника облучения использовался спектр, полученный в первом этапе. Результатом моделирования на втором этапе являлся химический выход радикалов ·OH. По найденному распределению дозы по локальным мишеням и химическому выходу радикалов ·OH находились коэффициенты α и β LQ модели выживаемости клеток в соответствии с основными уравнениями модели NanOx.

В работе рассмотрены различные варианты концентраций и локализаций наночастиц в клетке, а также несколько видов функций деактивации локальных мишеней в зависимости от полученной ими поглощенной дозы.

Литература

1. Chithrani D.B., Jelveh S., Jalali F. et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. // Radiation research. 2010. V. 173. No. 6. P. 719-728.
2. Kaur H., Pujari G., Semwal M., et al. In vitro studies on radiosensitization effect of glucose capped gold nanoparticles in photon and ion irradiation of HeLa cells. // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. 2013. V. 301. P. 7-11.
3. Butterworth K.T., McMahon S.J., Currell F.J.et al. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization. // Nanoscale. 2012. V. 4. No. 16. P. 4830-4838.
4. Butterworth K.T., McMahon S.J., Taggart L.E. et al. Radiosensitization by gold nanoparticles: effective at megavoltage energies and potential role of oxidative stress. // Translational Cancer Research. 2013. V. 2. No. 4. P. 269-279.
5. Rosa S., Connolly C., Schettino G. et al. Biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization. // Cancer Nanotechnology. 2017. V. 8. No. 1. P. 2.
6. Howard D., Sebastian S., Le Q.V. et al. Chemical Mechanisms of Nanoparticle Radiosensitization and Radioprotection: A Review of Structure-Function Relationships Influencing Reactive Oxygen Species. // International Journal of Molecular Sciences. 2020. V. 21. No. 2:E579.
7. Cunha M., Monini C., Testa E. et al. // NanOx, a new model to predict cell survival in the context of particle therapy. Physics in medicine and biology. 2017. V. 62. No. 4. P. 1248-1268.
8. Agostinelli S., Allison J., Amako K. et al. // Geant4 — a simulation toolkit.
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. 2003. V. 506, No. 3, P. 250-303.

CALCULATION OF CELL SURVIVAL AFTER IRRADIATION IN THE PRESENCE OF GOLD NANOPARTICLES TAKING INTO ACCOUNT OXIDATIVE STRESS

Konobeev I.A.*, Sheino I.N.
State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
123182, Moscow, 46 Zhivopisnaya str
*e-mail: beo0@mail.ru

This work presents an attempt to use a new model of assessment of cell survival after irradiation NanOx to describe the effect of increasing radiosensitivity of biological tissue from the injection of gold nanoparticles into it. Calculations are made by modeling by the Monte Carlo method using platform for simulation of the passage of particles through matter Geant4. Photons, electrons, protons and alpha particles of different energies are considered as radiation sources. Various scenarios of concentrations and localizations of nanoparticles in the cell are examined. Based on the simulation results and in accordance with the main equations of the NanOx model, the coefficients α and β for the LQ model of cell survival after irradiation are obtained.

Key words: radiation therapy, gold nanoparticles, cell survival, oxidative stress, Geant4, NanOx model.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОЧАСТИЦ $NaYF_4:Yb^{3+}, Er^{3+}$

Кошелев А.В. [1,*], Ивановская Н.А. [1], Архарова Н.А. [1], Каримов Д.Н. [1], Хайдуков Е.В. [1]
[1] ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
119333, Москва, Ленинский проспект., 59
*e-mail: koshelevsan4es@yandex.ru

Получены наночастицы с антистоксовой флуоресценцией β-$NaYF_4$, легированные редкоземельными ионами, методом высокоэнергетического помола. Изучены зависимости размерности и скорости осаждения частиц от времени помола. Подобраны оптимальные параметры для получения наночастиц размером 20-30 нм. Методами рентгенофазового анализа и флуоресцентной спектроскопии изучены морфологический состав и спектроскопические свойства полученных объектов.

Ключевые слова: наночастицы, ап-конверсия, фториды, биовизуализация, высокоэнергетический помол

Бурное развитие методов медицинской терапии и биовизуализации в последнее время привело к появлению уникальных фотолюминесцентных материалов. Особое внимание приковано к наноразмерным частицам с антистоксовой флуоресценцией на основе фторидных кристаллов состава $AREF_4$ (A=Na-Cs; RE=Y, La-Lu), легированных ионами редкоземельных элементов Yb^{3+}, Er^{3+}, Tm^{3+} и Ho^{3+}. Их характерная особенность заключается в преобразовании ближнего ИК-излучения (800-1200 нм), которое практически беспрепятственно проходит через живые ткани, в излучение УФ- и видимого диапазона. Это делает востребованным их применение в качестве наноплатформ для решения задач биовизуализации во втором окне прозрачности биоткани [1-3].

Наночастицы $NaYF_4:Yb^{3+}, Er^{3+}$ были получены методом высокоэнергетического помола объемного материала в планетарной шаровой мельнице (Retsch PM-200). Объемный поликристаллический композит состава $Na_{0.5}Y_{0.4}Yb_{0.09}Er_{0.01}F_2$ был выращен путем направленной кристаллизации из расплава соответствующих компонентов методом Бриджмена. Время перемалывания варьировалось от 1 до 16 часов. На основании полученных результатов удалось подобрать условия получения наночастиц размеров 20-30 нм, показанных на рисунке 1:

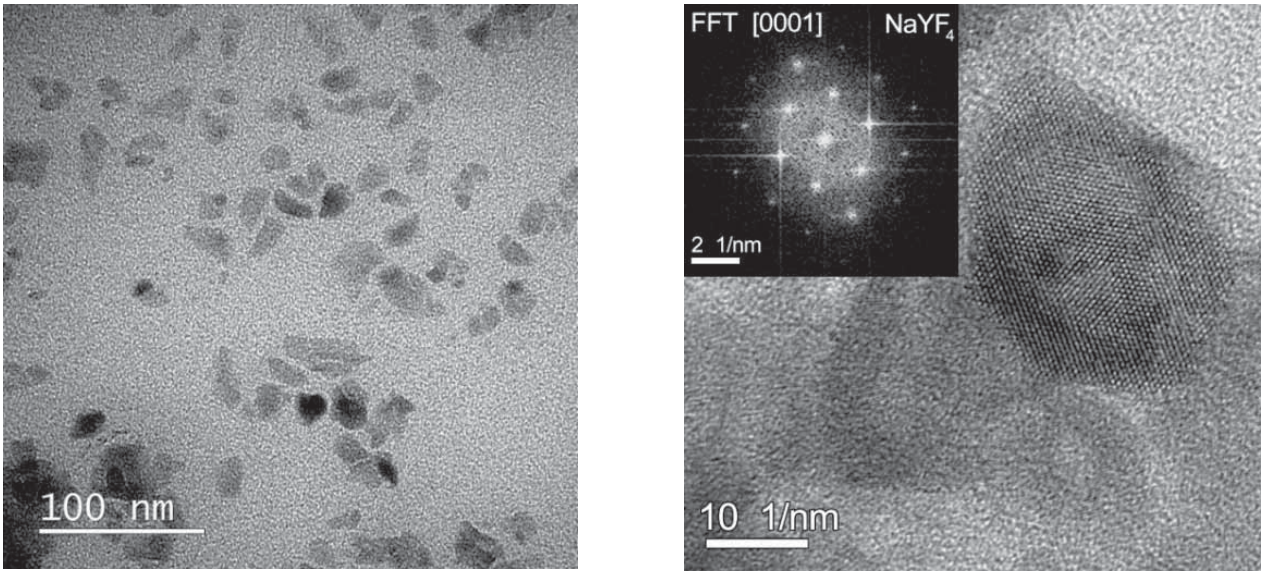


Рис. 1. ПЭМ изображение наночастиц помола 16 ч. и дифрактограмма отдельной наночастицы.

Методом флуоресцентной спектроскопии получена зависимость скорости осаждения частиц, диспергированных в гексане, от продолжительности помола. Наночастицы люминесцируют в зеленой (520 — 550 нм) и красной (630 — 670 нм) областях видимого спектра. По данным рентгенофазового анализа наночастицы имеют гексагональную кристаллическую решетку (пр. гр. P63/m) с параметрами a = 5.952(1), c = 3.525(1) Å. Методы сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии показали, что размеры полученных частиц в зависимости от времени помола варьируются от 20 нм (16 часов) до 500 нм (1 час).

Литература

1. Wortmann L., Suyari S., Ube T. et al. // Journal of Luminescence. 2018. V. 198. P. 236-242.
2. Generalova A. N., Chichkov B. N., Khaydukov E. V. // Advances in colloid and interface science. 2017. V. 245. P. 1-19.
3. Khaydukov E.V., Semchishen V.A., Seminogov V.N. et al. // Biomedical optics express. 2014. V. 5. № 6. P. 1952-1964.

OBTAINING AND STUDYING THE STRUCTURE OF CRYSTAL NANOPARTICLES $NaYF_4:Yb^{3+}, Er^{3+}$

Koshelev A.V. [1,*], Ivanovskaya N.A. [1], Arkharova N.A. [1], Karimov D.N. [1], Khaydukov E.V. [1]
[1]1FSRC "Crystallography and Photonics" of RAS
119333, Moscow, Leninskiy prospect, 59
*e-mail: koshelevsan4es@yandex.ru

The anti-Stokes fluorescence nanoparticles β-NaYF4 doped with rare-earth ions were obtained by high-energy milling. The dependences of the sizes and deposition rate of particles on the milling time were studied. The optimal parameters for obtaining nanoparticles with a size of 20-30 nm were selected. We studied the morphological composition and spectroscopic properties of the obtained objects by the methods of x-ray phase analysis and fluorescence spectroscopy.

Key words: nanoparticles, up-conversion, rare earth fluorides, high-energy milling

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОЙ ОБРАБОТКИ НА СОРБЦИЮ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА ПОВЕРХНОСТИ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

Малышко В.В. [1,2]*
[1]*ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4*
[2] *ФГБУН Южный научный центр РАН, 344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41*
*e-mail: Intro-2@rambler.ru

Аннотация. Исследовано влияние циклической заморозки/разморозки на активность сорбции наночастиц серебра на поверхности шовных материалов (шелк и фторекс). Выявлено значительное увеличение количества наночастиц размером до 5 нм на поверхности шелка, что может свидетельствовать о целесообразности использования температурной обработки для придания антибактериальных свойств шовному материалу естественного происхождения.

Ключевые слова: наночастицы серебра, шовный материал, сорбция, замораживание.

Наночастицы серебра (НЧС) обладают широким потенциалом использования в медицине за счет выраженных антисептических, противовирусных, противоопухолевых свойств [1]. Одним из направлений их использования является обработка шовного материала, что позволяет снизить вероятность развития нагноения в области операционной раны [2].

В исследовании были использованы НЧС, полученные методом кавитационно-диффузионного фотохимического восстановления, обладающие высокой антибактериальной активностью [3]. Ранее нами были проведены эксперименты, выявившие большую сорбционную активность НЧС на поверхности шовного материала естественного происхождения [4]. В ходе данной работы, связанной с изменением динамики НЧС под действием циклического замораживания/размораживания [5], мы пришли к выводу о целесообразности изучения сорбционной активности наночастиц при температурной обработке.

В исследовании были использованы шовные материалы шелк и фторекс. Отрезки нитей погружали в композицию, содержащую НЧС, на 24 часа, после чего шовный материал извлекали и выполняли 10-кратный цикл заморозки/разморозки, включающий их последовательное охлаждение до –47°С на срок 24 часа и последующее нагревание до 0°С на тот же период времени.

Согласно полученным нами данным, после температурной обработки шелка число НЧС размером 1-5 нм, по сравнению с ранее полученными результатами, существенно увеличилось и превысило 90% от общего количества наночастиц на снимке (рис.1А). На снимках шовного материала фторекс было отмечено снижение количества НЧС размерного диапазона 1-5 нм на 25%, при этом количество наночастиц других размерных диапазонов возросло (рис. 1Б).

Таким образом, формирование и динамика наноструктур под влиянием температурной обработки зависит, в том числе, и от химического состава шовного материала. При этом наличие органического восстановителя обеспечивает стабилизацию динамического преобразования между НЧС и Ag+, что может существенно влиять на биодоступность и антибактериальную активность наночастиц. Полученные результаты позволяют предположить, что циклическая заморозка/разморозка может быть использована в процессе обработки НЧС шовного материала и волокон естественного происхождения для усиления их антибактериальных свойств.

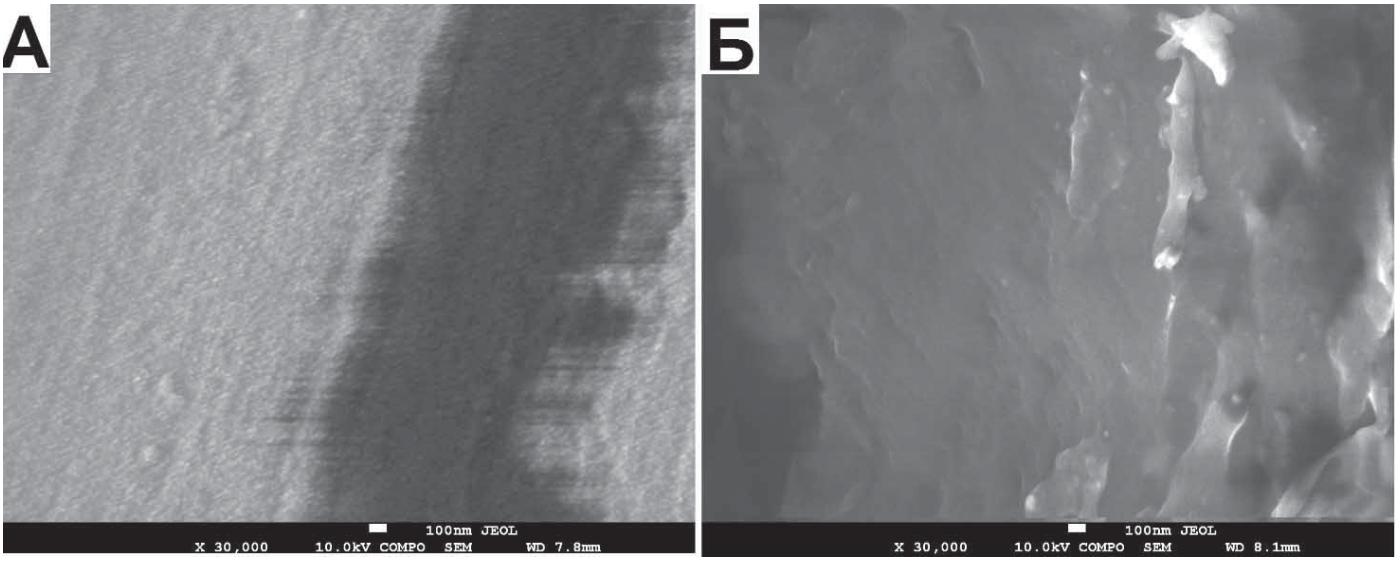


Рис. 1 Электронные микрофотографии шовных материалов шелк (А) и фторекс (Б) после 10-кратной температурной обработки методом заморозки/разморозки в режиме COMPO с увеличением 30000 раз.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук (Конкурс — МК-2020). (МК-1670.2020.7), а также государственного задания ЮНЦ РАН (№АААА-А19-119040390083-6).

Литература
1. Tang S., Zheng J. // Adv Healthc Mater. 2018. V13. P. e1701503.
2. Leaper D., Wilson P., Assadian O. et al. // Ann R Coll Surg Engl. 2017. V. 99(6). P. 439-443.
3. Dzhimak S.S., Sokolov M.E., Fedosov S.R. et al. // Nanotechnologies in Russia. 2016. V. 11. P. 835-841.
4. Dzhimak S.S., Goryachko A.I., Sokolov M.E. et al. // Russian Physics Journal. 2019. V. 62. P. 314-322.
5. Guo X., Yin Y., Tan Z. et al. // Environ Sci Technol. 2018. V. 52(12). P. 6928-6935.

INFLUENCE OF TEMPERATURE TREATMENT ON SORPTION OF SILVER NANOPARTICLES ON A SUTURE MATERIAL

Malyshko V.V. [1,2,*]
[1] *Kuban State Medical University,*
350063, Krasnodar, st. Mitrofana Sedin, 4
[2]*Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences,*
344006, Rostov-on-Don, Chekhov Ave., 41
*e-mail: Intro-2@rambler.ru

Abstract. The study of the effect of cyclic freezing / thawing on the activity of sorption of silver nanoparticles on the surface of the suture materials silk and ftorex was carried out. A significant increase in the number of nanoparticles up to 5 nm in size on the silk surface was revealed, which may indicate the advisability of using heat treatment to impart antibacterial properties to suture material of natural origin.

Key words: silver nanoparticles, suture material, sorption, freezing.

БИОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ МОДИФИКАЦИИ И ТЕРАПИИ ХРЯЩЕВЫХ ТКАНЕЙ

Омельченко А. И.
Институт Фотонных Технологий ФНИЦ «Кристаллография и Фотоника» РАН,
142190, Москва, Троицк, ул. Пионерская, 2
e-mail: omelch@laser.ru

В докладе представлен обзор работ по разработке и исследованию биофункциональных наночастиц для лазерной диагностики и термотерапии хрящевых тканей, проводимых ранее в ИПЛИТ РАН, и которые сейчас проводятся в ИФТ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН. Рассматриваются материалы и методы приготовления субстанций наночастиц. Разработаны лазерно-магнитные методы управления транспортом наночастиц в биотканях и тканеподобных средах. Изучаются области применения биофункциональных наночастиц в диагностике и терапии. Предложены рентгеноконтрастные наночастицы для ранней диагностики патологий суставной хрящевой ткани. Перспективы применения наночастиц и контроль окружающей среды при развитии нанотехнологий их производства изучаются.

Ключевые слова: лазерная медицина, биофункциональные НЧ, целенаправленная доставка, хрящевая ткань.

В настоящее время стремительное развитие нанотехнологий привело к созданию и широкому применению биофункциональных наночастиц (НЧ). Биофункциональные НЧ открыли широкие перспективы применения в лазерной медицине [1]. Так, например, магнитные НЧ на основе оксидов железа используются в качестве носителей в целенаправленной доставке лекарственных средств [2]. В лазерной диагностике, модификации и термотерапии хрящевых тканей перспективны НЧ бронз с высоким фототермическим эффектом в видимой и ближней ИК областях спектра [3]. Эти НЧ эффективно вводить в плотные биоткани с низкой гидропроницаемостью, с целью повышения пористости при лазерной термомеханической модификации [4]. Необходимость в пористости хрящей при лечении возникает для усиления пролиферации клеток через поры в поврежденные участки ткани и активации регенерации [5].

В наших работах показано [5,6], что лазерное облучение поврежденной хрящевой ткани в узкой области параметров (мощность, интенсивность и длительность облучения) приводит к активации клеток — хондроцитов. Однако, на предварительном этапе исследования, установить режимы лазерного воздействия, приводящего к активации регенерационных процессов, не удалось [6]. Предполагалось, что лазерное воздействие с одной стороны может усиливать регенерацию, а с другой — подавлять. Дальнейшие исследования на минисвиньях [7] показали, что использование биофункциональных НЧ магнетита и лазерное облучение, в существенно меньших по интенсивности режимах, могут снизить эффект подавления пролиферации хондроцитов и увеличить регенерационную способность хряща. В работе [3] показано, что поглощающие ИК — лазерное излучение НЧ увеличивают фототермический эффект в тканях. Причем, воздействие на хрящевую ткань, обработанную биогелем

на основе оксидных бронз, приводит к увеличению эффекта в 6-7 раз больше по сравнению с биогелем на основе магнетита. В работе с Югорским Государственным Университетом (г. Ханты-Мансийск) были разработаны энергосберегающие технологии получения НЧ с помощью самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС) и нанообработки сложных оксидов переходных металлов (оксидных бронз) с высоким фототермическим эффектом [8]. Полученные в результате механической обработки СВС-продуктов НЧ бронз оксидов титана обладают рядом уникальных свойств: с одной стороны они имеют магнитные свойства, т.е. они магнитоуправляемые, с другой — имеют высокий фототермический эффект, обусловленный оптическими свойствами полупроводниковых оксидов. Изучено влияние параметров магнитных НЧ и вязкости дисперсионной среды на скорость движения этих частиц в магнитном поле ловушки [8,9]. Измерены дисперсия, размеры, плотность и магнитная восприимчивость НЧ, спектры поглощения их водных растворов в видимой и ближней ИК-области. Предложена модель, описывающая движение магнитных НЧ в вязкоупругой тканеподобной среде [9]. Результаты расчетов могут быть использованы для контроля целенаправленной доставки контрастирующих веществ через плотные, не васкуляризованные ткани, с помощью векторных магнитных НЧ. Предложено [10] объяснение аномально высокого фотермического эффекта, основанного на учете примесного ИК — поглощения нанокристаллами с высокодефектной структурой поверхности. Структурные свойства полученных НЧ остаются далеко не изученными. Не определена форма композитных НЧ, образующихся в результате механической обработки. Несмотря на то, что химическая инертность НЧ оксидных бронз металлов переходной группы доказана многочисленными исследованиями [11-12], вопрос биосовместимости и токсичности этих частиц остается открытым.

Изучение физико-химических свойств нанокристаллов оксидных бронз и биологического воздействия на организм создает основу для разработки новых биофункциональных НЧ, необходимых для лазерной медицины.

Работа поддерживалась Минобрнауки в рамках госзадания ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

Литература

1. Омельченко А.И. // *Вестник ЮГУ.* 2011. Т. 21. №. 3. С. 40.
2. Jordan A., Wust P., et al. // *Int. J. Hyperthermia*. 1993. No.9. p. 51
3. Gulyaev P.Yu., Kotvanova M.K. Omelchenko A.I. et al. // *Nanotech. in Russia.* 2012. V. 7. № 3-4, P. 127.
4. Омельченко А.И., Соболь Э.Н. // *Квантовая Электроника* 2008. Т.38. №3, С.269.
5. Баграташвили В.Н., Соболь Э.Н., Шехтер А.Б., и др. Лазерная инженерия хрящей. М.: Изд-во Физ.-мат.лит., 2006. 488 с.
6. Шехтер А.Б., Соболь Э.Н. и др. // Лазерная медицина. 2001. Т.5. №4. С.27.
7. Baum O.I., Soshnikova Yu.M., Omelchenko A.I., Sobol E.N. Nanoparticles for diagnostics and laser medical treatment of cartilage in orthopedics. *Proceeding of SPIE*. 2013. V.8560. C.1-6.
8. П.Ю.Гуляев, М.К.Котванова, А.И.Омельченко //ФиХОМ. 2017. №4, С. 74.
9. Омельченко А.И., Александровская Ю.М., Касьяненко Е.М. /в кн. XVII- Международная научная конференция и Школа молодых ученых «Физико-химические процессы в атомных системах» // Программа и Тезисы 2019, — С. 86-87.
10. Gulyaev P., Kotvanova M., Omelchenko A. // *IoP Conf. series Journal of Physics Conf. ser.* 2017. T.830. P.012155 doi :10.1088/1742-6596/830/1/012153
11. Спицын В.И., Свердлов Н.В., Петров В.С., Дробашева Т.И. Оксидные бронзы. М.: Наука, 1982. 183с.
12. Котванова М.К., Павлова С.С., Стась И.Е. Электрохимическое поведение и структура оксидных бронз вольфрама и молибдена. Ползуновский Альманах. 2010. №1. С.210

BIOFUNCTIONAL NANOPARTICLES FOR LASER MODIFICATION AND TREATMENT OF CARTILAGINOUS TISSUE

Omelchenko A. I.
Institute of Photonic Technologies, FSRC"Crystallography and Photonics"
2 Pioneerskaya, Troitsk, 142190 Moscow, Russia
e-mail: omelch@laser.ru

The report provides an overview of the works for development and research of biofunctional nanoparticles for laser diagnostics and thermotherapy of cartilaginous tissues. These works were carried out in *IPLIT RAS* earlier and are now being carried out in *IPhT FSRC"Crystallography and Photonics" RAS.* Materials and methods for preparation of nanoparticles substances are considered. Laser-magnetic methods for controlling the transport of nanoparticles in biological tissues and tissue-like media developed. Application fields of biofunctional nanoparticles in diagnostics and therapy of cartilage are being studied. X-ray contrast nanoparticles are proposed for the early diagnosis of articular cartilage pathology. Prospects for the use of nanoparticles and environmental control in the development of nanotechnology for their production are being studied.

Key words: laser medicine, biofunctional nanoparticles, targeted nanoparticles delivery, cartilage.

ПЛАЗМОН-УСИЛЕННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ С ПОМОЩЬЮ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ДЛЯ ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА

Романенко А.А. [1,*], Ващенко С.В. [2], Кулакович О.С. [1], Муравицкая А.О. [1], Лизунова А.А. [3], Гапоненко С.В.[1]

[1]Институт физики имени Б.И. Степанова НАН Беларуси

220072, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, 68-2

[2]Белорусский государственный университет, 220030, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, 4

[3]Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

141700, Российская Федерация, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, 9

*e-mail: a.ramanenka@ifanbel.bas-net.by

Аннотация доклада. Представлены результаты по плазмонному усилению флуоресценции меченых изотиоцианатом флуоресцеина антител к простат-специфическому антигену, а также иммунофлуоресцентного анализа в сэндвич-формате, с помощью сферических наночастиц серебра, осажденных на разные типы подложек (стекло, полистирольный планшет, полипропилен). Изучены зависимости усиления флуоресценции от расстояния «флуорофор — металл» и от концентрации раствора меченых антител. Получена калибровочная кривая иммунофлуоресцентного анализа для простат-специфического антигена с применением наночастиц серебра. Предложен прототип компактного прибора количественной экспрессной диагностики онкомаркеров на основе плазмон-усиленной флуоресценции.

Ключевые слова: наноплазмоника, наночастицы серебра, плазмон-усиленная флуоресценция, иммунофлуоресцентный анализ, простат-специфический антиген, наносенсорика, изотиоцианат флуоресцеина, полиэлектролиты.

Металлические плазмонные наноструктуры обладают уникальными оптическими свойствами, обусловленными возбуждаемыми в них коллективными колебаниями электронов проводимости — плазмонами. В случае плазмон-усиленной флуоресценции в подобных наноструктурах происходит локальное изменение поля падающей световой волны, а также изменение скоростей излучательной и безызлучательной рекомбинации флуорофоров, причем каждый из факторов сильно зависит от расстояния [1]. Плазмон-усиленная флуоресценция может найти практическое применение для увеличения интенсивности слабых сигналов, например, в иммунофлуоресцентном анализе онкомаркеров при создании приборов количественной экспрессной диагностики (point-of-care testing). В качестве тестового онкомаркера был выбран простат-специфический антиген (ПСА), широко используемый для ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Данные исследования весьма актуальны, т.к. РПЖ в России в структуре онкологической заболеваемости мужчин находится на 2-м месте [2], а в Беларуси РПЖ в последние десятилетия имеет наибольший темп роста заболеваемости среди всех видов рака.

Исследуемые плазмонные наноструктуры формировались методом электростатического осаждения наночастиц серебра и полиэлектролитных слоев из растворов [3]. Сферические наночастицы серебра со средним диаметром 55 нм синтезировались методом цитратного восстановления. Полиэлектролиты ПДАДМАХ и ПСС использовались для формирования т.н. спейсера для предотвращения тушения флуоресценции. В качестве флуоресцентной метки использовался изотиоцианат флуоресцеина (ФИТЦ) с высоким квантовым выходом флуоресценции.

Установлено, что максимальное усиление флуоресценции меченых ПСА-антител наблюдается для расстояния в 6.6 нм (5 полиэлектролитных слоев). Фактор усиления флуоресценции зависит от концентрации меченых антител и достигает 18.4 раз для концентрации 10 мкг/мл. Получена калибровочная кривая для ПСА-теста в буферном растворе в диагностически важном диапазоне концентраций ПСА 1-100 нг/мл (рис. 1*а*). Предложен прототип прибора количественной экспрессной диагностики онкомаркеров на основе синего лазерного диода (450 нм, 1 мВт) и кремниевого фотодиода с предусилителем (рис. 1*б*).

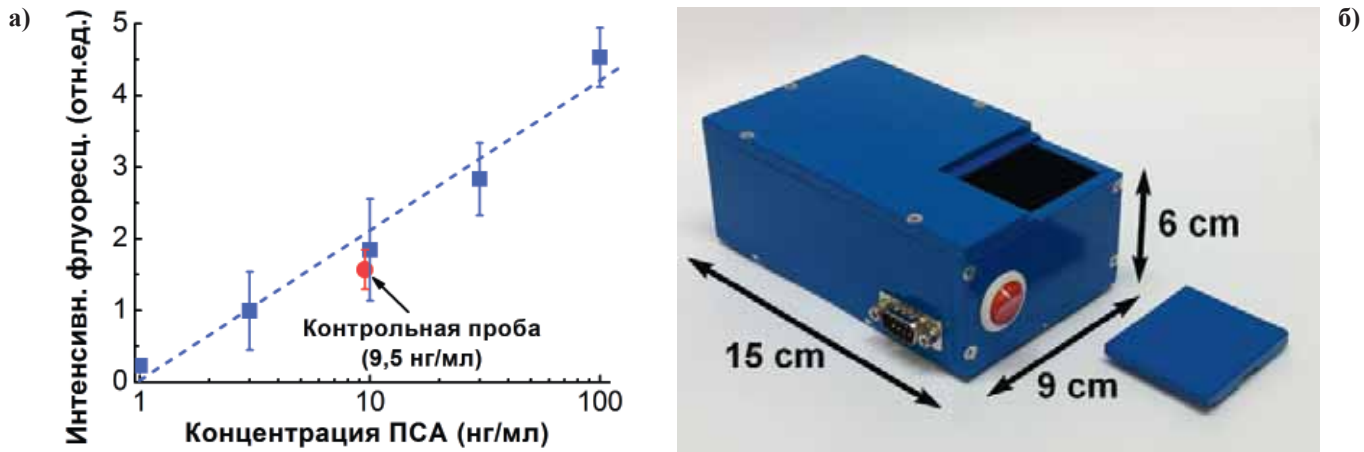


Рис. 1. Калибровочная кривая (*а*) иммунофлуоресцентного теста для ПСА в буферном растворе на посеребренных полипропиленовых подложках и прототип компактного прибора (*б*) количественной экспрессной диагностики онкомаркеров на основе плазмон-усиленной флуоресценции.

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Компания «ЭЛТА» (Россия), гранта РФФИ № 20-53-00042 Бел_а и гранта БРФФИ № Т20Р-140.

Литература

1. Gaponenko S.V. Introduction to Nanophotonics. Cambridge: CUP, 2010. 465 p.
2. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. // Онкоурология. 2019. Т. 15. № 2. С. 15.
3. Vaschenko S., Ramanenka A., Kulakovich O. et al. // Proc. Eng. 2016. V. 140. P. 57.

PLASMON-ENHANCED FLUORESCENCE USING SILVER NANOPARTICLES FOR IMMUNOFLUORESCENCE POINT-OF-CARE TESTING OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN

Ramanenka A.A. [1,*], Vaschenko S.V. [2], Kulakovich O.S. [1], Muravitskaya A.O. [1], Lizunova A.A. [3], Gaponenko S.V. [1]
[1]B.I. Stepanov Institute of Physics, National Academy of Sciences of Belarus
220072, Belarus, Minsk, Nezavisimosti Avenue, 68-2
[2]Belarusian State University
220030, Belarus, Minsk, Nezavisimosti Avenue, 4
[3]Moscow Institute of Physics and Technology
141700, Russia, Moscow Region, Dolgoprudny, Institutsky lane, 9
*e-mail: a.ramanenka@ifanbel.bas-net.by

Abstract. The results of plasmon enhancement of fluorescence of fluorescein isothiocyanate-labeled antibodies to prostate-specific antigen, as well as immunofluorescence assay in a sandwich format, using spherical silver nanoparticles deposited on different types of substrates (glass, polystyrene microplate wells, polypropylene films) are presented. The dependences of the fluorescence enhancement on the fluorophore — metal distance and on the concentration of the solution of labeled antibodies were studied. A calibration curve of immunofluorescence assay for prostate-specific antigen using silver nanoparticles was obtained. A prototype of a compact device for quantitative point-of-care testing of tumor markers based on plasmon-enhanced fluorescence is proposed.

Key words: nanoplasmonics, silver nanoparticles, plasmon-enhanced fluorescence, immunofluorescence assay, prostate-specific antigen, nanosensorics, fluorescein isothiocyanate, polyelectrolytes.

ФОТОЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ КРЕМНИЯ ТИПА “ЯДРО-ОБОЛОЧКА” КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАТЕРИАЛ

Свиридов А.П. [1*], Рыбалтовский А.О. [1,2], Ягудаева Е.Ю. [3], Шаронова Н.В. [3], Ищенко А.А. [4]
[1]Институт фотонных технологий ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН,
108840, г. Троицк, ул. Пионерская, 2
[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, НИИ ядерной физики имени Д.В. Скобельцына,
119991, г. Москва, ГСП-1, Воробьевы горы, 1, стр. 2
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
[4]Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,
МИРЭА — Российский технологический университет,
119571, Москва, просп. Вернадского, 78
*e-mail: sviridoa@gmail.com

Представлен обзор работ, направленных на использование фотолюминесцентных наночастиц кремния в качестве диагностического биоматериала. Основное внимание уделено оригинальным результатам авторов доклада по синтезу наночастиц кремния типа “кристаллическое ядро-оксидная оболочка” и их последующей функционализации, путем создания различных полимерных оболочек. Изучены свойства таких наночастиц с точки зрения цитотоксичности.

Ключевые слова: наночастицы кремния, визуализация биотканей, биофотоника, фотолюминесценция, окно прозрачности, терраностика, диагностика опухолей, биологические материалы, таргетные наночастицы, функционализация наночастиц, синтез наночастиц кремния, амфифильные полимеры, нанокомпозиты, ИК-Фурье спектроскопия, цитотоксичность.

Наноразмерные частицы кремния обладают уникальным сочетанием физико-химических и биологических свойств. Они совместимы с биологическими тканями и клетками, быстро выводятся из организма животных, не оставляя сколько-нибудь заметных повреждений [1]. Нанокристаллические частицы кремния, размер которых менее 7-8 нм, обладают способностью ярко люминесцировать при возбуждении светом ближнего УФ и видимого спектраль-

ного диапазона (300-650 нм) [2, 3]. Эти обстоятельства, наряду с высоким квантовым выходом фотолюминесценции, выводят наночастицы кремния в лидеры наиболее перспективных биоматериалов для визуализации биологических тканей. При этом важно учитывать, что наночастицы кремния могут люминесцировать в спектральном окне прозрачности биотканей (диапазон длин волн 650-1050 нм). Спектр и интенсивность фотолюминесценции (ФЛ) наночастиц кремния зависит от множества факторов, таких как размер кристаллического ядра, строение и состав оксидной оболочки, наличие ассоциированных с наночастицами молекул, их сродства к электрону и др. Из множества опубликованных исследований становится ясно, что спектр ФЛ наночастиц кремния в значительной степени определяется также и способом их синтеза [4]. Для визуализации биологических тканей требуются наночастицы кремния, обладающие интенсивной фотолюминесценцией в окне прозрачности. С точки зрения медицинских приложений, к этому следует добавить ряд других важных требований. Во-первых, фотолюминесцентные свойства наночастиц должны оставаться стабильными при контакте с биологическими средами. Во-вторых, они должны быть способны добраться к определенным местам организма, где происходят патологические процессы и, в-третьих, важно, чтобы они селективно накапливались в таких местах. При внутривенной или внутримышечной инъекции суспензии наночастиц немедленно включаются защитные механизмы организма. Специальные клетки, такие как фагоциты и их группы (нейтрофилы и макрофаги) распознают наночастицы как чужеродные, захватывают их и транспортируют в систему секреции, посредством которой эти наночастицы удаляются вовне. Поэтому вокруг наночастиц необходимо, создавать многофункциональную оболочку, которая защитит ее от непосредственного контакта с биологической средой, ослабит иммунный ответ и может создавать устойчивые конъюгаты с целевыми белками, с помощью которых наночастицы могут накапливаться в определенных тканях или клетках, например, в злокачественных опухолевых образованиях.

Для синтеза наночастиц кремния мы использовали реакцию диспропорционирования двух молекул моноксида кремния при температуре около 1150 °C, в результате которой образуется атом кремния и молекула диоксида кремния. Атомы кремния затем объединяются в кристаллические кластеры. При обработке в растворе плавиковой кислоты оксид кремня удаляется из полученной шихты промыванием в метаноле, а полученные наночастицы кипятят в 1–октадецене. В результате получаются наночастицы кремния с кристаллическим ядром диаметром около 5-8 нм, оксидной оболочкой толщиной около 1-2 нм, поверхность которых частично покрыта молекулами 1-октадецена. Полученные частиц подвергали гидрофилизации путем модификации их поверхности амфифильными биосовместимыми полимерами: поливинилпирролидоном, сополимером малеинового ангидрида и 1-октадецена, кремофором. Наличие полимерной оболочки на поверхности наночастиц подтверждали ИК-Фурье спекроскопией. Проведен анализ седиментационной и агрегативной устойчивости полученных частиц в воде. Показано, что после модификации nc-Si полимерами фотолюминесцентные свойства наночастиц сохраняются, хотя модификация приводит к сдвигу спектров фотолюминесценции в коротковолновую область. Анализ цитотоксичности модифицированных полимерами частиц нанокремния, проведенный с помощью колориметрического МТТ-теста с использованием моноклонизированных клеток эритролейкоза человека К562, показал отсутствие токсичности для клеток в культуре при концентрации частиц до 50 мкг/мл. С помощью флуоресцентной микроскопии показана субклеточная локализация наночастиц кремния с использованием клеточной линии карциномы шейки матки человека HeLa. Полученные полимермодифицированные частицы nc-Si могут быть рекомендованы для биоимиджинга в in vitro и in vivo приложениях.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-02-00580.

Литература

1. Park J-H, Gu L, von Maltzahn G, Ruoslahti ES, Bhatia N, Sailor MJ. // Biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles for in vivo applications. Nature Mater. 2009. V. 8. P. 331.
2. Mazzaro R, Romano F, Ceroni P. Long-lived luminescence of silicon nanocrystals: from principles to applications. // Phys Chem Chem Phys. 2017. V.19. P. 26507.
3. Ledoux G, Gong J, Huisken F, Guillois O, Reynaud C. Photoluminescence of size-separated silicon nanocrystals: Confirmation of quantum confinement. // Appl Phys Lett. 2002. V. 80: P. 4834.
4. Ischenko AA, Fetisov GV, Aslalnov LA. Nanosilicon: properties, synthesis, applications, methods of analysis and control. 2014Boca Raton, FL: CRC Press;.

PHOTOLUMINESCENT SILICON NANOPARTICLES OF THE “NUCLEAR-SHELL” TYPE AS A DIAGNOSTIC BIOMATERIAL

Sviridov A.P. [1]*, Rybaltovskiy A.O. [1,2], Yagudaeva E.Yu. [3], Sharonova N.V. [3], Ischenko A.A. [4]

[1]Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre “Crystallography and Photonics”, RAS, [2] Pionerskaya st., Troitsk, 108840, Russia, 2Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

[3]M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS 16/10 Miklukho-Maklay st., , GSP-7, Moscow, 117997, Russia

[4]Department of Analytical Chemistry, MIREA- Russian Technological University, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, 78 Vernadskogo ave., Moscow, 119571, Russia

**e-mail: sviridoa@gmail.com*

Abstract. The report provides an overview of works aimed at using photoluminescent silicon nanoparticles as a diagnostic biomaterial. The main attention is paid to the original results of the authors of the report on the synthesis of silicon nanoparticles of the "crystalline core-oxide shell" type and their subsequent functionalization by creating various polymer shells. The properties of such nanoparticles have been studied in terms of cytotoxicity.

Key words: silicon nanoparticles, visualization of biological tissues, biophotonics, photoluminescence, transparency window, terranostics, tumor diagnostics, biological materials, targeted nanoparticles, functionalization of nanoparticles, synthesis of silicon nanoparticles, amphiphilic polymers, nanocomposites, FTIR spectroscopy, cytotoxicity.

РЕНТГЕНОВСКОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОСТРУКТУРАХ С МЕТАЛЛАМИ

Скоркин В.М. [1,*]
[1]ФГБУН Институт ядерных исследований Российской академии наук
117312,Москва, проспект 60-летия октября 7а
**e-mail: ckripovo33@yandex.ru*

Рассмотрен процесс распространения фотонов и электронов в жидкокристаллических наноструктурах ДНК-Gd и ДНК-Au. При радиационном захвате нейтронов или рентгеновском облучении атомы гадолиния и золота генерируют в наноструктурах конверсионные электроны и характеристическое излучение, которые могут поражать раковые клетки. За счет эффекта каналирования оже-электроны низкой энергии увеличивают свой пробег вдоль цепочек ДНК. Пролет конверсионных электронов через ионы гадолиния и золота в жидкокристаллических наноструктурах создает рентгеновское излучение. При использовании наноструктур ДНК-Gd и ДНК-Au в комплексе с биомаркерами можно осуществлять контроль раковых клеток при ранней медицинской диагностики.

Ключевые слова: рентгеновское излучение, жидкокристаллическая, гадолиний, золото, ДНК, каналирование, конверсионный электрон, радиационный захват.

В последнее время создаются нанокомпозиты для биодоставки лекарств и визуализации биологических объектов на клеточном и молекулярном уровне [1]. Они обладают высокоразвитой структурой могут приближаться к биообъекту, взаимодействовать и связываться с клетками. Магнитные нанодисперсные частицы можно использовать как гипертермические вещества или в качестве носителей терапевтических препаратов к клеткам при воздействии переменным магнитным полем. В Институте молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН были созданы микрочастицы холестерической жидкокристаллической дисперсии ДНК с включением ионов гадолиния и золота [2]. Концентрация двухцепочечных молекул ДНК в составе микрочастиц цилиндрической формы и объёмом 0.1 мкм3 составляет 350 мг/мл.

Жидкокристаллические микрочастицы ДНК-Gd и ДНК-Au длиной 0.5 мкм содержат двухцепочечные молекулы ДНК толщиной 2 нм на расстоянии 4 нм друг от друга. На каждую пару нуклиотидов двухцепочечной ДНК приходится 3 иона металла. При захвате тепловых нейтронов атомы гадолиния в микрочастицах ДНК-Gd генерируют конверсионные электроны с энергией до 200 кэВ и характеристическое излучение с верхней энергией 45 кэВ, которые могут поражать раковые клетки. Низкоэнергетические оже-электроны (с энергией менее 5 кэВ) могут вылетать из микрочастицы ДНК-Gd за счет эффекта каналирования [3]. Вылетевшие оже-электроны облучают близлежащие раковые клетки. Атомы Au при активации нейтронами создают электроны с энергией около 1 МэВ и характеристическое излучение с энергией 72.5 кэВ. Эти вторичные электронное и рентгеновское излучения из микрочастиц ДНК-Gd и ДНК-Au могут быть использованы для поражения раковых клеток вблизи микрочастиц.

Пролет конверсионных электронов вблизи ионов гадолиния и золота создает монохроматическое рентгеновское излучение [4-6]. На каждой паре нуклиотидов, длиной 0.34 нм располагаются ионы металла через 0.17 нм. Электроны при движении между цепочками ДНК совершают периодические движения относительно центральной оси канала диаметром 2 нм. Излучение распространяется вдоль цепочек ДНК в узком конусе углов. Минимальная длина волны $\lambda_м \sim 0.02$ нм излучается под нулевым углом и определяется расстоянием между ионами $\lambda_м = \lambda_и/2\lambda^2$, где $\lambda_и = 0.17$ нм – расстояние между ионами и $\lambda \sim 2$ — релятивистский фактор. Нижняя граница частоты излучения определяется диаметром наноструктуры и лежит в ультрафиолетовом диапазоне длин волн ~ 100 нм. Верхняя граница находится в рентгеновском диапазоне. Жидкокристаллические микрочастицы ДНК-Gd и ДНК-Au могут быть использованы в терапия и диагностики метастазирования на основе фототермического разрушения циркулирующих раковых клеток.

Литература

1. Urusov A.E., Petrakova A.V., Zherdev A.V. et al. // Nanotechnologies in Russia. 2017. № 11-12. P. 471.
2. Yevdokimov Yu.M., Salyanov V.I., Akulinichev S.V. et al. // Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology. 2011, V. 2. P. 281.
3. Алферов Д.Ф., Башмаков Ю.А., Бессонов Е.Г. // ЖТФ. 1976. Т. 46. С. 2392.
4. Кумахов М.А. Излучение каналированных электронов. М.: Энергоатомиздат, 1986.-160 с.
5. Башмаков Ю.А., Бондаренко Т.В., Полозов С.М. // ЖТФ. 2016. Т. 86, вып. 7. С. 118.
6. Kein R.K., Kephert J.O., Pantell R.H. et al. // Phys. Rev. B. 1985. V. 31. N 1. P. 68.

X-RAY RADIATION IN LIQUID CRYSTAL NANOSTRUCTURES WITH METALS

Skorkin V. M. [1,*]
[1]*Institute for Nuclear Research of the Russian Academy of Sciences*
117312, Moscow, prospekt 60-letiya Oktyabrya 7a
*e-mail: ckripovo33@yandex.ru

The process of propagation of photons and electrons in liquid-crystal nanostructures of DNA-Gd and DNA-Au is considered. During radiation capture of neutrons or x-ray irradiation, gadolinium and gold atoms generate conversion electrons and characteristic radiation in nanostructures that can affect cancer cells. Due to the channeling effect, low-energy Auger electrons increase their path along DNA chains. The passage of conversion electrons through gadolinium and gold ions in liquid crystal nanostructures creates x-ray radiation. When using DNA-Gd and DNA-Au nanostructures in combination with biomarkers, cancer cells can be monitored during early medical diagnosis.

Key words: x-ray, liquid crystal, gadolinium, gold, DNA, channeling, conversion electron, radiation capture.

АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНТАМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА C_{60}

Солдатова Ю.В.*[1], Жиленков А.В. [1], Арешидзе Д.А. [1, 2], Трошин П.А. [1], Котельникова Р.А. [1]
[1]*Институт проблем химической физики РАН, 142432, г. Черноголовка, проспект академика Семенова, д.1*
[2]*Московский государственный областной университет, 141014, г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, д.24*
*e-mail: soldatovayv@gmail.com

В работе показано, что соединения из класса водорастворимых пентааминокислотных производных фуллерена C_{60} могут оказывать ингибирующее влияние одновременно на несколько ключевых процессов и мишеней, стимулирующих развитие сахарного диабета 2 типа: процесс свободнорадикального окисления липидов, неферментативное гликирование белков и каталитическую активность ферментов полиольного пути метаболизма глюкозы. Результаты исследований на крысах с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа показали способность пентааминокислотного производного фуллерена C_{60} восстанавливать биохимические параметры крови и морфофункциональное состояние печени и поджелудочной железы животных.

Ключевые слова: водорастворимые производные фуллерена C_{60}, сахарный диабет 2 типа, альдозоредуктаза, неферментативное гликирование белков, антиоксидантная активность.

Сахарный диабет — это глобальная проблема здравоохранения 21 века. В мире около 425 млн. человек больны сахарным диабетом согласно оценке Международной Федерации Диабета, а к 2045 году число людей с диабетом может вырасти до 629 млн. человек. При этом большинство пациентов с диабетом (около 90-95%) имеют сахарный диабет 2-го типа (СД2). СД2 представляет собой гетерогенное метаболическое нарушение, характеризующееся гипергликемией, инсулинорезистентностью и развитием хронических диабетических осложнений. Одними из основных факторов патогенеза осложнений, связанных с диабетом являются свободнорадикальное окисление, усиление неферментативного гликирования белка и интенсификация полиольного пути метаболизма глюкозы.

В настоящей работе исследовали влияние ряда пентааминокислотных производных фуллерена C_{60} (ППФ) на терапевтические мишени СД2 in vitro: фермент полиольного пути метаболизма глюкозы альдозоредуктазу (АР), неферментативное гликирование белков и процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Действие соединения-лидера исследовали *in vivo* на крысах с экспериментальным СД2.

Влияние ППФ на интенсивность ПОЛ изучали по изменению содержания малонового диальдегида (МДА) — продукта окисления полиненасыщенных жирных кислот в гомогенате головного мозга мышей. Каталитическую активность АР в присутствии ППФ анализировали спектрофотометрически путем измерения уменьшения поглощения НАДФН при 340 нм. Антигликирующую активность соединений определяли по уменьшению специфической флуоресценции гликированного альбумина.

Было обнаружено, что все исследуемые соединения обладают выраженной антиоксидантной активностью. Максимальные антиоксидантные свойства проявили соединения ППФ-1, ППФ-6 и ППФ-7. Показана способность пентааминокислотных производных фуллерена C_{60} ингибировать каталитическую активность ферментов полиольного пути метаболизма глюкозы in vitro. Производные ППФ-1, ППФ-2, ППФ-3, ППФ-5 и ППФ-7 в концентрации 10^{-4} М ингибируют активность альдозоредуктазы. Наиболее эффективными ингибиторами являются ППФ-1 и ППФ-7, ингибирующие АР на 49% и 60% соответственно. Определен механизм ингибирования альдозоредуктазы соединениями ППФ-1 и ППФ-7. Показано, что ППФ-1 неконкурентно ингибирует данный фермент с $K_i=8{,}47\cdot10^{-5}$ М, а ППФ-7 является конкурентным ингибитором АР с $K_i=1{,}53\cdot10^{-5}$ М.

Установлено, что исследуемые ППФ обладают антигликирующей активностью in vitro, определены концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}). Наиболее эффективными соединениями являются ППФ-1 и ППФ-7 с IC_{50} = 30,0 и 15,8 мкМ соответственно.

По результатам исследований было отобрано соединение-лидер — пентааминокислотное производное фуллерена C_{60} — ППФ-7, действие которого исследовали на крысах с экспериментальной моделью сахарного диабета 2-го типа. Было показано, что терапия ППФ-7 животных с моделированным СД2 и устойчивой гипергликемией приводит к нормализации комплекса морфологических и функциональных показателей (уровень глюкозы крови, ряд важнейших биохимических параметров, морфологическое строение печени и поджелудочной железы), что свидетельствует о его выраженном антидиабетическом действии при индуцированной патологии.

Полученные в работе данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования водорастворимых пентааминокислотных производных фуллерена C_{60} как потенциальных эффективных препаратов для терапии СД2 и его осложнений.

Работа выполнена по теме госзадания № 0089–2019–0014.

ANTI-DIABETIC ACTION OF PENTAMINO ACID DERIVATIVES OF FULLERENE C_{60}

Soldatova Yu.V. [1], Zhilenkov A.V. [1], Troshin P.A. [1], Areshidze D.A. [1, 2], Kotelnikova R.A.[1]
[1]Institute of Problems of Chemical Physics RAS, 142432, Chernogolovka, Academician Semenov Avenue, 1
[2]Moscow State Regional University, 141014, Mytishchi, st. Vera Voloshina, 24
*e-mail: soldatovayv@gmail.com

It was shown that compounds from the class of water-soluble pentamic acid derivatives of C_{60} fullerene can have an inhibitory effect simultaneously on several key processes and targets that stimulate the development of type 2 diabetes mellitus: the process of free radical oxidation of lipids, non-enzymatic glycation of proteins and the catalytic activity of enzymes of polyol pathway glucose metabolism.The results of studies on rats with experimental type 2 diabetes mellitus showed the ability of the pentamino acid derivative of fullerene C_{60} to restore the biochemical parameters of blood and the morphological and functional state of the liver and pancreas of animals.

Key words: water-soluble derivatives of fullerene C_{60}, type 2 diabetes mellitus, aldose reductase, non-enzymatic protein glycation, antioxidant activity.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АПКОНВЕРТИРУЮЩИХ НАНОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Хайдуков Е.В. *, Панченко В.Я.
[1]ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 119333, г. Москва, Ленинский проспект, д. 59
*e-mail: khaydukov@mail.ru

Сегодня наблюдается скачкообразный рост публикаций в области синтеза и применения неорганических нанокристаллов, обладающих антистоксовой фотолюминесценцией. Апконвертирующие нанокристаллы могут излучать в ультрафиолетовом/видимом/ближнем инфракрасном диапазонах спектра при возбуждении ближним инфракрасным светом (антистоксовая эмиссия). Причем, для этого многоквантового процесса требуется низкоинтенсивное возбуждение, что во многом и определяет применения апконвертирующих наночастиц в области биотехнологии и медицины. Целью доклада является демонстрация сфер применения этого класса материалов и формулирование новых задач в области фотоники, биологии и наноинженерии.

Ключевые слова: апконвертирующие частицы, антистоксовая фотолюминесценция, нанокристаллы, фотоника, наноинженерия.

За последнее десятилетие были открыты и продемонстрированы фотолюминесцентные наночастицы обладающие эффектом апконверсии. Уникальные физические процессы, протекающие в наночастице, обеспечивают эффективную фотолюминесценцию с большим антистоксовым сдвигом при низкоинтенсивном возбуждении светом ближнего инфракрасного (ИК) диапазона спектра, что во многом определяет области их применения, простирающиеся от традиционных оптических усилителей связи и твердотельных лазеров, до высокотехнологичных, включая биотехнологию, трехмерные дисплеи, наносенсоры, солнечные элементы, фотокатализ и т.д. С очевидностью, на настоящий момент, апконвертирующие нанокристаллы выделились в отдельное междисциплинарное научное поле и рассматриваются как перспективный класс функциональных материалов нового поколения, обеспечивающий единую наноплатформу для решения задач в различных областях науки и техники.

Созданные сверхчувствительные системы биовизуализации значительно расширили область применимости флуоресцентной визуализации биологических объектов, а именно, был реализован метод глубокого оптического зондирования тканей малых животных в естественных условиях с использованием источника возбуждения люминесценции наномаркеров в ближней инфракрасной области, где живая биоткань имеет минимальный коэффициент экстинкции. Передовая технология на основе апконвертирующих наночастиц позволила в режиме реального времени определять локализацию люминесцентных маркеров в глубине биоткани и регистрировать протекающие в живой системе процессы в течение длительного времени.

Фотофизические процессы, протекающие в апконвертирующих наночастицах позволили создать новый тераностический нанокомплекс, активируемый глубоко проникающим в биоткани инфракрасным светом, эффективность которого была доказана in vivo. Развитие этих работ обеспечило реализацию универсальной платформы для мультифункциональных нанокомплексов, обеспечивающие единую функциональную систему для метода глубокой фотодинамической и фототермической терапии, а также мультимодальной диагностики опухолей.

Апконвертирующие наночастицы позволили продемонстрировать новый эффективный подход для инициирования фотореакций с помощью света ближнего инфракрасного диапазона спектра. Были разработаны апконвертирующие частицы, обеспечившие беспрецедентно высокую эффективность конверсии инфракрасного света в ультрафиолетовые линии фотолюминесценции. Уникальные люминесцентные свойства синтезированных частиц позволили продемонстрировать процесс фотополимеризации с использованием стандартных фотокомпозиций, индуцированный ближним инфракрасным светом, как на макро-, так и на микромасштабе в глубине биотканей.

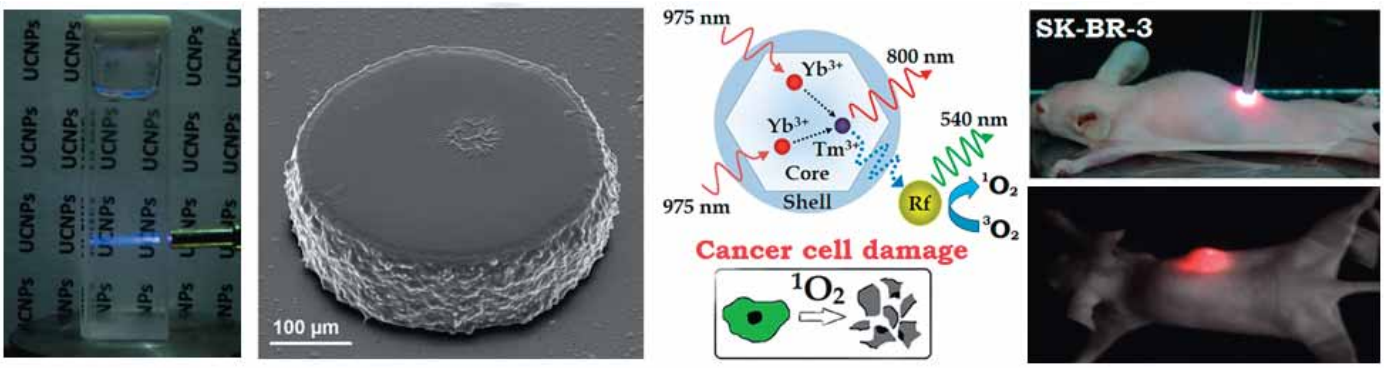


Рис. 1. Фотография коллоидного раствора апконвертирующих наночастиц; СЭМ фотография микроструктуры полученной при инициировании фотополимеризации через процесс апконверсии; схема тераностической платформы обеспечивающей терапию и визуализацию опухолевых тканей.

FUNCTIONAL ADVANTAGES OF UPCONVERSION NANOMATERIALS FOR BIOTECHNOLOGIES AND MEDICINE

Khaydukov E.V. *, Panchenko V.Ya.

Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" Russian Academy of Sciences, 119333, Leninskii pr. 59, Moscow, Russia

*e-mail: khaydukov@mail.ru

Today, of inorganic nanocrystals with anti-Stokes photoluminescence attract huge attention. Upconversion nanocrystals emit in the ultraviolet / visible / near infrared spectral range when excited by near infrared light (anti-Stokes emission). Moreover, this multi-quantum process requires low-intensity excitation, which largely determines their application in the field of biotechnology and medicine. The purpose of the report is to demonstrate the scope of a new class of materials and formulate challenges in the field of photonics, biology and nanoengineering.

Key words: upconversion particles, anti-Stokes photoluminescence, nanocrystals, photonics, nanoengineering.

ИССЛЕДОВАНИЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОБЪЕМА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОКАНАЛЬНОГО МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО УСТРОЙСТВА БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО НАМАГНИЧИВАНИЯ

Юреня А.Ю. [1,2*], Поликарпов М.А. [1], Устинин М.Н.[3], Рыкунов С.Д. [3], Панченко В.Я. [1,2]

[1]Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» 123182, Москва, пл. Курчатова 1.

[2]Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова 119992, Москва, Ленинские горы 1.

[3]Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН 125047, Москва, Миусская площадь 4.

*e-mail: yurenya_ay@nrcki.ru

В работе представлены результаты исследования физических механизмов генерации магнитного шума объемом стационарного водного коллоида магнитных наночастиц в условиях естественного геомагнитного поля. Проанализирована возможность применения данного эффекта для трехмерной визуализации объема с частицами путем многоканальных магнитных измерений.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, томограф, СКВИД — магнитометрия, геомагнитное поле, обратная задача.

Прозрачность биологической ткани для низкочастотных магнитных полей позволяет получать информацию о локализации магнитных наночастиц внутри организма. Конструкция любого томографа, предназначенного для визуализации магнитных наночастиц в организме (MPT, MRI), предусматривает наложение на образец внешних магнитных полей. В работе [1] было показано, что высокая чувствительность СКВИДов позволяет обнаруживать магнитные наночастицы в среде без предварительного намагничивания путем ее пространственного перемещения. В работе [2] продемонстрировано, что объем среды со свободными магнитными наночастицами генерирует магнитный шумовой сигнал, который может быть обнаружен с помощью многоканального устройства для магнитоэнцефалографии (МЭГ) без предварительного намагничивания и механического перемещения образца.

Данная работа посвящена исследованию физических механизмов, которые обуславливают генерацию магнитного шума объемом свободных магнитных наночастиц, находящихся в естественном геомагнитном поле. В качестве исследуемых систем рассматривались водные коллоиды магнитных наночастиц на основе оксида железа и феррита кобальта. Измерения проводились с помощью семиканального СКВИД-магнитометра на базе аксиальных градиометров второго порядка. Экспериментальная установка размещались в толстостенной алюминиевой камере, предназначенной для изоляции от переменного электромагнитного поля. Защита от постоянного магнитного поля отсутствовала. Обработка данных была реализована посредством метода анализа данных, основанного на преобразовании Фурье протяженных временных рядов. По результатам решения обратной задачи исследована возможность применения изучаемого эффекта для трехмерной визуализации объема свободными частиц путем многоканальных магнитных измерений без наложения магнитного поля.

Литература

1. Jia W., Xu G., Sclabassi R. et. al. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials 320, 2008, 1472–1478.
2. Cheung T., Kavanagh K. et. al. // Front. Neurosci. Conference Abstract: Biomag 2010 — 17th International Conference on Biomagnetism, doi:10.3389/conf.fnins. 2010.06.00387.

INVESTIGATION AND VISUALIZATION OF THE VOLUME WITH MAGNETIC NANOPARTICLES WITHOUT APPLYING A MAGNETIC FIELD USING A MULTI-CHANNEL MAGNETO-ENCEPHALOGRAPHIC DEVICE

Yurenya A.[1,2], Polikarpov M.[1], Ustinin M.[3], Rykunov S.[3], Panchenko V.[1,2]
[1]*National Research Center "Kurchatov Institute" Moscow, Russia*
[2]*Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia*
[3]*Keldysh Institute of Applied Mathematics Moscow, Russia*
*e-mail: yurenya_ay@nrcki.ru

The report presents the results of a study of the physical mechanisms of magnetic noise generated by the volume of a stationary aqueous colloid of magnetic nanoparticles in a natural geomagnetic field. The possibility of applying this effect for three-dimensional visualization of nanoparticles by multichannel magnetic measurements was also analyzed.

Key words: magnetic nanoparticles, tomograph, SQUID — magnetometry, geomagnetic field, inverse problem.

СЕКЦИЯ «НОВЫЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ МЕТОДЫ, ПРИБОРЫ И МАТЕРИАЛЫ »

EVALUATION OF A NOVEL MID-IR LASER FOR SOFT TISSUE ABLATION

Arkhipova V. A.[1*], Larionov I. A.[1], Andreeva V. A.[1], Yaroslavsky I. V.[2]
[1]*IRE Polus, Fryazino, Russia*
[2]*IPG Medical, Marlborough, MA, USA*
*e-mail: vArhipova@ntoire-polus.ru

We present a novel laser that emits at a wavelength of 3050 nm. We evaluated its effect on soft tissue in terms of ablation and coagulation. Our data indicate that this system can open new opportunity for soft tissue laser treatment, especially for dermatology.

Key words: 3050 nm, ablation, coagulation, soft tissue, skin, dermatology

Laser assisted ablation depends on the absorbance of light by tissue chromophores. Water is one of the main chromophores in all biological samples [1]. Water highly absorbs the light with wavelengths around 3 um [2]. In present study, we analyzed the cutting effect of the novel laser emitting at 3050 nm (further in the text — 3.05 μm laser). Produced laser light is highly absorbed by water, what should enable the delicate ablation of the soft tissue with very thin coagulation zone.

The 3.05 um laser has been developed by parametric transformation of infrared radiation. To test laser assisted ablation we positioned the waist of the laser beam on the tissue surface. Waist diameter was 50 um. We tested tissue ablation efficiency

at average power (P) 4, 6,5 and 10 W. Experiments were performed *ex vivo* on chicken fillet (blood-less model) and porcine kidney (blood-containing model). Incision was performed at 2 and 5 mm/s of laser beam movement.

Our experiments demonstrated that 3.05 μm laser allows precise and carbonization free ablation with very thin coagulation zone (Table 1). Thus, the laser has good perspectives for application in soft tissue surgery.

tissue	speed, mm/s	2			5		
	power, W	4	6.5	10	4	6.5	10
chicken fillet	h_{abl}, mm	3.1	4.2	5.4	0.9	2.1	2.3
	w_{coag}, mm	0.4	0.5	0.5	0.2	0.3	0.2
porcine kidney	h_{abl}, mm	1.6	2.8	4.7	0.9	1.8	2.7
	w_{coag}, mm	0.4	0.5	0.8	0.1	0.3	0.3

Table 1. Ablation depth (h_{abl}) and surface coagulation width (w_{coag}), induced by 3.05 um laser on blood-less (chicken fillet) and blood-containing (porcine kidney) tissue.

Nowadays, there is a high demand for lasers in aesthetic medicine. It has been shown, that fractional technologies can be efficiently used for wrinkles, scarring and pigmentation treatment [3,4]. We further tested 3.05 um laser in pulsed mode in order to obtain ablation columns on the skin model (porcine skin). To this end, we supplied the laser with a scanning head to create a pattern from columns. The following pulse durations (τ, ms) were tested 1 and 2.5 ms at P = 20 W. Our experiments showed that 3.05 um laser efficiently induces ablation columns in the skin at all tested modes. Generated columns are up to 3 mm deep (Table 2) passing through the epidermis and even affecting deep skin tissue (dermis). Coagulation width was ≤0.05 mm (Table 2), what is of high relevance for scarring-free healing.

τ_{pulse}, ms	1	2,5
h_{abl}, mm	1.4±0.4	3.1±0.3
w_{coag}, mm	0.04±0.01	0.04±0.01

Table 2. Columns ablation depth (h_{abl}) and surface coagulation width (w_{coag}), induced by 3.05 um laser on skin tissue.

We demonstrated high efficiency of the tissue cutting assisted by the 3.05 μm laser. Producing of carbonization-free ablation border is an important advantage of this system. Application of this laser can further improve the efficiency of laser surgery. The ability to generate delicate ablation columns opens perspectives for implementation of this laser in dermatology.

References

1. Jacques S.L., Optical properties of biological tissues: A review, Physics in Medicine and Biology, 2013, vol. 58, no. 11.
2. Wieliczka D.M., Weng S., and Querry M.R.//Wedge shaped cell for highly absorbent liquids: infrared optical constants of water, *Appl. Opt.*, 1989, vol. 28, no. 9, p. 1714.
3. Collawn S.S. Fraxel Skin Resurfacing, Annals of Plastic Surgery, March 2007, 58(3):237-240, Finney R, Torbeck R, Saedi N. // Non-ablative fractional resurfacing in the treatment of scar contracture, Lasers Surg Med., 2016 Feb;48(2):170-3.

ADVANCED FIBER SOLUTIONS IN 0.3-16μm RANGE FOR MEDICAL APPLICATIONS

Artyushenko V.
art photonics GmbH, Rudower Chaussee 46, 12489 Berlin, Germany
*e-mail: sa@artphotonics.com

Review of the latest progress in specialty fiber optics of broad 0.3-16μm range developed for medical applications. The advanced fiber solutions for minimal invasive laser medicine and biomedical diagnostics to be presented: minimal invasive UV-laser angioplasty, comparison of CO- & CO2-laser effect on different tissue, intra-corporal InfraRed-imaging of esophagus during RF-ablation, multi-spectral tissue diagnostics to detect tumor margins, etc.

The 1st results on development of Mid IR-fiber coupled QCL-system (Quantum Cascade Lasers) to be used for spectral analysis of cartilage to use for osteoarthritis diagnostics.

Key words: Fiber optics, catheters, cables & probes developed for laser medicine, spectral diagnostics, infrared imaging, power delivery of QCL, CO- & CO2-lasers

Review of the latest progress in specialty fiber optics of broad spectral range span from 355nm to 16μm. The advanced fiber solutions for minimal invasive laser medicine and biomedical diagnostics will be presented by hot application: minimal invasive laser angioplasty, inter-corporal InfraRed-imaging of esophagus during RF-ablation in heart, multi-spectral tissue diagnostics to

detect tumor margins *ex-vivo*, etc. Fiber optics enable more effective and less invasive medical operations when used for operation parameters control — providing the synergy fusion of diagnostics with therapy procedures, which is already named "theranostics".

New development of flexible cables for medical CO2- and CO-lasers will be presented with comparison of PIR-fiber and Hollow Waveguide based cables and a possibility to develop new smart laser systems where real time monitoring of tissue temperature enables to run tissue or vessel welding or soldering, and making laser medicine less invasive, but more effective.

Spectral fiber sensing for label free analysis of tissue composition helps to differentiate malignant from normal tissue to secure minimal invasive, but complete tumor removal. Comparison of key spectroscopy methods like Raman, fluorescence, diffuse reflection & MIR-absorption provides the optimal selection of the most specific, sensitive and accurate method (or their combination) to navigate radical cancer deletion. Hot examples of synergy combinations for 2 spectral methods united in combi-probes will be presented for 3 types of cancer.

Sample of Mid IR-fiber endoscopy will describe how IR-imaging inside esophagus helps to eliminate risk of RadioFrequency Ablation (RFA) for pulmonary vein isolation in the common treatment used against atrial fibrillation.

The 1st results on development of Mid IR-fiber coupled QCL-system (Quantum Cascade Lasers) to be used for spectral analysis of cartilage to use for osteoarthritis diagnostics.

DOSE ESTIMATION FOR APOLLO MISSION ASTRONAUTS WHEN CROSSING THE EARTH RADIATION BELTS

Basova M.A. *, Medzhidov I.M., Kurachenko Yu.A.
Russian Institute of Radiology and Agroecology (RIRAE) 249032, Obninsk, Kievskoe shosse, 109 km
*e-mail: maribasova97@mail.ru

During space flights astronauts are exposed to space radiation. The main dose commitments at quiet Sun is formed by the passage of the Earth radiation belts (van Allen belts), the remaining dose provides by galactic cosmic rays (GCR) and solar cosmic rays (SCR). In this work we estimated the "Apollo" mission astronaut's radiation exposure with the help of computational models: (a) anthropomorphic male phantom of "MIRD Humans" series, and (b) precise radiation transport model (by the MCNP code). The belt passage scenario is taken from the available literature data. A correlation with the data from the official report "NASA" on the dose commitments is done.

Key words: space radiation, anthropomorphic phantom, van Allen belts, radiation transport, MCNP, equivalent dose, effective dose, absorbed dose

The aim of this work is to assess the dose commitments of an astronaut (an anthropomorphic phantom created using the program MCNP [1]) that passes the van Allen radiation belts according to the scenario [2] and the comparison of obtained results with available data from the official report "NASA" [3] on the radiation doses of "Apollo" mission astronaut. Together with the universal transport code MCNP, the nuclear data library received by the TALYS nuclear reaction simulation program was used.

The command module is a sphere of aluminum with a thickness of 7.5 g/cm2 → 2.8 cm — the equivalent thickness of the command module shielding [4]. The internal radius of the model (160 cm) provides a volume equal to the volume of the real module. The command module is filled with standard air, pressure ~ 1 ATM. The accepted models of the module and astronaut provide an upper estimate of the dose because:

- the protons falling from outside are directed normally to the surface of the command module;
- phantom is not shielded by internal equipment of the module and phantoms of other crew members.

The angular distribution of protons for all energies in the van Allen belts is assumed to be isotropic.

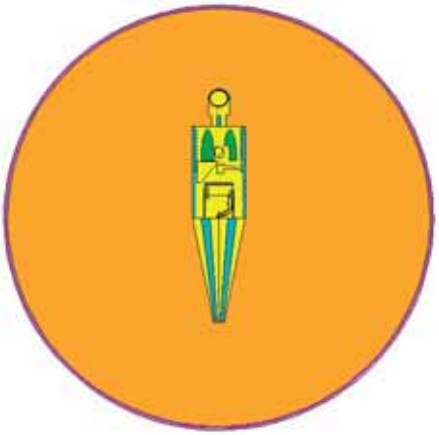


Fig. 1 Calculation model of the "Apollo" command module with an anthropomorphic astronaut phantom

In space flights, the radiation dose is formed by GCR, SCR and radiation in the van Allen belts. If the van Allen belts are overcome along an arbitrary trajectory, the main danger is the passage through the internal (proton) radiation belt. Protons and secondary radiation generated during proton transport form ~ 90% of the dose, the remaining 10% is provided by X-ray radiation. Proton energy is in the range from 20 to 1000 MeV. The radiation transport model takes into account a wide range of secondary particles: protons, neutrons, photons, electrons, mesons, deuterons, tritons, helium nuclei and alpha particles, which are generated in nuclear and photonuclear reactions in the shielding of the command module and in the phantom. Contributions of all energy degradation chains to the calculated flux functionals for all particles were taken into account up to the boundary energy of 1 keV (the lower energy of particles in the data library). In the scenario [2] the trajectory of the belt is not specified, only the time intervals during which the module is in a proton field with fixed values of the proton flux density for a discrete set of energies are presented.

The main dose commitments in the male phantom is received by the reproductive organs (testes and male genitals). Also, significant doses are received by such critical organs as the bladder, large intestine and skin. The equivalent dose in other organs and tissues is tenths/hundredths of Sievert. Several values for the sample

of astronaut organs are presented in table 3. The average value of the dose equivalent is 2.07 Gy. The received value of the effective dose with 5.8 Sv.

In the official report of "NASA" the crew averaged values of the equivalent dose to the skin according to thermoluminescent detectors are thousandths of Sievert. According to our results, the average dose in the skin is 2.59 Sv. It means that the skin dose in the area around origin of coordinates will be several times higher than the estimated norm.

When taking into account the details of the real flight, such as screening equipment, the presence of other crew members in the compartment and the difference in their duties (taking into account the movement of the astronaut on the command module), the received radiation doses will be less than calculated in this work.

The studies assessed the dose commitments on the "Apollo" mission astronaut in the command module during the passage of the earth's proton radiation belt according to the scenario from the media. Absorbed and equivalent dose distributions in different organs and effective dose were received. The high values of the doses received indicate that it is impossible to safely overcome the radiation belt under the chosen scenario. It can be concluded that the results depend on the choice of the van Allen belt scenario (trajectory and velocity), taking into account various factors such as geometry of irradiation and shielding, as well as the chosen method of calculation.

References

1. Authors: Denise B. Pelowitz, MCNPX User's Manual Version 2.6.0 // LA-CP-07-1473. April 2008. 551 p.
2. http://bolshoyforum.com/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%81%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B7%D0%B0%D1%89%D0%B8%D1%82%D0%B0.
3. Robert A. English, Richard E. Benson, Vernon Bailey and Charles M. Barne «Apollo experience report protection against radiation». National aeronautics and space administration — Washington — march 1973.
4. Richard S. Johnston, Lawrence F. Dietlein, M.D., and Charles A. Berry, M.D. «Biomedical results of Apollo», Washington, 1975.

DEPTH-DEPENDENT DETERMINATION OF SKIN BARRIER RELATED PARAMETERS OF THE HUMAN STRATUM CORNEUM USING *IN VIVO* CONFOCAL RAMAN MICROSCOPY

Darvin M.E. [1*], Schleusener J. [1], Choe C. [1,2], Lademann J. [1]

[1]Charité — Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Dermatology, Venerology and Allergology
Center of Experimental and Applied Cutaneous Physiology, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
[2]Kim Il Sung University, Ryongnam-Dong, Taesong District, Pyongyang, Democratic People's Republic of Korea

Confocal Raman microscopy has various applications in dermatology, from the determination of the penetration depth of topically applied substances to the depth-dependent concentration of stratum corneum (SC) components. The non-invasive and staining-free nature of this technique makes it especially suitable for *in vivo* applications.

The skin barrier function, maintained by the SC, limits the penetration of substances into- and the evaporation of water out of the skin and is primarily manifested by the lateral organization of intercellular lipids (ICL). ICL disruptions strongly correlate to stage and development of skin diseases. Recently, several depth-dependent parameters related to the skin barrier function could be determined by our work group *in vivo* using confocal Raman microscopy.

By analysing Raman band ratios sensitive towards the *trans*- and *gauche* conformations of ICL, the lamellar lipid organization can be determined, whereas the lateral ICL organization is determined by ratio of Raman bands related to asymmetric and symmetric CH stretch vibrations [1]. Carotenoids within the ICL lamellas show a non-homogeneous aggregation, which correlates with the ICL organization [2].

A decomposition of the water-related Raman band using Gaussian functions, allows to analyse the contribution of water of different hydrogen bonding strengths. The ratio of the weakly and strongly bound water, which represent >90% of the total water in the SC, also serves as an important physiological parameter influencing the skin barrier function [3].

We have shown, that the barrier related parameters determined *in vivo* by confocal Raman microscopy are non-homogeneous, and show a maximum in the depth of ≈20–40% of the SC thickness. These results also correlate with the maximal concentration of natural moisturizing factor (NMF) molecules in the SC, which bind water very efficiently [1,3].

In an *in vivo* study of different human age groups, the older group showed a higher hydrogen bonding state and a higher ICL ordering and NMF concentration compared to the younger group, and thereby a stronger maximal skin barrier function [4].

A three-layer model of the SC regarding the keratin-water-NMF interaction was proposed after analysing keratin's folding properties [5]. Water is mainly bound by NMF in the uppermost non-swelling SC depths and by keratin in the intermediate swelling SC depths. In the bottom low-swelling SC depths, the water molecules are almost entirely bound with keratin.

In summary, the SC represents a holistic system, where all components play an important role to maintain the barrier function. Simultaneous determination of the presented parameters and their changes due to topical application of cosmetic or medical substances open new diagnostic possibilities in dermatology and cosmetology.

References
[1] Choe C, Lademann J, Darvin M E; Analyst 2016, 141: 1981–7.
[2] Choe C, Ri J, Schleusener J, Lademann J, Darvin M E; Exp Dermatol 2019, 28: 1237–43.
[3] Choe C, Lademann J, Darvin M E; Analyst 2016, 141: 6329–37.
[4] Choe C, Schleusener J, Lademann J, Darvin, M E; Mech Ageing Dev 2018, 172: 6-12.
[5] Choe C, Schleusener J, Lademann J, Darvin, M E; Sci Rep 2017, 7: 15900.

METABOLIC IMAGING WITH HYBRID ULTRAFAST DETECTORS

Shcheslavskiy V.I. [1,2]*, Becker W. [1]
[1]Becker&Hickl GmbH Nunsdorfer Ring 7-9, 12277 Berlin, Germany
[2]Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, RussiaPrivolzhky Research Medical University
*e-mail: vis@becker-hickl.de

Abstract. Metabolic imaging by nicotinamid adenine dinucleotide (NAD(P)H) fluorescence lifetime imaging requires the decay functions in the individual pixels to be resolved into the decay components of bound and unbound to protein NAD(P)H. Metabolic information is contained in the lifetime and relative amplitudes of the components. The separation of the decay components and the accuracy of the amplitudes and lifetimes improves substantially by using the ultra-fast hybrid detectors. The instrument response function width in combination with the single photon counting modules SPC-150N and SPC-150NX modules is less than 20 ps. An instrument response function this fast does not interfere with the fluorescence decay. The usual deconvolution process in the data analysis then virtually becomes a simple curve fitting, and the decay parameters are obtained at unprecedented accuracy.

Key words: FLIM, metabolic imaging, hybrid detector, time-correlated single photon counting

NADH and its phosphorylated form, NADPH, are natural coenzymes that are involved in the energy production of the cell. The reduced forms of NADH and NADPH are fluorescent. It is known that their fluorescence lifetimes depend on the binding to proteins [1]. The bound-NADH lifetime is in the range of 1.2 ns to 4 ns, the unbound-NADH lifetime in the range from about 300 ps to 500 ps. For NADPH the situation is similar, with slightly different lifetimes of the components. The concentration ratio of bound and unbound NADH depends on the type of the metabolism: When the cell is in the state of oxidative phosphorylation the bound/unbound ratio is higher than in the state of glycolysis. Consequently, the relative amplitudes of the decay components change with the type of metabolism, and so does the mean fluorescence lifetime. Since normal cells are running preferentially oxydative phosphorylation while tumor cells are running glycolysis the corresponding changes in the fluorescence decay parameters bear the potential to distinguish between healthy cells and tumor cells [2]. Changes in the NADH decay parameters are also observed during maturation of stem cells, during hypoxia, and during infection, and during wound healing [3,4]. The NADH lifetime in combination with the NADH/FAD redox ratio has been used to predict drug response in breast cancer [5].

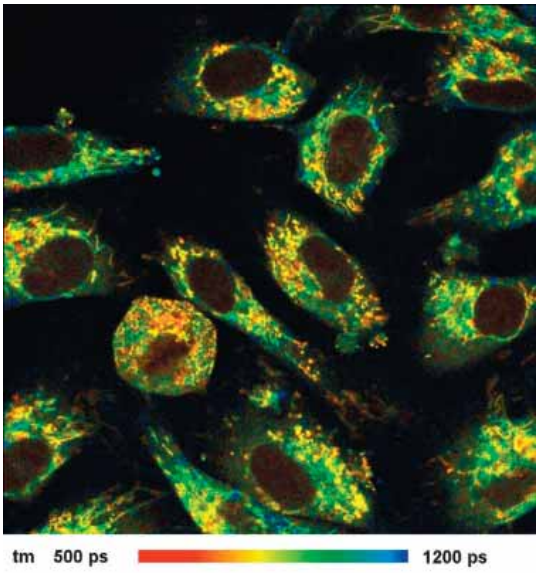
NAD(P)H can be excited by one-photon excitation at a wavelength of 375 nm or shorter, or by two-photon excitation in therange of 720 nm to about 780 nm. Two-photon excitation is usually preferred because it penetrates much deeper into tissue, and that it has no problems with optical aberrations of the microscope optics in the UV. Another advantage of two-photon excitation is that the pulse width of the femtosecond laser does not contribute to the temporal instrument-response function (IRF) of the time-correlated single photon counting (TCSPC) FLIM system. The system therefore delivers the shortest possible IRF for a given detector-TCSPC combination. Typical IRF widths are 120 ps for GaAsP hybrid detectors, 250 ps for fast conventional PMTs, and about 300 ps for conventional PMTs with GaAsP cathodes. This is not much faster than the dominating decay time of the unbound NADH, which is about 300 ps. It can therefore be expected that faster detectors improve the accuracy of the fluorescence-decay analysis of NADH FLIM.

However, there is a problem. The GaAsP cathode of the typical high-efficiency FLIM detectors limits the speed to about 120 ps. Faster detectors either have extremely small active areas (SPADS) and are thus not applicable to non-descanned detection in two-photon microscopes, or they have conventional photocathodes with low quantum efficiency (PMTs). A possible compromise are the new Hamamatsu R10467-06 and -07 hybrid detectors with high-efficiency bi-alkali and multi-alkali cathodes. Although the photocathodes do not reach the quantum efficiency of a GaAsP cathode the hybrid detector principle makes up for a part of the loss: unlike a conventional PMT a hybrid detector has no loss of photoelectrons at the first dynode. Virtually all photoelectrons that leave the photocathode also cause a pulse at the output of the detector. We have shown recently that the HPM-100-06 and -07 detectors (based on the R10467-06 and -07 tubes) deliver an IRF width of less than 20 ps when operated with single photon counting cards SPC-150N and SPC-150NX (Becker&Hickl GmbH, Germany). An IRF this fast does not interfere with the fluorescence decay. The usual deconvolution process in the data analysis then virtually becomes a simple curve fitting. It can therefore be expected that the high time resolution delivers a better photon efficiency in the data analysis and thus makes up for the lower sensitivity.

For the recording the data shown below we used a Zeiss LSM 880 NLO multiphoton microscope with an HPM-100-06 and an HPM-100-07 attached to the NDD output via the usual Zeiss NDD T-adapter. The signals were recorded by a Simple-Tau 152 system with two SPC-150N TCSPC modules (Becker&Hickl GmbH, Germany). The system is able to record in two wavelength channels in parallel, the images shown here are from a wavelength channel from 440 nm to 480 nm. The excitation wavelength was 740 nm.

A lifetime image of HEK 293 cells with the amplitude-weighted lifetime of a double-exponential fit is shown in Fig. 1. As expected, the time resolution of the detection system is excellent. The rise of the fluorescence occurs over less than two time channels, indicating that the IRF is indeed shorter than 20 ps.

The authors acknowledge the support of RSF (20-65-46018).



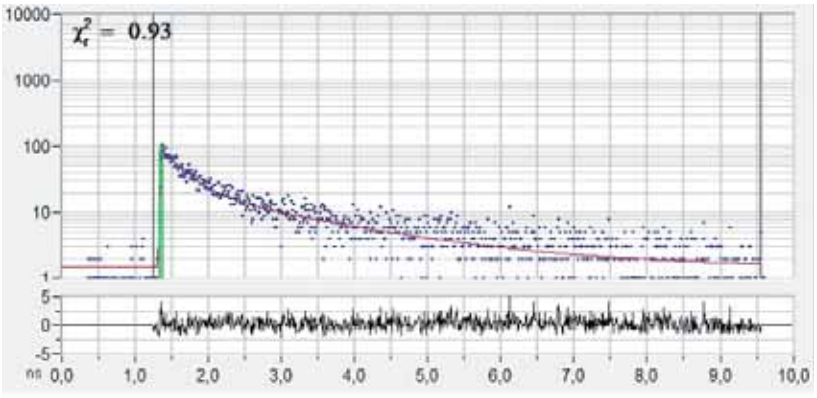


Fig. 1: Left: NADH lifetime image, amplitude-weighted lifetime of double-exponential fit. Right: Decay curve in selected spot, 9x9 pixel area. FLIM data format 512x512 pixels, 1024 time channels. Time-channel width 10ps.

References

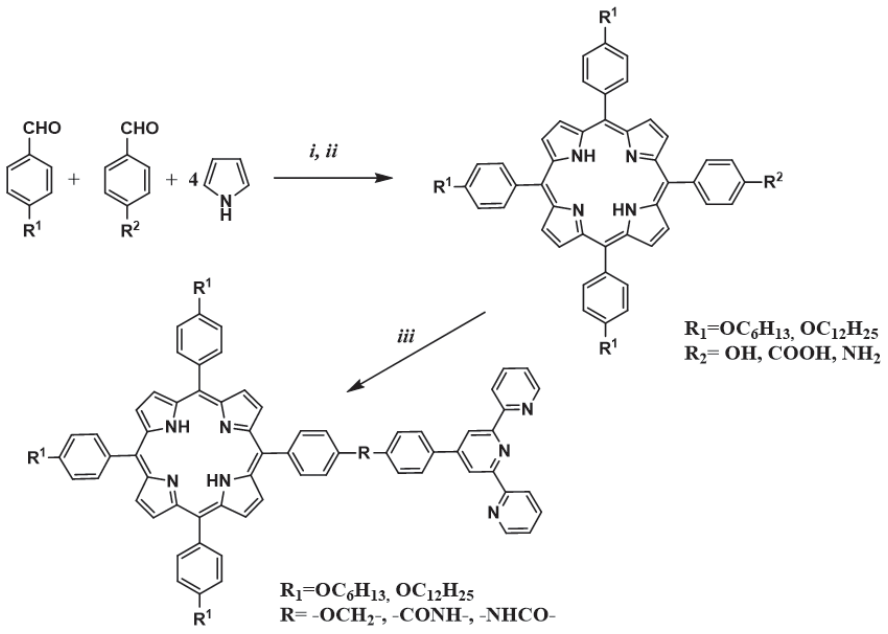
1. J.R. Lakowicz, H. Szmacinski, K. Nowaczyk, M.L. Johnson // PNAS 1992. V. 89. P. 1271.
2. D.K. Bird , L. Yan , K. M. Vrotsos et al // Cancer Res. 2005. V. 65. P. 8766.
3. G. Deka, W.W. Wu, F.-J. Kao // J. Biomed. Opt. 2013. V.18(6), 061222-1.
4. S. Kalinina, J. Breymayer, P. Schäfer, V. Shcheslavskiy, W. Becker, A. Rück // J. Biophotonics 2016. V. 9(8). P. 800.
5. A. J. Walsh, R. S. Cook, H. C. Manning, et al, Cancer Res. 2013. V.73. P. 6164.

CONJUGATES OF AMPHIPHILIC TETRAPHENYLPORPHYRINS WITH 4'-(4-METHYLPHENYL)-2,2':6'2"TERPIRIDINE DERIVATIVES FOR FLUORESCENCE DIAGNOSTICS

Zhdanova K.A. *, Ivantsova A.V., Vyal'ba F.Yu., Mironov A.F., Bragina N.A.
[1]*MIREA — Russian Technological University*
Moscow, 119571, Vernadsky prosp., 86, Russian Federation
*e-mail: mishkina_ksyusha@mail.ru

This work is devoted to the elaboration of approaches for obtaining of terpyridine/*meso*-arylporphyrins conjugates. Such compounds can find an application in the field of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy.

Key words: meso-arylporphyrins, synthesis, terpyridine derivatives, conjugates, photodynamic therapy, diagnostics, solubilization



Currently, the method of photodynamic therapy (PDT) has been included in the official list of permitted cancer treatment methods by the Ministry of Health of the Russian Federation. This method is characterized by non-invasiveness and the absence of a general toxic effect compared to the methods used in oncology [1]. The PDT method allows the early detection of a tumor, its location and size. The development of the method is closely related to the development of new highly effective photosensitizers (PS) and the development of means for their targeted delivery to the tumor. The

Fig. 1. Scheme of synthesis

combination of the possibility of fluorescence diagnosis and therapy in one drug can significantly increase the effectiveness of treatment with PDT cancer [2].

In this work, we elaborated designed of new PS based on substituted meso-arylporphyrins and their hydrogenated analogues (chlorins) containing chelating terpyridine fragments. Such compounds can form complexes with several metal ions (Mn (III), Gd (III), Cu (II)) for fluorescence diagnostics, MRI, PET and SPECT.

First, asymmetrical porphyrins (A_3B type) were synthesized by the methodics elaborated in our laboratory [3-5] (Scheme 1).

Next, the conjugates between porphyrin and terpyridine derivatives were received. For the conjugation we used the reactions of alkylation of hydroxy-substituted compounds in DMF and presence of potassium carbonate. The second strategy was the creation of amide bond of carboxy- or amino-substituent porphyrins in THF using EDC as crosslinking agent.

The obtained compounds were characterized by UV, ^{1}H and ^{13}C-NMR spectroscopy, MALDI-TOF mass spectrometry. In the future, it is planned to study the complexing abilities of the obtained compounds in reactions with metals of small (Mn (III), Cu), medium (Pd (II), Zn (II)) and large radius (Gd (III) and conduct biological tests.

This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (project No. 20-33-70218).

References

1. Mironov A.F., Zhdanova K.A., Bragina N.A. // Russ Chem Rev. **2018**. V. 87. P. 859-881
2. Tsolekile N., Nelana S., Oluwafemi O.S. // Molecules. **2019**. V. 24. P. 2669
3. Zhdanova K. A., Cherepanova K. S., Bragina N. A., Mironov A. F. // Macroheterocycles. **2016**. Vol.9. P. 169-174
4. Zhdanova K. A., Zhdanov A.P., Ezhov A.V., Bragina N.A., Zhizhin K.Yu., Ushakova I.P., Mironov A.F., Kuznetsov N.T. // Russ.Chem. Bull. **2014**. V. 1. P. 194-200.
5. A. V. Ezhov, F. Yu. Vyal'ba, K. A. Zhdanova, A. P. Zhdanov, K. Yu. Zhizhin, I. N. Kluykin, N. A. Bragina, A. F. Mironov. // J.Porph. Phthalocyanines. **2019**. doi.org/10.1142/S108842461950175X

ТЕХНОЛОГИЯ 1,9 мкм ЛАЗЕР-ИНДУЦИРОВАННОГО КИПЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЯГКОТКАННЫХ КИСТ И СВИЩЕЙ

Абушкин И.А. [1,*] **, Чудновский В.М.** [2]**, Абушкина В.Г.** [1]
[1]*ООО «Центр медицинских лазерных технологий»*
454031, Челябинск, ул. 50-летия ВЛКСМ 14а
[2]*Тихоокеанский океанологический институт им. Ильичева В.И.*
690041, Владивосток, ул. Балтийская , 43
*e-mail: ivanabushkin@mail.ru

Аннотация доклада. Кисты и свищи мягких тканей, такие как киста Бейкера, эпителиально-копчиковый ход, околоушный свищ, выстланы эпителием, имеют извитой ход или перегородки, расположены вблизи сосудисто-нервных пучков. Эти анатомические особенности осложняют их иссечение. Лазерное излучение с длиной волны 1,9 μm хорошо поглощается водой, вызывая ее кипение. Нами разработана технология лечения, основанная на коагуляции эпителиальной выстилки кист и свищей горячими струями лазер-индуцированного кипения. Эффективный контроль лечения осуществляли с помощью ультразвукового исследования. Лечение проводили амбулаторно под местным обезболиванием. 1,9 μm лазерная коагуляция выполнена у 49 пациентов в возрасте от 3 до 66 лет (27 — киста Бейкера, 16 — эпителиальный копчиковый ход, 6 — околоушный свищ). Все больные выздоровели. Пациентам с кистой Бейкера и околоушным свищом достаточно было одного сеанса 1,9 μm лазерной коагуляции. Половине больных с эпителиальным копчиковым ходом потребовались повторные сеансы лечения пока не прекращался рост волос внутри кисты.

Ключевые слова: кисты Бейкера, эпителиальный копчиковый ход, околоушные свищи, 1,9 μm лазер-индуцированное кипение, ультразвуковой контроль.

Кисты и свищи мягких тканей, такие как киста Бейкера, эпителиально-копчиковый ход, околоушный свищ выстланы эпителием, имеют извитой ход или перегородки, расположены вблизи сосудисто-нервных пучков. Эти анатомические особенности осложняют их иссечение, приводят к большой частоте осложнений и рецидивов. Частота рецидивов после иссечения кист Бейкера достигает 25% [1]. При иссечении околоушных свищи частота повторных операций достигает 42% [2]. Иссечение эпителиального копчикового хода всегда травматично и не всегда получается радикальным. Рецидивы при таком вмешательстве составляют 10,8-32,03% [3]. Лазерное излучение с длиной волны 1,9 μm хорошо поглощается водой, вызывая ее кипение. Такое кипение в биологических полостных структурах хорошо видно при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Также при УЗИ хорошо дифференцируется ткань, подвергнувшаяся коагуляции [5]. Нами разработана технология лечения, основанная на коагуляции эпителиальной выстилки кист и свищей горячими струями жидкости, образующимися при лазер-индуцированном кипении.

Технология заключалась в следующем. Обезболивание было местным. Проводили инфильтрацию мягких тканей вокруг свища или кисты 0,5% раствором новокаина. В свищ дополнительно вводили раствор анестетика

для наполнения его жидкостью. Под контролем УЗИ в кисту или свищ вводили кварц-кварцевый световод диаметром 0,4 или 0,6 мм. Содержимое нагревали непрерывным 1,9 μm-излучением с мощностью 3-4 Вт. Коагуляцию заканчивали при пристеночном заполнении гиперэхогенными пузырьками всей кисты или свища и выходу парогазовых пузырьков из устья свища. Кисту Бейкера после коагуляции опрожняли и накладывали давящую повязку. При свищах проводили их кюретаж и дренирование. Лечение проводили амбулаторно.

Всего лечили 53 пациентов в возрасте от 2,5 до 66 лет, имеющих 68 кист Бейкера. Детей было 58. Лечение включало наблюдение (дети), введение Циклофосфана или Блеомицина и лазерную коагуляцию. С эпителиальным копчиковым ходом было 12 больных в возрасте от 17 до 43 лет. у 6 пациентов в возрасте от 2 до 33 лет был околоушный свищ. Части больным до обращения к нам проводилось иссечение кист и свищей и наступил рецидив. Наблюдение после нашего лечения осуществлено в течение 1-5 лет.

Из наблюдаемых детей с кистой Бейкера у 22 (37,9%) она значительно уменьшилась без лечения. 15 кист у детей лечили пункционно. В кисту вводили Циклофосфан (9) или Блеомицин (6). У двоих детей после двухкратного введения Циклофосфана эффекта не было и им проведена лазерная коагуляция. Всего 1,9 μm-излучением пролечено 27 кист. Во всех наблюдениях для выздоровления было достаточно одного сеанса лечения. Различия с пункционным методом достоверны ($p<0,05$).

Также отличными были результаты лазерной коагуляции околоушных свищей. Все они зажили с формированием нежного рубца через 10-14 дней.

У больных с эпителиальными копчиковыми ходами на УЗИ часто выявлялись гиперэхогенные линейные включения (волосы). Именно в этих случаях у 4 пациентов лазерную коагуляцию пришлось повторить, а по одному больному сделать ее 3 и 4 раза. В то же время, у половины пациентов для выздоровления было достаточно одного сеанса лазерной коагуляции эпителиального копчикового хода. С учетом малой травматичности технологии и возможности ее выполнения амбулаторно это большое преимущество перед стационарным хирургическим лечением данной патологии

Таким образом, технология коагуляции кист и свищей мягких тканей, основанная на струйном кипении их жидкого содержимого, индуцированном 1,9 μm -.лазерным излучением, и проводимая под контролем УЗИ высоко эффективна в лечении данного широкого круга заболеваний. Технология малотравматична и может выполняться у детей и взрослых под местным обезболиванием амбулаторно.

Литература

1. Дулаев А.К., Заяц В.В., Дадыкин А.В. и др. // Травм. и ортопед. России. 2014. Т. 72. № 2. С.45-51.
2. Богомильский М.Р., Иваненко А.М., Мазур Е.М. и др. // Вест. оториноларингологии. 2016. Т. 81. № 1. С. 44-46.
3. Гаин М.Ю., Шахрай С.В., Гаин Ю.М. // Новости хирургии. 2017. Т. 27. № 6. С. 600-604.
4. Марченко А.А., Минаев В.П., Смирнов И.В. и др. // Лаз. медицина. 2019. Т.23. №2. С.44-51.
5. Abushkin I.A., Chudnovsky V.M., Denis A.G. et al. // Proc. SPIE 10876. 2019. C1-C10.

THE TECHNOLOGY OF BOILING BY 1,9 μm LASER IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE CYSTS AND FISTULAS

Abushkin I.A. [1]*, Chudnovsky V.M. [2], Abushkina V.G. [1]
[1]Center for Medical Laser Technologies
454031, Chelyabinsk, ul. 50th anniversary of the Komsomol 14a
[2]Pacific Oceanological Institute. Ilyicheva V.I.
690041, Vladivostok, st. Baltic, 43
* e-mail: ivanabushkin@mail.ru

Abstract. Cysts and soft tissue fistulas, such as Baker's cyst, epithelial-coccygeal passage, parotid fistula, are lined with epithelium, have a convoluted passage or septum, and are located near the neurovascular bundles. These anatomical features complicate their excision. Laser radiation with a wavelength of 1.9 μm is well absorbed by water, causing it to boil. We have developed a treatment technology based on coagulation of the epithelial lining of cysts and fistulas with hot jets of laser-induced boiling. Effective treatment control was performed using ultrasound. The treatment was performed on an outpatient basis under local anesthesia. 1.9 μm laser coagulation was performed in 49 patients aged 3 to 66 years (27 — Baker's cyst, 16 — epithelial coccygeal passage, 6 — parotid fistula). All patients recovered. For patients with Baker's cyst and parotid fistula, a single 1.9 μm laser coagulation session was sufficient. Half of the patients with the epithelial coccygeal course required repeated treatment sessions until the hair growth inside the cyst stopped.

Key words: Baker cysts, epithelial coccygeal passage, parotid fistula, 1.9 μm laser-induced boiling, ultrasound control.

ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С СИЛЬНОТОЧНЫМ ЭЛЕКТРОВЗРЫВОМ ПРОВОДНИКОВ В ВАКУУМЕ С ПОМОЩЬЮ АЛЛИУМ-ТЕСТА

Алдибекова А.Е. [1*], Стяжкина Е.В. [1,2], Уруцкоев Л.И. [3], Чиковани Н.З. [3], Пряхин Е.А. [1],
[1]ФГБУН УНПЦ РМ ФМАБ России, 454141, Россия, Челябинск, Воровского 68а
[2]ФГОБУ ЧелГУ, 454021, Россия, Челябинск, Братьев Кашириных 29
[3]ГНУ СФТИ АНА, Абхазия, Сухум, Синоп, Кодорское шоссе 665
*e-mail: albinaaes@gmail.com

Проводили оценку мутагенного действия факторов (импульсное магнитное поле, световое воздействие, излучение, оставляющее специфические треки на ядерных эмульсиях и других материалах), связанных с сильноточным взрывом вольфрамовой проволочки в вакууме по индукции хромосомных аберраций в клетках меристемы корня лука (*Alium cepa* L.). Во всех группах, где корешки лука подвергали воздействию электровзрыва было зарегистрировано статистически значимое повышение частоты хромосомных аберраций. Применение различных материалов экранирования во время электровзрыва и использование многофакторного анализа показало, что частота хромосомных аберраций зависит от действия импульсного магнитного поля и проникающего излучения неизвестной природы, и не зависит от светового воздействия.

Ключевые слова: сильноточный электровзрыв, импульсное магнитное поле, световое воздействие, «странное» излучение, хромосомные аберрации, аллиум-тест.

Оценивали мутагенный эффект факторов, связанных с сильноточным электровзрывом проводников на установке Гелиос (Сухумский физико-технический институт, Абхазия). В экспериментах использовали вольфрамовую проволочку сечением 56 мкм и длиной 40 мм. Электрический взрыв проволочки проводили путем разряда тока с напряжением 35 кВ, амплитудой тока I0 — 18 кА в разрядно-взрывной камере с давлением 10^{-4} Па. во время электровзрыва на семена лука оказывали воздействие следующие факторы: световое воздействие с непрерывным спектром с уровнем освещенности 10^9 лк, импульсное магнитное поле с модулями векторов ≤ 10 Гс; излучение, оставляющее специфические треки на стекле внутри разрядно-взрывной камеры и на рентгеновской пленке в месте расположения семян лука, которое ранее было описано как «странное» излучение. Для оценки влияния указанных факторов семена лука экранировали различными материалами (фотонепроницаемая черная бумага, 0,15 мм; пластина из бериллия, 0,1 мм; фольга из алюминия, 0,04 мм; фольга из свинца, 0,2 мм). Проростки семян подвергали воздействию во время электровзрыва на 3 сутки после замачивания. Через сутки после экспозиции проросшие семена фиксировали фиксатором Кларка. Готовили давленые препараты, окрашивали ацетоорсеином, определяли частоту ана- и телофаз с хромосомными аберрациями.

В экспериментах было выявлено, что во всех группах, где корешки лука подвергали воздействию электровзрыва было зарегистрировано статистически значимое повышение частоты хромосомных аберраций. Проведение многофакторного анализа показывает, что частота хромосомных аберраций зависела от воздействия «странного» излучения ($F = 9,7$; $p = 0,0018$), что проявлялось в повышении показателя в среднем на 4,0 ± 1,2 %, и зависела от влияния импульсного магнитного поля ($F = 9,48$; $p = 0,002$), что проявлялось в увеличении частоты хромосомных аберраций на 3,9 ± 1,2%. Частота хромосомных аберраций в клетках корня лука не зависела от светового воздействия ($F = 1,42$; $p = 0,23$) и материала экранирования ($F = 0,005$; $p = 0,94$).

Работа была выполнена в рамках проекта Россия — Абхазия по гранту № 19-52-40003 при финансовой поддержке: РФФИ и Академии Наук Абхазии.

STUDY OF MUTAGENIC PROPERTIES OF FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH-CURRENT ELECTRICAL EXPLOSION OF CONDUCTORS IN VACUUM USING THE ALLIUM TEST

Aldibekova A.E. [1*], Styazhkina E.V. [1, 2], Urutskoev L.I. [3], Chikovani N.Z. [3], Pryakhin E.A. [1]
[1]Urals Research Center for Radiation Medicine, 454141, Russia, Chelyabinsk, Vorovsky Str., 68A
[2]Chelyabinsk State Univercity, 454021, Russia, Chelyabinsk, Bratyev Kashirinykh Str., 29
[3] Sukhum Physical-Technical Institute of ASA, Abkhazia, Sukhum, Sinop, Kodori highway 665
*e-mail: albinaaes@gmail.com

The mutagenic effect of factors (pulsed magnetic field, light exposure, radiation leaving specific tracks on nuclear emulsions and other materials) associated with a high-current explosion of a tungsten wire in a vacuum on the basis of induction of chromosomal aberrations in the cells of the onion root meristem (Alium cepa L.) was evaluated. In all groups where onion roots were exposed to electric explosion, a statistically significant increase in the frequency of chromosomal aberrations was registered. The use of various shielding materials during an electric explosion and the use of general linear model univariate analysis showed that the frequency of chromosomal aberrations depends on the action of a pulsed magnetic field and penetrating radiation of unknown nature, and does not depend on light exposure.

Keywords: high-current electric explosion, impuls magnetic field, light exposure, “strange” radiation, chromosomal aberrations, Allium-test.

УЗКОПОЛОСНЫЙ ПЕРЕСТРАИВАЕМЫЙ ЛАЗЕР ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕТОДЕ СПИН-ОБМЕННОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НАКАЧКИ

Антипов А.А. [1,2*], Путилов А.Г. [1,2], Осипов А.В. [1,2], Шепелев А.Е. [1]

[1] ИПЛИТ РАН — филиал ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 140700, г. Шатура, ул. Святоозерская, 1

[2] Владимирский государственный университет им. А.Г. и Н.Г. Столетовых, 600000, г. Владимир, ул. Горького, д.87

*e-mail: antiplit@yandex.ru

Аннотация доклада. В работе представлена возможность создания узкополосного твердотельного лазера с применением дисперсионных элементов в резонаторе для реализации метода спин-обменной оптической накачки и возбуждения атомов рубидия с последующим взаимодействием и гиперполяризацией атома ксенона

Ключевые слова: оптическая накачка, узкополосный лазер, перестраиваемый лазер, гиперполяризация, магнитно-резонансная томография, лазерное излучение.

Стремительное развитие медицинских технологий позволяет диагностировать на ранней стадии патологии дыхательных путей, такие как рак легких, хроническая обструктивная болезнь легких и ряд других. Для диагностики перечисленных заболеваний перспективным оказывается использование метода магнитно-резонансной томографии. При этом процесс диагностики основан на применении гиперполяризованных спиновых систем, которые в свою очередь представляют собой электронный ансамбль благородного газа (3He, 129Xe, 83Kr) [1]. Такие газы способствуют повышению контраста дыхательных путей.

В настоящее время одним из перспективных газов для приложений МРТ является 129Xe. Это обусловлено тем, что данный газ растворяется в крови, органических липофильных растворителях и биологических тканях и демонстрирует большой диапазон химических сдвигов [2].

Процесс гиперполяризации 129Xe [3] происходит в две стадии:

- спин-обменная оптическая накачка паров щелочного металла рубидия;
- взаимодействие (соударение и ван-дер-ваальсовое) атомов рубидия с атомами 129Xe.

Накачка паров щелочного металла Rb осуществляется методом спин-обменной оптической накачки с использованием мощного узкополосного лазерного излучения. В качестве источника излучения обычно используются наборные решетки лазерных диодов, со следующими параметрами излучения: мощность ~100 Вт, длина волны 794,7 нм. [3,4].

Перспективным развитием метода спин-обменной оптической накачки является разработка альтернативного селективного источника мощного узкополосного лазерного излучения обладающего возможностью плавной перестройки длины волны. [5]. В качестве активного элемента используется кристалл из синтетического александрита [5,6], а применение дисперсионных оптических элементов позволяет перестроить длину волны в необходимый спектральный диапазон для накачки паров щелочного металла Rb [7].

Оптическая схема блока излучателя твердотельного лазера представлена на рисунке 1.

Использование данной схемы позволит получить мощное узкополосное лазерное излучение для соответствующего применения

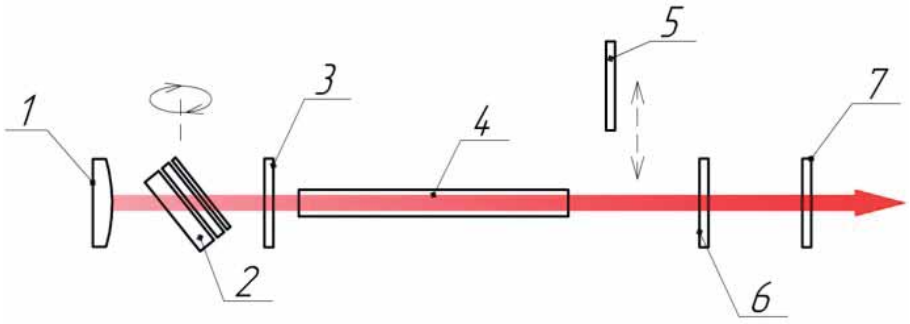


Рис. 1. Оптическая схема блока излучателя твердотельного лазера, где 1 — глухое зеркало (ρλ>99%), 2 — двулучепреломляющий фильтр (фильтр Лио), 3 — пластина λ/2, 4 — активный элемент, 5 — тонкий эталон, 6 — полупрозрачное зеркало (ρλ~70%), 7 — пластина λ/4.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-10022

Литература

1. Justus E. Roos et al. Hyperpolarized Gas MR Imaging: Technique and Applications// Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America Volume 23, Issue 2, May 2015, Pages 217-229 https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.01.003
2. Ana-Maria Oros and N Jon Shah Hyperpolarized xenon in NMR and MRI // Phys. Med. Biol. 49 (2004) R105–R153
3. T. G. Walker and W. Happer: Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei // Reviews of Modern Physics, Vol. 69, No. 2, April 1997

4. Witte, C., Kunth, M., Döpfert, J., Rossella, F., Schröder, L. Hyperpolarized Xenon for NMR and MRI Applications. J. Vis. Exp. (67), e4268, doi:10.3791/4268 (2012).
5. Antipov A., Putilov A. TUNABLE ALEXANDRITE LASER Proceedings VII International conference "Modern Nanotechnologies and Nanophotonics for Science and Industry". p. 64-65, 2018
6. A.Putilov, A. Antipov, A. Shepelev, A. Lotin, S. Arakelyan «Control of the lasing spectrum of Alexandrite laser», Journal of Physics: Conference Series. — 2019 accepted for publication doi:10.1088/1742-6596/1331/1/012016
7. Alexey Putilov, Alexandr Antipov, Alexandr Shepelev «The xenon hyperpolarization by alexandrite laser spin exchange optical pumping» EPJ Web of Conferences-2019 https://doi.org/10.1051/epjconf/201922003026

NARROW-BAND TUNABLE LASER FOR APPLICATION IN METHODS OF SPIN-EXCHANGE OPTICAL PUMPING

Antipov A.A. [1,2], Putilov A.G. [1,2], Osipov A.V. [1,2], Shepelev A.E. [1]
[1]ILIT RAS — Branch of FSRC "Crystallography and Photonics" RAS, 1 Svyatoozerskaya, Shatura, 140700, Moscow region, Russia
[2]Vladimir State University named after A. G. and N. G. Stoletovs, 87 Gorky, Vladimir, 600000, Russia
*e-mail: antiplit@yandex.ru

Abstract. This paper considers the possibility of the narrow-band solid-state laser creating using dispersive elements in a cavity for the Spin-Exchange Optical Pumping method resulting in the hyperpolarization of the Xenon atoms.
Key words: optical pumping, narrow-band laser, tunable laser, hyperpolarization, magnetic resonance imaging, laser radiation.

КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ НАВИГАЦИИ В НЕЙРОХИРУРГИИ

Ачкасова К.А.[1,*], Киселева Е.Б. [1], Яшин К.С. [1], Моисеев А.А. [2], Гладкова Н.Д. [1]
[1]Приволжский исследовательский медицинский университет, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 10/1
[2]Институт прикладной физики Российской Академии наук, 603950, Нижний Новгород, ул. Ульянова 46
*e-mail: achkasova.k@bk.ru

Кросс-поляризационная оптическая когерентная томография является перспективным инструментом для решения задач, стоящих перед нейрохирургами. В данной работе проведена качественная и количественная оценка оптического сигнала, получаемого от различных типов тканей головного мозга: белого вещества, коры, опухоли. Сравнивались изображения, полученные с помощью разных систем кросс-поляризационной оптической когерентной томографии. В результате, выявлены сходные критерии дифференцировки тканей, что демонстрирует возможность применения данного метода в нейрохирургии.
Ключевые слова: кросс-поляризационная оптическая когерентная томография, нейрохирургия, головной мозг, глиомы, коэффициент затухания

Основным методом лечения злокачественных новообразований головного мозга является хирургическое удаление опухоли. В ходе оперативного вмешательства нейрохирург сталкивается с различными тканями головного мозга, как патологическими, которые необходимо удалить в максимально полном объеме, так и нормальными, которые нужно по возможности сохранить, особенно когда речь идет о жизненно важных трактах. Основными задачами являются: 1) четкая дифференцировка этих тканей и недопущение повреждения трактов головного мозга во время резекции глиом и 2) взятие информативных образцов для верификации опухоли в ходе проведения стереотаксической биопсии. На данный момент в клинической практике отсутствует метод, позволяющий получать достоверную информацию о типе ткани в режиме реального времени. Метод оптической когерентной томографии (ОКТ), нашедший свое применение в различных отраслях медицины, является перспективным инструментом для решения поставленных задач [1]. В настоящем исследовании проводилось сравнительное изучение характеристик оптического сигнала, получаемого от разных типов тканей головного мозга с использованием двух систем кросс-поляризационной (КП) ОКТ, снабженных специализированными зондами.

Была проведена серия ex vivo исследований на головном мозге крыс с привитыми глиомами (глиобластома 101.8 (n=5), С6-глиома (n=4) и астроцитома 10-17-2 (n=5)), имеющими разную степень злокачественности, инвазивную активность и способность к образованию некрозов. В ходе эксперимента использовались два КП ОКТ прибора: 1) «ОКТ 1300-У», зонд которого выполнен в биопсийной игле; 2Д изображения строятся при движении зонда по поверхности ткани; 2) мультимодальный ОКТ, позволяющий получать 3Д изображения бесконтактным способом в автоматическом режиме. Все исследуемые образцы подвергались гистологическому исследованию, что позволило провести точное сопоставление с КП ОКТ сигналом. Анализ КП ОКТ изображений заключался в качественной (визуальной) и количественной оценке путем расчета коэффициента затухания в ко-канале [2, 3].

Проведенная визуальная оценка КП ОКТ изображений, полученных при использовании разных КП ОКТ систем, позволила установить, что критерии дифференциации опухолевых и нормальных тканей совпадают. Так, неизмененное белое вещество характеризуется гомогенным быстро затухающим сигналом и представлено узкой полосой высокоинтенсивного сигнала, что связано с регулярным и плотным расположением миелиновых волокон. Опухолевая ткань, наоборот, характеризуется гетерогенным, неравномерно затухающим сигналом низкой интенсивности вследствие морфологической неоднородности строения ткани. Наличие в опухоли некротических очагов или кровоизлияний увеличивает способность ткани рассеивать свет, сигнал в ко-поляризации от таких областей становится еще более гетерогенным и неравномерно затухающим [3]. Это необходимо иметь в виду при проведении стереотаксической биопсии опухоли для предупреждения забора неинформативного образца (некротизированной ткани опухоли).

В результате количественной оценки КП ОКТ изображений были продемонстрированы сходные особенности распределения коэффициентов затухания тканей головного мозга при использовании обоих КП ОКТ систем: 1) белое вещество характеризуется наивысшими значениями коэффициента затухания среди всех исследуемых тканей (9.39 мм$^{-1}$ [8.77; 9.85]); 2) коэффициент затухания опухоли представлен более низкими значениями (3.72 мм$^{-1}$ [3.51; 4.17]) ($p \leq 0.01$), при этом наличие некротических очагов в опухоли вызывает повышение значений данного коэффициента (6.53 мм$^{-1}$ [5.72; 7.10]); 3) значения коэффициента затухания, получаемые от коры головного мозга, являются наименьшими (2.25 мм$^{-1}$ [2.03; 2.51]) ($p \leq 0.01$) [2, 4]. Таким образом, значения коэффициентов разных видов ткани различаются достоверно.

В результате исследования получены сходные критерии дифференцировки различных типов тканей головного мозга при использовании разных КП ОКТ систем, что демонстрирует возможность применения метода КП ОКТ для решения нейрохирургических задач. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-01049_мк.

Литература

1. Ibne Mokbul M. (2017). Optical Coherence Tomography: Basic Concepts and Applications in Neuroscience Research. J Med Eng. 2017:3409327. doi: 10.1155/2017/3409327.
2. Kiseleva, E. B. et al. (2019). Optical coefficients as tools for increasing the optical coherence tomography contrast for normal brain visualization and glioblastoma detection. Neurophotonics 6, 1. doi: 10.1117/1.nph.6.3.035003
3. Yashin, K. S. et al. (2019). Cross-Polarization Optical Coherence Tomography for Brain Tumor Imaging. Front. Oncol. 9, 201. doi: 10.3389/fonc.2019.00201
4. Yashin, K. S. et al. (2019). Quantitative nontumorous and tumorous human brain tissue assessment using microstructural co- and cross-polarized optical coherence tomography. Sci. Rep. 9, 2024. doi: 10.1038/s41598-019-38493-y

CROSS-POLARIZATION OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FOR INTRAOPERATIVE NAVIGATION IN NEUROSURGERY

Achkasova K.A. [1,*], Kiseleva E.B. [1], Yashin K.S. [1], Moiseev A.A. [2], N.D. Gladkova[1]
[1]Privolzhsky Research Medical University, 603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sq., 10/1
[2]Institute of Applied Physics Russian Academy of Sciences, 603950, Nizhny Novgorod, Ulyanova Str., 46
*e-mail: achkasova.k@bk.ru

Cross-polarization optical coherence tomography is a promising tool for solving the tasks that neurosurgeons face. In this study, a quantitative and qualitative assessment of the optical signal received from various types of brain tissue: white matter, cortex and tumor was performed. The images obtained by using different systems of cross-polarized optical coherence tomography were compared. As a result, similar criteria for tissue differentiation have been received, which demonstrates the possibility of using this method in neurosurgery.

Key words: cross polarization optical coherence tomography, neurosurgery, brain, gliomas, attenuation coefficient

ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ЗВЕЗДООБРАЗНЫЕ ПОЛИЛАКТИДЫ: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ТРЕХМЕРНЫХ МАТРИКСОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Бардакова К.Н. [1,2,*], Минаев Н.В. [1], Пискун Ю.А. [3], Фалетров Я.В. [3], Костюк С.В. [2,3], Тимашев П.С. [1,2]
[1]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и Фотоника» РАН
ул. Пионерская 2, Троицк, Москва, 108840, Россия
[2]Институт регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России
ул. Трубецкая 8-2, Москва, 119991, Россия
[3]Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета
ул. Ленинградская 14, Минск, 220006, Беларусь
*e-mail: arie5@yandex.ru

В работе синтезированы звездообразные полилактиды, которые в дальнейшем использовали для формирования трехмерных матриксов методами двухфотонной полимеризации и лазерной печати. Кроме того, были разработаны протоколы химической модификации антимикробных веществ (ципрофлоксацина, ванкомицина и др.) для придания им гидрофобности. Полученные конъюгаты антимикробных веществ продемонстрировали реакционную способность при лазерном воздействии, что позволило использовать их в качестве фотоинициаторов. Для трехмерных матриксов изучены их механические свойства, биосовместимость, антимикробная активность, топография поверхности.

Ключевые слова: полилактид, фотополимеризация, матрикс, двухфотонная полимеризация, антимикробная активность, биосовместимые полимеры, коллаген.

Последние достижения в области биомедицинского материаловедения, а именно разработка биодеградируемых полимеров для формирования трехмерных матриксов — это привлекательная альтернатива традиционным методам восстановления костной ткани, когда возможно применение широкого спектра антибиотиков и нет необходимости во вторичной операции [1].

В представленной работе были синтезированы звездообразные гомополимеры на основе D,L-лактида (количество лучей = 4, молекулярная масса (ГПХ) = 1311 г/моль) согласно [2], которые могут участвовать в процессе фотосшивания. Кроме того, в работе были разработаны протоколы химической модификации антимикробных веществ (ципрофлоксацина, ванкомицина и др.) для придания им гидрофобности и, следовательно, растворимости в звездообразных полилактидах. Полученные конъюгаты антимикробных веществ также продемонстрировали реакционную способность при лазерном воздействии, что позволило использовать двухкомпонентную систему «фоточувствительный звездообразный полилактид/антимикробное вещество» без использования дополнительных фотоинициаторов, которые часто являются токсичными для биомедицинских применений [3].

Из синтезированных фоточувствительных полилактидов были сформированы два вида матриксов: 1) на основе коллагена с помощью метода лазерно-индуцированного отверждения фоточувствительного полилактида [4]; 2) микроструктуры с антимикробными веществами с помощью метода двухфотонной полимеризации (2ФП). Сформированные структуры на основе коллагена показали прирост модуля упругости более чем на порядок — с 0.15±0.02 МПа до 51.2±5.6 МПа для необработанного коллагена и упрочненного фоточувствительным полилактидом (армированного) коллагена соответственно. Фотосшивание полилактида также привело к формированию флуоресцирующих областей на коллагеновом матриксе, что в дальнейшем позволит неинвазивно устанавливать кинетику биодеградации таких материалов *in vivo*. Для микроструктур, сформированных методом 2ФП, изучены их физико-химические свойства и кинетика выхода активных веществ, продемонстрирована их антимикробная активность.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и БРФФИ в рамках научных проектов № 19-52-04020 и № Х19РМ-034.

Литература

1. Inzana J. A. et al. // Biomaterials. 2016. V. 81. P. 58.
2. Timashev P. et al. // Nanomedicine. 2016. V. 11. №. 9. P. 1041.
3. Glass S. et al. // Frontiers in chemistry. 2018. V. 6. P. 340.
4. Bardakova K. N. et al. // Materials Science and Engineering: C. 2020. V.107. P. 110300.

PHOTOSENSITIVE STAR-SHAPED POLYLACTIDE: PHYSICOCHEMICAL, ANTIMICROBIAL PROPERTIES AND BIOCOMPATIBILITY OF THREE-DIMENSIONAL SCAFFOLDS BASED ON IT

Bardakova K.N. [1,2]*, Minaev N.V. [1], Piskun Y.A. [3], Faletrov Y.V. [3], Kostjuk S.V. [2,3], Timashev P.S. [1,2]

[1]Institute of Photonic Technologies, Research center "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences
Pionerskaya str. 2, Troitsk, Moscow, 108840, Russia
[2]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University
Trubetskaya str. 8-2, Moscow, 119991, Russia
[3]Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University
Leningradskaya str. 14, Minsk, 220006, Belarus
*e-mail: arie5@yandex.ru

In this work, star-shaped polylactide was synthesized and subsequently used for three-dimensional scaffold fabrication by the two-photon polymerization technique and laser printing. Moreother, the chemical modification of antimicrobial agents (ciprofloxacin, vancomycin, etc.) strategies have been developed. The resulting antimicrobial conjugates demonstrated reactivity under laser exposure, which allowed to use them as photoinitiators. Then, the mechanical properties, biocompatibility, antimicrobial activity, and surface topography of the prepared three-dimensional scaffolds were studied.

Key words: polylactide, photopolymerization, scaffold, two-photon polymerization, antibacterial activity, biocompatible polymers, collagen.

ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФОТОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ДИАД ФУЛЛЕРЕН-ХЛОРИН

Белик А.Ю. [1,*], Рыбкин А.Ю. [1], Филатова Н.В. [1], Краевая О.А. [1,2], Козлов А.В. [1], Тараканов П.А. [1,3], Горячев Н.С. [1], Трошин П.А. [1,2], Терентьев А.А. [1], Котельников А.И. [1]

[1]Институт проблем химической физики РАН
142432, Черноголовка, пр. ак. Семенова, 1
[2] Сколковский институт науки и технологий,
143026, Москва, ул.Нобеля 3
[3]Институт физиологически активных веществ РАН
142432, Черноголовка, Северный пр-д, д. 1
*e-mail: belik.aleksandra@gmail.com

В работе впервые исследуются фотофизические свойства и фотодинамическое действие наноструктур на основе нековалентных комплексов различных производных фуллерена и хлорина и диад фуллерен-хлорин в водных растворах и в модельных биологических системах.

Ключевые слова: производные фуллеренов, хлорин е6, синглетный кислород, супероксид анион-радикал, перенос электрона, фотосенсибилизаторы.

В представленной работе были исследованы нековалентные комплексы фуллерен+хлорин и ряд диад фуллерен-хлорин. В ходе работы был проведен анализ размера ассоциатов диад методом динамического рассеяния света, а также исследованы фотофизические свойства и фотохимическая активность полученных структур. Фотохимическая активность оценивалась согласно стандартным методикам по генерации супероксида (с использованием красителя нитросинего тетразолия) и по генерации синглетного кислорода (с использованием красителя 1,3-дифенилизобензофурана).

Показано, что эффект интенсивного тушения синглетных возбужденных состояний красителя за счет переноса возбуждения или электрона на фуллерен позволяет осуществлять эффективное управление механизмами фотоактивации полученных наноструктур, значительно усиливая генерацию суперокид анион-радикалов. При фотовозбуждении в воде и в растворе липосом диады генерируют $O_2^{\bullet-}$ значительно (в 2-15 раз) лучше исходного хлорина в расчете на поглощенный квант света, при сохранении генерации $^1O_2$ примерно на одном уровне.

Продемонстрирована фотодинамическая активность ковалентных диад фуллерен-хлорин на модельных опухолевых клетках Hela при облучении светом в полосе поглощения красителя, со значениями IC_{50} в диапазонах 1.17-1.8 мкМ для диад фуллерен-хлорин.

Повышенная способность диад фуллерен-хлорин генерировать $O_2^{\bullet-}$ может быть полезна при низких концентрациях кислорода. Таким образом, гибридные структуры фуллерен-хлорин могут быть перспективны для лечения гипоксических опухолей.

Исследования выполнены в рамках госзадания (№ гос.регистрации 0089-2019-0015) и при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 18-74-00128), работы по синтезу диад фуллерен-хлорин были проведены при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 19-13-00411).

PHOTOPHYSICAL PROPERTIES AND PHOTOCHEMICAL ACTIVITY OF FULLERENE-CHLORIN DYAD NANOSTRUCTURES

Belik A.Yu. [1,*], Rybkin A.Yu. [1], Filatova N.V. [1], Kraevaya O.A. [1,2], Kozlov A.V. [1], Tarakanov P.A. [1,3], Goryachev N.S. [1], Troshin P.A. [1,2], Terentiev A.A. [1], Kotelnikov A.I. [1]

[1]Institute of problems of physical chemistry RAS
Academician Semenov avenue 1, Chernogolovka, Moscow region, 142432
[2]Skolkovo Institute of Science and Technology
Nobel st. 3, Moscow, 143026
[3]Institute of Physiologically Active Substances RAS
Severny 1, Chernogolovka, Moscow region, 142432
*e-mail: belik.aleksandra@gmail.com

The photophysical properties and photodynamic effects of nanostructures based on non-covalent complexes of fullerene derivatives and chlorin and dyads fullerene-chlorin in aqueous solutions and in model biological systems were first studied.

Key words: fullerene derivatives, chlorin e6, singlet oxygen, superoxide anion radical, electron transfer, photosensitizers.

БИСЛОЙНЫЕ ПЛЕНКИ ПОЛИЛАКТИД/КОЛЛАГЕН: ОБРАБОТКА В НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЕ

Бирдибекова А.В.[1,2*], Шинкарева М.В.[1], Фролова А.А.[4], Шавкута Б.С.[4,5], Минаева С.А.[5], Демина Т.С.[1,2,4], Истранова Е.В.[4], Тимашев П.С.[4,5]

[1]Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)
121552, Москва, Оршанская ул., 3
[2]Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН
117393, Москва, ул. Профсоюзная, 70
[3]Национальный исследовательский технологический университет (МИСиС)
119049, Москва, ул. Ленинский проспект, д. 4
[4]Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая 8/2
[5]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, Москва-Троицк, ул. Пионерская, 2
*e-mail:aisjlu14@mail.ru

Аннотация доклада. Изучено влияние модифицирования поверхности подложек из полилактида в низкотемпературной плазме пониженного давления на возможность нанесения на них покрытий из коллагена и получения бислойных пленок полилактид/коллаген, а также оценено влияние пост-обработки в плазме на структуру и свойства покрытия из коллагена.

Ключевые слова: бислойные пленки; полилактид; низкотемпературная плазма; коллаген; модифицирование поверхности.

Использование бислойных пленок широко распространено в биомедицине, как правило, такие пленки изготавливают из синтетических полимерных материалов, которые обеспечивают хорошие механические свойства, и биополимеров из природных белков или полисахаридов, которые индуцируют минимальный иммунный ответ и обеспечивают интенсивную регенерацию ткани. Однако синтетические полимерные материалы не обладают достаточной гидрофильностью к биологическим жидкостям, что существенно затрудняет нанесение покрытий из биополимеров. Одним из методов решения данной проблемы является модификация поверхности пленки в низкотемпературной плазме. Обработка в низкотемпературной плазме позволяет создать адгезию на поверхности между пленками, за счет изменения поверхностных характеристик: морфологии, химической структуры и смачиваемости.

Целью работы является получение бислойных пленок из полилактида и коллагена, путем обработки в низкотемпературной плазме пленки полилактида, в качестве подложки, и нанесения на него коллагенового покрытия из раствора, а также оценка влияния пост-обработки в плазме покрытия из коллагена. Пленку из поли(L,L-лактида) получали методом полива из 2% раствора в CH_2Cl_2 и обрабатывали ее поверхность в низкотемпературной плазме в течение 60сек на установке CUTE-1MPR (Корея) при частоте 40 кГц и мощности 50 Вт; в качестве рабочего газа использовали синтетический воздух при давлении 10 Па. Далее, на предварительно обработанную в плазме пленку из полилактида наносили покрытие из коллагена, методом полива 0.25% раствора коллагена I-го типа в 3% CH_3COOH, варьируя толщину покрытия от 15 мкм до 30 мкм. Также оценено влияние дополнительной пост-обработки в плазме нанесенного покрытия из коллагена.

Обработка в плазме пленки из полилактида приводит к уменьшению угла смачивания по воде с 78º до 50º. По данным рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии, обработка в плазме приводит к увеличению кислородосодержащих групп с 33 до 33.2 ат.% и к образованию азотсодержащих групп (0.6 ат.%) на поверхности полилактидной пленки. После обработки в плазме пленка теряет 0.08±0.008 мас.%, что, вероятно, связанно с травлением поверхности и подтверждено увеличением шероховатости по данным атомно-силовой микроскопии. Обработка в плазме позволяет обеспечить достаточное смачивание подложки из полилактида раствором коллагена и адгезию покрытия, формируемого в процессе испарения растворителя. Без предварительной обработки подложки из полилактида в плазме в процессе высыхания раствора коллагена наблюдается его отслаивание. Исследование дополнительной пост-обработки полученного покрытия из коллагена проводили с помощью атомно-силовой микроскопии образцов в сухом и набухшем состоянии, а также методом индентирования. Пост-обработка покрытия из коллагена приводит к уменьшению среднеквадратичной шероховатости в сухом и набухшем состоянии и увеличению модуля Юнга в сухом состоянии. В случае покрытий из коллагена в набухшем состоянии, самые высокие значения модуля Юнга характерны для исходной плёнки из коллагена, а обработка в плазме приводит к его снижению в два раза. Исследование коллагенового покрытия методом индентирования в набухшем состоянии также показало снижение, модуля Юнга после пост-обработки в плазме. КР-спектроскопия не выявила значительных изменений в химической структуре покрытия из коллагена после обработки в плазме.

BILAYER FILMS POLYLACTIDE/COLLAGEN: PROCESSING IN A LOW-TEMPERATURE PLASMA

Birdibekova A.V. [1,2] *, Shinkareva M.V. [3], Frolova A.A. [4], Shavkuta B.S. [4,5], Minaeva S.A. [5], Demina T.S. [1,2,4], Istranova E.V. [4], Timashev P.S. [4,5]

[1]Moscow Aviation Institute (National Research University)
121552, Moscow, 3 Orshanskaya str.
[2]Enikolopov Institute of Synthetic Polymer Materials, Russian Academy of Sciences
117393, Moscow, 70 Profsoyuznaya str.
[3]National Research Technological University (MiSiS)
119049, Moscow, 4 Leninsky prospect str.
[4]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University
119991, Moscow, 8-2 Trubetskaya str.
[5]Institute of Photonic Technologies, Research center "Crystallography and Photonics" RAS
142190, Moscow, Troitsk, 2 Pionerskaya str.
**e-mail: aisjlu14@mail.ru*

Abstract. The effect of the changing surface of a polylactide substrate on a low-temperature low-pressure plasma on the possibility of applying collagen to them and producing bilayer polylactide/collagen films, as well as the effect of post-treatment on plasma on the properties and properties of a collagen coating, was studied.

Key words: bilayer films; polylactide; low temperature plasma; collagen; surface modification.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ОБРАБОТКИ БИООБЪЕКТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Близнюк У.А. [1,*], Черняев А.П. [1,2], Розанов В.В. [1], Борщеговская П.Ю. [1], Матвейчук И.В. [3], Ипатова В.С. [1], Леонтьев В.А. [1], Никитина З.К. [3], Гордонова И.К. [3], Николаева Н.А. [4], Студеникин Ф.Р. [1,2], Юров Д.С. [2]

[1]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет
119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.2
[2]Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д.В. Скобельцына МГУ имени М.В. Ломоносова,
119234, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.2
[3]ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. Россия,
117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1
[4]Северо-Восточный Федеральный Университет, 677013, Якутск, ул. Кулаковского, 48
*e-mail:uabliznyuk@gmail.com

Авторами выполнены работы, направленные на оптимизацию применения радиационных технологий в таких актуальных и востребованных областях обработка пищевых продуктов и стерилизация биоимплантатов. Экспериментальное исследование показало нелинейную зависимость эффективности подавления патогенных микроорганизмов на образцах охлажденного мяса индейки от мощности дозы облучения. Проводятся работы создание комплексной методики исследования характеристик костных имплантатов и оптимизации выбора источника радиационного воздействия в комбинированных радиационных методиках их стерилизации.

Ключевые слова: радиационные технологии, ускоренные электроны, мощность дозы, компьютерное моделирование, микробиологические параметры, костные имплантаты.

В последнее время наблюдается рост применения радиационных технологий в различных областях науки и технологии, таких, как медицина, сельское хозяйство, синтез и модификация материалов, построение систем неразрушающего контроля и многое другое [1,2].

Использование ионизирующих излучений для обработки пищевых продуктов является одним из наиболее эффективных и универсальных методов продления срока годности и обеспечения санитарной безопасности продукции [3-6]. Актуальной является задача подбора параметров облучения, таких как источник излучения, энергия ионизирующих частиц, методика облучения продукции сложной геометрии, «рабочий» диапазон доз. Представляется интересным исследование влияния мощности дозы на результат радиационной обработки, так как данный параметр влияет на радиобиологический отклик популяций микроорганизмов, находящихся в пищевой продукции.

Целью данной работы являлось экспериментальное исследование влияния мощности дозы электронного излучения с энергией 1 МэВ на микробиологические показатели охлажденного мяса индейки. Образцы мяса индейки массой (0.3 ± 0.05) г облучали на ускорителе электронов УЭЛР-1-25-Т-001 при мощностях дозы 1 Гр/с, 10 Гр/с и 100 Гр/с дозах 0,25 кГр – 3 кГр для каждого значения мощности. Мониторинг концентрации жизнеспособных клеток в образцахпосле воздействия ускоренных электронов с мощностями доз 1 Гр/с, 10 Гр/с и 100 Гр/с показал нелинейную зависимость микробилогического эффекта от мощности дозы облучения. Получено, что для мощностей доз 1 Гр/с и 10 Гр/с наиболее эффективными для подавления патогенной микрофлоры оказались дозы 0.25 кГр и 1 кГр, в свою очередь, для 100 Гр/с наиболее эффективными дозами были 2 кГр и 3 кГр.

Другим постоянно развивающимся и все более востребованным применением радиационных технологий является стерилизация биоимплантатов [7]. Перспективные направления их развития связаны с поиском возможностей снижения критического параметра – поглощенной дозы, величины, определяющей как эффективность подавления патогенов, так и степень выраженности побочного эффекта изменения физических и морфологических характеристик костных имплантатов и их остеиндуктивного потенциала [8]. Работы последних лет убедительно показали, что использование комбинированного воздействия озоно-кислородной смеси и радиационной обработки [9] реально позволяет снизить эту величину от стандартной в 25 кГр до 11-12 кГр. Проведенные исследования подтверждают эффективность такого технологического решения, перспективы его развития, однако ставят и новые вопросы оптимизации технологии. С одной стороны это – оптимальный выбор источника радиационного воздействия, определяющий перспективы промышленного использования технологии [8]. С другой – создание комплексной методики исследования характеристик костных фрагментов, включающий в себя биомеханические испытания, морфологический и элементный анализ контрольных образцов и др.

Литература

1. Ершов Б.Г. // Вестник РАН. 2013. Т. 83. № 10. С. 885.
2. Черняев А.П. Радиационные технологии. Наука. Народное хозяйство. Медицина // М: Книжный дом «Университет», 2018. 310 с.
3. Lee S.Y., Kim H.W., K.E. Hwang K.E. et al. // Korean J. Food Sci. An. 2015. V. 35. № 3. P. 277-285.
4. Ayari S., Han J., Vu K.D. et al. // Food Control. 2016. V. 64. P. 173-180.
5. Cheng S., Wang N., Zhang J. et al. // J Food Process Preserv. 2018. 42: e13448.
6. Li C., He L., Jin G. et al. / Meat Science. 2017. V. 128. P. 68-76.
7. Розанов В.В., Матвейчук И.В. Современное состояние и перспективные инновационные направления развития способов стерилизации биоимплантатов // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47. № 7. С. 634-646.
8. Николаева Н.А., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др. Возможности и перспективы совершенствования комбинированных методик стерилизации биоимплантатов // Гены и клетки. 2019. Том XIV. Приложение. С. 167.
9. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Гордонова И.К. и др. Комбинированный способ стерилизации костных имплантатов // Патент РФ № 2630464.2017.

OPTIMIZATION OF PARAMETERS OF PROCESSING BIOOBJECTS USING RADIATION TECHNOLOGIES

Bliznyuk U. A. [1,*], Chernyaev A.P.[1,2], Rozanov V.V. [1], Borshchegovskaya P.Yu. [1], Matveychuk I.V. [3], Ipatova V.S. [1], Leontiev V.A. [1], Nikitina Z.K. [3], Gordonova I.K. [3], Nikolaeva N.A. [4], Studenikin F.R. [1,2], Yurov D.S. [2]

[1] Physics Department,
Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russia
[2] Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics,
Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234, Russia
[3]Russian Institute of medicinal and aromatic plants,
117216, Moscow, Grina str.,7
[4]M.K.Ammosov North-Eastern Federal University,
677013, Yakutsk, Kulakovskogo str, 48
*e-mail:uabliznyuk@gmail.com

The authors performed work aimed at optimizing the use of radiation technologies in such relevant and sought-after areas of food processing and sterilization of bioimplants. An experimental study showed a nonlinear dependence of the efficiency of suppression of pathogenic microorganisms on samples of chilled turkey meat on the dose rate. Work is underway to create a comprehensive methodology for studying the characteristics of bone implants and optimizing the choice of the source of radiation exposure in combined radiation techniques for their sterilization.

Key words: irradiation treatment, accelerated electrons, dose rate, turkey meat, simulating, microbiological parameters, bone implants.

РАССЕИВАНИЕ В КОРЕ ОТКЛИКОВ МОЗГА НА НЕПРЕРЫВНУЮ РИТМИЧЕСКУЮ ЗРИТЕЛЬНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ

Введенский В.Л. *, Бондарев Д.П.,
Гребенкин А.П., Наурзаков С.П., Поликарпов М.А., Панченко В.Я.
НИЦ Курчатовский Институт
123182, Москва, пл. академика Курчатова, 1
*e-mail: victorlvo@yandex.ru

С помощью 7-канального СКВИД-магнитоэнцефалографа измерены магнитные отклики мозга на ритмическую зрительную стимуляцию на частотах около 10 Гц. Несмотря на стационарность стимуляции, отклики мозга демонстрируют постоянную нестабильность амплитуды и пространственного распределения магнитного поля. Сигнал, поступающий от глаз, периодически перенаправляется в разные участки коры.

Ключевые слова: магнитная энцефалография, ритмическая зрительная стимуляция, распределение магнитного поля вокруг головы, источники магнитного поля в коре мозга.

Исследование воздействия ритмической зрительной стимуляции на активность мозга имеет длительную историю [1, 2]. Предполагается, что мозг откликается на внешний стимул путем резонансной активации собственных электрических осцилляторов, поэтому навязыванием альфа ритма (частотой около 10 Гц) иногда пытаются оказать влияние на когнитивную деятельность человека [3]. В магнитоэнцефалографических (МЭГ) экспериментах путем усреднений этой навязанной активности по времени и сенсорам удается приближенно оценить области мозга, куда поступают сигналы [4]. Предполагая, что процессы в коре мозга организованы иначе, чем та картина, которая возникает после усредняющих процедур, мы при помощи 7 — канального магнитоэнцефалографа [5, 6] провели исследование откликов мозга четырех испытуемых на ритмические световые вспышки с частотами 10 и 13 Гц.

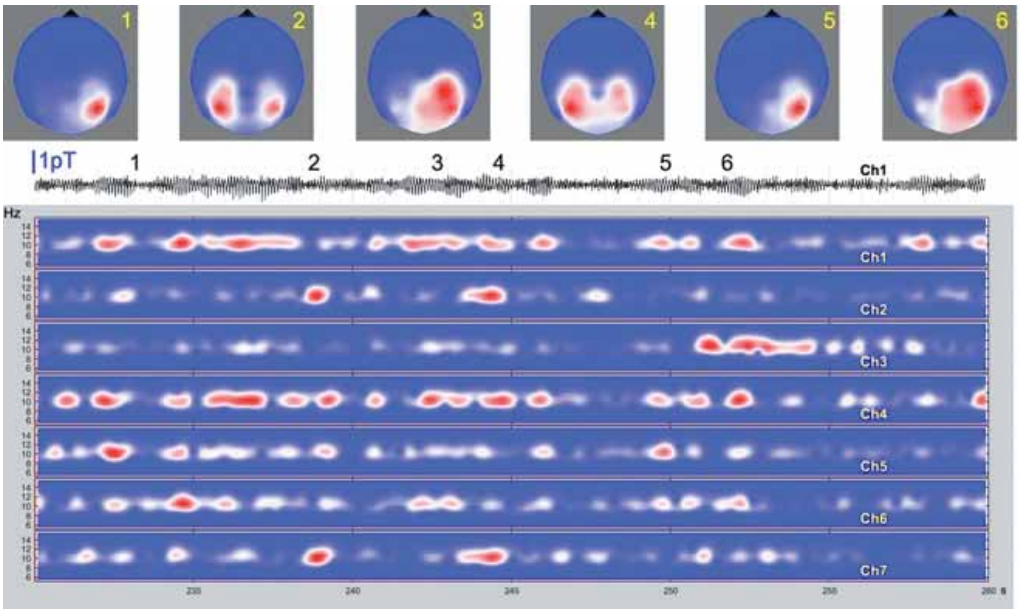


Рис.1. Зависимость от времени магнитного сигнала в семи каналах магнитометра и карты распределения амплитуды магнитного поля в затылочной части головы в моменты времени 1-6.

На рисунке 1 показаны типичные магнитные сигналы в семи каналах магнитометра в виде амплитудно-частотного рельефа, меняющегося со временем. Цветом отражена магнитуда Morlet-разложения в пакете BrainStorm [7]. Идет внешняя непрерывная стимуляция на частоте собственного ритма испытуемого. С помощью пакета BrainStorm для моментов времени, обозначенных цифрами 1-6 вычислялись карты распределения амплитуды магнитного поля в затылочной части головы. Оказалось, что карты поля сильно различаются в разные моменты времени. Заметны характерные временные промежутки длительностью около 700 мс, которые дробят активность коры на периоды, по окончании которых реакция на вспышки света перебрасывается на другие участки по достаточно большой части мозга. Столь нестабильная реакция мозга на рутинно предлагаемые ему идентичные стимулы отнюдь не исключение, а скорее правило. Это проявляется именно в магнитных измерениях, как при моторных действиях, так и при восприятии повторяющихся слов [8, 9]. В работе обсуждаются возможные причины такой неустойчивости.

Работа Введенского В.Л. частично поддержана грантом РФФИ 18-00-00634 (К) (18-00-00575). Работа Бондарева Д.П., Гребенкина А.П., Наурзакова С.П., Поликарпова М.А. частично поддержана грантом РФФИ 18-00-00634 (К) (18-00-00513).

Литература

1. Федотчев А.И. Резонансные явления в ЭЭГ человека и адаптация ЦНС к ритмической стимуляции. Дисс. ... доктора биологических наук. Пущино, 1997. 282 с.
2. Keitel C., Quigley C., Ruhnau P. // The Journal of Neuroscience. 2014. V. 34(31). P. 10137.
3. Mathewson K.E., Prudhomme C., Fabiani M., Beck D.M., Lleras A., Gratton G. // J Cogn Neuroscience 2012. V. 24. P. 2321.
4. Parkkonen L., Andersson, J., Hämäläinen M., Hari R. // PNAS 2008. V. 105(51). P. 20500.
5. Polikarpov M.A., Yurenya A.Y., Naurzakov S.P., Grebenkin A.P., Panchenko V.Y., Ustinin M.N., Rykunov S.D. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials 2017. V. 427. P. 139.
6. Maslennikov Y.V. // Physics Procedia 2012. V. 36. P. 88.
7. Tadel F, Baillet S, Mosher J.C., Pantazis D, Leahy R.M. // Computational Intelligence and Neuroscience 2011, Article ID 879716.
8. Введенский В.Л., Коршаков А.В. // Нейроинформатика-2013, XV Всероссийская Научно-Техническая Конференция, Сборник научных трудов, Москва, 2013. Ч. 1, С. 43.
9. Vvedensky V.L. // Neuroscience Letters 2014. V. 569. P. 94.

REDISTRIBUTION OF THE BRAIN REACTIONS TO THE RHYTMICAL VISUAL STIMULATION IN THE CEREBRAL CORTEX

Vvedenskiy V.L. *, Bondarev D.P., Grebenkin A.P., Naurzakov S.P., Polikarpov M.A., Panchenko V.Ya.
NRC Kurchatov institute,
123182, Moscow, pl. Akademika Kurchatova, 1
*e-mail: victorlvo@yandex.ru

Using a 7-channel SQUID magnetoencephalograph, magnetic responses of the brain to rhythmic visual stimulation were measured at frequencies of about 10 Hz. Despite the stationarity of the stimulation, the responses of the brain demonstrate constant instability of the amplitude and spatial distribution of the magnetic field. The signal from the eyes is periodically redirected to different parts of the cortex.

Key words: magnetic encephalography, rhythmic visual stimulation, distribution of the magnetic field around the head, sources of magnetic field in the cerebral cortex.

СЕЛЕКТИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФОТОДЕСТРУКЦИЯ ЗЕЛЕНЫМ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ КАПИЛЯРНОЙ АНГИОДИСПЛАЗИИ И ТЕЛЕАНГИОЭКТАЗИИ КОЖИ У ДЕТЕЙ

Гасанова Э.Н. [1], Горбатова Н.Е. [1,2], Золотов С.А. [1], Брянцев А.В. [1], Батунина И.В.[1], Сироткин А.А. [3], Кузьмин Г.П.[3], Тихоневич О.В[3]
[1] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, 119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, д.22
[2] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2
[3]Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 119991, Москва, Вавилова 38, Россия

Аннотация. В НИИ НДХиТ совместно с ИОФРАН им. А.М. Прохорова на основе выполненных медико-биологических экспериментальных исследований разработан способ селективной лазерной фотодеструкции зеленым лазерным излучением с длиной волны 525 нм различных форм капиллярной ангиодисплазии и телеангиоэктазии кожи у детей. Клиническое исследование, проведенное в НИИ НДХиТ, показало клиническую и эстетическую эффективность использования этого способа для прецизионной фотодеструкции этой капиллярной сосудистой патологии кожи у пациентов детского возраста, и определило перспективу его широкого внедрения в клиническую практику детской хирургии.

Ключевые слова: капиллярная ангиодисплазия; телеангиоэктазия; кожа, селективная лазерная фотодеструкция; дети.

Введение: До настоящего времени сохраняется проблема лечения с хорошим клиническим и эстетическим результатом капиллярной ангиодисплазии и телеангиоэктазии кожи у детей. Данная патология чаще локализуется на лице и это диктует особый подход к выбору метода лечения, которое должно обеспечить радикальный клинический и оптимально возможный эстетический результат. На сегодняшний день исследователи рассматривают наиболее перспективным и эффективным способ фотодеструкции лазерным излучением зеленого спектрального диапазона, в частности с длиной волны 525 нм. Это лазерное излучение хорошо поглощается различными формами гемоглобина, что должно обеспечить радикальное удаление патологических капиллярных сосудистых структур и минимизировать повреждение тканей окружающего кожного покрова.

Цель: Экспериментально-клиническое обоснование клинической и эстетической эффективности способа селективной лазерной фотодеструкции для улучшения результатов лечения капиллярной ангиодисплазии и телеангиодисплазии кожи у детей.

Материалы и методы: В экспериментальном и клиническом исследовании использовали разработанный в ИОФ им. А.М.Прохорова РАН специально для селективной лазерной фотодеструкции лазерный аппарат, генерирующий зеленое лазерное излучение с длиной волны 525 нм и мощностью более 3 Вт, имеющее преимущественное поглощение различными формами гемоглобина. На основе этого феномена был разработан способ селективной лазерной фотодеструкции лечения различных форм капиллярной ангиодисплазии и телеангиоэктазии с различной структурной архитектоникой в зависимости от пространственной локализации в коже.

В НИИ НДХиТ в течение последних 2-х лет этот способ был использован для лечения 80 пациентов детского возраста с различной капиллярной сосудистой патологией кожного покрова. Из них с капиллярной ангиодисплазией был 21 ребенок и с телеангиоэктазией 69 детей. Пациентов женского пола было почти в два раза больше чем мужского, особенностей возрастной зависимости отмечено не было. Всем пациентам выполняли до и после лечения ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием, лазерный анализ капиллярного кровотока и дерматоскопию, для объективной оценки анатомического состояния и гемодинамики патологических капиллярных структур, а также результата фотодеструкции. Оперативное лечение способом селективной лазерной фотодеструкции зеленым лазерным излучением было выполнено в амбулаторных условиях под аппликационной анестезией мазью Акриол-Про. Правильный выбор в зависимости от формы капиллярной сосудистой патологии параметров режима зеленого лазерного излучения 525 нм, позволил достичь оптимально возможного клинического и эстетического результата. Осложнений не было ни у одного пациента, что было подтверждено ультразвуковым исследованием и данными катамнестического наблюдения у 37 пациентов.

Выводы: Селективная лазерная фотодеструкция зеленым лазерным излучением с длиной волны 525 нм при правильном выборе параметров его режима является прецизионным и эффективным способ лечения различных форм капиллярной ангиодисплазии и телеангиоэктазии кожи у детей. Этот способ, основанный на селективной фотодеструкции патологических сосудистых структур при минимальном повреждении окружающих тканей, обеспечивает достижение хорошего клинического и эстетического результата лечения.

Литература

1. Шахно Е. А. Физические основы применения лазеров в медицине // Кн. СПб: НИУ ИТМО. — 2012, 129 с.
2. Беликов А. В., Скрипник А. В. Лазерные биомедицинские технологии. // Кн. СПб: СПбГУИТМО. 2008, 116 с.
3. Сироткин А.А., Кузьмин Г.П., Горбатова Н.Е., Золотов С.А. «Твердотельная лазерная установка с диодной накачкой для лечения сосудистых образований кожи и подкожной клетчатки», патент на изобретение № 2644690 13 февраля 2018 г. Заявка № 2016149612/14 от 19.12.2016г.
4. Zijlstra W.G., Buursma A., van Assendelft O.W. Visible and near infrared absorption spectra of human and animal, haemoglobin. Utrecht, 2000, P. 368.
5. Бутов Ю.С., Демина О.М. К вопросу о лазерной терапии телеангиэктазий. Росжурнкоживенбол. 2006; 2: 53-57.

SELECTIVE LASER PHOTO-DESTRUCTION BY MEANS OF GREEN LASER RADIATION. A PROMISING METHOD FOR TREATMENT OF CAPILLARY SKIN ANGIODYSPLASIA AND TELANGIECTASIA IN CHILDREN

Gasanova E.N., Gorbatova N.E., Zolotov S.A., Bryantsev A.V., Batunina I.V., Sirotkin A.A., Kuzmin G.P., Tikhonevich O.V.

Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma
119180, Russia, Moscow, st. Bolshaya Polyanka, building 22 National Medical Research Center for Children's Health
Russia, Moscow, Lomonosov Avenue, 2, building
National Medical Research Center for Children's Health,
119296 Russia, Moscow, Lomonosov Avenue, building 2
Institute of General Physics n.a. A.M. Prokhorov
Russian Academy of Science, 119991 Russia, Moscow, Vavilova St, 38

NII NDKhiT together with IOFRAN n.a. A.M. Prokhorov, on the basis of biomedical experimental studies, developed a method of selective laser photo-destruction of various forms of capillary angiodysplasia and skin telangiectasia in children by means of green laser radiation and with a wavelength of 525 nm. A clinical study conducted at NII NDKhiT, showed the clinical and aesthetical effectiveness of the application his method for the precision photo-destruction of such capillary vascular skin pathology in pediatric patients, and determined the prospect of its widespread introduction into the clinical practice of pediatric surgery.

Keywords: capillary skin angiodysplasia, telengiectasia, interstitial selective laser photodestruction, children's patients.

СМОЖЕТ ЛИ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ЗАНЯТЬ НАДЕЖНОЕ МЕСТО В НЕОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ?

Гладкова Н.Д. [1], Геликонов Г.В.[2]

[1]Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, Нижний Новгород пл. Минина и Пожарского, д.10/1;

[2]Институт прикладной физики РАН, 603155, Нижний Новгород, Ульянова, 46. natalia.gladkova@gmail.com

Современные мультимодальные системы оптической когерентной томографии позволяют исследовать интересующую ткань с разных точек зрения, предоставляя информацию о ее физиологическом состоянии, механических и оптических свойствах. Сбор большего количества данных в нескольких модальностях и применение методов машинного обучения для анализа информации позволяет использовать технологию оптической когерентной томографии в повседневной клинической практике в нейрохирургии, онкологии, полостной хирургии, гинекологии и других неофтальмологических областях медицины.

Ключевые слова: мультимодальная оптическая когерентная томография, диагностика, мониторинг лечения, нейрохирургия, онкология, полостная хирургия, гинекология.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — малоинвазивная визуализация, позволяющая получать объемные изображения подповерхностных тканей с пространственным разрешением в несколько микрометров на глубину 1-3 мм без использования контрастирующих средств. В последние годы успешное развитие получили новые принципы формирования ОКТ изображений, методы обработки сигнала, которые визуализируют принципиально новые характеристики тканей. Одновременное картирование нескольких функциональных характеристик тканей значительно увеличивает информативность и специфичность диагностики, основанной на принципе ОКТ. Такие типы визуализации на основе ОКТ включают поляризационно-чувствительные, эластографические изображения, характеризующие механические свойства тканей (жесткость) и ОКТ картирование микроциркуляции (кровеносных и лимфатических сосудов).

Разработан ряд методов поляризационно-чувствительной ОКТ, основанных на измерении изменений поляризации на разных глубинах относительно поляризации падающей волны. Метод кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ) является многообещающим конкурентным методом для обнаружения зон с признаками малигнизации благодаря возможности отдельного анализа анизотропных структур и структур со свойствами обратного рассеяния [1]. Расчет оптических коэффициентов и построение на их основе карт с цветовой кодировкой является одним из методов улучшения ОКТ контраста различных типов тканей. Он применен для обнаружения краев глиальной опухоли. Нами рассчитывались оптические коэффициенты (затухания в ко-, кросс- поляризации и разностный коэффициент затухания), построены карты с цветовой кодировкой, которые усиливают контраст тканей, которые необходимо отличить [2, 3]. Этот способ использован для поиска чистого края резекции рака молочной железы [4].

Контрастирование артериальных сосудов методом ОКТ осуществляли путем высокочастотной фильтрации вдоль медленной оси в сигнальной области. Области, испытывающие движение во время сканирования, создают более высокочастотный сигнал. Наблюдение за динамикой изменения сосудистой сети опухоли в ходе фотодинамической терапии (ФДТ) может быть использовано в качестве предиктора ответа опухоли на ФДТ [5]. Установлено, что полное необратимое исчезновение кровеносных сосудов на ОКТ ангиограммах через 24 часа после ФДТ отражает хороший клинический исход лечения [6]. ОКТ ангиография также является отличным инструментом для обнаружения кишечной ишемии [7] и лучевых мукозитов [8].

Впервые методом мультимодальной ОКТ нами выполнено прижизненное исследование состояния кровеносных и лимфатических сосудов слизистой оболочки вульвы в норме и при склеротическом лишае. Метод позволяет установить зону гиалиноза и склероза коллагеновых волокон по резкому снижению количества кровеносных и лимфатических сосудов, что позволяет мониторировать эффективность лечения [9].

Эластичные свойства тканей могут отражать их функциональное состояние и быть чувствительным индикатором важнейших патологических процессов (в том числе опухолей). Использование компрессионной оптической когерентной эластографии показало существенные различия как в значениях модуля Юнга, так и в характере эластических реакций опухолевых и неопухолевых тканей молочной железы [10]. Граница опухоли определяется с точностью 40-50 мкм в реальном времени, что может быть использовано для интраоперационной диагностики чистого края резекции при раке молочной железы.

Современная мультимодальная ОКТ-система позволяет исследовать интересующую ткань с разных точек зрения, предоставляя информацию о ее физиологическом состоянии, механических и оптических характеристиках. Сбор большего количества информации в нескольких модальностях и применение методов машинного обучения для анализа данных позволит использовать технологию ОКТ в повседневной клинической практике в нейрохирургии, онкологии, полостной хирургии, гинекологии и других неофтальмологических областях медицины.

Работа выполнена в рамках гранта, финансируемого РФФИ-мк 18-29-01049.

Литература

1. Yashin KS, et al. // Frontiers in Oncology, 2019, 9:201.
2. Yashin KS. et al. // Scientific Reports, 2019, 9, 2024.
3. Kiseleva EB, et al. // Neurophotonics, 2019, 6(3), 035003.
4. Gubarkova E.V., et al. // Sovremennye tehnologii v medicine, 2019; 11(3): 22.
5. Sirotkina MA, et al. // Scientific Reports. 2019, 9:6492.
6. Gubarkova E.V., et al. // Scientific Reports. 2019, 9:18670.
7. Рябков М. Г., и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019;162(2): 96.
8. Sirotkina M.A., et al. // Sovremennye tehnologii v medicine, 2019; 11(4): 26.
9. Maslennikova A.V., et al. // Scientific Reports, 2017, 7, 16505.
10. Gubarkova EV, et al. // Biomedical Optics Express, 2019, 10, 5, 2244.

IS IT POSSIBLE FOR OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY TO TAKE A RELIABLE PLACE IN NON-OPHTHALMOLOGICAL CLINICAL STUDIES?

Gladkova N.D. [1], Gelikonov G.V. [2]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Minina Square 10/1, 603005, Nizhny Novgorod;
[2]Institute of Applied Physics Russian Academy of Science, Ulyanova Street 46, 603950, Nizhny Novgorod. natalia.gladkova@gmail.com

Modern multimodal optical coherence tomography systems allow to study the tissue of interest from different points of view, providing information about its physiological state, mechanical and optical properties. The acquisition of more data in several modalities and the use of machine learning methods for information analysis allow to use optical coherence tomography technology in everyday clinical practice in neurosurgery, oncology, abdominal surgery, gynecology and other non-ophthalmological areas of medicine.

Key words: multimodal optical coherence tomography, diagnosis, treatment monitoring, neurosurgery, oncology, abdominal surgery, gynecology.

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Глазков А.А. *, Куликов Д.А., Глазкова П.А., Лапитан Д.Г., Ковалёва Ю.А., Козлова К.А., Щукина Е.В., Рогаткин Д.А.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина 61/2
*e-mail: A.Glazkov@monikiweb.ru

Разработана технология комплексной оценки параметров периферического кровотока на основе методов фотоплетизмографии, некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии и тканевой оксиметрии, позволяющая выявлять гемодинамические нарушения различного генеза. Показана возможность технологии выявлять у пациентов с сахарным диабетом отклонения оцениваемых параметров, характеризующих поражение различных звеньев регуляции кровотока. Разработан интегральный критерий для оценки выраженности гемодинамических нарушений для скрининговой оценки состояния периферического кровотока у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: неинвазивная оптическая диагностика, микроциркуляция, сахарный диабет, некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия, фотоплетизмография, тканевая оксиметрия.

Предыдущие попытки использовать фотоплетизмографию (ФПГ), тканевую оксиметрию (ТО), лазерную допплеровскую флоуметрию (ЛДФ) и др. для динамической оценки микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) не привели к широкому внедрению данных методов в клиническую практику, несмотря на перспективные результаты научных исследований [1, 2]. Мы предлагаем новый метод оценки микроциркуляции — некогерентную оптическую флуктуационную флоуметрию (НОФФ). Данный метод позволяет реализовывать ФПГ и ТО в пределах зонда НОФФ [3]. Текущие исследования были направлены на валидацию прибора, реализующего комбинированную диагностическую методику ФПГ-ТО-НОФФ для оценки состояния периферической гемодинамики у пациентов с СД.

Был создан прототип, объединяющий в рамках единого аппаратного и программного решения методы осциллометрической тонометрии, ФПГ, ТО, НОФФ. Изображение датчиков прибора и способ крепления датчиков на теле обследуемого представлены на рисунке 1. Прибор позволяет регистрировать и анализировать параметры, характеризующие состояние центральной гемодинамики (артериальное давление, пульсовое давление, ЧСС), состояние стенки сосудов (скорость распространения пульсовой волны, форма пульсовой волны), регуляцию тонуса сосудов (тепловая и окклюзионные пробы).

Была проведена серия пилотных исследований с включением здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа. Пациенты с сахарным диабетом согласно результатам клинического и лабораторного обследования были разделены на подгруппы в зависимости от степени выраженности микроциркуляторных нарушений.

Было показано, что для пациентов с СД характерны снижение гиперемической реакции на окклюзионный и тепловой стимулы, увеличение скорости пульсовой волны и изменение формы пульсовой волны, при этом ухудшение данных показателей коррелировало с тяжестью микроциркуляторных нарушений, выявленных клинически. Для применения в скрининговой оценке состояния микроциркуляции был создан интегральный диагностический критерий (ДК), включающий в себя оценку базового сосудистого тонуса, состояния стенки сосудов, реактивности сосудов на стимулы, и позволяющий с точностью более 70% не только диагностировать факт наличия нарушений, но и определять степень их выраженности.

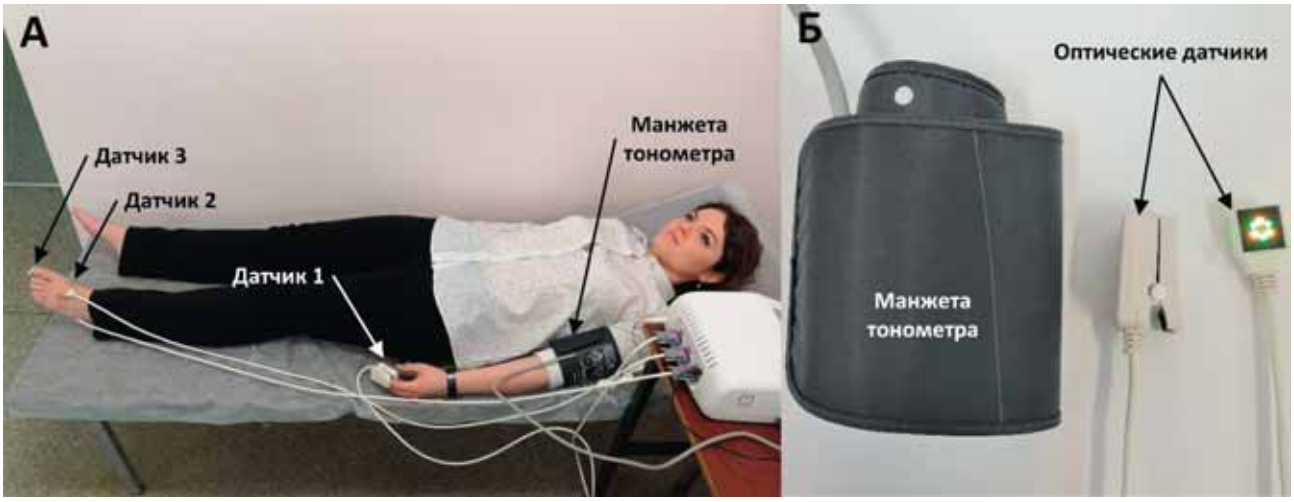


Рис. 1. А — Пример наложения датчиков прототипа прибора; Б — Датчики прибора.

В перспективе предлагаемая технология может быть использована для оценки риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД и в качестве дополнительной конечной точки в научных исследованиях.

Литература

1. Nirala N., Periyasamy R., Kumar A. Noninvasive diagnostic methods for better screening of peripheral arterial disease // Annals of vascular surgery. — 2018. — V. 52. — P. 263-272.
2. Kulikov D. et al. Approaches to improve the predictive value of laser Doppler flowmetry in detection of microcirculation disorders in diabetes mellitus // Clinical hemorheology and microcirculation. — 2018. — V. 70. — №. 2. — P. 173-179
3. Lapitan D.G., Raznitsyn O.A. A Method and a Device Prototype for Noninvasive Measurements of Blood Perfusion in a Tissue // Instruments and Experimental Techniques. — 2018. — V. 61. — №. 5. — P. 745-750.

NEW TECHNOLOGY FOR HEMODYNAMICS ASSESSMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Glazkov A.A.*, Kulikov D.A., Glazkova P.A., Lapitan D.G., Kovaleva Yu.A., Kozlova K.A., Schukina E.V., Rogatkin D.A.
Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Russia, Moscow, Schepkina St. 61/2.
*e-mail: A.Glazkov@monikiweb.ru

We have created a new technology for evaluation of peripheral blood flow parameters based on photoplethysmography, incoherent optical fluctuation flowmetry and tissue oximetry, which allows to detect hemodynamic disorders of different genesis. We discovered the possibility of the device to reveal blood flow regulation disturbances in patients with diabetes mellitus. Integral criterion for assessment of hemodynamic disturbances severity is developed for screening of peripheral blood flow state in patients with diabetes mellitus.

Key words: Non-invasive optical diagnostics, microcirculation, diabetes mellitus, incoherent optical fluctuation flowmetry, photoplethysmography, tissue oximetry.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА МЕТОДОМ СКАНДИНАВСКОЙ ХОДЬБЫ И ЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Гращенкова А. Н. [2,3]*, Пузин С. Н. [1,2], Богова О. Т. [1]
[1]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
[2]ФГАОУ ВО Сеченовский Университет Минздрава России, Москва
[3]ФКУЗ МСЧ МВД Центр восстановительной медицины и реабилитации, Москва
*e-mail: cras._Nastay.ru@mail.ru

Аннотация доклада. Важность и необходимость реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда на сегодняшний день актуален. Приводится реабилитация при помощи скандинавской ходьбы ее эффективность, и как простой метод и вариант кардиореабилитации. Рассматривается ремоделирование палки при помощи давления на палку, порядок направления и требование к ходьбе с учетом реабилитационного потенциала и особенностей Российской медицины.

Ключевые слова: восстановительная медицина, реабилитация, скандинавская ходьба, ремоделирование, инфаркт миокарда, кардиореабилитация**.**

Скандинавская ходьба (от англ. NordicWalking), дословно — ходьба с палками (фин. sauvakävely, от sauva — палка и kävely — ходьба, прогулка) — вид физических упражнений, прогулки на свежем воздухе с парой модифицированных лыжных палок.

Требования к ходьбе:

- Шаг должен быть немного длиннее, чем при обычной ходьбе.
- При ходьбе нужно немного наклониться вперед.
- Ступня должна постоянно быть в движении, завершая шаг опорой на подушечки стопы.
- При отталкивании палки должны втыкаться в землю недалеко от линии бедер.
- Палки нужно держать в руках крепко, но не жестко.
- После отталкивания палкой немного приоткрывать ладонь, завершая этап отталкивания опорой ладони о темляк.
- Выносить палку всегда нужно рукояткой вперед.

Универсальность скандинавской ходьбы прост: нагрузки здесь легко дозируются в зависимости от возраста и физического состояния. Занимаясь медицинской реабилитацией, частые задаваемые вопросы: сколько нужно давить на скандинавскую палку, как давить?

Пример — давление на палку при скандинавской ходьбе:

1. Масса (m) — давление на палку / датчик который будет давать сигнал/ ~ 10 кг.
2. Площадь поверхности (S) — наконечник палки /измерить ширину ~ 5 см, длина наконечника ~ 7 см.
3. S = 5см * 7 см = 35 см^2 = 0,0035 м^2.
4. Сила тяжести (Fтяж.) действующая на 1 кг — сила с которой земля притягивает к себе тело = 9,8 Ньютона * 1 кг.
5. Давление (p).

Выбор наконечника, который будит определять давление на палку зафиксирует у больных давление и силу нажатия на палку, отличающийся от обычного наконечника тем, что давление на палку не известен, в данном случаем из расчета длины палки, площадь наконечника и веса больного будет производится сигнал или свет правильного нажатия на палку.

Литература

1. Aronov D.M., Bubnova M.G., Ivanova G.E. Organizational bases of cardiac rehabilitation in Russia: the current stage// CardioSomatika. — 2012. — № 4. — P. 5-11.
2. Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular diseases in the Russian Federation . –M: Ed. Scientific Centre of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. — 2008. — P. 217.
3. Епифанов В.А. Восстановительная медицина: учебник //– М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 304 с.
4. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике. Сайт www.mif-ua.com. -М. 2003.
5. Макарова И.Н. «Реабилитация при заболеваниях сердечно — сосудистой системы» // — М. : ГЭОТАР — Медиа, 2010. 304 с.
6. Оганов Р. Г. «Профилактика ССЗ в работе врача общей практики». Статья Сайт www.zdorove.ru. -М. 2005г.
7. Пузин С.Н., Богова О.Т., Одебаева Р., Потапов В.Н., Чандирли С.А., Шургая М.А., Коршикова Ю.И. «Реабилитация больных ишемической болезнью сердца» // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2014. № 2. С. 6-9.
8. Рекомендации Европейского кардиологического общества, Европейского общества по изучению атеросклероза, Европейского общества по изучению гипертонии. «Профилактика ИБС в клинической практике». Сайт www.nedug.ru. 2004 г.

RESTORATIVE MEDICINE AFTER TRANSFER OF MYOCARDIAL INFARCTION BY THE SCANDINAVIAN WALKING METHOD AND ITS REMODELING

Grashchenkova A.N. [2,3] *, Puzin S.N. [1,2], Bogova O.T.[1]
[1]FGBOU DPO RMANPO Ministry of Health of Russia, Moscow2,3
[2] FGAOU VO Sechenovskiy University of the Ministry of Health of Russia, Moscow1,2
[3]FKUZ MSCh MVD Center for Restorative Medicine and Rehabilitation, Moscow1
* e-mail: cras._Nastay.ru@mail.ru

Abstract. The importance and need for rehabilitation of patients after myocardial infarction is relevant today. Rehabilitation with the help of Scandinavian walking is given, its effectiveness, and as a simple method and option of cardiac rehabilitation. Indications, timing, direction and requirements for walking are considered, taking into account the rehabilitation potential and characteristics of Russian medicine. The authors of the article cite their own experience in the rehabilitation of cardiac patients.

Key words: restorative medicine, rehabilitation, Nordic walking, remodeling, myocardial infarction, cardiac rehabilitation.

КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ ОКТ И ОКТ-ЭЛАСТОГРАФИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОСТРУКТУРЫ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Губарькова Е.В. [1,*], Советский А.А. [2], Моисеев А.А. [2], Воронцов Д.А. [3], Плеханов А.А. [1], Сироткина М.А. [1], Киселева Е.Б. [1], Кузнецов С.С. [1], Воронцов А.Ю. [3], Зайцев В.Ю. [2], Гладкова Н.Д. [1]
[1]Приволжский исследовательский медицинский университет,
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
[2]Институт прикладной физики РАН, 603155, Нижний Новгород, Ульянова, 46
[3]Нижегородский областной клинический онкологический диспансер
603126, Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1
*e-mail: kgybarkova@mail.ru

В исследовании представлены результаты применения мультимодальной оптической когерентной томографии (ММ ОКТ) для визуализации *ex vivo* тканей молочной железы человека, демонстрируя усиление контраста между неопухолевыми и опухолевыми тканями по уровню кросс-поляризационного (КП) обратного рассеяния от волокон коллагена и распределению значений модуля упругости от различных микроструктурных компонентов ткани. Полученные результаты демонстрируют потенциал применения ОКТ-эластографии для дополнения структурной ОКТ, как возможный метод интраоперационной визуализации «чистого» края резекции рака молочной железы. Кроме того, показана комбинированная качественная и количественная оценка изображений КП ОКТ и ОКТ-эластографии для улучшения визуализации опухоли.

Ключевые слова: мультимодальная оптическая когерентная томография (ММ ОКТ), кросс-поляризационная ОКТ (КП ОКТ), ОКТ-эластография, рак молочной железы.

Рак молочной железы занимает второе место по уровню смертности от рака среди женщин во всем мире. Операция по сохранению груди составляет ~ 50% операций у пациентов с ранней стадией рака молочной железы и размером опухоли до 1 см. Если послеоперационная гистологическая оценка выявляет опухоль вблизи хирургического края резекции, пациент будет подвергаться повторной операции для снижения риска рецидива. Чтобы уменьшить количество повторных операций, существует необходимость в высокоразрешающих методах для оценки края резекции во время операции. Оптическая когерентная томография (ОКТ) показала большой потенциал исследования опухолей благодаря высокому пространственному разрешению, высокой скорости получения изображений и глубины визуализации 1-2 мм, что хорошо подходит для интраоперационной оценки полей резекции опухоли [1, 2]. Однако имеется недостаток традиционной ОКТ в низком контрасте между опухолью и нормальной стромальной тканью, что потенциально затрудняет точную оценку «чистого» края резекции [3]. Методы, которые используют различия в механических, а также поляризационных свойствах между нормальной и опухолевой тканью могут улучшить визуализацию границ опухоли [4-6].

Целью данного исследования являлась оценка микроструктурных и функциональных особенностей неопухолевой и опухолевой тканей молочной железы для определения границ резекции опухоли методами кросс-поляризационной ОКТ и ОКТ-эластографии.

Исследование проводилось с использованием хирургических *ex vivo* образцов ткани молочной железы полученных при органосохраняющих операциях от 30 пациенток в возрасте от 52-80 лет. В исследовании использовалась скоростная спектральная мультимодальная ОКТ система (Нижний Новгород, Россия) с центральной длиной волны 1310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~ 15 мкм, разрешением по глубине ~ 10 мкм, глубиной сканирования ~ 2 мм в воздухе и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек с частотой

получения B-сканов 40 кадров/сек. Система способна к кросс-поляризации для визуализации состояния компонента соединительной ткани [7] и фазочувствительной компрессионной ОКТ-эластографии для визуализации упругих свойств ткани [8].

Исследование показало, что ММ ОКТ на основе картирования упругих и поляризационных свойств ткани способна детектировать различные дегенеративные изменения соединительнотканной стромы опухоли (фиброз, гиалиноз и т.д.), обнаруживать лимфогистиоцитарную инфильтрацию в опухолевом узле и на его границе, отличать жировую, железистую и неизмененную соединительную ткань от скоплений опухолевых клеток. Оптимизация оригинальных алгоритмов численной оценки рассевающих, поляризационных и упругих свойств ткани, позволило улучшить и дополнить визуализацию нормальной и опухолевой ткани молочной железы, а также повысить точность обнаружения опухолевых скоплений на краю резекции.

Работа была поддержана Российским научным фондом, соглашение № 18-75-10068.

Литература

1. Nguyen F.T., Zysk A.M., Chaney E.J. et al. // Cancer Res. 2009. V. 69. P. 8790–8796.
2. Scolaro L., McLaughlin R.A., Kennedy B.F. et al. // Phot. Lasers Med. 2014. V. 3. P. 225–240.
3. Zhou C., Cohen D.W., Wang Y. et al. // Cancer Res. 2010. V. 70. P. 10071–10079.
4. Kennedy B.F., Wijesinghe P., Sampson D.D. // Nat. Photonics. 2017. V. 11. P. 215–221.
5. South F.A., Chaney E.J., Marjanovic M. et al. // Biomed. Optics Express. 2014. V. 5. P. 3417-6.
6. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Zaitsev V.Yu. et al. // Biomed. Optics Express. 2019. V. 10. P. 2244-2263.
7. Gelikonov V.M., Romashov V.N., Shabanov D.V. et al. // Radiophys. Quantum Electron. 2018. V. 60. P. 897–911.
8. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. // J. Biomed. Opt. 2016. V. 21. P. 116005.

CROSS-POLARIZATION OCT AND OCT-ELASTOGRAPHY FOR EVALUATION OF THE BREAST TISSUE MICROSTRUCTURE

Gubarkova E.V. [1,*], Sovetsky A.A. [2], Moiseev A.A. [2], Vorontsov D.A. [3], Plekhanov A.A. [1], Sirotkina M.A. [1], Kiseleva E.B. [1], Kuznetsov S.S. [1], Vorontsov A.Y. [3], Zaitsev V.Y. [2], D. Gladkova N.[1]

[1] Privolzhsky Research Medical University, 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq, 10/1

[2] Institute of Applied Physics RAS, 603155, Nizhny Novgorod, Ulyanova st., 46

[3]Nizhny Novgorod Regional Oncologic Hospital

603126, Nizhny Novgorod, Delovay st., 11/1

* e-mail: kgybarkova@mail.ru

The study presents the results of using multimodal optical coherence tomography (MM OCT) for *ex vivo* human breast tissue imaging, showing an increase in the contrast between non-tumor and tumor tissues to the level of cross-polarization (CP) backscattering from collagen fibers and the distribution of elastic modulus values from various microstructural components of the tissue. The obtained results demonstrate the potential of using OCT-elastography to complement structural OCT as a possible method of intraoperative visualization of the “clean” margin resection of breast cancer. In addition shown is a combined qualitative and quantitative assessment of CP OCT and OCT-elastography images to improve tumor imaging.

Key words: multimodal optical coherence tomography (MM OCT), cross-polarization OCT (CP OCT), OCT-elastography, breast cancer.

НОВЫЕ ФОТОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гурфинкель Ю.И. [1], Ширшин Е.А. [2], Якимов Б.П. [2]

[1]Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Ломоносовский проспект, 27/10, 119991, Россия

[2]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Ленинские горы, 1/2, Москва, 119991, Россия

Сердечная недостаточность (СН) относится к числу социально значимых заболеваний, от которых страдает от 2 до 5% взрослого населения развитых стран. Диагностика степени тяжести СН остается сложной из-за отсутствия специфических симптомов и объективных критериев.

Нами разработан индикатор тяжести СН, основанный на количественном определении параметров тканей, окружающих капилляры ногтевого ложа, для чего использовали оптический метод цифровой неинвазивной капилляроскопии. Состав тканей периваскулярной зоны определяли с помощью многофотонной томография (МРТ) с визуализацией времени жизни флуоресценции (FLIM).

Результаты исследований показали значимую корреляцию размера периваскулярной зоны со степенью тяжести сердечной недостаточности. Дальнейшие исследования периваскулярных тканей ногтевого ложа человека с использованием многофотонной томографии и FLIM показали, что граница перикапиллярной зона зависит от количества интерстициальной жидкости, что при ее задержке приводит к клинически значимому отеку тканей.

Полученные результаты позволили разработать количественный показатель отечного синдрома, который может быть использован для мониторинга, динамики задержки межклеточной жидкости, а также оценки эффективности медикаментозной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью.

БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ ПЛАНИРОВАНИИ ДЕНТАЛЬНЫХ РЕСТАВРАЦИЙ НА ИМПЛАНТАТАХ

Дашевский И.Н.
Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН
119526, Москва, пр-т Вернадского, д. 101, корп. 1
* e-mail: dash@ipmnet.ru

Рассматривается технология персонифицированного компьютерного планирования восстановления зубного ряда беззубой нижней челюсти с использованием дентальных имплантатов. Модель челюсти, а также распределение упругих модулей по ее объему, реконструируется на основе компьютерной томограммы, дополняется виртуальными имплантатами и моделью протезной структуры и передается в конечно-элементный комплекс, в котором задаются условия нагружения (откусывание, жевание) и закрепления. Проводится сравнение двух схем протезирования.

Ключевые слова: дентальное протезирование, имплантаты, планирование, биомеханика, напряженно-деформированное состояние, персонификация, цифровизация.

Реабилитация пациентов с полным отсутствием зубов является одной из наиболее сложных, актуальных и до сих пор не вполне решенных проблем в дентальной имплантологии. Цель исследования — разработка индивидуальной биомеханической модели нижней челюсти (НЧ) с имплантами и моделью протеза с учетом неоднородности кости и оценка НДС компонентов модели при двух разных вариантах установки 4-х имплантатов на НЧ: 1) все имплантаты вертикально; 2) крайние имплантаты устанавливаются под углом 45° («All-on-Four» [1]) и разных условиях нагружения (откусывание, жевание). Основа работы — снимки конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) беззубой НЧ. Преобразование снимков в трехмерную твердотельную модель НЧ осуществлялось с применением программных комплексов Mimics 17.0 и 3-matic 6.1. Параметры нагрузки выбирались согласно [2, 3].

Была проведена оценка НДС как костной ткани челюсти в районе установки имплантатов, так и самих имплантатов. Результаты определения эквивалентных напряжений на примере жевания приведены на Рис. 1.

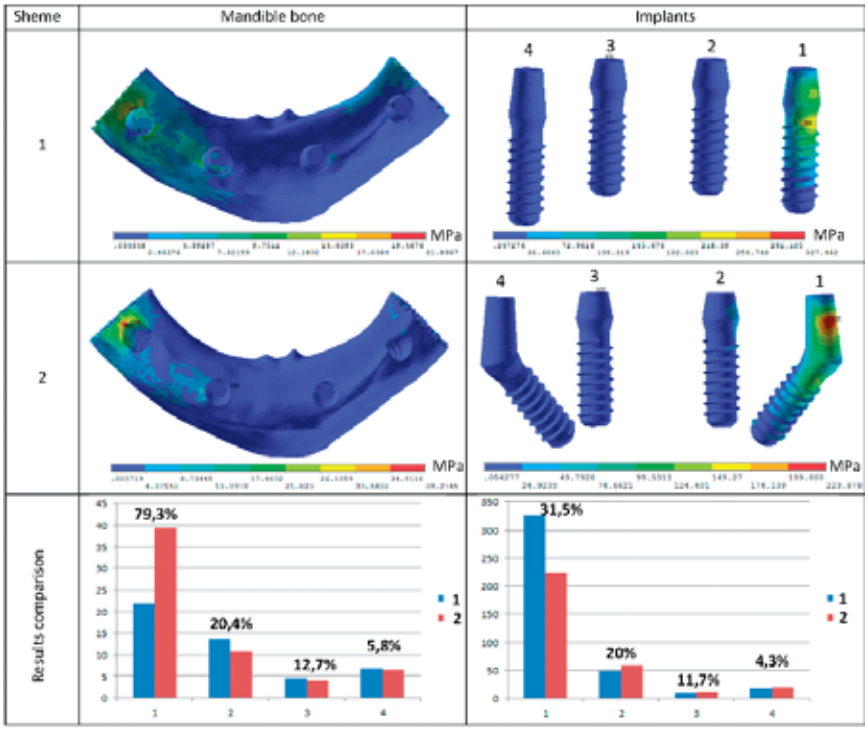


Рис. 1. Напряжения по Мизесу в НЧ и имплантатах при жевании. На гистограммах — величины максимальных напряжений: голубые столбики — схема 1, коричневые — схема 2; в процентах указана разница между схемами.

Во всех случаях максимальные напряжения возникали в зоне первого витка резьбы имплантатов. При жевании параллельная установка имплантатов оказывается предпочтительней с точки зрения напряженного состояния костной ткани, однако максимальные напряжения в имплантатах оказываются существенно выше, чем для схемы «All-on-Four», и сопоставимы с условным пределом текучести титана. Значения напряжений, полученных в НЧ, не превышают пределов прочности костной ткани. Однако максимальные значения эквивалентных деформаций в костной ткани при нагружении консольной части балки заметно превысили порог ее повреждаемости, который согласно теории механостата Фроста (H.M. Frost) составляет порядка $4 \cdot 10^{-3}$ [4].

Представленная технология дает возможность учета индивидуальных геометрических и механических характеристик костных структур и тканей конкретного пациента при цифровом планировании и сравнении разных вариантов имплантации на беззубой челюсти. Малоизученным остается пока что вопрос о точности, надежности, условиях применимости и возможностях унификации большого разнообразия формул перевода рентгеновской плотности в физическую и далее в механические характеристики, носящих эмпирический характер. Автоматизации рассмотренной технологии препятствует также необходимость привлечения ручной обработки для достаточно точной сегментации КТ по типам тканей и оптимизации качества получаемых поверхностных и объемных сеточных моделей.

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

Литература

https://www.nobelbiocare.com/ru/ru/home/company/about-us/history.html. Nobel Biocare.
1. S. Horita, T. Sugiura, K. Yamamoto, K. Murakami, Y. Imai, T. Kirita. Biomechanical analysis of immediately loaded implants according to the “All-on-Four” concept // Journal of Prosthodontic Research. 2017. № 61. P. 123-132.
2. R. Mericske-Stern, P. Assal, E. Mericske, W. Bürgin. Occlusal force and oral tactile sensibility measured in partially edentulous patients with ITI implants // Int J Oral Maxillofac Implants. 1995. № 10. P. 345–53.
3. H.M. Frost. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff’s law: the remodeling problem // Anat Rec. 1990. № 226. P. 414–22.

BIOMECHANICAL ASPECTS OF DIGITAL TECHNOLOGY OF PERSONIFIED PLANNING OF DENTAL RESTORATIONS ON IMPLANTS

Dashevskiy I. N.
Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics of RAS, Prospekt Vernadskogo, 101-1, Moscow 119526 Russia
dash@ipmnet.ru

Technology of personalized computer planning of the dentition restoration of the edentulous lower jaw using dental implants is under consideration. The jaw model and the distribution of elastic modules by its volume was reconstructed on the basis of a computed tomogram, then supplemented with virtual implants and a model of a prosthetic structure and transferred to the FE suite, in which the loading conditions (biting, chewing) and fixation conditions were set. A comparison of two prosthetic schemes was carried out.

Key words: dental prosthetics, implants, planning, biomechanics, stress-strain state, personification, digitalization.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОРРЕЛЯЦИЙ ИНТЕРИКТАЛЬНЫХ ЭЭГ СИГНАЛОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ

Демин С.А. [1,*], Панищев О.Ю. [1], Тимашев С.Ф. [2], Латыпов Р.Р. [1]
[1]Казанский федеральный университет, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
[2]Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова, 105064, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 10
*e-mail: serge_demin@mail.ru

Аннотация. В настоящей работе обсуждаются принципы диагностики эпилепсии на основе формализма функций памяти. Информация, содержащаяся в оцифрованных сигналах биоэлектрической активности коры головного мозга 9 испытуемых из контрольной группы и 8 пациентов с эпилепсией, регистрируемых в интериктальный период, извлекается в ходе анализа авто- и кросс-корреляций. Обнаружены определенный тип активности в спектрах мощности электроэнцефалограмм и значительные изменения в проявлении эффектов статистической памяти при патологии. Выявлены нарушения динамической взаимосвязанности разных областей коры головного мозга в случае эпилепсии. Как итог, показано, что статистический анализ интериктальных электроэнцефалограмм позволяет с достаточной степенью надежности провести диагностику эпилепсии.

Ключевые слова: новые биомедицинские методы, сложные системы, головной мозг человека, анализ временных рядов, формализм функций памяти, авто-, кросскорреляции, эффекты частотно-фазовой синхронизации, эпилепсия, интериктальные ЭЭГ сигналы.

Эпилепсия является одним из распространенных хронических неврологических заболеваний человека, которое проявляется в предрасположенности организма к внезапному возникновению судорожных приступов [1]. Поскольку судорожные припадки — проявление целого ряда патологий головного мозга точная диагностика эпилепсии представляет достаточно трудную задачу, для решения которой используют записи ЭЭГ (электроэнцефалограмм) непосредственно до, во время и после приступа. Одним из важнейших идентификаторов является наличие в записях ЭЭГ во время приступа специфических комплексов «пик-волна». В то же время существенная сложность в диагностировании указанного заболевания заключается в том, что возникновение приступа не поддается долгосрочному прогнозированию.

Кроме того, открытым остается вопрос выявления диагностических признаков эпилепсии из ЭЭГ человека в интериктальный период — промежуток времени, связанный с психическими и поведенческими расстройствами, возникающими у пациента между приступами. Анализ интериктальных ЭЭГ в большинстве случаев не позволяет выявить явные различия в биоэлектрической активности мозга здоровых испытуемых и пациентов. В то же время в некоторых работах [2] устанавливаются отдельные аспекты взаимодействия различных областей коры головного мозга при эпилепсии в интериктальный период. Изучение ЭЭГ, в том числе интериктальных, с целью ранней диагностики эпилепсии представляет собой важную задачу современной медицины. Использование методов статистического анализа записей биоэлектрической активности позволяет продвинуться в понимании физических механизмов развития патологий мозга [3, 4].

В настоящей работе в рамках формализма функций памяти [3–5] проводится исследование записей ЭЭГ, фиксируемых с 16 электродов, и расположенных согласно международной системе размещения электродов «10–20». Регистрация ЭЭГ-сигналов осуществлялась для представителей контрольной группы (9 человек, средний возраст — 32.5 г.) без выявленных психических патологий и неврологических отклонений и пациентов с диагнозом эпилепсия в интериктальный период (8 человек, средний возраст — 30.5 г.) в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами [2].

В ходе анализа были установлены основные типы спектрального поведения ЭЭГ сигналов и их распределение по областям коры головного мозга у здоровых испытуемых и пациентов. Проведенная дифференциация позволяет в первом приближении выделить электроды, имеющие диагностическую ценность. Выявлены области, демонстрирующие наиболее существенные различия в проявлении эффектов статистической памяти для двух групп людей. Несомненную информационную значимость для диагностики неврологических заболеваний представляет установление соотношений между характерными частотами и фазами возбуждений различных участков коры головного мозга — исследование синхронизации их функционирования. Обнаружены различия во взаимодействии смежных и удаленных участков головного мозга пациентов в сравнении с контрольной группой. При патологии большую степень синхронизации демонстрировали близко расположенные области, тогда как в контрольной группе высокий уровень синхронизации выявлялся для удаленных областей. Представленные результаты могут быть использованы для разработки принципов диагностирования доклинических и клинических проявлений эпилептогенеза из интериктальных записей ЭЭГ.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Отдельные результаты настоящего исследования были получены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов №№ 12-02-31044 мол_а, 14-02-31385 мол_а.

Литература

1. Chang B.S., Lowenstein D.H. // The New England Journal of Medicine. 2003. V. 349. P. 1257.
2. Bhattacharya J. // Acta Neurobiologiae Experimentalis. 2001. V. 61. P. 309.
3. Panischev O.Y., Demin S.A., Rusanova I.A. // Biomedical Engineering. 2015. V. 49. P. 236.
4. Panischev O.Yu., Demin S.A., Bhattacharya J. // Physica A. 2010. V. 389. P. 4958.
5. Demin S.A., Yulmetyev R.M., Panischev O.Yu., et al. // Physica A. 2008. V. 387. P. 2100.

ANALYSIS OF INTERICTAL EEG SIGNALS CORRELATIONS FOR DIAGNOSTIC OF EPILEPSY

Demin S.A. [1,*], Panischev O.Y. [1], Timashev S.F. [2], Latypov R.R. [1]
[1]Kazan Federal University, Kremlevskaya 18, Kazan, Russia, 420008
[2]Karpov Institute of Physical Chemistry, Vorontsovo pole 10, Moscow, Russia, 105064
*e-mail: serge_demin@mail.ru

Abstract. In paper we discuss the approaches to diagnosing the epilepsy by the Memory Function Formalism. To extract the diagnostic information from the cerebral cortex bioelectric activity (electroencephalograms, EEG) of 9 healthy subjects and 8 epilepsy patients (during the interictal period) we analyze the auto- and cross-correlations. We discover the special type of the EEG power spectra and the significant alterations in the memory effects at the pathology. We observe the epilepsy-related abnormalities in dynamical relations of the cerebral cortex areas. As a result, we show that the statistical analysis of the interictal EEGs allows to diagnose the epilepsy with a sufficient degree of reliability.

Key words: new biomedical methods, complex systems, human brain, time series analysis, memory functions formalism, auto-, cross-correlation, frequency-phase synchronization effects, epilepsy,
interictal EEGs.

РАЗРАБОТКА СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МОЗГОВОЙ АКТИВНОСТИ

Демин С.А. [1,*], **Юнусов В.А.** [1], **Панищев О.Ю.** [1]
[1]*Казанский федеральный университет*
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
*e-mail:serge_demin@mail.ru

Аннотация. В настоящей работе обсуждаются принципы диагностики ночной лобной эпилепсии на основе формализма функций памяти. Выполнен анализ информации, содержащейся в записях сигналов биоэлектрической активности коры головного мозга 20 пациентов с эпилепсией и 8 испытуемых из контрольной группы. Регистрация сигналов проводилась в состоянии сна. Выявлены определенные закономерности поведения динамических переменных при патологии. Обнаружены существенные различия в проявлениях эффектов статистической памяти и мозговых ритмах из спектров мощности электроэнцефалограмм пациентов и здоровых испытуемых. В результате показано, что проведение статистического анализа электроэнцефалограмм позволяет с достаточной степенью надежности проводить диагностику ночной лобной эпилепсии.

Ключевые слова: новые биомедицинские методы, физика сложных систем, анализ временных сигналов, формализм функций памяти, автокорреляции, нелинейность, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия, диагностические критерии, электроэнцефалограмма, мозговые ритмы.

Ночная лобная эпилепсия (НЛЭ) представляет собой синдром разнообразного происхождения, характеризующийся возникновением приступов и судорог различной степени тяжести и продолжительности в состоянии сна [1]. С эпилепсией подобного типа связано проявление периодических паттернов, обнаруживаемых в биоэлектрической активности коры головного мозга человека [2]. Циклические альтернирующие паттерны (ЦАП, cyclic alternating patterns, CAP) — это периодическая, отображающаяся на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) нелинейность сигнала, которая может свидетельствовать о нестабильности или нарушении сна. Нестабильность, в свою очередь, может повышать риск развития эпилептических приступов, как генерализованных, так и фокальных. CAP могут возникнуть спонтанно в фазе медленного сна, а также в связи с патофизиологиями сна [3].

На данный момент корректная диагностика НЛЭ — сложная задача, для решения которой используются различные методы, среди которых выделяется полисомнографический. В частности, в некоторых работах [4] устанавливается наличие связи между проявлениями CAP и возникновениями судорог при эпилепсии во время сна. Обнаружено, что максимальная патологическая активность проявляется одновременно с началом CAP. Дальнейший анализ записей ЭЭГ сигналов методами статистической физики будет способствовать решению задач ранней диагностики ночной эпилепсии.

В настоящей работе приводятся результаты автокорреляционного анализа, выполненного в рамках формализма функций памяти [5] по электродам A_1, P_4, F_4 с использованием электрода C_4 в качестве опорного. Экспериментальные данные представляли собой записи ЭЭГ сигналов, фиксируемые с коры головного мозга 8 человек из контрольной группы, у которых не были выявлены неврологические болезни, и 20 человек с диагнозом *ночная лобная эпилепсия*, в состоянии сна. Регистрация записей осуществлялась с использованием биполярного монтажа, что позволило достичь наиболее благоприятных условий для обнаружения CAP [3]. Предварительно с помощью оценки параметра нелинейности из исходных сигналов были выделены CAP циклы, среди которых выбирался наиболее репрезентативный для каждого человека.

Особенность формализма функций памяти заключается в том, что динамические и спектральные особенности регистрируемых сигналов выявляются из целого спектра характеристик и параметров: ортогональные динамические переменные, фазовые портреты различных комбинаций ортогональных переменных, спектры мощности функций статистической памяти, частотные зависимости мер статистической памяти, релаксационные и кинетические параметры. В ходе анализа были установлены особенности динамики рассчитываемых характеристик для ЭЭГ сигналов пациентов и представителей контрольной группы. В частности, при ночной лобной эпилепсии была выявлена существенная стратификация (расслоение) фазовых портретов ортогональных динамических переменных. Обнаружены разные типы спектрального поведения ЭЭГ сигналов для двух групп испытуемых. Для волонтеров из контрольной группы доминирующими являлись δ- и θ-ритмы, возникающие в состоянии естественного сна. В случае ночной лобной эпилепсии в большей степени проявлялись α- и β-активности, соответствующие состоянию активного бодрствования. Для проведения дальнейшего кросс-корреляционного анализа были установлены области коры головного мозга человека, для которых проявление эффектов статистической памяти для двух групп испытуемых отличалось наиболее существенным образом. Представленные результаты могут быть использованы для разработки принципов диагностирования НЛЭ из полисомнографических записей ЭЭГ.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Отдельные результаты настоящего исследования были получены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 12-02-31044 мол_а, 14-02-31385 мол_а.

Литература
1. Nobili L., Francione S. // Brain. 2007. V. 130. P. 561.
2. Parrino L., Halasz P., Tassinari C.A., et al. // Sleep Med. Rev. 2006. V. 10. P. 267.
3. Terzano M.G., Parrino L., Sherieri A., et al. // Sleep Med. 2001. V. 2. P. 537.
4. Parrino L., Smerieri A., Spaggiari M.C., et al. // Clin. Neurophysiol. 2000. V. 111. P. 39.
5. Demin S.A., Yulmetyev R.M., Panischev O.Yu., et al. // Physica A. 2008. V. 387. P. 2100.

DEVELOPMENT OF STATISTICAL METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF NEUROLOGICAL DISEASES BASED ON MULTI-PARAMETER ANALYSIS OF BRAIN ACTIVITY

Demin S.A. [1,*], Yunusov V.A. [1], Panischev O.Y .[1]
[1]Kazan Federal University, Kremlevskaya 18, Kazan, Russia, 420008
*e-mail: serge_demin@mail.ru

Abstract. In this paper we discuss the approaches to diagnosis of nocturnal frontal lobe epilepsy by the Memory Function Formalism. We analyze auto-correlations of diagnostic information from recordings of the cerebral cortex bioelectric activity of 20 epilepsy patients and 8 healthy subjects. The recordings were made during sleep state. We observe certain features of dynamic parameters' behavior at the pathology. We discover significant alterations in the occurring of memory effects and in the brain rhythms at electroencephalogram power spectra of patients and control group subjects. As a result, we show that application of the statistical analysis of the electroencephalograms allows to diagnose the nocturnal frontal lobe epilepsy with a sufficient degree of reliability.

Key words: new biomedical methods, physics of complex systems, time series analysis, memory function formalism, auto-correlation, nonlinearity, nocturnal frontal lobe epilepsy, diagnostic criteria, electroencephalogram, brain rhythms.

ВНУТРЕННЕЕ ОБЛУЧЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ГРЫЗУНОВ «ГОРЯЧИМИ» РАДИОАКТИВНЫМИ ЧАСТИЦАМИ ПРИ ЯДЕРНЫХ АВАРИЯХ

Денисова Э.Н., Кураченко Ю.А., Козьмин Г.В.
Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии
249032 Россия, г. Обнинск, Киевское шоссе, 109 км
e-mail: ellaizaden@mail.ru

Аннотация. Сравнительная модель переноса горячих частиц была применена для оценки зависящей от времени активности в желудке крысы. Мощность дозы в желудке и кишечнике оценивают двумя методами расчета: а) традиционным, с использованием простой полуэмпирической модели; б) более точным, основанным на радиолокационном фантоме крысы.

Ключевые слова: радиоактивные частицы, лабораторные грызуны, желудочно-кишечный тракт, модели: урановый, трехкомпонентный, рениевый

Образование радиоактивных «горячих» частиц (РЧ) может происходить при различных ядерных авариях [1]. Целью исследования является моделирование переноса горячих частиц в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) лабораторных грызунов (а именно крыс) и оценка доз внутреннего облучения. Следует отметить, что моногастричные грызуны широко распространены в природе, могут использоваться в качестве референтных организмов для оценки радиационного воздействия на природную среду, а также, обладают пищеварительным трактом сходным по строению с ЖКТ человека [2].

Изучение биологического действия твёрдых радиоактивных частиц проводили на лабораторных грызунах породы Вистар массой 200-300 г. В экспериментах использовались силикатные оплавленные радиоактивные частицы (ОРЧ) с размерами 80-160 мкм «урановой», «трехкомпонентной» и «рениевой» моделей, которые приближенно моделировали радиационные характеристики продуктов мгновенного деления (ПМД) 10-15 ч возраста [3]. Удельная активность частиц на время их поступления в организм животных составляла от 3.7 до 7.4 ГБк/г (100 — 200 мКи/г).

Для изучения поражающего действия β-излучения ПМД широко использовались «трехкомпонентные» модельные частицы, разработанные С.П. Целищевым, представляющие собой стеклосферы с размерами 80-160 мкм, в структуру которых в определенном соотношении были вплавлены стабильные элементы: ^{164}Dy, ^{141}Pr и ^{89}Y. После активации на ядерном реакторе получали радионуклиды ^{165}Dy (42 %), ^{142}Pr (45 %) и ^{90}Y (13 %), моделирующие спад активности продуктов мгновенного деления (ПМД) возрастом 10 ч. В ряде экспериментов были использованы предложенные Г.В. Козьминым ОРЧ «рениевой» модели, включающие после нейтронной активации ^{186}Re и ^{188}Re, которые более точно по сравнению с «трехкомпонентной моделью» имитировали спектр β-излучения ПМД. Зависимости активности и средней энергии β-излучения от времени «урановых», «трехкомпонентных» и «рениевых» модельных частиц представлены на рисунке 1.

По спаду активности во времени «урановая» и «трехкомпонентная» модели, близки между собой. По средней энергии β-излучения они отличаются существенно: у «урановой» модели средняя энергия β-излучения со временем уменьшается от 0.65 до 0.35 МэВ, а у «трехкомпонентной» — возрастает от 0.53 до 0.87 МэВ. «Рениевая» модель по спаду активности несколько отличается от «урановой», но близка к ней по изменению во времени средней энергии β-излучения.

Мощности доз и накопленные дозы были получены в 1) локализации источника, т. е. на глазном дне желудочка; 2) в тонкой кишке; 3) в толстой кишке. В целом наилучшая согласованность точных и полуэмпирических результатов достигается в точке локализации источника. На периферии, как и следовало ожидать, расхождение результатов больше. Здесь дозы во много раз меньше.

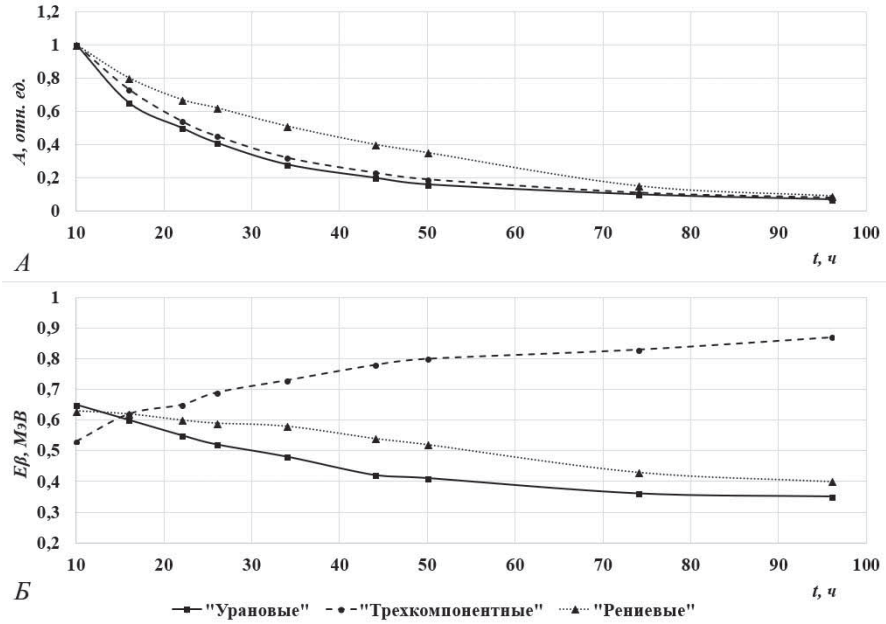


Рис. 1 Зависимости от времени активности (А) и средней энергии β-излучения (Б) модельных частиц [4].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-316-90014

Литература

1. Радиоактивные частицы в окружающей среде: источники, характеристика частиц и аналитические методы. МАГАТЭ-TECDOC-1663. МАГАТЭ. Вена. 2011 год. 77 с.
2. Петренко Е.В. Сравнительная анатомия желудка у человека и грызунов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016. — № 3-2. — 255-258 с.
3. Козьмин Г.В., Епимахов В.Г., Снегирев А.С., Санжарова Н.И., Бударков В.А., Транспорт радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте овец // Радиац. биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 3. С. 305–316
4. Куринный В.Д. Моделирование радиоактивных частиц локальных выпадений наземных ядерных взрывов. Дисс. Канд. физ.-мат. наук. 1977. М.: ВНИИСХР. 106 с.

INTERNAL IRRADIATION OF THE RODENT DIGESTIVE TRACT WITH “HOT” RADIOACTIVE PARTICLES IN NUCLEAR ACCIDENTS

Denisova E.N., Kozmin G.V., Kurachenko Yu.A.
Russian Institute of Radiology and Agroecology (RIRAE), Obninsk, Russia
e-mail: ellaizaden@mail.ru

Abstract. The compartmental model of hot particles transfer was applied to estimate time-dependent activity in rat’s stomach. Dose rates in stomach and intestines were evaluated by two calculation techniques: a) traditional, using simple semiempirical model; b) more precise one, based on RADAR rat phantom.

Key words: radioactive particles, laboratory rodents, gastrointestinal tract, models: uranium, three-component, rhenium

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО–КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОДЕСТРУКЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЧАГОВЫХ ФОРМ ГЕМАНГИОМ У ДЕТЕЙ

Дорофеев А.Г.[1], Горбатова Н.Е.[1,2], Батунина И.В.[1], Гасанова Э.Н.[1], Золотов С.А.[1], Брянцев А.В.[1], Тертычный А.С.[1]

[1] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, 119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, д.22

[2] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2

e-mail:adororfeev1@gmail.com

На основании результатов экспериментального исследования на модельных биологических объектах определены оптимальные параметры лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм и 1,56 мкм и сформирован способ радикальной интерстициальной селективной фотодеструкции тканей гемангиомы, реализуемые двух волновым аппаратом лазерным хирургическим ЛСП «ИРЭ-Полюс», (Россия). Клиническое исследование показало эффективность использования данного способа для радикального лечения с хорошим клиническим и эстетическим результатом очаговой формы младенческих гемангиом, включая осложненные кровотечением.

Ключевые слова: доброкачественные сосудистые образования кожи; очаговая гемангиома; интерстициальная селективная лазерная фотодеструкция; пациенты детского возраста.

Введение. Младенческие гемангиомы у детей первых месяцев жизни могут быстро прогрессировать и приводить к обезображиванию внешности ребенка и к серьезным осложнениям: кровотечению, изъязвлению, нагноению и другим негативным последствиям. Проблема лечения особенно очаговых форм гемангиом продолжает оставаться актуальной и требует радикального подхода к ее решению.

Цель. В связи с этим, настоящее исследование посвящено экспериментальному и клиническому обоснованию целесообразности использования способа интерстициальной селективной лазерной фотодеструкции для радикального лечения данной сосудистой патологии у детей, улучшению результатов и сокращению его сроков.

Материалы и методы. В работе использовали аппарат лазерный хирургический ЛСП «ИРЭ-Полюс», (Россия), генерирующий одновременно две волны лазерного излучения 0,97 мкм и 1,56 мкм, максимальной мощности до 15 Вт и 5 Вт, соответственно [1]. Лазерное излучение 0,97 мкм имеет близкий пик поглощения гемоглобином, а с длиной волны 1,56 мкм — водой, что определило возможность совместного их использования для прецизионного воздействия на ткани с преобладанием гемоглобина и воды [1,2,3].

Экспериментальное исследование было выполнено на биологических моделях, in vitro на охлажденных образцах печени мини свиней и in vivo на гребешках живых кур.

В результате экспериментальной части работы были определены оптимальные параметры двух лазерных излучений (0,97 мкм и 1,56 мкм) для реализации способа интерстициальной селективной лазерной фотодеструкции гемоглобин и водосодержащих тканевых структур.

В НИИ НДХиТ было проведено клиническое исследование, и на основании результатов экспериментального исследования был сформирован способом интерстициальной селективной лазерной фотодеструкции лечения очаговых форм гемангиом у детей [4].

В течение последних пяти лет в НИИ НДХиТ оперативное лечение с использованием данного способа было успешно выполнено 140 детям по поводу очаговой формы гемангиом. Почти все дети имели возраст от 3 месяцев до 1 года, чаще гемангиомы имели локализацию на голове и верхних отделах туловища. Все операции были выполнены в условиях операционной стационара под общим обезболиванием, наибольшее число 93,6% в плановом порядке, и экстренно 6,4% , в связи с кровотечением из гемангиомы. До операции всем пациентам проводили диагностические мероприятия, включая ультразвуковое исследование с допплерографией, уточняли расположение и размеры гемангиомы, а также определяли характер и скорость кровотока, которые служили основными критериями выбора параметров режимов лазерного излучения для реализации указанного способа.

Наблюдение за оперированными пациентами осуществляли от 1 года до 5 лет и в катамнезе. У всех пациентов был отмечен хороший клинический результат лечения, подтвержденный УЗИ, с оптимально возможным эстетическим компонентом [5,6].

Заключение: Выполненная работа показала, что способ интерстициальной селективной лазерной фотодеструкции является эффективным для достижения радикального результата лечения очаговой формы гемангиом, включая осложненные кровотечением, что позволит значительно улучшить и сократит сроки лечения детей с данной патологией.

Литература

1. Минаев В. П. Современные лазерные аппараты для хирургии и силовой терапии на основе полупроводниковых и волоконных лазеров: рекомендации по выбору и применению. // *В кн. М.: Издатель И.В. Балабанов*, 2009. — 48с.
2. Шахно Е. А. Физические основы применения лазеров в медицине // *Кн. СПб: НИУ ИТМО.* — 2012, 129 с.

3. Беликов А. В., Скрипник А. В. Лазерные биомедицинские технологии. // *Кн. СПб: СПбГУИТМО.* 2008, 116 с.
4. Горбатова Н.Е., Дорофеев А.Г., Золотов С.А, Сироткин А.А. Способ лечения кавернозных форм гемангиом у детей. Пат. РФ № 2629802, приор. 24.03.2016; опубл. 04.09. 2017, Бюл. № 25. 13 с.
5. Горбатова Н.Е., Юшина Т.Е., Саруханян О.О. и др. Неотложная лазерная фотодеструкция доброкачественных, осложненных кровотечением, сосудистых образований кожного покрова у детей. // *Неотложная медицинская помощь.* 2019; 8 (1): 35 — 44
6. Дорофеев А.Г., Горбатова Н.Е., Юшина Т.Е. и др. Эффективность интерстициальной селективной лазерной фотодеструкции очаговой формы гемангиом у детей. //Детская хирургия. 2019; 23(6): 314 — 320.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL JUSTIFICATION OF THE EFFECTIVENESS OF INTERSTITIAL SELECTIVE LASER PHOTODESTRUCTION METHOD FOR THE TREATMENT OF FOCAL FORMS OF HEMANGIOMAS IN CHILDREN

Dorofeev A.G. [1], Gorbatova N.E. [1,2], Batunina I.V. [1], Gasanova E.N. [1], Zolotov S.A. [1], Bryantsev A.V. [1], Tertychnyi A.S. [1]
[1]Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma
119180, Russia, Moscow, st. Bolshaya Polyanka, building 22
[2]National Medical Research Center for Children's Health
119296, Russia, Moscow, Lomonosov Avenue, building 2
e-mail:adororfeev1@gmail.com

Based on the results of an experimental study on model biological objects, the optimal parameters of laser radiation with a wavelength of 0.97 microns and 1.56 microns were determined and a method for radical interstitial selective photodestruction of hemangioma tissues was developed, implemented by the two-wave laser surgical LSP "IRE-Polyus" (Russia). A clinical study has shown the effectiveness of using this method for radical treatment with a good clinical and aesthetic result of the focal form of infant hemangiomas, including those complicated by bleeding.

Keywords: benign vascular formations of the skin; focal hemangioma; interstitial selective laser photodestruction; children's patients.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЫ АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРОТИВ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПАРАЗИТОВ

Ермолаева С.А.[1,*], Акишев Ю.С. [2], Сысолятина Е.В. [1], Петряков А.В. [2]
[1]ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
123098, Москва, ул. Гамалеи 18
[2]ГНЦ РФ ТРИНИТИ
108840, Троицк, ул. Пушковых 12
*e-mail:drermolaeva@mail.ru

Широкий круг патогенных для человека бактерий паразитирует внутри клеток, где они не доступны для гуморального иммунного ответа и хорошо защищены от антибиотиков. К числу внутриклеточных паразитов относятся возбудители туберкулеза, хламидиоза, листериоза и ряда других инфекций. Для успешной борьбы с внутриклеточными инфекциями требуются новые подходы, в частности, с использованием методов физического воздействия, к числу которых относится низкотемпературная плазма. Различия в биологии бактерий и эукариотических клеток обеспечивают возможность применения низкотемпературной плазмы к инфицированным тканям человека, оказывая эффект на внутриклеточных паразитов. Таким образом, использование низкотемпературной плазмы открывает новые перспективы в борьбе с внутриклеточными инфекциями.

Ключевые слова: Низкотемпературная плазма, внутриклеточные патогенные бактерии

Несмотря на успехи в контроле инфекционных заболеваний, достигнутые благодаря открытию антибиотиков, к настоящему моменту стали ясны ограничения, накладываемые на их использование. Одной из проблем современной медицинской микробиологии, является широкое распространение инфекций, вызываемых внутриклеточными паразитами, таких как туберкулез, сальмонеллез, листериоз, микоплазмоз и другие.

Ранее неоднократно была показана эффективность низкотемпературной газовой плазмы атмосферного давления (НТП)как антибактериального агента. Целью нашей работы было изучение возможности применения НТП против внутриклеточных паразитов.

Облигатные внутриклеточные бактерии рода Chlamydia вызывают тяжелые заболевания глаз, урогенитального тракта и бронхолегочной системы. В нашей работе была исследована жизнеспособность C.trachomatis, инфицирую-

щих культуру клеток McCoy. Обработка НТП инфицированных клеток McCoy вызывала разрушение специальных мембранно-ограниченных вакуолях, в которых размножаются внутриклеточные C. trachomatis, и снижение концентрации инфекционных бактерий в $2x10^6$ раз, не уменьшая жизнеспособность клеток-хозяев. Другой моделью, использованной в нашей работе, были патогенные бактерии Listeria monocytogenes. Листерии являются факультативными внутриклеточными паразитами, активно проникающими в клетки человека, благодаря взаимодействию бактериальных белков с поверхностными клеточными рецепторами. НТП в 1.5 раза снижала численность внутриклеточных бактерий. С другой стороны, предварительная обработка НТП клеток человека HEK293 уменьшала способность листерий проникать в них в 2.5. раза. Эффект уменьшения эффективности инвазии не отмечался, если листерии были дефектны по фактору инвазии InlA, что заставляет предполагать связь между влиянием НТП на представленность узнаваемого InlA рецептора на поверхности клетки и нарушениями инвазии бактерий.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффект НТП на внутриклеточных бактерий определяется, в первую очередь, изменениями в физиологии клетки, которые могут быть губительны для облигатно внутриклеточных бактерий, но могут быть менее выражены для факультативных паразитов. Тем не менее, при правильном выборе мишеней и условий генерации активных частиц в плазме, применение НТП представляется перспективным методом воздействия на патогенных бактерий в ситуациях, когда другие методы оказываются неэффективными. Приведенная ниже таблица характерных концентраций наиболее важных активных частиц, содержащихся в клетке и создаваемых низкотемпературной плазмой, доказывает сделанное утверждение.

Comparison of the typical reactive species quantities in cell and cold plasma

Symbol	Normal concentration in intact cell, [mol/L], cm^{-3}	Half-period of life in cell ($T=37^0C$),s	Some properties.	Concentration in cold plasma, cm^{-3}
Molecular oxygen (weak oxidant)				
O_2	$[10^{-6}]$, $6\cdot10^{14}$	$>10^2$	Has a good ability to diffuse through bio-membranes like NO, N_2, CO_2	$6\cdot10^{17}$ — $6\cdot10^{18}$
Reactive oxygen species (ROS)				
O_2^-	$[10^{-11}]$, $6\cdot10^9$	10^{-6}	Does not penetrate through bio-membranes; can react with NO to form ONO_2^-	10^{10} — 10^{12}
HO_2	$[10^{-11}]$, $6\cdot10^9$	10^{-8}	Has ability to diffusion; may be an initiator of lipid peroxidation.	$3\cdot10^{12}$ — $3\cdot10^{14}$
$O_2(^1\Delta)$	$[10^{-11}]$, $6\cdot10^9$	10^{-6}	Highly toxic; has ability to diffusion; causes cell death.	$3\cdot10^{12}$ — 10^{15}
H_2O_2	$[10^{-8}]$, $6\cdot10^{12}$	10 — 10^2	Has ability to diffuse for a long distance; delivers OH to the membrane structures and internal cell components due to reaction with metal ions.	$< 10^{12}$
OH	$< [10^{-11}]$, $< 6\cdot10^9$	10^{-9}	Extremely reactive; able to diffuse only for one-two of its diameters; initiates the chain reactions of lipid oxidation in lipid layer of the cell membranes.	10^{13} — 10^{15}
Reactive nitrogen species (RNS)				
NO	$[10^{-6}]$, $6\cdot10^{14}$	0.1 — 6.4	Has a good ability to diffuse for a long distance; can be bactericidal directly as well as by conversion to ONO_2^-.	10^{13} — 10^{14}
$ONOO^-$	$< [10^{-6}]$, $< 6\cdot10^{14}$	1 — 2	Strong oxidant; does not penetrate through bio-membranes; has ability to diffuse for long distance. ONO_2^- initiates either cell death or apoptosis.	$3\cdot10^9$ — $3\cdot10^{10}$

PROSPECTS USE OF LOW-TEMPERATURE PLASMA OF ATMOSPHERIC PRESSURE AGAINST INTRAcellular PARASITES

Ermolaeva S.A. [1,*], Akishev Yu.S. [2], Sysolyatina E.V. [1], Petryakov A.V. [2]
[1]Gamaleya Research Centre of Epidemiology and Microbiology
123098, Gamaleya st. 18, Moscow
[2]TRINITY
108849, Pushkovych 12, Troitck
*e-mail:drermolaeva@mail.ru

A wide range of bacteria pathogenic for humans parasitizes inside cells, where they are not accessible for a humoral immune response and are well protected from antibiotics. Intracellular parasites include causative agents of tuberculosis, chlamydiosis, listeriosis etc. Successful control of intracellular infections requires new approaches, in particular, using physical exposure methods, which include low-temperature plasma. Differences in the biology of bacteria and eukaryotic cells provide the possibility of applying low-temperature plasma to infected human tissues, exerting an effect on intracellular parasites. Thus, the use of low-temperature plasma opens up new prospects in the fight against intracellular infections.

Key words: Cold atmocpheric plasma, plasma medicine, intracellular pathogenic bacteria

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СИНТЕЗА ВЫСОКОПОРИСТЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Зимняков Д.А.[1,*], Здражевский Р.А. [1], Ушакова Е.В.[1], Ушакова О.В. [1], Минаев Н.В. [2], Епифанов Е.О. [2], Попов В.К.[2]
[1]Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.
410054, Саратов, ул Политехническая, 77
[2]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, Троицк, Москва, ул. Пионерская, 2
*e-mail: zimnykov@mail.ru

Рассмотрены механизмы, контролирующие формирование, развитие и стабилизацию полимерных пен, получаемых в результате сброса давления в системах «пластифицированный полимер — пластифицирующий агент». Разработанные феноменологические модели квази-изотермического и квази-адиабатического расширения полимерных пен использованы для интерпретации экспериментальных данных по вспениванию аморфного D,L полилактида, предварительно пластифицированного суб- или сверхкритическим диоксидом углерода. Получаемые высокопористые полилактидные матрицы являются перспективной материальной платформой для создания скаффолдов для регенеративной медицины. Обсуждены особенности стадий нуклеации и последующего развития полилактидной пены в зависимости от условий пластификации режимов сброса давления.

Ключевые слова: вспенивание, полилактид, диоксид углерода, нуклеация, квази-адиабатический режим, квази-изотермический режим, переход «расширение-сжатие».

В настоящее время высокопористые матрицы, синтезируемые на основе биосовместимых и биорезорбируемых полимеров, рассматриваются в качестве перспективной материальной платформы при создании скаффолдов, применяемых в регенеративной медицине и тканевой инженерии [1-5]. Один из возможных подходов в синтезе подобных матриц основан на предварительной пластификации исходного полимера в субкритическом или сверхкритическом диоксиде углерода и последующем сбросе давления в системе «полимер — пластифицирующий агент» по заданному сценарию [3, 4]. Проведенные в последние два десятилетия исследования эмпирических взаимосвязей структурных характеристик формируемых матриц с параметрами режимов пластификации и последующего вспенивания [2-5] дали существенный вклад в развитие подобной технологии. Вместе с тем, анализ особенностей процесса вспенивания на различных стадиях хотя бы на уровне феноменологических моделей, адекватно описывающих различные аспекты формирования и развития полимерной пены, имеет не только прикладное, но и фундаментальное значение.

В данной работе представлены результаты экспериментальных и теоретических исследований особенностей синтеза высокопористых полимерных матриц на основе аморфного D,L полилактида, пластифицированного субкритическим или сверхкритическим диоксидом углерода. Рассмотрены два предельных режима вспенивания — квази-адиабатический режим в случае быстрого сброса давления в системе «полилактид — диоксид углерода» (0.5 — 3.0 МПа/с), и квази-изотермический режим с малыми скоростями сброса давления (0.005 — 0.05 МПа/с). Текущие значения объема свободно расширяющихся в рабочей зоне реактора полилактидных пен определялись путем анализа последовательностей изображений пены, регистрируемых через окна реактора в процессе сброса давления.

Теоретический анализ полученных результатов проводился с использованием уравнения баланса энергии для расширяющегося объема пены и уравнения состояния, впервые предложенного С. Россом [6]. В рамках разработанной

феноменологической модели интерпретированы такие экспериментально наблюдаемые особенности расширения полилактидной пены, как максимальная степень фрагментации структуры пены при квази-адиабатическом расширении от начального давления вблизи критического значения и существование перехода «расширение-сжатие» при квази-изотермическом расширении из сверхкритической области для диоксида углерода. В частности, полученный критерий перехода от режима квази-изотермического расширения пены к сжатию устанавливает взаимосвязь между средним размером газового пузыря в расширяющейся пене и производной коэффициента поверхностного натяжения пластифицированного полимера по давлению. Зависящие от условий пластификации особенности нуклеации пластифицированного полилактида обсуждены в рамках представлений о критическом поведении сложных стохастических систем.

Данная работа поддержана грантом РФФИ № 18-29-06024.

Литература

1. Kiran E. // The Journal of Supercritical Fluids. 2016. V. 110. P. 126.
2. Reverchon E., Cardea S. // The Journal of Supercritical Fluids. 2007. V. 40. P. 144.
3. Salerno A., Oliviero M., Di Maio E. et al.//J. Mater. Sci.: Mater. Med. 2009. V.20. P. 2043.
4. White L.J., Hutter V., Tai H. et al.//Acta Biomateriala. 2012. V. 8. P. 61.
5. Tai H., Mather M.L., Howard D. et al.//European Cells and Materials. 2007. V. 14. P. 64.
6. Ross. S.// Ind. Eng. Chem. 1969. V. 61. P. 48.

FUNDAMENTAL ASPECTS OF THE SUPERCRITICAL FLUIDIC TECHNOLOGIES USED FOR SYNTHESIS OF HIGHLY POROUS POLYMERIC MATRICES FOR REGENERATIVE MEDICINE

Zimnyakov D.A. [1,*], Zdrajevsky R.A. [1], Ushakova E.V. [1], Ushakova O.V. [1], Minaev N.V. [2], Epifanov E.O. [2], Popov V.K.[2]

[1]Yury Gagarin State Technical University of Saratov
410054, 77 Polytechnicheskaya st., Saratov, Russia
[2]Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre "Cristallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences
108840, 2 Pionerskaya st., Troitsk, Moscow, Russia
*zimnykov@mail.ru

There are considered the mechanisms controlling formation, growth, and stabilization of polymeric foams obtained using depressurization of the "polymer-plasticizing agent" systems. The developed phenomenological models of quasi-isothermal and quasi-adiabatic expansion of polymeric foams are applied to interpret the experimental data on the foaming of amorphous D,L polylactide preliminary plasticized using sub- or supercritical carbon dioxide. Synthesized highly porous polylactide matrices are a prospective material platform for the creation of scaffolds for regenerative medicine. The features of nucleation and further expansion of the polylactide foam are discussed depending on the plasticization and depressurization conditions.

Key words: foaming, polylactide, carbon dioxide, nucleation, quasi-adiabatic mode, quasi-isothermal mode, "expansion-to-shrinkage" transition.

ВИЗУАЛИЗАЦИИ МАКРОМОЛЕКУЛ МЕТОДОМ ПРОСВЕЧИВАЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ, КОМБИНИРОВАННОЙ С ЭЛЕМЕНТНЫМ АНАЛИЗОМ

Иванова А.В.[1,*], Никитин А.А.[1], Габашвили А.Н.[1], Абакумов М.А.[1,2]

[1]Национальный Исследовательский Технологический Университет «МИСиС», 119049, Москва, Ленинский проспект д.4
[2]Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова ,
117997, Москва ул. Островитянова стр.1
*e-mail: super.fosforit@yandex.ru

Впервые предполагается использование метода электронной микроскопии с параллельным энергодисперсионным рентгеновским анализом для визуализации клеточных антигенов с использованием антител, несущих наночастицы оксидов металлов в качестве метки. Связывание антител с белками мишенями позволит избирательно доставлять наночастицы, тогда как энергодисперсионный анализ позволит установить их локализацию с точностью до нескольких нм, таким образом, обеспечивая эффективную визуализацию связывания антитела с антигеном с разрешением, превышающим дифракционный предел. Уникальные энергодисперсионные спектры позволят не только проводить визуализацию клеточных структур с высоким разрешением, но и проводить одновременный параллельный анализ нескольких антигенов.

Ключевые слова: просвечивающая электронная микроскопия, молекулярная визуализация, микроскопия сверхвысокого разрешения, энергодисперсионный рентгеновский анализ, взаимодействие биомолекул, наночастицы оксида железа.

Исследование взаимодействия макробиомолекул (белков, ДНК, РНК) на субмолекулярном уровне является важной и актуальной задачей, нерешенной в полной мере до сих пор. Несмотря на развитие методов микроскопии сверхвысокого разрешения разрешающая способность большинства из них не превышает 50 нм, тогда как размер макромолекул составляет 1-20 нм. Такой метод как электронная микроскопия с параллельным энергодисперсионным рентгеновским анализом представляет собой мощный инструмент визуализации ультраструктуры клетки с нанометровым разрешением, позволяет детектировать сразу несколько мишеней, где каждый вид атомов можно картировать определенным цветом.

В рамках работы на первом этапе был разработан и оптимизирован метод синтеза высокоспецифичных зондов в состав которых входят: наночастицы оксида железа (III) и антитела к белку промежуточных филаментов Виментину, к белку микротрубочек Тубулину и β - Катенину. Синтез наночастиц оксида железа (III) осуществляли методом термического разложения железосодержащего прекурсора в высококипящем растворителе в присутствии поверхностно активных веществ, которые стабилизируют наночастицы в процессе роста и определяют их конечную форму. По данным просвечивающей электронной микроскопии было установлено, что средний гидродинамический размер наночастиц составляет 11 ± 2 нм, что подтверждает их узкое распределение по размерам. По результатам рентгеноструктурного анализа было установлено, что размер единичного кристаллита составляет примерно 10 нм, что говорит об одноименности синтезированных наночастиц. Кроме того, магнитные наночастицы проявляют суперпарамагниные свойства при комнатной температуре, а значение их удельной намагниченности насыщения составляет Ms = 53.1 Ам2/кг. Ковалентная модификация поверхности наночастиц молекулами 3,4- дигидроксифенилуксусной кислоты, а также молекулами-производными полиэтиленгликоля позволила получить гидрофильные наночастицы с гидродинамическим размером соизмеримым с размером единичного магнитного ядра, что, в свою очередь, позволила провести закрепление по карбодиимидному методу молекул антител на отдельных наночастицах без образования их агрегатов. С помощью иммунофлуоресцентного анализа на клетках аденокарциномы молочной железы 4T1 мыши и мезенхимальных стволовых клетках человека было доказано, что разработанные зонды на основе антител связываются с высокой эффективностью по отношению к выбранной мишени.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта №К2-2019-011. Синтез наночастиц выполнен при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-03-00738.

VISUALIZATION MACROMOLECULES BY METHOD OF TRANSMITION ELECTRON MICROSCOPY OF HIGH RESOLUTION COMBINED WITH AN ELEMENT ANALYSIS

Ivanova A.V. [1,*], Nikitin A.A.[1], Gabashvili A.N.[1], Abakumov M.A.[1,2]

[1]National Research Technological University "MISiS", 119049,Moscow, Leninskiy prospekt 4

[2] Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia 117997, Moscow, Ostrovitianov str. 1

**e-mail: super.fosforit@yandex.ru*

Initially, optical microscopes with optical X-ray analyzes were used as an analysis method to visualize cell antigens using antibodies that carry metal oxide nanoparticles as labels.

The binding of antibodies to target proteins will allow selective delivery of nanoparticles, while energy dispersive analysis will allow their localization to be determined to within a few nm, thus providing effective visualization of the binding of an antibody to an antigen with a resolution exceeding the diffractionlimit.

Unique energy dispersive spectra will allow not only high-resolution visualization of cell structures, but also simultaneous parallel analysis of several antigens.

Key words: transmission electron microscopy, molecular imaging, super high resolution microscopy, energy dispersive x-ray analysis, interaction of biomolecules, nanoparticles.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО СКАЛЬПЕЛЯ ДЛЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ильина И.В.[1],*, Храмова Ю.В.[2], Филатов М.А.[2], Ситников Д.С.[1]

[1]ФГБУН Объединенный институт высоких температур Российской Академии Наук, 125412, Москва, Ижорская ул., д.13, стр.2

[2]МГУ имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: ilyina_inna@mail.ru

В докладе представлены новые технологии для репродуктивной медицины, в основе которых лежит использование фемтосекундного (ФС) лазерного скальпеля. Технология индивидуальной маркировки преимплантационных эмбрионов путем формирования буквенно-цифрового кода на поверхности прозрачной оболочки с помощью лазерного

излучения ФС длительности (длина волны 514 нм, длительность 280 фс, частота 2.5 кГц) предназначена для точной идентификации эмбрионов на протяжении преимплантационного периода развития. Технология «управляемого» лазерного хэтчинга за счет применения излучения ФС длительности позволяет безопасно выполнять микрохирургию оболочки эмбриона на стадии ранней бластоцисты, когда внутренняя клеточная масса и трофобласт хорошо различимы. Данный подход обеспечивает возможность четкого контроля места надреза оболочки и повышает вероятность вылупления эмбриона трофобластом/ВКМ вперед в зависимости от дальнейших задач исследователя.

Ключевые слова: фемтосекундный лазер, вспомогательные репродуктивные технологии, лазерная микрохирургия, эмбрион, вспомогательный лазерный хэтчинг, оболочка эмбриона.

Лазерные системы активно используются во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) [1]. Применительно к яйцеклеткам и эмбрионам на преимплантационных стадиях развития они используются в основном для микрохирургии оболочки при выполнении различных процедур (биопсии, вспомогательного хэтчинга и др.). В отличие от широко применяемых миллисекундных лазерных систем [2], использование лазерного излучения ультракороткой длительности позволяет осуществлять эмбриональную микрохирургию с более высокой точностью при минимальном риске тепловых повреждений.

Технология ФС лазерной маркировки эмбрионов представляет собой высокоточную неинвазивную процедуру создания уникального буквенно-цифрового кода на оболочке эмбриона для идентификации эмбриона во время его преимплантационного развития и минимизации риска выбора «неверного» эмбриона для подсадки в матку (т.н. «mix-up problem»). Остросфокусированное лазерное излучение (“1” на рис.1а) длительностью 280 фс (длина волны 514 нм, частота 2.5 кГц) воздействует на прозрачную оболочку “2” в экваториальной плоскости “3” эмбриона, формируя заданный буквенно-цифровой код (например, код «07ТЕХ» как на рис.1б). Подробная схема экспериментальной установки изложена в [3].

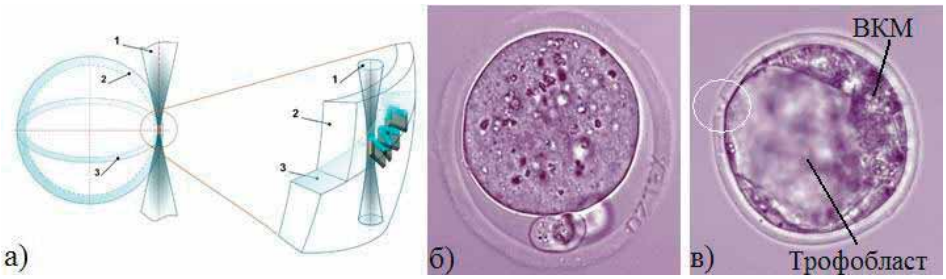


Рис. 1. Схематичное представление ФС-лазерной маркировки эмбрионов путем создания кода на прозрачной оболочке эмбриона (а) и пример нанесенного кода «07ТЕХ» — (б); микрохирургия оболочки на стадии бластоцисты для инициации хэтчинга вперед трофобластом — (в).

Ранее была показана эффективность применения ФС лазерной микрохирургии при изучении биомеханики развития [4], для энуклеации ооцитов [5], биопсии эмбрионов и вспомогательного хэтчинга [6-7]. В клинической практике при использовании миллисекундных лазерных систем, из соображений безопасности надрез прозрачной оболочки проводят на ранних стадиях дробления эмбриона. В тоже время, проведение процедуры вспомогательного хэтчинга на более поздних стадиях развития имеет преимущество. В частности, забор клеток трофэктодермы при биопсии эмбриона удобнее осуществлять, когда клетки трофобласта во время хэтчинга первыми покидают оболочку.

Технология управляемого ФС-лазерного хэтчинга позволяет безопасно осуществлять диссекцию прозрачной оболочки на стадии ранней бластоцисты (когда внутренняя клеточная масса и трофобласт уже различимы) в месте, наиболее предпочтительном с точки зрения начала хэтчинга. За счет предельной локализации ФС лазерных импульсов во времени и пространстве подобная процедура возможна даже при значительной экспансии полости бластоцисты и ее тесном прилегании к оболочке (рис.1в). При подборе оптимальных параметров лазерного воздействия коллапсирования бластоцисты и задержки сроков начала хэтчинга не происходит. В тоже время вылупление бластоцисты начинается именно в том месте, где было сформировано отверстие в оболочке.

Таким образом, две предлагаемые технологии (ФС-лазерной гравировки эмбрионов и управляемого ФС-лазерного хэтчинга) дополняют спектр микрохирургических процедур, которые могут успешно выполняться в рамках ВРТ с применением фемтосекундных лазеров и призваны повысить эффективность и надежность современных ВРТ.

Литература

1. Davidson L.M., Liu Y. et al. // Reprod. Biomed. Online. 2019. V.38. № 5. P. 725.
2. Montag M.H.M., Klose R. et al. // Medical Laser Application. 2009. V. 24. P. 57.
3. Ilina I.V., Khramova Y.V. et al. // J. Assis. Reprod. Genet. 2019. V. 36. № 6. P. 1251.
4. Supatto W., Debarre D. et al. // Medical Laser Application. 2005. V. 20. P. 207
5. Kuetemeyer K., Lucas-Hahn A. et al. // J. Biomed. Opt. 2010. V. 15. P.046006.
6. Il’ina I.V., Sitnikov D.S. et al. // Proc. of SPIE. 2012. V. 8427. P. 84270S1.
7. Ilina I.V., Khramova Y.V. et al. // High Temp. 2015. V. 53. № 6. P. 804.

NOVEL TECHNIQUES BASED ON FEMTOSECOND LASER SCALPEL FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES (ART)

Ilina I.V.[1,*], Khramova Yu.V.[2], Filatov M.A.[2], Sitnikov D.S.[1]
[1]Joint Institute for High Temperatures of the Russian Academy of Sciences
125412, Izhorskaya st. 13, Bd. 2, Moscow, Russia
[2]Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University
119234, Leninskie Gory, 12-1, Moscow, Russia
*e-mail: ilyina_inna@mail.ru

Abstract. Two femtosecond laser-based technologies for ART are presented. The first one is aimed at preventing embryo mix-up and based on individual embryo tagging by means of laser-assisted code engraving on the embryo envelope. The second one enables laser-assisted hatching to be performed at the early blastocyst stage (when the inner cell mass and the trophoblast can be distinguished) so as to initiate starting of hatching at the prescribed site.

Key words: femtosecond laser, assisted reproductive technologies, laser microsurgery, embryo, laser-assisted hatching, *zona pellucida*, laser microdissection, laser scalpel**.**

ДАТЧИК МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ОСНОВЕ ДЖОЗЕФСОНОВСКОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ОБОРУДОВАНИИ

Ичкитидзе Л.П. [2,3*], Белодедов М.В.[1], Селищев С.В.[3]
[1]Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана,
2-я Бауманская ул., д.5, стр.1, 105005, Москва
[2]Институт биомедицинских систем национального исследовательского университета «МИЭТ»,
пл. Шокина,1, МИЭТ, Зеленоград, 124498, Москва
[3]Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
ул. Трубецкая, д.8, стр.2, 119991, Москва
*e-mail: ichkitidze@bms.zone

Установлена связь захваченного магнитного потока в образцах из керамического высокотемпературного сверхпроводящего материала (с определёнными значениями параметров: концентрация джозефсоновских переходов, средний размер гранул, средняя плотность джозефсоновского тока и др.), с внешним магнитным полем. Показано, что на их основе можно реализовать датчики магнитного поля на основе джозефсоновской среды с оптимальными параметрами, которые могут оказаться перспективным в разработке нового медицинского оборудования.

Ключевые слова: джозефсоновская среда, материальное уравнение, захваченный магнитный поток, керамический высокотемпературный сверхпроводник, нелинейность

Датчики магнитных полей в области ультра-слабых значений $B_0 \le 10$ пТл используются для диагностики различных патологий, в частности, при исследовании сердца (магнитокардиография) и мозга (магнитоэнцефалография). Для этой цели часто применяется сверхпроводящий квантовый интерференционный датчик (СКВИД), имеющий наиболее низкую пороговую магниточувствительность $\delta B \le 10$ фТл и широкий диапазон динамического измерения $D \ge 140$ дБ. Альтернативой ему является квантовый магнитомодуляционный магнитометр (МММ), позволяющий измерять абсолютное значение B_0 и значительно превосходящий СКВИД по простоте изготовления, надежности и дешевизне, что было отмечено во многих работах, в том числе в [1-4]. Керамический высокотемпературный сверхпроводник (ВТСП), являющийся основой МММ, состоит из гранул, образующих сложную сеть джозефсоновских переходов, т.е. материал является джозефсоновской средой.

В настоящей работе проведено моделирование зависимости захваченного магнитного потока Ф от индукции внешнего магнитного поля B_0 цилиндрических образцов из керамического ВТСП материала поскольку их нелинейные свойства должны обеспечить оптимальные параметры МММ, таких, как δB и D.

Джозефсоновская среда описываться материальным уравнением, связывающий плотность тока $\vec{j}$ с векторным потенциалом магнитного поля $\vec{A}$ [4]:

$$\vec{j} = -I_c \rho a \frac{\pi}{8}\left(\frac{2\pi a}{\Phi_0}\vec{A}\right)\exp\left[-\frac{\pi}{16}\left(\frac{2\pi a}{\Phi_0}\left|\vec{A}\right|\right)^2\right], \qquad (1)$$

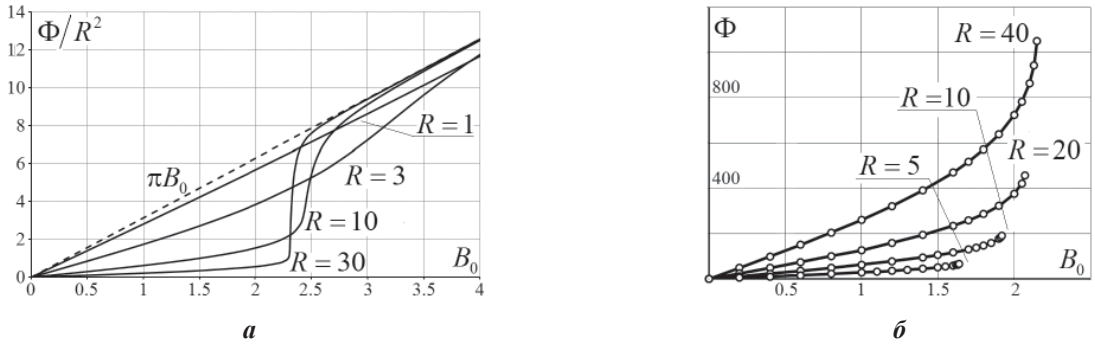
где ρ — объёмная плотность джозефсоновских переходов в среде, имеющих среднее значение критического тока I_c, Φ_0 — средний размер отдельных гранул, $\Phi_0 \approx 2 \cdot 10\text{-}7$ Гс·см^2 – квант магнитного потока. Электродинамика джозефсоновской среды описываться уравнением

$$\nabla^2 \vec{A} = \frac{1}{\lambda^2} \vec{A} \exp\left[-\frac{\pi}{16} \left(\frac{2\pi}{\Phi_0} Aa \right)^2 \right], \quad (2)$$

допускающим решение в виде одноквантовых магнитных вихрей, а безвихревое проникновение магнитного поля в среду возможно на глубину

$$\lambda = \sqrt{\frac{\Phi_0}{2\pi} \frac{2c}{\mu I_c \rho \pi^2 a^2}}, \quad (3)$$

где μ — магнитная проницаемость отдельных гранул, обусловленная мейсснеровскими токами в них (μ ≈ 0,01...0,1).



а *б*

Рис.1. Зависимость Ф (B_0) при различных радиусов ВТСП цилиндров: а — полый; б — сплошной.

На основе предлагаемого материального уравнения было осуществлено моделирование кривых Ф (B_0) длинных (λ) цилиндрических ВТСП-образцов с различными радиусами R в единицах λ. На рис.1 показаны результаты моделирования. Представлена зависимость Ф (B_0) (в единицах $\Phi_0 \lambda/2\pi a$) от внешнего магнитного поля B_0 (в единицах $\Phi_0 \lambda/2\pi a$). Видно, что при определённых величинах R и λ реализуются высокие значения Ф и нелинейность Φ/B_0, определяющие важные параметры МММ, такие как δB и *D*.

Результаты моделирования позволяют сделать вывод, что при оптимальном подборе параметров керамического ВТСП материала достигнутые значения δB ≈ 20 пТл для МММ [1-3] можно существенно понизить и приблизить к уровню ≤1 пТл, характерному для ВТСП СКВИДов. Это позволит использовать МММ-датчики наряду со СКВИДами как в медицинских применениях, так и при разработке низкополевых магнитно-резонансных томографов.

Литература

1. Belodedov M.V., Chernykh S.V. // Pribory i texnika e'ksperimenta — Instruments and Experimental Techniques, 2001.V. 44(4). P. 157.
2. Golovashkin A.I., Kuzmichev N.D., Slavkin V.V. // Zhurnal texnicheskoj fiziki — Technical Physics. The Russian Journal of Applied Physics, 2008. V. 53(1). P.59.
3. Ichkitidze L.P., Belodedov M.V., Selishchev S.V., Telyshev D.V.// IEEE ML., 2019. V. 10, 3110705.
4. Belodedov M.V., Ichkitidze L.P., Selishchev S.V. // Advanced Materials, Springer, Proceedings in Physics 224, 2018. P. 187-211. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19894-7_15

THE MAGNETIC FIELD SENSOR BASED ON THE JOSEPHSON MEDIUM FOR USE IN MEDICAL EQUIPMENT

Ichkitidze L.P.[2,3*], Belodedov M.V.[1], Selishchev S.V.[3]
[1]*Bauman Moscow state technical university, 5/1, Baumanskaya 2-ya str., Moscow, Russia, 105005*
[2]*Institute of biomedical system of National research university "MIET", 1, Shokin Square, Zelenograd, Moscow, Russia, 124498*
[3]*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, bld.2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991*
*e-mail: ichkitidze@bms.zone

The connect of the captured magnetic flux in samples of ceramic high-temperature superconducting material with certain values of parameters (concentration of Josephson junctions, mean granules size, mean density of Josephson current, etc.) with an external magnetic field is established. It is shown that, based on such samples, it is possible to create magnetic field sensors with optimal parameters, which may turn out to be promising in the development of new medical equipment.

Keywords: Josephson medium, material equation, captured magnetic flux, ceramic high-temperature superconductor, nonlinearity.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭВЛК (ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ) НА 1.94 МКМ С ПЛАЗМОЙ КРОВИ

Капериз К.А.[2*], Минаев В.П.[1], Богачев В.Ю.[2,3], Минаев Н.В.[4], Юсупов В.И.[4]

[1]ООО НТО «ИРЭ-Полюс»,141190, Фрязино, пл. им. Акад. Б.А.Введенского, 1, стр.3.

[2]ООО «Первый флебологический центр» 117447, Россия, г. Москва, Дмитрия Ульянова 31,

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова 1.

[4]Институт фотонных технологий, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Россия, 108840, г. Москва, г. Троицк, ул. Пионерская, 2

*e-mail: minaev46@mail.ru

Приведены результаты экспериментов по моделированию процессов, происходящих при эндовенозной лазерной коагуляции варикозно расширенных вен. Воздействие на плазму крови в прозрачной трубке с внутренним диаметром 4 мм осуществлялось лазерным излучением с длиной волны 1,94 мкм через световоды с торцевым и радиальным выводом излучения при их медленном вытягивании. Эксперимент показал, что воздействия на плазму — ее нагрев и коагуляция происходят асимметрично. В результате воздействия формируется плотный конгломерат скоагулированной плазмы с минимальной плотностью в нижней части трубки. В коагуляте наблюдается небольшое количество газовых пузырей.

Ключевые слова: лазерный нагрев и коагуляция плазмы крови, эндовенозная лазерная коагуляция.

Эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК) получила широкое распространение в клинической практике лечения варикозно расширенных вен благодаря малой инвазивности и болезненности, возможности выполнения в амбулаторных условиях, а также простоте освоения метода врачами. Общепризнано, что основным процессом, запускающим процесс фиброзной трансформации подвергнутой ЭВЛК вены, является тепловое повреждение стенки вены. В то же время, неполное понимание физических процессов, происходящих в вене, оставляет дискуссионным вопрос о выборе оптимальных длин волн лазерного излучения, режимов воздействия и способов вывода излучения из световодов.

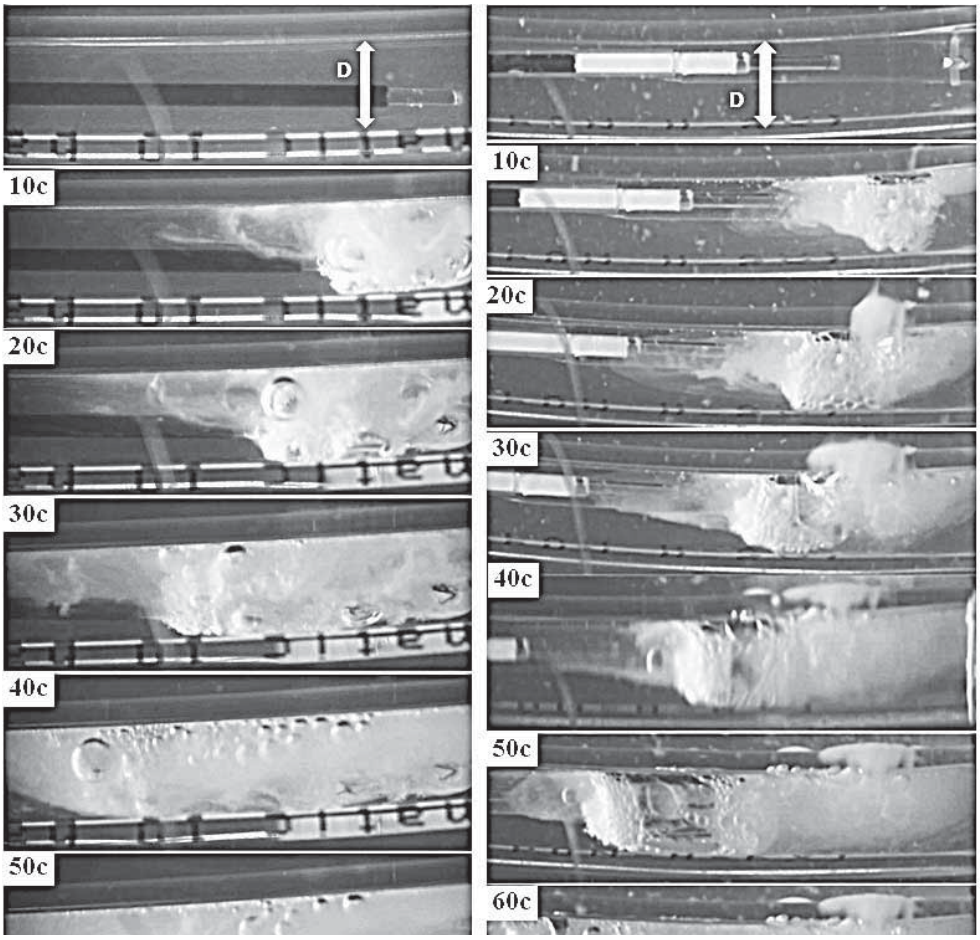


Рис 1. Процесс коагуляции плазмы при нагреве излучением λ=1,94 мкм с мощностью P=5 Вт через световоды с торцевым (a) и радиальным (b) выводом излучения, в трубке с внутренним диаметром D ≈ 4 мм: а — скорость вытягивания 0,4 мм/с. б — скорость вытягивания 0,3 мм/с.

Из-за непрозрачности крови единственным способом изучения динамики процессов в вене с кровью остаются методы ультразвуковой регистрации, однако получаемые при этом сонограммы не допускают однозначного толкования. В связи с этим остаются актуальными вопросы физического моделирования процессов, происходящих при ЭВЛК.

В проведенных экспериментах для моделирования процесса ЭВЛК осуществлялась коагуляция плазмы крови в прозрачной трубке FESTO PUN-H-6X1 из полиуретана с внутренним диаметром 4 мм, помещенной в кювету, заполненную плазмой. Через трубку вытягивался световод с торцевым или радиальным выводом излучения, в который подавалось лазерное излучение с длиной волны 1,94 мкм Регистрация процесса коагуляции осуществлялась с помощью камеры XCAM1080PHB (ToupTek, China) с разрешением FullHd (1920x1080 пикселей) с частотой регистрации 30 кадров в секунду.

На рис. 1 представлены результаты экспериментов для мощности излучения 5 Вт. Из приведенных фотографий видно, что для обоих типов световодов нагрев и коагуляция плазмы происходит асимметрично, в минимальной степени в нижней части трубки. В результате воздействия формируется плотный сгусток с небольшим количеством газовых пузырьков вблизи верхней части стенки трубки.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения Государственного задания ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части развития лазерных технологий и проекта РФФИ № 18-29-06056 в части исследования процесса взрывного кипения.

MODELING OF 1.94 μm ENDOVENOUSE LASER TREATMENT WITH BLOOD PLASMA

Kaperiz K.A. [2*], Minaev V.P. [1], Bogachev V.Yu. [2,3], Minaev N.V.[4], Yusupov V.I. [4]
[1] Medical application department, IRE-Polus Ltd, Fryazino, Moscow Region, Russia
[2] "The First Phlebological Center", Moscow, Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;
[4] Institute of Photon Technologies, FSRC "Crystallography and Photonics" RAS, Moscow, Troitsk

Investigation results of modeling endovenous laser treatment with blood plasma in the transparent plastic tube are presented. The laser radiation with wavelengths 1.94 μm and fiber with flat tip and radial fiber were used. Experiments shown that even with radial emission output, coagulation was asymmetric. Coagulation is less near the lower wall of the tube.

КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ ОКТ И ОКТ-АНГИОГРАФИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЕЁ ОСТРОЙ ИШЕМИИ

Киселева Е.Б.[1,*], Рябков М.Г.[1], Балеев М.С.[2], Бедерина Е.Л.[1], Моисеев А.А.[3], Сироткина М.А.[1], Гладкова Н.Д. [1]
[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[2]Городская клиническая больница №39
603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, д. 144
[3]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН»
603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 46
*e-mail: kiseleva84@gmail.com

Несмотря на общий прогресс экстренной абдоминальной и сосудистой хирургии, внедрение все более сложной диагностической аппаратуры, результаты лечения больных с острым нарушением интестинального кровообращения остаются неудовлетворительными. Являясь неинвазивным и высокоразрешающим, метод оптической когерентной томографии может быть применен для интраоперационной оценки жизнеспособности кишки, находящейся в условиях нарушенного кровообращения. Данное исследование направлено на поиск объективных критериев состояния кровоснабжения и микроструктуры стенки тонкой кишки при ее острой ишемии в эксперименте на основе данных оптической когерентной томографии в режимах кросс-поляризации и ангиографии.

Ключевые слова: кросс-поляризационная оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, абдоминальная хирургия, тонкая кишка, ишемия, жизнеспособность

Острое ишемическое повреждение кишки — сложнейшая клиническая проблема, решение которой невозможно без объективного и оперативного определения ее жизнеспособных и нежизнеспособных участков [1]. Особенно востребованы диагностические технологии, позволяющие интраоперационно оценить состояние интрамурального сосудистого русла кишки. Технология визуализации структуры ткани на основе оптической когерентной томографии (ОКТ), дополненная данными состояния микроциркуляции ткани на основе обработки того же массива данных ОКТ, продемонстрировала свою эффективность в офтальмологии, дерматологии, кардиологии, абдоминальной хирургии, эндоскопической гастроэнтерологии [2, 3]. Целью данной работы стало изучение возможности применения ОКТ в

режимах кросс-поляризации (КП ОКТ) и ангиографии (ОКА) для оценки жизнеспособности тонкой кишки при её острой ишемии.

Работа проведена на 22 экспериментальных животных (крысах линии Wistar), которым моделировали 2 вида острой ишемии тонкой кишки: 1) окклюзивную артериальную ишемию путем перевязки краниальной брыжеечной артерии в III сегменте (n=10) и 2) артериовенозную ишемию путем ущемления петли кишки вместе с кровеносными сосудами брыжейки (n=10). Двух животных использовали в качестве контроля. Запись ОКТ данных пораженного сегмента кишки и прилежащих к нему участков проводилась до, сразу после моделирования ишемии и в момент появления макроскопических признаков нежизнеспособности кишки. Для верификации данных ОКА применена флуоресцентная микроскопия с введением в кровеносное русло экспериментальных животных флуорофора (FITS). После появления визуальных признаков некроза, кишку резецировали и проводили гистологическое исследование (гематоксилин и эозин, ШИК-реакция). Использована установка мультимодальной ОКТ, основанная на спектральном принципе приема сигнала (ИПФ РАН, г. Нижний Новгород) [4]. Сканирование ткани проводилось с помощью контактного объектива, время получения 3D изображений размером 2,4x2,4x1,3 мм^3 составляло 26 сек.

По данным КП ОКТ удалось установить визуальные критерии структурных изображений стенки кишки в норме и при появлении некроза в слизистом и подслизистом слоях, а также при трансмуральном некрозе, что подтверждено гистологическим исследованием.

Данные ОКА позволили выявить объективные признаки нарушения микроциркуляции стенки кишки при разных видах ишемии, наблюдать динамику компенсаторных механизмов частичного восстановления кровоснабжения участка кишки при артериальной ишемии. ОКА-изображения не кровоснабжаемых участков характеризовались почти полным исчезновением кровеносных сосудов (гистологическое исследование показало наличие тромбов и кровоизлияний), в пограничных участках кишки наблюдалось уменьшение количества визуализируемых кровеносных сосудов (от незначительного до существенного), что зависело как от времени ишемии, так и от расстояния до очага первичного нарушения кровоснабжения. В первую очередь «исчезали» капилляры и сосуды малого диаметра. Данные ОКА были подтверждены флуоресцентной микроскопией.

Таким образом, в работе показано, что использование метода ОКТ в режимах кросс-поляризации и ангиографии для определения границ сохраненной структуры стенки кишки и ее кровообращения позволяет точнее определять границы ее жизнеспособности, а значит и границ резекции, за счет более высокой чувствительности в сравнении с традиционным (визуально-пальпаторным) методом. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 19-75-10096.

Литература

1. Acosta S. // Cur. Opin. Crit. Care. 2015. V. 21. № 2. P. 171-178.
2. Tang Q., Wang J., Frank A. et al. // Biomed. Opt. Express. 2016. V. 7. № 12. P. 5218.
3. Kohli D.R., Schubert M.L., Zfass A.M. et al. // Diseases of the Esophagus. 2017. V.30. №11. P.1.
4. Gelikonov V. M., Romashov V. N., Shabanov D. V. et al. // Radiophys. Quantum Electron. 2018. V. 60. № 11. P. 897.

CROSS-POLARIZATION OCT AND OCT-ANGIOGRAPHY FOR THE EVALUATION OF SMALL INTESTINE VITALITY IN ACUTE ISCHEMIA

Kiseleva E.B. [1,*], **Ryabkov M.G.**[1], **Baleev M.S.** [2],
Bederina E.L.[1], **Moiseev A.A.**[3], **Sirotkina M.A.**[1], **Gladkova N.D.**[1]
[1]FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University» MOH Russia
603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sq., 10/1
[2]City Clinical Hospital №39
603028, Nizhny Novgorod, Moskovskoye shosse, 144
[3]FSBSI «Federal research center Institute of Applied Physics RAS»
603950, Nizhny Novgorod, Ulyanova Str., 46
*e-mail: kiseleva84@gmail.com

Despite the general progress of emergency abdominal and vascular surgery, the introduction of increasingly multifaceted diagnostic techniques, the treatment results for patients with acute impaired intestinal circulation remain unsatisfactory. Noninvasive and high-resolution method of optical coherence tomography can be used for intraoperative assessment of the intestine viability, which is in conditions of impaired blood circulation. This study aimed to reveal objective criteria for the state of blood supply and the microstructure of the small intestine wall during its acute ischemia in the experiment based on the data of optical coherent tomography in cross-polarization and angiography modes.

Key words: cross-polarization optical coherence tomography, OCT-angiography, abdominal surgery, small intestine, ischemia, viability

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ МИКРОФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Клинов Д.В.
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России
119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1а
*e-mail: klinov.dmitry@mail.ru

Актуальной проблемой современных диагностических систем является миниатюризация и сокращения времени детекции. Перспективным направлением развития в данной области науки и технологии является разработка микрофлюидных устройств (чипов). Микрофлюидными диагностическими устройствами называются системы, состоящие из микроканалов с линейными размерами сотни микрометров и менее, обеспечивающими обмен (транспорт) различных жидкостей между функциональными структурами, сформированными методами нано и микрофабрикации, для определенных биомедицинских задач. Нами были разработаны диагностические системы с использованием микрофлюидных чипов, позволяющие регистрировать белок-белковые взаимодействия с высокой чувствительностью.

Ключевые слова: микрофлюидика, диагностика, тест-система, микрофабрикация

Данная работа посвящена разработке диагностических микрофлюидных систем и способов изготовления микрофлюидных устройств с использованием структурирования поверхности методом лазерной абляции. Для процессирования микрофлюидных чипов нами были разработаны специализированные приборы, с помощью которых осуществляется управление микропотоками жидкости и оптическая детекция специфического белок-белкового взаимодействия. Предложена многофункциональная микрофлюидная система, обеспечивающая детекцию с высокой чувствительностью (до единиц пикограмм в миллилитре за время 15-20 минут) белковых компонент крови. Оптическая система прибора, осуществляющего процессинг чипа, оснащена высокочувствительной CCD камерой, спектральными фильтрами и системой иллюминации, обеспечивающей равномерную засветку реакционной камеры микрофлюидного чипа. Для повышения эффективности микрофлюидной диагностической системы, разработан ряд подходов, позволяющих преодолеть диффузионные ограничения межмолекулярных белковых реакций на поверхности твердофазного носителя, за счет обеспечения активного транспорта реагентов в чипе. Прибор, обеспечивающий работу микрофлюидного чипа, оснащен программируемыми микронасосами, подающими растворы реагентов в заданной последовательности в микрофлюидый чип. Такой подход позволил полностью автоматизировать процедуру анализа крови (сыворотки).

Работа выполнена при поддержке РНФ, проект 17-75-30064

DIAGNOSTIC SYSTEMS BASED ON MICROFLUIDIC TECHNOLOGIES

Klinov D. V.
FRCC PCM
119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya, 1a
*e-mail: dbagrov@gmail.com

The actual problem of modern diagnostic systems is miniaturization and reduction of detection time. A promising area of development in this field of science and technology is the development of microfluidic devices (chips). Microfluidic diagnostic devices are systems consisting of microchannels with linear dimensions of hundreds of micrometers or less, providing exchange (transport) of various liquids between functional structures formed by nano and microfabrication methods for certain biomedical tasks. We have developed diagnostic systems using microfluidic chips that allow registering protein-protein interactions with high sensitivity.

Key words: microfluidics, diagnostics, test system, microfabrication

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Козлова К.А. [1,2]*, Ковалева Ю.А. [1], Глазков А.А.[1], Глазкова П.А.[1], Куликов Д.А.[1]
[1]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
[2]Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: kseniakozlova423@gmail.com

Изучена возможность применения локальной тепловой гиперемии, измеренной с помощью метода лазерной допплеровской флоуметрии, в оценке выраженности диабетической полинейропатии. Показано наличие взаимосвязи между выраженностью диабетической нейропатии и реакцией на нагрев кожной микроциркуляции у пациентов с диабетической ретинопатией, но не у пациентов без ретинопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, кожная микроциркуляция, лазерная допплеровская флоуметрия, ретинопатия.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) развивается на ранних стадиях сахарного диабета (СД) и приводит к снижению качества жизни и инвалидности [1]. Стандартные методы определения выраженности ДПН недостаточно точны и объективны. Перспективным способом оценки нервной системы может стать исследование реактивности кожной микроциркуляции (МЦК) как показателя нейрогенной регуляции сосудов. Для измерения кровотока кожи широко используется метод лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ). Неоднозначные результаты по связи нейропатии и перфузии кожи могут быть обусловлены влиянием большого количества факторов, в том числе наличием микроангиопатий. В практической диабетологии широко применяется оценка микроангиопатии сосудов сетчатки (диабетической ретинопатии). Цель работы — изучить возможность оценки кожной тепловой гиперемии, измеренной методом ЛДФ, в диагностике ДПН с учетом наличие или отсутствия ретинопатии.

В исследовании приняли участие 26 пациентов с СД: 8 мужчин (30,8%), 18 женщин (69,2%). Средний возраст составил 47±16 лет, стаж СД — 15,3±8,9 лет, ИМТ — 26,66±7,22 кг/м^2. Ретинопатия диагностирована у 11 (42,3%) человек. Реактивность кожной МЦК измеряли методом ЛДФ с помощью прибора ЛАКК-02 (длина волны — 0,8 мкм) и нагрева до 42°С со скоростью 0,6°С/с на тыльной стороне левой стопы (Рис.1).

Рис. 1. Расположение датчиков для измерения кожной микроциркуляции.

Анализировали параметры: «площадь под кривой гиперемии» через 120, 180, 240 секунд (S-120, S-180, S-240), «относительный прирост МЦК» (Irel) — разница между средними значениями в покое и при достижении фазы плато после нагрева в процентах. Выраженность ДПН оценивали в баллах с помощью двух шкал: «The Michigan Neuropathy Screening Instrument» (MNSI) и «Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy» (NQOLDN). По шкале MNSI в группе без ретинопатии нейропатия диагностирована у 10 человек (максимальный балл в группе — 17, минимальный — 4); в группе с ретинопатией — у 7 человек (максимальный балл — 18,5, минимальный балл — 1). Максимальный возможный балл по NQOLDN — 155.

У пациентов без ретинопатии не обнаружено значимых корреляций между анализируемыми параметрами кожной МЦК на нижней конечности и выраженностью нейропатии. Однако у лиц с ретинопатией выявлены отрицательные корреляции. Результаты анализа показаны в таблице 1. Со шкалой NQOLDN получены аналогичные данные. Таким образом, при увеличении тяжести ДПН ухудшалась реакция перфузии на нагрев только у лиц с поражением сосудов сетчатки.

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между показателями реакции на нагрев кожной МЦК на ноге и результатами по шкалам MNSI, NQOLDN. * — статистически значимые корреляции.

Параметр перфузии	Нет ретинопатии (n=15)			Есть ретинопатия (n=11)		
	MNSI < 10 M ± m	MNSI ≥ 10 M ± m	Корреляции (Rs)	MNSI < 10 M ± m	MNSI ≥ 10 M ± m	Корреляции (Rs)
S-120	202,6 ± 85,61	236,1±62,8	0,090	185,2 ± 58,1	31,2 ± 15,5	-0,770*
S-180	421,4 ± 181,9	449,3± 129,5	0,118	365,1 ± 124,8	109,4 ± 57,5	-0,743*
S-240	654,4 ± 275,5	684,2±197,2	0,127	557,8 ± 199,9	166,8 ± 83,7	-0,688*
Irel	270 ± 80,1	175,2±56,7	-0,215	224,2 ± 108,0	49,51 ± 22,0	-0,738*

Полученные результаты могут быть связаны с тем, что за вазодилатацию отвечает несколько факторов, поражение каждого из которых влияет на МЦК и происходит у разных людей неодинаково. Известно, что повреждение нервной системы выявляется на ранних стадиях СД. Вероятно, это нарушение сначала компенсируется активностью эндотелия и других факторов, из-за чего увеличение кровотока в ответ на нагрев сохраняется. Однако при выраженном повреждении сосудов эти компенсаторные механизмы не работают, а реакция МЦК на нагрев снижается.

Таким образом, продемонстрировано, что корреляция между кожной тепловой гиперемией, измеренной методом ЛДФ, и выраженностью нейропатии выявляется при наличии микроангиопатии, что может быть полезно при изучении патофизиологии сосудов.

Литература

1.Vinik E., Silva M.P. // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2011. V. 40. № 1. P. 97–109.

METHOD OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN THE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF DIABETIC NEUROPATHY

Kozlova K.A. [1,2]*, Kovaleva Y.A.[1], Glazkov A.A. [1], Glazkova P.A. [1], Kulikov D.A.[1]
[1]Moscow Regional Research and Clinical Institute
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2
[2]M.V.Lomonosov Moscow State University
119991, Moscow, Leninskie Gory, GSP-1
*e-mail: kseniakozlova423@gmail.com

The possibility of applying local thermal hyperemia, measured using the method of laser Doppler flowmetry, in evaluating the severity of diabetic polyneuropathy has been studied. It was shown that there is a correlation between the severity of diabetic neuropathy and the reaction of skin microcirculation to heating in patients with diabetic retinopathy but not in patients without retinopathy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, skin microcirculation, laser Doppler flowmetry, retinopathy.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В УРЕТРЕ ПРИ УРЕТРАЛЬНОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У ЖЕНЩИН

Куяров А.С. [1*], Стрельцова О.С. [1], Молви М.А.[1], Зубова С.Ю.[2]
[1] ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
603005, г. Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
[2]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»
603126, г. Н. Новгород, ул. Родионова, 190
*e-mail: kuyarov.anton@mail.ru

Аннотация доклада. В работе представлен анализ гемодинамических нарушений в уретре у женщин с уретральным болевым синдромом и их коррекцией. Исследовано 45 пациенток с уретральным болевым синдромом и 13-группа контроля. Кровоток методом лазерной допплеровской флоуметрии изучен у 34 пациенток и методом трансвагинального ультразвукового исследовании с допплерографией-у 21 пациентки. Выявлено, что спектральные характеристики при уретральном болевом синдроме изменены у 90% пациенток-наблюдали явления спазма кровеносных сосудов (свидетельство повышенной симпатической активности). При ультразвуковом исследовании-допплерографии расширение вен малого таза с явлениями застоя выявлено в 19%, расширение парауретрального сплетения- у 14%. В комплексное лечение пациенток включали низкоинтенсивную лазерную терапию или гипербарическую оксигенацию.

Ключевые слова: уретральный болевой синдром, кровоток в уретре, лазерная допплеровская флоуметрия, коррекция гемодинамических нарушений в уретре.

Уретральный болевой синдром (УБС) характеризуется появлением персистирующей или рецидивирующей боли в уретре при отсутствии подтвержденной инфекции и других очевидных местных патологических изменений. УБС рассматривают как часть комплекса хронической тазовой боли (ХТБ)[1].

Изучение кровотока тканей уретры у женщин при уретральном болевом синдроме и их коррекция явились целью нашей работы.

Состояние уретры изучено у 45 пациенток с УБС не имеющих клинических проявлений воспаления. Возраст пациенток составил от 26 до 66 лет. Всем выполняли общий анализ крови, мочи, посев мочи на флору. Уретра пациенток с камнями верхних мочевых путей, не имеющих пиелонефрита, была приняты за условную норму(n-13). Таким образом всего обследовано 58 человек. Методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) кровоток в уретре изучен у 34 пациенток с УБС, методом трансвагинального УЗИ (ТВ УЗИ) с допплерографией-у 21 пациентки. Для ЛДФ исследования задней стенки мочевого пузыря и уретры использовали лазерный анализатор капиллярного кровообращения «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока от величины ПМ; коэффициент вариации- Kv — процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока. Определяли индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). С помощью программ вейвлет-анализа ЛДФ-грамм анализировали ритмические изменения потока эритроцитов в тканях, а также фиксировали показатели шунтирования, нейрогенного и миогенного тонуса. ТВ УЗИ выполняли аппаратом Philips –EPIQ5 вагинальным датчиком. Оценивали скоростной профиль-формы кривой, спектр скоростей в артериях и венах уретры и малого таза, а также индекс резистентности (ИР), диаметр вен парауретрального сплетения. В комплексное лечение пациенток с УБС наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами, антидепрессантами, антиконвульсантами, α-блокаторами, психотерапией, включали препараты, улучшающие процессы гемодинамики в малом тазу: все получали инфузии пентоксифиллина, 35 пациенток получали низкоинтенсивную лазерную терапию (НИЛТ) на область малого таза и 10 пациенток — гипербарическую оксигенацию (ГБО). Конечный результат лечения контролировали динамикой микроциркуляции по ЛДФ-граммам,

по допплерограммам ТВ УЗИ, а также по десятибальной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) в сравнении с её исходными показателями. По данным ТВ УЗИ были выявлены особенности строения уретры у женщин с УБС — расширенный просвет уретры в проксимальном сегменте до 7,5 ± 0,5 мм у 47,6%(n-10) пациенток и 5,5± 0,5 мм у 52,4%(n-11). В норме просвет уретры при ТВ УЗИ закрыт или составляет 0,3 мм. [2]. Скорость кровотока в артериях уретры составила от 3,26 см/сек до 13,58 см/сек, для сравнения максимальная систолическая скорость кровотока в сосудах периуретральных тканей задней уретры у мужчин составляет 5,1 см/сек [3]. Спектральные характеристики при УБС изменены у 90% (n-19) пациенток: индекс резистентности (ИР) составил 0,84±0,1, то есть наблюдалось явление спазма кровеносных сосудов (свидетельство повышенной симпатической активности). При УЗИ-допплерографии расширение вен малого таза с явлениями застоя выявлено в 19% (n-4), расширение парауретрального сплетения- у 3 пациенток (14%). По результатам лечения ИЭМ составил 0,78 (до лечения-0,67). По УЗ — допплерографии после лечения- спастичность артериолярного русла и атоничность стенок микроциркуляторного русл сосудов уретры снизилась, — ИР составил 0,61+0,07, достиг нормальных значений. Средняя цифра ВАШ до лечения составляла 7,3, а после лечения -3,2(снижение на 59%). У пациенток, получавших ГБО, показатель ВАШ после лечения-1,6 (снижение на 78,1%).

Таким образом гемодинамический компонент является значимым звеном в возникновении хронической тазовой боли, в частности уретрального болевого синдрома. Коррекция гемодинамических нарушений в области малого таза у больных с УБС должна быть частью терапии. Работа поддержана грантом РФФИ№ 19-07-00395.

Литература

1. Fall M. et al. Синдром хронической тазовой боли //Европейская ассоциация урологов. — 2011. — Т. 5. — С. 8-13.
2. Макрушина Н. В., Фастыковская Е. Д. Ультразвуковая диагностика недостаточности мышц тазового дна у женщин //Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2012. — Т. 27. — №. 3.
3. Маркина Н. Ю. Новые ультразвуковые технологии в диагностике стриктуры уретры у мужчин: Дис. к. м. н. — 2004.

HEMODYNAMIC DISORDERS IN THE URETHRA WITH URETRAL PAIN SYNDROME IN WOMEN

Kuyarov A.S. [1]*, Streltsova O.S. [1], Molvi M.A. [1], Zubova S.Yu. [2]
[1]Privolzhsky Research Medical University
603005, N. Novgorod, Minin and Pozharsky Square 10/1
[2]GBUZ NO «NOKB them N.A. Semashko»
603126, Nizhny Novgorod, str. Rodionova, 190
*e-mail: kuyarov.anton@mail.ru

The paper presents an analysis of hemodynamic disturbances in the urethra in women with urethral pain syndrome and their correction. We studied 45 patients with urethral pain and the 13th control group. Blood flow using laser Doppler flowmetry was studied in 34 patients and by transvaginal ultrasound with Doppler ultrasound in 21 patients. It was revealed that the spectral characteristics of urethral pain syndrome were altered in 90% of patients; the phenomenon of spasm of blood vessels was observed (evidence of increased sympathetic activity). An ultrasound study of dopplerography revealed the enlargement of the veins of the pelvis with stagnation phenomena in 19%, and the expansion of the paraurethral plexus in 14%. The complex treatment of patients included low-intensity laser therapy or hyperbaric oxygenation.

Key words: urethral pain syndrome, blood flow in the urethra, laser Doppler flowmetry, correction of hemodynamic changes in the urethra.

УСТРОЙСТВО ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Лапитан Д.Г. [1,]*, Рогаткин Д.А.[1], Макаров В.В.[2]
[1]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
129110, Москва, ул. Щепкина 61/2
[2]АО «Елатомский приборный завод»
391351, Рязанская обл., Касимовский р-н, р.п. Елатьма, ул. Янина 25
*e-mail: lapitandenis@mail.ru

Предложен новый метод исследования кожной микроциркуляции крови, основанный на вычислении показателя перфузии. Разработан прибор, реализующий данный метод, сочетающий в себе также автоматизированный тонометр для создания калиброванной окклюзионной пробы и средства нагрева ткани для тепловой пробы. Прибор позволяет проводить комплексную оценку параметров центральной и периферической гемодинамики.

Ключевые слова: прибор, диагностика, комплексный, неинвазивный, оптический, флоуметрия, тонометр, гемодинамика, микроциркуляция, перфузия, окклюзия, нагрев

Многие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.) сопровождаются нарушениями периферической микрогемодинамики в коже конечностей, проявляющимися в виде микроангиопатий, эндотелиальной дисфункции сосудов и т.д. [1]. Для неинвазивной оценки функционального состояния кожной микроциркуляции крови (МЦК) сегодня используют, как правило, методы лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и нагрузочные пробы, наиболее эффективными из которых являются проба с артериальной окклюзией кровотока и локальным нагревом ткани [2-4]. Однако существующие методы ЛДФ и реализующие их приборы обладают рядом недостатков [5].

Предложен новый метод исследования кожной МЦК, основанный на измерении перфузии крови, — оптическая флуктуационная флоуметрия (ОФФ) [6]. Для реализации метода, совместно с Елатомским приборным заводом, был разработан прототип прибора, пригодный для выполнения окклюзионной и тепловой проб. Прибор представляет собой небольшое устройство, состоящее из 3-х оптических датчиков, закрепляемых на руках и ногах обследуемого, и обычного автоматизированного тонометра. В качестве источников излучения в датчиках выступают светодиоды, что позволило также реализовать в приборе методы фотоплетизмографии (ФПГ) и тканевой оксиметрии (ТО). Встроенный в прибор тонометр, помимо измерения артериального давления, позволяет создавать калиброванную окклюзию плечевой артерии. Для реализации тепловой пробы в датчики встроена нагревательная пластина, обеспечивающая нагрев ткани до 41-43°С. Управление прибором и сбор данных с него осуществляются при помощи компьютера в среде LabView. Прибор и его блок-схема представлены на рис. 1.

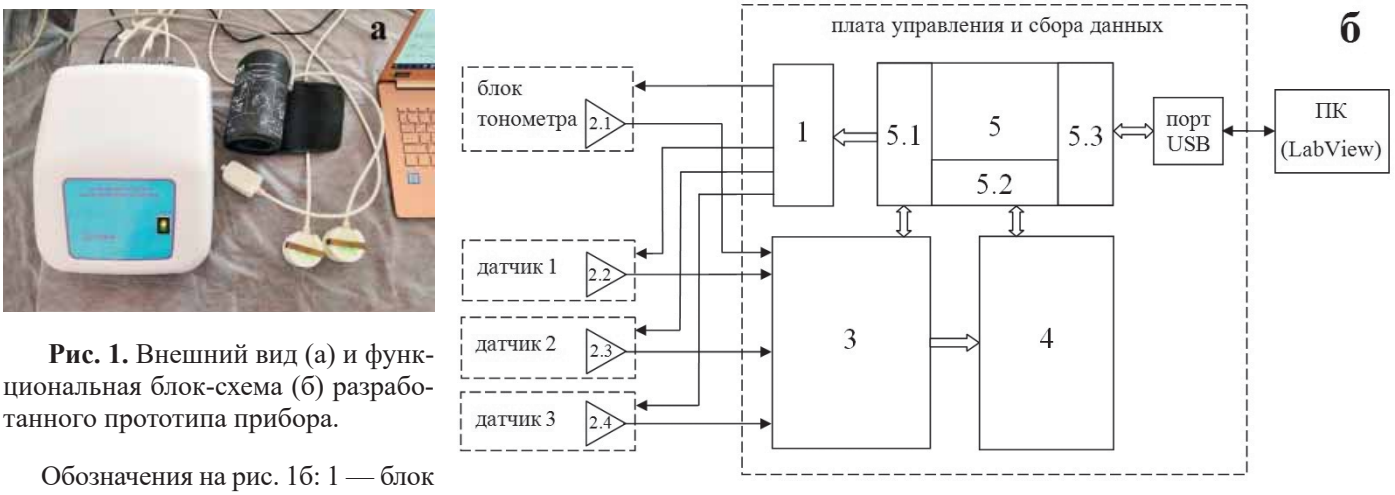


Рис. 1. Внешний вид (а) и функциональная блок-схема (б) разработанного прототипа прибора.

Обозначения на рис. 1б: 1 — блок управления силовыми устройствами (помпа, клапаны, излучатели, нагреватели); 2.1 — усилитель сигнала с датчика давления тонометра; 2.2, 2.3, 2.4 — усилители сигналов с фотодетекторов оптических датчиков; 3 — мультиплексор; 4 — аналого-цифровой преобразователь; 5 — блок микропроцессора, включающий в себя: 5.1 — цифровой параллельный порт «out», 5.2 — порт «in», 5.3 — порт обмена данными по USB.

Прибор позволяет измерять следующие параметры периферической гемодинамики: показатель перфузии крови в коже конечностей в системе МЦК как функция времени (ПМ(t)) по методу ОФФ; показатель тканевой сатурации оксигемоглобина в смешанной периферической крови как функция времени ($S_tO_2(t)$) по методу ТО; скорость и индекс формы пульсовой волны по данным ФПГ и осциллометрии. На основе этих параметров возможно вычисление ряда дополнительных показателей центральной и периферической гемодинамики, таких как: показатель сосудистого сопротивления — вычисляется по данным артериального давления и ПМ(t); показатель нарушения сенсорного звена нервной регуляции кровотока (вычисляется по данным тепловой пробы с быстрым нагревом); показатель эндотелиальной дисфункции при острой гипоксии (вычисляется на основе данных тепловой и окклюзионной проб).

Литература

1. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А. и др. Перспективы использования лазерной допплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 4. С. 279-285.
2. Рогаткин Д. А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики in vivo. Лекция // Медицинская физика. 2017. Т. 4. С. 75-93.
3. Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 2. С. 249-259.
4. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17. №3. С. 5-22.
5. Lapitan D., Rogatkin D., Persheyev S., Kotliar K. False spectra formation in the differential two-channel scheme of the laser Doppler flowmeter // Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik. 2018. V. 63. № 4. P. 439-444.
6. Lapitan D.G., Raznitsyn O.A. A Method and a Device Prototype for Noninvasive Measurements of Blood Perfusion in a Tissue // Instr. and Exper. Techniques. 2018. V. 61. № 5. P. 745-750.

DEVICE FOR NON-INVASIVE COMPLEX ASSESSMENT OF CENTRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS PARAMETERS

Lapitan D.G.[1,*], Rogatkin D.A.[1], Makarov V.V.[2]
[1]Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")
129110, Moscow, Shepkina str. 61/2
[2]Joint Stock Company «Elatom Instrument Plant»
391351, Ryazan Region, Kasimovsky District, r.p. Elatma, Yanina str. 25
*e-mail: lapitandenis@mail.ru

A new method for the study of cutaneous blood microcirculation, based on the calculation of perfusion index, is proposed. The device, which implements the method and also combines an automated blood pressure monitor to create a calibrated occlusion test and elements for tissue heating, was developed. The device allows a comprehensive assessment of the central and peripheral hemodynamics.

Key words: device, diagnostics, complex, non-invasive, optical, flowmetry, tonometer, hemodynamics, microcirculation, perfusion, occlusion, heating

АППАРАТ ЛАЗЕРНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ "УзорМед — Б — 2К" ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ПУВА-ТЕРАПИИ ТРУДНОДОСТУПНЫХ УЧАСТКОВ ТЕЛА

Ласачко В.А.[1,2], Мошнин М.В.[1]
[1]Клиника Псориаз-Центр,
127055, г. Москва, ул. Новолесная, д.1/49
[2] кафедра Кожных и венерических болезней РУДН,
127018, г. Москва, Сущевский вал 13/1
e-mail: smike133@yandex.ru

В настоящее время врачи различных специальностей, в том числе дерматовенерологи, все больше используют в своей практике немедикаментозные методы лечения, в том числе фототерапию. Общая фототерапия в длинноволновых ультрафиолетовых установках, ввиду анатомических особенностей человека, зачастую не позволяет добиться желаемого эффекта в труднодоступных участках тела. Поэтому лечение таких пациентов является крайне актуальной проблемой.

Ключевые слова: псориаз, фототерапия, ПУВА-терапия, физиотерапевтические методы лечения.

Псориаз — иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующихся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами и хемокинами. Псориаз относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний кожи и встречается у 1-2% населения развитых стран. Течение псориаза носит рецидивирующий характер. Поэтому лечение данного дерматоза является крайне актуальной проблемой.

Общая ПУВА-терапия в длинноволновых ультрафиолетовых установках, ввиду анатомических особенностей человека, зачастую не позволяет добиться желаемого эффекта в таких труднодоступных участках тела, как ушные раковины. Таким образом, основной целью использования аппарата "УзорМед — Б — 2К" является достижение очищения кожных покровов ушных раковин.

ПУВА-терапия представляет собой сочетанное применение фотосенсибилизаторов и длинноволновых ультрафиолетовых лучей спектра А (320-400 нм). В качестве фотосенсибилизаторов применяются препараты фурокумаринового ряда из группы псораленов — 5- метоксипсорален (5-МОП) и 8-метоксипсорален (8-МОП). Спустя 2-3 часа клетки кожи становятся чувствительны к ультрафиолетовым лучам, пациент получает воздействие ультрафиолетовым светом на кожу в специальной кабине или на приборах для локального применения.

Эффективность, т.е. полное очищение кожи от патологических высыпаний, данного метода лечения достигает 88%.

В изучении механизма действия ПУВА-терапии гистологическими, гистохимическими, электронно-микроскопическими и биохимическими методами установлено, что терапевтический эффект при псориазе обусловлен подавлением пролиферативной активности клеток эпидермиса путем образования «сшивок» нитей двуспиральной ДНК в клетках базального слоя.

Следует особо отметить, что УФ-излучение с длинами волн 320-400 нм лежит вне зоны поглощения ДНК и не дает мутагенных эффектов.

Аппарат "УзорМед — Б — 2К" (БИНОМ, Калуга) относится к медицинским физиотерапевтическим изделиям и имеет государственную регистрацию РУ от 12.12.2011 № ФСГ-20011/12523.

Причинами широкого применения фототерапии во многих областях медицины являются возрастающая аллергизация населения и привыкание к медикаментозным препаратам, что требует поиска новых способов патогенетиче-

Рис. 1. Аппарат “УзорМед — Б — 2К”

ского воздействия на заболевание. К плюсам фототерапии так же можно отнести широкий спектр воздействия, высокую терапевтическую эффективность, возможность неинвазивного лечения.

С помощью аппарата “УзорМед — Б — 2К” в клинике Псориаз-Центр, г. Москва, было пролечено 58 пациентов с диагнозом ‘Вульгарный псориаз”. После курса лечения все пациенты были выписаны с диагнозом “Псориаз, стадия ремиссии, клиническое выздоровление”. Для достижения эффекта — очищения кожи от патологических высыпаний — 26 пациентам понадобилось 10 процедур, 29 пациентам 15 процедур, 3 пациентам 20 процедур локальной ПУВА-терапии с использованием аппарата “УзорМед — Б — 2К”. Таким образом, среднее количество необходимых процедур для достижения стадии ремиссии и диагноза “Клиническое выздоровление” составило около 13.

Необходимо отметить важное практическое значение полученных результатов для внедрения в клиническую практику.

LASER THERAPEUTIC DEVICE “UZORMED-B-2K” FOR LOCAL PUVA THERAPY OF HARD-TO-REACH AREAS

Lasachko V.A.[1,2], Moshnin M.V. [1]
[1] Clinic “Psoriasis Center”,
127055, Moscow, Novolesnaya str., 1 / 49
[2] Department of Skin and venereal diseases, PFUR,
127018, г. Moscow, Sushchevsky Val 13/1
e-mail: smike133@yandex.ru

Currently, doctors of all specialties, including dermatovenerologists, are increasingly using non-pharmacological treatments, including phototherapy. Due to human anatomy general long-wave ultraviolet therapy of hard-to-reach body areas often shows poor results. Therefore, the treatment of such patients is a very challenging problem.

Keywords: psoriasis, phototherapy, PUVA therapy, physiotherapy methods of treatment.

ВЛИЯНИЕ ТЕРМООБРАБОТКИ И МОДИФИЦИРОВАНИЯ В ПЛАЗМЕ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЛЁНОК ИЗ ХИТОЗАНА И ЕГО СОПОЛИМЕРА С ОЛИГОЛАКТИДОМ И КОЛЛАГЕНОМ

Лунёв И.В.[1,*], Бирдибекова А.В.[1,2], Попырина Т.Н.[1,2],
Пискарев М.С.[2], Демина Т.С.[1,2,3], Гильман А.Б.[2], Акопова Т.А.[2]
[1]Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)
121552, Москва, Оршанская ул., 3
[2]Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН
117393, Москва, ул. Профсоюзная, 70
[3]Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая 8/2
* e-mail: igorpadgig@gmail.com

Аннотация доклада. Данная работа посвящена сравнительному анализу влияния термической обработки и модифицирования в разряде постоянного тока плёнок на основе хитозана и его сополимера с олиго(L-лактидом) и коллагеном на растворимость и набухание пленочных материалов.

Ключевые слова: хитозан; пленки; термическая обработка; низкотемпературная плазма; сшивание.

Одним из наиболее перспективных природных полимеров для получения материалов биомедицинского назначения является хитозан, который относится к классу линейных полисахаридов и обладает такими свойстами как биосовместимость, способность к биодеградации, а также антибактериальными свойствами [1]. Большинство методов формования материалов из хитозана основано на использовании растворных технологий и подразумевает дальнейший их перевод в нерастворимую форму. Среди существующих методов сшивания материалов из хитозана в подавляющем большинстве используют различные сшивающие агенты (глутаровый альдегид, дженипин и т.п.), которые при высоких концентрациях являются цитотоксичными [2]. Поиск и оптимизация альтернативных методов перевода

в нерастворимую форму материалов из биополимеров (и из хитозана в частности) является важным направлением материаловедения. В этом контексте различные физические методы воздействия наиболее перспективны, т.к. они экологичны и могут быть реализованы без применения дополнительных химических реагентов, которые впоследствии могут повлиять на биосовместимость.

Целью данной работы является сравнительный анализ растворимости и степени набухания плёнок из хитозана и его сополимера с олиго(L-лактидом) и коллагеном, обработанных термически или в низкотемпературной плазме. Плёнки были получены методом полива из 2% раствора хитозана или его привитого сополимера с олиголактидом и коллагеном [3,4]. Термообработку проводили при температуре 150°C в течение 2-5 часов. Обработку плёнок в разряде постоянного тока (50 мА) осуществляли в атмосфере рабочего газа воздуха при пониженном давлении (10 Па) на аноде или катоде в течение 60 сек [5].

Установлено, что термообработка плёнок хитозана и его сополимера приводит к частичной потере растворимости. При увеличении времени высокотемпературной обработки возрастает доля нерастворимой фракции. Исследование морфологии объема/поверхности плёнок с помощью оптической и сканирующей электронной микроскопии показало, что исходные пленки хитозана являются однородными, в то время как образцы из привитого сополимера характеризуются гетерогенной структурой, которая может быть связана с ассоциацией липофильных блоков в процессе испарения растворителя. Термическая обработка пленок из сополимера приводила к изменению их морфологии, выразившейся в увеличении гетерогенности материала, тогда как в случае хитозана видимых изменений не наблюдалось.

Обработка в разряде постоянного тока пленок из хитозана приводит к частичной потере растворимости (более 50 %) в воде. Заметной разницы в растворимости после обработки образцов на катоде и на аноде не выявлено. В случае пленок из сополимера обработка на аноде приводит к несколько меньшему содержанию нерастворимой фракции, по сравнению с обработкой на катоде. На основании проведённых исследований установлено, что эффективность термической обработки с точки зрения потери растворимости хитозансодержащих пленок значительно выше, чем с использованием разряда постоянного тока.

Литература

1. Croisier F., Jerome C. // Europ. Polym. J. 2013. V. 49. P. 780.
2. Kil'deeva N.R., Kasatkina M.A., Drozdova M.G. et al. // Appl. Biochem. Micro. 2016. V. 52(5) P. 515.
3. Demina T.S., Popyrina T.N., Kuryanova A.S. et al. // Mater. Today: Proc. 2020 https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.12.350.
4. Demina T.S., Kuryanova A.S., Aksenova N.A. et al. // RSC Advances. 2019. V. 9. P. 37652.
5. Demina T.S., Svidchenko E.A., Piskarev M.S. et al. // High Energy Chem. 2019. V. 53(6). P. 493.

EFFECT OF THERMAL AND PLASMA TREATMENT ON PHYSICO-CHEMICAL PROPRTIES OF FILMS MADE OF CHITOSAN AND ITS COPOLYMER WITH OLIGOLACTIDE AND COLLAGEN

Lunev I.V. [1,*], Birdibekova A.V. [1,2], Popyrina T.N.[1,2], Piskarev M.S. [2], Demina T.S. [1,2,3], Gilman A.B.[2], Akopova T.A.[2]

[1]Moscow Aviation Institute (National Research University)
121552, Moscow, 3 Orshanskaya str.
[2]Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials RAS
117393, Moscow, 70 Profsoyuznaya str.
[3]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University
119048, Moscow, 8/2 Trubetskaya str.
* e-mail: igorpadgig@gmail.com

This work aimed to compare an effect of thermal and plasma treatment of films made of chitosan and its copolymer with oligo (L-lactide) and collagen in terms of cross-linking effectiveness and swelling ratio.

Key words: chitosan; films; thermal treatment; low-temperature plasma; cross-linking.

КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДЫ

Мариянац А.О.*, Антонов Е.Н., Попов В.К.

Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, г. Москва, г. Троицк, Пионерская ул., 2
*e-mail: amariyanac@mail.ru

Методом сверхкритических флюидных технологий изготовлены биорезорбируемые матриксы из полилактогликолида с включенным в него антибактериальным веществом левофлоксацином. Методом спектрофотометрии исследо-

вана кинетика высвобождения левофлоксацина из полимерного носителя в раствор фосфатно-солевого буфера и в культуральную среду. Показана возможность управления скоростью высвобождения левофлоксацина из полимерного носителя за счет изменения способа его введения в исходную полимерную композицию.

Ключевые слова: лекарственные формы пролонгированного действия, сверхкритические флюидные технологии, левофлоксацин, полилактогликолид.

Левофлоксацин (ЛФЦ) — антибактериальное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Он эффективен по отношению к штаммам микобактерий, резистентным к ряду традиционно используемых антибактериальных средств. ЛФЦ обладает высокой биодоступностью и тканевым распределением, что обеспечивает достижение высоких концентраций антибиотика в очаге инфекции. Однако, ЛФЦ, как и большинство антибиотиков, обладает рядом побочных эффектов. Для их уменьшения необходимо снижение терапевтической дозы и токсического воздействия лекарства. Этого можно достигнуть путем разработки новых пролонгированных форм лекарственного препарата. Одним из наиболее перспективных методов формирования лекарственных форм с длительным высвобождением лекарства из полимерной основы являются сверхкритические флюидные (СКФ) технологии. СКФ технологии дают возможность включать фармацевтические субстанции в биорезорбируемые полимерные структуры без использования токсичных растворителей и воздействия высоких температур, которые могут негативно повлиять на лекарственное вещество. Кроме того, они позволяют управлять размерами и морфологией формируемых биоактивных структур и, соответственно, варьировать скоростью высвобождения лекарства в окружающие физиологические среды.

Целью работы являлось исследование зависимости скорости высвобождения ЛФЦ в физиологические среды из полилактогликолидных (ПЛГ) матриксов, сформированных с помощью технологий СКФ импрегнации и вспенивания, от способа введения в ЛФЦ в исходную полимерную композицию.

Для формирования полимерных матриксов-носителей использовался ПЛГ марки Purasorb PDLG7502 (Corbion Purac, Нидерланды) и ЛФЦ (Sigma Aldrich, США). Подготовка исходных смесей материалов для изготовления матриксов осуществлялась двумя способами: 1) порошок полимера механически перемешивался с криоизмельченными частицами ЛФЦ; 2) частицы полимера пропитывались водным раствором ЛФЦ с их последующей сушкой в атмосферных условиях. Методом СКФ пластификации и последующего вспенивания полимерного порошка в среде сверхкритического диоксида углерода изготавливались пористые цилиндры (высота — 5 мм, диаметр — 5 мм). Для этого порошок ПЛГ с ЛФЦ, засыпался в тефлоновую пресс-форму, которая затем помещалась в камеру высокого давления. В камеру напускался диоксид углерода. Обработка композиционных смесей проводилась при следующих параметрах: давление 10 МПа, температура 40°С. В течение 1 часа в этих условиях полимер пластифицировался, после чего производился сброс давления в камере до атмосферного давления. После остывания до комнатной температуры из пресс-формы извлекались готовые матриксы.

Проведены исследования скоростей высвобождения ЛФЦ из матриксов в раствор фосфатно-солевого буфера (PBS) (pH = 7,3, ПанЭко, Москва) и культуральную среду (КЛС) (Middlebrook 7H9, BD, США). Эксперимент по исследованию кинетики высвобождения проводился следующим образом: в виалу помещали матрикс и приливали 3 мл PBS или КЛС. Виалы термостатировались в шейкере-инкубаторе при 37°С, где перемешивались со скоростью 90 об/мин. Каждый день на протяжении первой недели, а затем — два раза в неделю отбирались пробы исследуемых сред и заливались свежие растворы. Количество высвобожденного ЛФЦ определялось методом спектрофотометрии в диапазоне 200-500 нм с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Концентрация ЛФЦ в пробе определялась по интегральной интенсивности характерной полосы поглощения ЛФЦ с центром 287 нм. Для этого предварительно, по известным концентрациям растворов ЛФЦ, строились градуировочные кривые.

Исследование кинетики высвобождения ЛФЦ показало, что для всех типов исследуемых образцов первоначальный выброс лекарственного вещества составил около 5-10% в первый час эксперимента. Для матриксов, полученных из порошка полилактогликолида механически перемешанного с ЛФЦ, скорость высвобождения составила около 1%/сутки в первую неделю, 2%/сутки во вторую неделю, затем постепенно возросла до 5% в сутки. За 4 недели лекарственное вещество высвободилось из этих образцов. Что касается образцов, полученных из порошка, на частицы которого ЛФЦ осаждался из водных растворов, то скорость его высвобождения была значительно ниже. Заметный рост скорости высвобождения начинался лишь на пятой неделе эксперимента, эксперимент заканчивался на десятой неделе. Кинетика высвобождения ЛФЦ в PBS и КЛС носила схожий характер для матриксов, изготовленных одними и теми же способами. В то же время ЛФЦ высвобождался из матриксов, сформированных с частицами ЛФЦ, осажденными из водного раствора вдвое дольше, чем из матриксов с исходными частицами ЛФЦ.

Таким образом, показана возможность управления скоростью высвобождения левофлоксацина из полимерного носителя за счет изменения способа его введения в исходную полимерную композицию. На наш взгляд, такой подход может быть весьма перспективным для разработки компонентов новых высокоэффективных противомикробных лекарственных форм адресного и пролонгированного действия.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН в части развития СКФ методов формирования биоактивных матричных структур и РФФИ (№ 18-29-06062 мк) в части разработки лекарственных форм пролонгированного действия.

KINETICS OF LEVOFLOXACIN RELEASE FROM POLYMERIC MATRIXES TO PHYSIOLOGICAL MEDIA

Mariyanats A.O. *, Antonov E.N., Popov V.K.
Institute of Photonic Technologies, Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Science
108840, Moscow, Troitsk, Pionerskaya st., 2.
*e-mail: amariyanac@mail.ru

Bioresorbable polylactic-co-glycolic acid (PLGA) scaffolds impregnated with antibacterial levofloxacin were produced by supercritical fluid technologies. The kinetics of levofloxacin release from the polymer carriers into phosphate-buffered saline and cell culture medium were studied using spectrophotometry. The dependence of levofloxacin controlled release profile from PLGA scaffolds on the method of its incorporation into initial polymeric composition was demonstrated and analysed.
Key words: sustained-release dosage forms, supercritical fluid technology, levofloxacin, polylactic-co-glycolic acid.

МАГНИТОМЕТРИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И МЕТОДЫ ТОНКИХ МАГНИТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Масленников Ю.В.[1,2,3,*], Слободчиков В.Ю.[2], Крымов В.А. [2], Гуляев Ю.В.[2]
[1] Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н. В. Пушкова РАН, 108840, Москва, Троицк, Калужское шоссе, 4
[2] Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 7
[3] ООО «НПО КРИОТОН», 108840, Москва, Троицк, ул. Лесная, 4Б
* e-mail: cryoton@inbox.ru

Аннотация доклада. Методы тонких магнитных измерений и соответствующая магнитометрическая аппаратура имеет широкие перспективы практического использования в исследованиях электромагнитных процессов, протекающих в биологических объектах. Анализ магнитной составляющей электромагнитной активности биообъектов с использованием СКВИД-магнитометров и атомных магнитометров с лазерной накачкой может быть успешно использован в развитии новых медицинских технологий ранней высокоэффективной диагностики и лечения сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний.
Ключевые слова: биомедицинские исследования, биомагнитные поля, СКВИД-магнитометр, магнитометр с лазерной накачкой, магнитные наномаркеры

Электромагнитные процессы, протекающие в различных органах биообъектов, играют определяющую роль в обеспечении их жизнедеятельности [1]. Изучение закономерностей электрических событий в биообъектах позволяет формировать оценку электрофизиологического состояния различных систем организма — мозга, сердечно-сосудистой, мышечной и др.

В современной медицинской практике активно используются аппаратура и методы анализа электрической составляющей электромагнитных процессов в организме человека, например, такие, как электрокардиография, электроэнцефалография и др. В целом ряде исследований было показано, что магнитная составляющая процесса также содержит дополнительную по отношению к электрической информацию, имеющую высокую диагностическую значимость. В этой связи целесообразным представляется использование в медицинской практике комплексного электромагнитного анализа функционирования основных систем человеческого организма.

Известно, что амплитуды магнитных полей, генерируемых в различных органах человека и измеренных вне его тела, находятся в диапазоне от 10^{-14} Тесла (вызванные ответы мозга на внешнюю стимуляцию) до 10^{-10} Тесла (R-пик магнитокардиосигнала). Для регистрации столь слабых сигналов необходимо использовать магнитометрические системы, уровень собственных шумов (чувствительность) которых был бы по крайней мере на порядок ниже минимального из приведенных значений, т.е. имел уровень порядка 10^{-15} Тесла в единичной полосе частот. На сегодняшний день подобными характеристиками обладают лишь сверхпроводниковые магнитометры на основе СКВИДов [2] (СКВИД — сверхпроводниковый квантовый интерференционные датчик) и атомные магнитометры с лазерной накачкой [3,4].

Оба типа магнитометров имеют ряд специфических особенностей как с точки зрения их функционирования, так и с точки зрения возможных клинических применений.

СКВИД-магнитометры имеют более долгую историю своего развития и внедрения в медицинскую практику. На их основе создан целый ряд медицинских диагностических комплексов для магнитоэнцефалографии, магнитокардиографии, исследования печени, показана их высокая эффективность. Основным недостатком подобных систем является необходимость использования жидкого гелия для обеспечения работоспособности СКВИД-датчиков. Поэтому наиболее перспективными направлениями практического развития СКВИД-магнитометров для биомедицин-

ских применений представляется переход к использованию СКВИДов из высокотемпературных сверхпроводников, портативных систем замкнутого цикла и криокулеров.

Атомные магнитометры с лазерной накачкой успешно развиваются и уже не требуют использования криогенных температур. Однако их широкое использование в медицине пока ограничивается тем обстоятельством, что предельные уровни их чувствительности удается достичь только в магнитно-экранированных камерах с высокой степенью экранировки, т.е. в условиях, когда величины внешних магнитных полей и их градиентов малы. Необходимость использовать магнитно-экранированную камеру существенно увеличивает стоимость подобных магнитометрических комплексов и их инженерного обслуживания. Преодоление указанной проблемы необходимо для широкого применения диагностических комплексов на основе атомных магнитометров в обычных клиниках.

Среди наиболее значимых применений магнитометрических систем в медицине необходимо отметить следующие: а) магнитокардиография — для высокоточной ранней диагностики и эффективной терапии сердечно-сосудистых заболеваний; б) системы для контроля транспорта лекарств на магнитных наномаркерах — для диагностики и лечения онкологических заболеваний; в) магнитоэнцефалография — для диагностики электрофизиологии мозга и нарушений его состояния; г) магнитно-резонансная томография в слабых магнитных полях.

Практическое применение перечисленных выше методов и соответствующей аппаратуры в медицине будет способствовать решению таких социально важных задач, как увеличение продолжительности жизни в стране, переход к персонифицированной медицине, повышение качества и эффективности оказания медицинских услуг населению.

Литература

1. Magnetism in Medicine. Edited by Wilfried Andrä and Hannes Nowak // A Handbook, Second Edition WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. 631 p.
2. SQUID Sensors: Fundamentals, Fabrication and Applications. Edited by Harold Weinstock // NATO ASI Series, Series E: Applied Sciences. 1995. V. 329. 703 p.
3. Sheng D., Li S., Dural N. et al. // Phys. Rev. Lett., 2013. V.110. P.160802.
4. Boto E., Meyer S.S., Shah V. et al. // NeuroImage, 2017. V. 149, P. 404.

MAGNETOMETRIC SYSTEMS AND METHODS OF THIN MAGNETIC MEASUREMENTS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Maslennikov Yu.V.[1,2,3,*], Slobodchikov V.Yu.[2], Krymov V.A.[2], Gulyaev Yu.V.[2]
[1]Pushkov Institute of Terrestrial Magnetism, Ionosphere and Radio Wave Propagation of RAS, 108840, Moscow, Troitsk, Kaluga highway, 4.
[2] Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics of RAS, 125009, Moscow, Mokhovaya 11-7,
[3] CRYOTON Co. Ltd., 108840, Moscow, Troitsk, Lesnaja str., 4B
* e-mail: cryoton@inbox.ru

Abstract. Methods of ultra-precise magnetic measurements and the corresponding magnetometric equipment have wide prospects for practical use in the study of electromagnetic processes in biological objects. An analysis of the magnetic component of the electromagnetic activity of biological objects using SQUID magnetometers and laser-pumped atomic magnetometers can be successfully used in the development of new medical technologies for early highly effective diagnostics and treatment of cardiovascular, oncological and other socially significant diseases.

Keywords: biomedical research, biomagnetic fields, SQUID-magnetometer, laser pumped magnetometer, magnetic nanomarkers

НОВОЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКЕ И ТЕХНОЛОГИЯХ, ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Минаев В.П.
[1]ООО НТО «ИРЭ-Полюс»,141190, Фрязино, пл.им.Акад. Б.А.Введенского, 1, стр.3.
e-mail: minaev46@mail.ru

Рассматривается развитие в 2010-2020 гг. лазерной медицинской техники и использующих ее методов хирургии и силовой терапии.

Ключевые слова: лазерные медицинские аппараты, хирургия, силовая терапия.

Наступил год 60-летия создания первого лазера, в будущем году будет отмечаться 60-летие первых использований лазерного излучения в медицине. За время, прошедшее с опубликования предыдущего обзора [1], направление по-

лучило дальнейшее развитие, позволяющее повысить эффективность использования лазерного излучения в здравоохранении. Обзору наиболее интересных с точки зрения автора аспектов этого развития и посвящён настоящий обзор.

Арсенал медицинской аппаратуры расширился за счет появления хирургических аппаратов на основе диодных аппаратов синего диапазона с длиной волны излучения 0,45 мкм. Пионерами этого диапазона стало украинское ЧМПП «Фотоника-Плюс» из г. Черкассы, начавшее серийный выпуск аппаратов с этой длиной волны в семействе «Лика-хирург М» (рег. № 11658/2012). Эти аппараты быстро были введены украинскими врачами в свою клиническую практику в гинекологии, проктологии, дерматологии и других областях медицины, включая флебологию.

Развитие лазеров на Tm (тулий) — активированном волокне с длиной волны 1,94 мкм позволило ООО НТО «ИРЭ-Полюс» (Фрязино) создать и начать серийный выпуск эффективные отечественные инструменты для урологов — двухволновый аппарат «Уролаз» («FiberLase U1») 1,94 мкм/120 Вт + 1,55 мкм/15 Вт, ориентированный на хирургию мягких тканей [2], и «FiberLase U2», предназначенный для литотрипсии — лечения мочекаменной болезни [3]. Эти аппараты существенно превосходят предыдущего лидера рынка аппараты на основе АИГ:Ho — «Pulse 120H» от «Lumenis» (Израиль), благодаря чему они успешно продвигаются на зарубежные рынки. Использование излучения 1,94 мкм позволило реализовать при урологических операциях режим гидродинамического рассечения мягких тканей, обеспечивающий ряд преимуществ в хирургической урологии.

То же сочетание излучений 1,55 и 1,94 мкм эффективно используется при лечении сосудистых мальформаций [4].

С использованием излучений 0,97 и 1,94 мкм получили развитие разработанный МФЦ «Фотомед» метод лазерной остеоперфорации. К ранее разработанным применениям остеоперфорации при лечении остеомиелита и костной травмы добавилось использование ее для лечения диабетической стопы, облегчающего исход лечения, а также лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний детей (болезней Легг-Кальве-Пертеса, Келера II и Осгуд — Шлаттера), позволившее избежать инвалидизации, вернуть пациентов к нормальной жизни [5].

Излучение с длиной волны 1,94 мкм показало высокую эффективность при использовании для лечения варикозно расширенных вен методом эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК) [6].

Разработанный для «омоложения» кожи метод фракционного фототермолиза нашел новые применения в гинекологии для лечения возрастных инвалютивных изменений половых органов и сопутствующего им недержания мочи [7]. Исследования, направленные на использование фракционного фототермолиза в стоматологии, показывают перспективность использования метода для стимулирования регенерации мягких тканей полости рта [8].

Серьезные успехи достигнуты в использовании ЛИТТ в нейрохирургии [9].

В части дальнейшего совершенствования аппаратуры созданы предпосылки создания медицинских аппаратов диапазона 3 мкм с разработанными в НТО «ИРЭ-Полюс» параметрическими генераторами на основе волоконных лазеров и нелинейных кристаллов в регулярной доменной структурой с мощностью излучения около 10 Вт [10]. Такие аппараты должны превзойти аппараты с лазерами на основе кристаллов АИГ:Er и ИСГГ:Er.

Литература

[1] В.П.Минаев. Лазерные аппараты для хирургии и силовой терапии: вчера, сегодня, завтра. Лазерная медицина, т.16. в.3, 2012. с. 57-65

[2] С.В.Ларин и др. Аппарат медицинский «Fiberlase U1» / «Уролаз» для проведения малоинвазивного хирургического вмешательства. Лазер-информ, №11-12 июнь 2018, с.1-4.

[3] Е.Д.Старцева и др. Аппарат лазерный «FiberLase U2» для контактной литотрипсии. Лазер-информ, №11июнь 2019, с.4-6.

[4] I.A.Abushkin, et.al. Fiber 1.56-1.9 μm lasers in treatment of vascular malformations in children and adults. Proc. of SPIE Vol. 8565, 85650V. · CCC code: 1605-7422/13/$18 · doi: 10.1117/12.2003405.

[5] В.А.Привалов и др. Лазерная остеоперфорация в лечении остеомиелита. — Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2010.- 272 с.

[6] D.M.Pinto, R.Kikuchi, L.Lyra et. al. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein comparing 1920-nm and 1470-nm diode laser. Int. Angiol. September 2015, http://www.minervamedica.it.

[7] И.А.Аполихина, и др. Лазерные технологии — мировые лидеры в эстетической гинекологии. Журнал Opinion leader. Гинекология, № 3(4) 2018 г., с. 79-84

[8] Н.Д Гладкова и др. Клиническое применение лазерной структурированной микрокоагуляции для лечения воспалительных заболеваний полости рта. Стоматология для всех Т1, 2013.

[9] В.Д.Розуменко. Нейронавигационное виртуальное 3D планирование и интраоперационное сопровождение лазерной термодеструкции опухолей функционально значимых и жизненно важных отделов полушарий головного мозга. Лазерна хірургія. Матеріалі науково-практичної конференції «Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні» / укл. В.В.Холін, А.В.Корунець.- Черкаси: Вертикаль, видавець С.Г.Кандич, 2028.- 298с, с.87-100.

[10] Larionov I. A., et.al. Mid-infrared difference frequency generation of Er and Yb fiber lasers radiation in periodically poled crystals //Conference on Lasers and Electro-Optics/Pacific Rim. — Optical Society of America, 2018. — C. W4B. 7.

NEW IN MEDICAL DEVICES AND METHODS, USED LASER LIGHT

Minaev V.P.
Medical application department, IRE-Polus Ltd, Fryazino, Moscow Region, Russia
e-mail: minaev46@mail.ru

There is considered development of laser medical equipment and methods of surgery and force therapy using it n 2010-2020.

ПЕРЕДОВЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ БИОПРИНТИНГА И ИЗГОТОВЛЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Минаев Н.В.
Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и Фотоника» РАН, Троицк, Москва, Россия
e-mail: minaevn@gmail.com

В докладе будут представлены результаты по разработке лазерных аддитивных технологий формирования трехмерных биосовместимых конструкций (скаффолдов) и технологии лазерной биопечати гидрогелевыми каплями с живыми клеточными культурами и клеточными сфероидами. Буду представлены результаты формирования купных скаффолдов с характерными размерами в несколько миллиметров методом двухфотонной полимеризации и результаты заселения их живыми клетками и клеточными сфероидами с помощью метода лазерной биопечати. Такой подход позволяет формировать трехмерные скаффолды с определенной внутренней архитектоникой, а также варьировать объемные, поверхностные и механические свойства материала, что крайне важно при оптимизации свойств формируемого скаффолда для восстановления костной ткани.

Ключевые слова: Регенеративная медицина, тканевая инженерия, биорезорбируемые полимеры, скаффолды, двухфотонная полимеризаци, лазерная биопечать.

В настоящее время, лазерные технологии крайне широко применяются в различных областях медицины, таких как пластическая хирургия, офтальмология, флебология, онкология и другие для лечебного воздействия на биоткани. В последние годы происходит активное развитие аддитивных технологий, основанных на применении лазерного излучения. Лазерная трехмерная печать является высокотехнологичным аддитивным методом с высокой производительностью, возможности которого позволяют решить широкий спектр задач биологической трехмерной печати — начиная от создания каркасов (скаффолдов) из биосовместимых и биорезорбируемых материалов, заканчивая их функционализацией клеточным материалом, взятым у пациента. Комбинируя возможности лазерных аддитивных технологий, ведется разработка методов формирования трехмерных скаффолдов, пригодных для восстановления повреждений костной ткани.

В докладе будут представлены результаты, полученные с использованием технологии двухфотонной фемтосекундной лазерной полимеризации и лазерной печати живыми клеточными объектами методом прямого лазерного переноса. Будут представлены результаты по оптимизации процесса формирования трехмерных структур, позволяющие значительно увеличить производительность системы формирования трехмерных микроструктур.

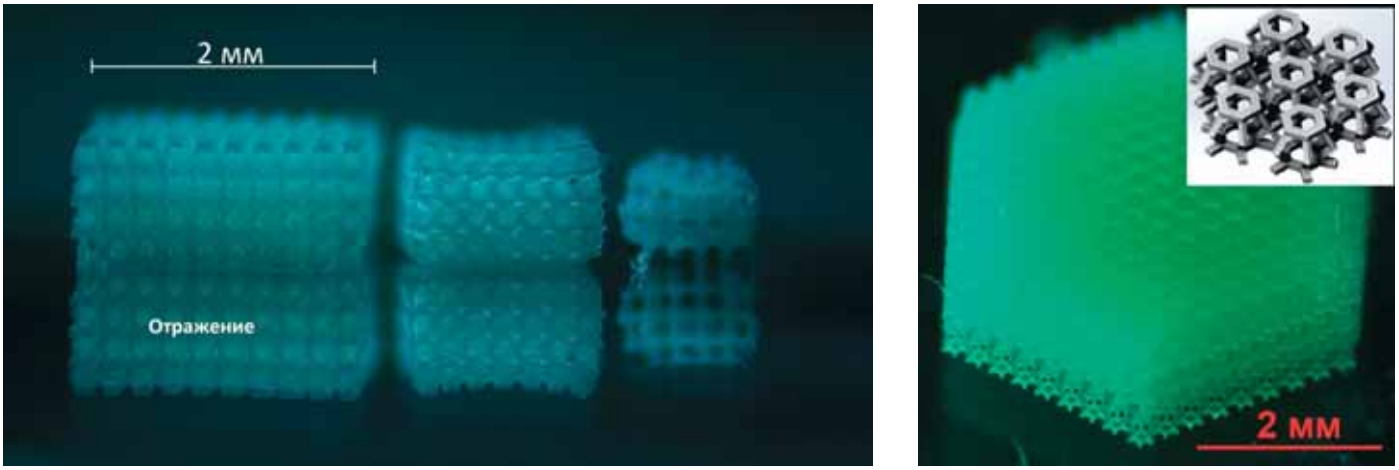


Рис. 1. Примеры крупных трехмерных структур, сформированных из биосовместимых полимерных материалов.

Такой подход позволяет перейти к формированию крупных структур сантиметрового размера с сохранением высокого разрешения формирования структур порядка нескольких микрон (Рис.1).

Используя возможности лазерной печати методом прямого лазероиндуцированного переноса, была отработана методика нанесения живых клеточных культур и клеточных сфероидов на поверхность и во внутренний объем трехмерных структур[1]. Были подобраны режимы лазерного воздействия, позволяющие в оптимальном режиме проводить перенос единичных клеточных сфероидов в гидрогелевых каплях с использованием излучения импульсного наносекундного лазера. В докладе будут представлены результаты по исследованию выживаемости клеточных сфероидов, перенесенных на скаффолды, сформированные методом двухфотонной полимеризации.

Работы ведутся при поддержке Российского научного фонда, проект № 19-75-00108 в части формирования функциональных тканеинженерных конструкций для восстановления костной ткани и лазерной биопечати.

Литература

1. Yusupov V., Churbanov S., Churbanova E., Bardakova K., Antoshin A., Evlashin S., Timashev P., Minaev N. Laser-induced Forward Transfer Hydrogel Printing: A Defined Route for Highly Controlled Process // Int. J. Bioprinting. — 2020. — Vol. 6 — № 3. — P. 1–16.

BIOPRINTING AND SCAFFOLDING VIA ADVANCED LASER TECHNOLOGIES

Minaev N.V.
Institute of Photonic Technologies Federal Research Center "Crystallography and Photonics" RAS, Troitsk, Moscow, Russia
*e-mail: minaevn@gmail.com

The report will present the results on the development of laser additive technologies for the formation of three-dimensional biocompatible structures (scaffolds) and the technology of laser bioprinting with hydrogel drops with living cell cultures and cell spheroids. I will present the results of the formation of bulk scaffolds with characteristic dimensions of several millimeters by the method of two-photon polymerization and the results of their colonization with living cells and cell spheroids using the method of laser bioprinting. This approach allows the formation of three-dimensional scaffolds with specific internal architectonics, as well as varying the volumetric, surface and mechanical properties of the material, which is extremely important when optimizing the properties of the formed scaffold for bone tissue restoration.

Key words: regenerative medicine, tissue engineering, bioresorbable polymers, scaffolds, two-photon polymerization, laser bioprinting.

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЗАДАЧ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Орлов Ю.Л. [1,2,*], Шадеркин И.А.[1], Лебедев Г.С. [1]
[1]Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая 8-2
[2]Новосибирский государственный университет, Новосибирск
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1
*e-mail: orlov@d-health.institute

Аннотация доклада. Медицинские телеконсультации позволяет увеличить доступность медицинской помощи для населения удаленных территорий, пожилых и малоподвижных пациентов, пациентов с различными нарушениями. Необходима разработка соответствующих технологий, в том числе компьютерных. Рассмотрены задачи электронного здравоохранения, телемедицины, аспекты использования геоинформационной системы в сфере здравоохранения с точки зрения системной биологии.

Ключевые слова: телемедицина, электронное здравоохранение, базы данных, геоинформационные системы, биоинформатика, мониторинг заболеваемости.

В мире активно внедряются технологии электронного здравоохранения, одним из глобальных направлений которого является телемедицина [1,2]. Медицинские телеконсультации позволяет увеличить доступность медицинской помощи для населения удаленных территорий, пожилых и малоподвижных пациентов, пациентов с различными нарушениями, в том числе ментальными, связанными с возрастом [2,3].

Задачи электронного здравоохранения напрямую относятся к важнейшим медицинскимтехнологиям, должны быть в центре внимания государственных органов. Первый МГМУ им. И.М.Сеченова представляет площадку для обсуждения проблем цифровизации медицины, разрабатывает собственные решения, в том числе для удаленных консультаций в урологии, системе мониторинга лежачих больных [4,5]. К началу 2020 года 86 поликлиник Москвы имеют диагностическое оборудование, которое подключено к Единой информационной системе, начато активное подключение стационаров, есть такие программы и в региональных министерствах здравоохранения. Любое исследование пациента, которое было выполнено в поликлинике, попадает в личный кабинет и может быть перепроверено специалистом.

К крупным проектам по цифровизации медицины в России можно отнести платформу диагностики и анализа рисков развития заболеваний BOTKIN AI, датчик Mhealth для пациентов для помощи пациентов с диабетом, платформу для анализа снимков «Третье мнение». Эти разработки предназначены для диагностики и сбора данных о здоровье, чтобы начать лечение на начальной стадии, помочь пациентам с хроническими заболеваниями улучшить качество жизни.

Мы рассматриваем аспекты использования геоинформационной системы в сфере здравоохранения с точки зрения системной биологии. Благодаря появлению современных информационных технологий произошел прорыв в медико-географическом картографировании и моделировании в мире. В практике стали применяться геоинформационные системы, которые позволяют визуализировать географические объекты, процессы и явления, а также позволяют производить анализ, планирование и моделирование. Разработана геоинформационная система, предназначенная для консолидации и графического отображения информации о ресурсах здравоохранения.

В 2015 году Министерством здравоохранения Российской Федерации была разработана и по настоящее время используется Геоинформационная система, предназначенная для консолидации и графического отображения информации о ресурсах здравоохранения, в том числе о медицинских организациях, их структурных подразделениях, участвующих в реализации территориальных программ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, и населенных пунктах, на территории которых они размещены. Система позволяет визуализировать данные отчетных форм по обеспеченности населенных пунктов РФ первичной и скорой медицинской помощью, а также доступности медицинской помощи населению.

Особую значимость такие телекоммуникационные системы приобретают в связи современными вызовами, такими как эпидемия коронавируса, распространившаяся в Китае с начала 2020 года. Китайским правительством и региональными властями, помимо карантина, разработана система удаленных телеконсультаций, видеозвонков, когда пациент, имеющий симптомы вирусной инфекции, не идет физически в больницу, подвергая потенциальному риску врачей и других пациентов, а общается по видеосвязи.

В целом, разрабатываемые меры и технологии электронного здравоохранения позволяют решать задачи повышения качества жизни, профилактики заболеваний, контроля состояния пациентов пожилого возраста, поднимая ряд качественно новых задач, как в области медицины, так и информационного обеспечения, цифровых технологий.

Благодарности. Авторы благодарны коллективу Кафедры информационных и интернет-технологий Сеченовского Университета. Работа ранее была поддержана грантом РФФИ.

Литература

1. Vladzimirsky A.V. .Patient Initiated Direct-to-Consumer Telemedicine Consultations: First Step For a Methodology Systematization // Journal of Telemedicine and E-Health. 2017. V. 2 (4). P. 109-120 (In Russian)
2. Laurino M., Alf G., Billeci L. et al. Healthy aging: the INTECMAN project // Aging Clin Exp Res. 2020 Jan 1. doi: 10.1007/s40520-019-01444-8.
3. Costanzo M.C., Arcidiacono C., Rodolico A., Panebianco M., Aguglia E., Signorelli M.S. Diagnostic and interventional implications of telemedicine in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A literature review // Int J Geriatr Psychiatry. 2020. V. 35(1). P. 12-28.
4. Apolikhin O.I., Perkhov V.I., Shaderkin I.A., Vladzimirsky A.V. A model of a patient-centered system for organizing medical care in urology using telemedicine technologies // Experimental and clinical urology. 2018; 1: 14-19. (In Russian)
5. Pednekar P., Peterson A. Mapping pharmacy deserts and determining accessibility to community pharmacy services for elderly enrolled in a State Pharmaceutical Assistance Program // PLoS One. 2018. V. 13(6). P. :e0198173.

TELEMEDICINE TECHNOLOGIES FOR HEaLTH CARE

Orlov Y. L. [1,2], Shaderkin I. A. [1], Lebedev G. S.[1]
[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health (Sechenov University)
119991, Trubetskaya 8-2, Moscow, Russia
[2] Novosibirsk State University
630090, Pirogova, 1, Novosibirsk, Russia
*e-mail: orlov@d-health.institute

Abstract. E-health technologies are being actively introduced including applications in telemedicine. Distant medical consultation increase the availability of medical care for people in remote territories, elderly and inactive patients, patients with the disorders related to the ageing. The tasks of e-health are directly related to technologies of active longevity and should be in the focus of attention of government bodies.

Key words: telemedicine, e-health, databases, geoinformation systems, bioinformatics, disease monitoring

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕРМОХИРУРГИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Острейко О.В. *, Михайлова Н.В., Новак В.Д.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени Павлова
197022, Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого, 6-8
e-mail: oleg.v.ostreiko@mail.ru

Аннотация. Представлена актуальность создания малоинвазивной лазерной термодеструкции опухолей мозга. Определены важные параметры лазерного излучения 0.97-98 мкм на мозге кроликов in vivo. Результаты исследования апробированы в клинике вовремя 31 открытой операции при опухолях мозга. Разработана и запатентована малоинвазивная методика хирургии церебральных глиом, на которую получены положительные решения этических комитетов.

Ключевые слова: глиальные опухоли, малоинвазивная операция, лазерная термодеструкция, хирургия глиом, опухоли мозга, лечение глиобластом.

Глиальные опухоли наиболее часто встречаемые первичные новообразования головного мозга. В Российской Федерации ежегодно диагностируется около 10 тыс. новых случаев. Инфильтративный характер роста глиом, преобладание злокачественных гистотипов требует комплексного лечения. Не менее 5% данных опухолей имеет глубокую локализацию, распространяется в функционально важные зоны мозга или мультифокальный рост. В таких случаях открытая операция трепанация черепа и микрохирургическое удаление опухоли не представляется целесообразным и выполняется только биопсия новообразования. Пациенты уже с продолженным ростом глиальных опухолей после проведенного лечения составляют вторую группу. Когда остаточная часть глиомы, резистентная к терапии или выросший новый узел опухоли относительно мал и имеет глубинную локализацию.

Таким образом, нетравматичный малоинвазивный способ хирургического лечения представляется востребованным и необходимым. Интерес к использованию лазеров в нейрохирургии возник сразу, как только лазеры стали использоваться в медицине. Поскольку использование тонкого световолокна для доставки лазерного луча к опухоли обеспечивает атравматичность операции. Однако зарекомендовавшая себя малоинвазивная методика в нейрохирургии появилась относительно недавно. Она представлена в двух коммерческих вариантах NeuroBlate (Monteris Medical) и Visualase (Medtronic) [1,2,3]. Существенной технической составляющей данной методики помимо системы охлаждения кончика световолокна является МРТ-контроль распространения зоны нагрева опухолевой ткани в режиме реального времени с помощью программы МР-термометрии. Такое сложное техническое решение требует наличие МРТ-аппарата в операционной, и при этом — отсутствие магнитящихся инструментов, металлических и электрических медицинских аппаратов рядом с МРТ. Несомненно хорошие решения такой методики создают и сложности в ее организации за пределами страны производителя и возможности широкой доступности для пациентов.

Нами были проведены экспериментальные исследования в научно-исследовательском центре ПСПбГМУ имени Павлова. В операционной, под общей анестезией, с использованием стереотаксического прибора проведены исследования воздействия полупроводникового лазера 0.97-98 мкм in vivo на мозге кроликов. Осуществлялось введение световолокна в зрительный бугор. С учетом данных литературы и эмпирическим путем были подобраны параметры лазерного излучения, отвечающие требованиям применения излучения на мозге [4]. Достигнута возможность атравматичного создания зоны лазерной термодеструкции размерами 12x12x14 мм. Через 4 недели мы наблюдали замещение зоны термодеструкции ликворной кистой. Гистологические срезы продемонстрировали четкие границы кисты с нормальным мозгом, отсутствие повреждений мозга «по соседству».

Лазерное излучение с отработанными параметрами было использовано у 31 пациента с опухолями головного мозга во время открытых операций. На МРТ мы наблюдали образование зоны термодеструкции близкое к 12 мм.

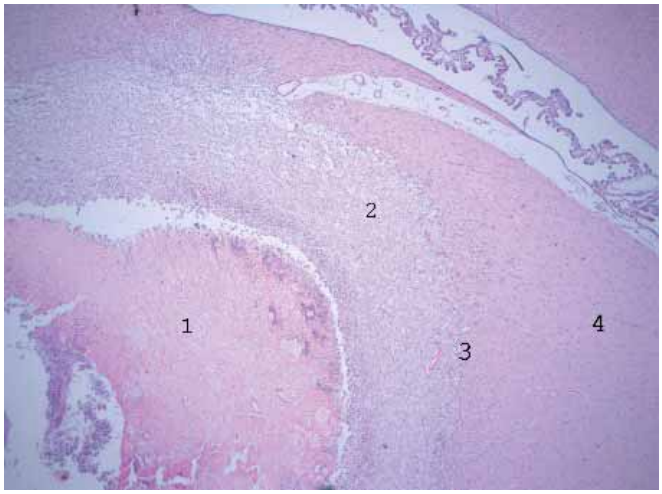


Рис. 1. Микрофотография зоны термодеструкции мозга кролика через 3 суток после операции. Увеличение 1x400. 1 — зона коагуляционного некроза, 2 — зона зернистых шаров, 3 — узкая зона глиоза, 4 — неизмененный мозг.

Полученные результаты были использованы в создании запатентованной малоинвазивной методики через фрезевое отверстие с применением нейронавигационной станции. В последующем получены положительные решения этических комитетов Российского нейрохирургического института имени Поленова и Минздрава РФ на использование малоинвазивной лазерной термодеструкции опухолей мозга.

Литература

1. Carpentier A., McNichols R.J., Stafford R.J. et al. Laser Thermal Therapy: Real-time MRI-guided and Computer-controlled procedures for metastatic brain tumors // Lasers in surgery and medicine, 2011. –Vol.43. — p.943–950.
2. Sloan A.E., Ahluwalia M.S., Valerio-Pascua J. et al. Results of the NeuroBlate System first-in-humans phase I clinical trile for recurrent glioblastoma // J.Neurosurg, 2013. –Vol.118. — p.1202-1219.
3. Patel P., Patel N.V., Danish S.F. Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the Visualase thermal therapy system // J. Neurosurg. — Vol. 125. — 2016. — P. 853–860.
4. Минаев В.П. Лазерные медицинские системы и медицинские технологии на их основе // ИД Интеллект, Долгопрудный. 2017 . — 352 с.

MINIMALLY INVASIVE LASER THERMOSURGERY OF THE GLIAL BRAIN TUMORS: CLINICAL AND EXPERIMENTAL CORRELATIONS

Ostreiko O.V.*, Mikhailova N.V., Novak V.D.
First St. Petersburg Pavlov State Medical University
197022, St. Petersburg, st.L. Tolstoy, 6-8
e-mail: oleg.v.ostreiko@mail.ru

Annotation. The relevance of creating minimally invasive laser thermal destruction of brain tumors is presented. Important parameters of laser radiation of 0.97–98 μm were determined on the brain of rabbits in vivo. The results of the study were tested in the clinic during 31 open surgery for brain tumors. A minimally invasive technique for the surgery of cerebral gliomas was developed and patented, to which positive decisions of ethical committees were obtained.

Key words: glial tumors, minimally invasive surgery, laser thermal destruction, glioma surgery, brain tumors, glioblastoma treatment.

ЧАСТОТНО-ФАЗОВАЯ СИНХРОНИЗАЦИЯ ЭЭГ СИГНАЛОВ ПРИ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Панищев О.Ю.*, Демин С.А., Панищева С.Н., Латыпов Р.Р.
Казанский федеральный университет
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
*e-mail: opanischev@gmail.com

Аннотация. В настоящей работе обсуждаются результаты анализа перекрестных корреляций и эффектов частотно-фазовой синхронизации в ЭЭГ-сигналах двух групп людей с разным развитием когнитивных способностей при выполнении умственных задач. Проведена классификация типов синхронизации, реализующихся в сигналах ЭЭГ у каждой группы испытуемых. Выявлены области коры головного мозга, взаимодействие которых различается у людей с и без развитых музыкальных способностей при прослушивании нейтрального текста и отрывка классического музыкального произведения.

Ключевые слова: новые биомедицинские методы, сложные системы, головной мозг человека, анализ временных рядов, формализм функций памяти, авто-, кросскорреляции, эффекты частотно-фазовой синхронизации, когнитивные способности.

Важнейшим фактором, определяющим эволюцию сложных систем, является наличие коллективных эффектов, возникающих в результате взаимодействия или перераспределения определенных связей между частями составного объекта. Во многих случаях без учета групповых явлений оказывается невозможным проведение адекватного анализа функционирования указанных систем.

Существует множество разных подходов в изучении коллективных явлений сложных систем, одним из которых является исследование частотно-фазовой синхронизации [1]. В рамках другого подхода коллективные эффекты описываются в терминах перекрестных корреляций [2].

В данной работе на основе использования обобщения формализма функций памяти (ФФП) [3] на случай перекрестных корреляций проведено исследование частотно-фазовой синхронизации реальной системы.

Формализм функций памяти позволяет получить выражения для исходной кросскорреляционной функции (ККФ), функций памяти более высокого порядка, кинетических и релаксационных параметров. Исследование частотно-фазовой синхронизации проводится на основе анализа спектров мощности, представляющих собой cos-преобразования от исходной ККФ и функций памяти.

В качестве объекта приложения в рамках данной работы были выбраны сигналы ЭЭГ, полученные для двух групп людей: имеющих и не имеющих развитых музыкальных способностей [4]. Во время проведения эксперимента испытуемым было предложено несколько когнитивных задач: прослушивание музыкального отрывка, прослушивание нейтрального текста, мысленное вращение трехмерной фигуры.

На первом этапе были выявлены комбинации электродов, для которых наблюдаются самые значительные отличия в степени коррелированности сигналов у двух групп испытуемых. Для данных комбинаций на втором этапе были вычислены спектры мощности исходной ККФ и функций памяти. Анализ спектров мощности позволил выявить 4 основных типа частотно-фазовой синхронизации ЭЭГ-сигналов, различающиеся по количеству пиков и их частоте.

На основе полученных результатов была проведена классификация типов синхронизации, реализующихся в сигналах ЭЭГ у каждой группы испытуемых. Выявлены области коры головного мозга, взаимодействие которых различается у людей с и без развитых музыкальных способностей при прослушивании нейтрального текста и отрывка классического музыкального произведения.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Отдельные результаты настоящего исследования были получены при финансовой поддержке РФФИ 14-02-31385 мол_а.

Литература

1. Rosenblum M.G., Pikovsky A.S., Kurths J. // Physical Review Letters. 1996. V. 76. P. 1804.
2. Arianos S., Carbone A. // Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment. 2009. P03037.
3. Panischev O.Y., Demin S.A., Panischeva S.N., Bhattacharya J. // Nonlinear Phenomena in Complex Systems. 2015. V. 24. P. 230.
4. Bhattacharya J., Petsche H. // Signal Procesing. 2005. V. 85. P. 2161.

FREQUENCY-PHASE SYNCHRONIZATION IN EEG SIGNALS AT COGNITIVE ACTIVITY

Panischev O.Y. *, Demin S.A., Panischeva S.N., Latypov R.R.
Kazan Federal University,
Kremlevskaya 18, Kazan, Russia, 420008
*e-mail: opanischev@gmail.com

Abstract. In this paper, we discuss the results of the cross correlation and frequency-phase synchronization analysis of the EEG signals of two groups of subjects with different development of cognitive abilities when they performing the mental tasks. We classify the types of synchronization in EEG signals of each group of subjects. We reveal the cerebral cortex areas with different synchronization picture for subjects with and without developed musical abilities at cognitive activity.

Key words: biomedical methods, complex systems, human brain, time series analysis, memory functions formalism, auto-, cross-correlation, frequency-phase synchronization effects, cognitive activity.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С СИЛЬНОТОЧНЫМ ЭЛЕКТРОВЗРЫВОМ ПРОВОДНИКОВ В ВАКУУМЕ, НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Пряхин Е.А.[1], Стяжкина Е.В. [1,2], Уруцкоев Л.И.[3]
[1]ФГБУН УНПЦ РМ ФМАБ России
454141, Россия, Челябинск, Воровского 68а
[2]ФГОБУ ЧелГУ
454021, Россия, Челябинск, Братьев Кашириных 29
[3] ГНУ СФТИ АНА
Абхазия, Сухум, Синоп, Кодорское шоссе 665
e-mail: pryakhin@yandex.ru

Оценивали влияние физических факторов, связанных с сильноточным электровзрывом проводников в вакууме (импульсное магнитное поле, световое воздействие, излучение, оставляющее специфические треки на ядерных эмульсиях и других материалах) на биологические системы (лейкоциты человека, эритроциты человека, семена растений, одноклеточные зеленые водоросли). Выявлены биологические эффекты в виде снижения скорости роста проростка семян латука (Lactuca sativa) и повышения частоты хромосомных аберраций в клетках меристемы корня проростка семян лука (Alium cepa). Исследуемые физические факторы не оказывали статистически значимого влияния на уровень повреждения ядерной ДНК в лейкоцитах периферической крови человека, на осмотическую резистентность эритроцитов и на рост водорослей Scenedesmus quadricauda.

Ключевые слова: сильноточный электровзрыв, импульсное магнитное поле, световое воздействие, «странное» излучение, лейкоциты, эритроциты, хромосомные аберрации, семена растений, одноклеточные водоросли.

Электровзрыв металлических микропроводников широко применяется как в технике, так и в фундаментальных научных исследованиях. С точки зрения медицинской физики в качестве факторов, обладающих биологическим дей-

ствием, могут рассматриваться следующие: световое излучение в видимом спектре; импульсное магнитное поле; излучение, неизвестной природы («странное» излучение), регистрируемое с помощью ядерных фотоэмульсий и других материалов, обладающее специфической длиной, шириной, периодичностью в структуре, расщеплении и структуре вершин.

Оценивали биологическое действие факторов, связанных с сильноточным электровзрывом проводников на установке Гелиос. В экспериментах использовали вольфрамовую проволочку сечением 56 мкм и длиной 40 мм. Электрический взрыв проволочки проводили путем разряда тока с напряжением 35 кВ, амплитудой тока I0 – 18 кА в разрядно-взрывной камере с давлением ~ 10^{-4} Па. В месте расположения биологических объектов (вплотную к разрядно-взрывной камере) интенсивность светового воздействия с непрерывным спектром было около 109 лк, модуль векторов импульсного магнитного поля был ≤ 10 Гс. Внутри разрядно-взрывной камеры и в месте расположения биологических объектов были зарегистрированы специфические треки «странного» излучения.

Биологические объекты (лейкоциты и эритроциты периферической крови человека; семена латука (Lactuca sativa), лука (Alium cepa), одноклеточные водоросли) в пробирках Эппендорфа располагали вплотную к кварцевой стенке разрядно-взрывной камеры. Для выяснения роли каждого из трех перечисленных выше физических факторов в индукции биологических эффектов использовали различные виды экранирования во время взрыва. Биологические объекты без экранирования подвергались воздействию всего комплекса факторов. Экранирование черной фотонепроницаемой бумагой (толщина 0,15 мм) устраняло действие видимого и ультрафиолетового световых излучений. Экранирование с использованием алюминиевой фольги (толщина 0,04 мм), пластины из бериллия (толщина 0,1 мм), свинцовой фольги (толщина 0,2 мм) устраняло воздействие излучений видимого и ультрафиолетового спектров, а также воздействие импульсного магнитного поля.

Оценка повреждений ядерной ДНК методом ДНК комет (щелочной вариант) не выявило статистически значимых различий в группах, где лейкоциты периферической крови человека подвергались воздействию исследуемых факторов, по сравнению с группой контроля. Похожие результаты были получены при анализе осмотической резистентности эритроцитов периферической крови человека в тесте с дистиллированной водой (гипотонический стресс) и мочевиной (гипертонический стресс). Скорость роста водорослей Scenedesmus quadricauda, после экспозиции во время выстрела также существенно не различалась в экспериментальных группах. Одновременно с этим было выявлено, что экспозиция семян латука во время электровзрыва приводит к статистически значимому снижению длины проростка, преимущественно за счет торможения роста ростка. Кроме этого, в клетках корня проростка семян лука было выявлено повышение частоты хромосомных аберраций в 3 – 6 раз по сравнению с показателями в группе контроля. Применение различных материалов экранирования и проведение многофакторного анализа позволило определить, что действие факторов, связанных с сильноточным взрывом вольфрамовой проволочки на скорость роста семян латука, определяется действием проникающего излучения неизвестной природы и не зависит от влияния световой вспышки и импульсного магнитного поля. А частота хромосомных аберраций зависела от материала экранирования. Частота хромосомных аберраций при экранировании металлами (воздействие «странного» излучения) была приблизительно в 3 - 4 раза больше, чем в группе контроля, тогда, когда при отсутствии экранирования (воздействие всех физических факторов) или при экранировании черной бумагой (импульсное магнитное поле и «странное» излучение) была статистически значимо больше контроля в 5 – 6 раз.

Авторы считают своим приятным долгом поблагодарить А.И.Марколия и Б.А.Лазба за поддержку и проявленный интерес к работе. Работа была выполнена в рамках проекта Россия – Абхазия по гранту № 19-52-40003 при финансовой поддержке: РФФИ и Академии Наук Абхазии.

INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH-CURRENT ELECTRICAL EXPLOSION OF CONDUCTORS IN A VACUUM ON BIOLOGICAL SYSTEMS

Pryakhin E.A.[1], Styazhkina E.V.[1, 2], Urutskoev L.I.[3]
[1]Urals Research Center for Radiation Medicine, 454141, Russia, Chelyabinsk, Vorovsky Str., 68A
[2]Chelyabinsk State Univercity
454021, Russia, Chelyabinsk, Bratyev Kashirinykh Str., 29
[3] Sukhum Physical-Technical Institute of ASA
Abkhazia, Sukhum, Sinop, Kodori highway 665
e-mail: pryakhin@yandex.ru

The influence of physical factors associated with high-current electrical explosion of conductors in a vacuum (pulsed magnetic field, light exposure, radiation that leaves specific tracks on nuclear emulsions and other materials) on biological systems (human leukocytes, human red blood cells, plant seeds, single-celled green algae) was evaluated. Biological effects were revealed in the form of a decrease in the growth rate of the lettuce seedling (Lactuca sativa) and an increase in the frequency of chromosomal aberrations in the cells of the root meristem of the onion seedling (Alium cepa). The studied physical factors did not have a statistically significant effect on the level of nuclear DNA damage in human peripheral blood leukocytes, on the osmotic resistance of red blood cells, and on the growth of Scenedesmus quadricauda algae.

Keywords: high-current electric explosion, pulsed magnetic field, light exposure, "strange" radiation, white blood cells, red blood cells, chromosomal aberrations, plant seeds, single-celled algae.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ДЕТЕКТИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ ФИБРИЛЛООБРАЗОВАНИЯ

Ровнягина Н.Р.[1],*, Будылин Г.С. [2], Ширшин Е.А. [1,3], Компанец В.О. [3]
[1]Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова
119234, г. Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 2
[2]Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики"
101000, г. Москва, Мясницкая ул., 20
[3]Институт спектроскопии РАН
108840, г. Москва, Троицк, ул. Физическая, 5
**e-mail: n.rovnyagina2015@yandex.ru*

На данный момент активно ведется исследование кинетики фибриллообразования. Для анализа данного процесса применяют модели, описывающие различные параметры сигмоидальной зависимости физических параметров, полученных экспериментально. Однако, в ряде работ было показано, что такие сигмоидальные зависимости различных физических параметров не совпадают при их измерении различными методами. В данной работе с использованием комплекса оптических методов, таких как флуоресцентная спектроскопия, ап-конверсия, динамического светорассеяния, анализа траектории наночастиц показано, возможно ли описать различные стадии фибриллообразования с использованием комплекса различных методов; или же расхождения можно объяснить чувствительностью различных физических методов к образованию структур с определенной геометрией и морфологией.

Ключевые слова: фибриллы, тиофлавин Т, динамическое светорассеяние, анализ траектории наночастиц, флуоресцентная спектроскопия, ап-конверсия

На данный момент в мире активно исследуется процесс образования амилоидных фибрилл – высокоупорядоченных нерастворимых белковых агрегатов, способных достигать 10-20 нм в диаметре и несколько микрометров в длину. Образование и накопление данных стабильных богатых бета-листами агрегатов в организме человека связывают с развитием таких тяжелых заболеваний, как диабет второго типа, атеросклероз, болезни Альцгеймера, Паркинсона и др. Тема образования амилоидных фибрилл является одной из наиболее актуальных тем в биохимии, молекулярной биологии и медицине.

Кинетика образования фибрилл активно исследуется. Динамика изменения различных физических характеристик системы при фибриллообразовании, измененная экспериментально, имеет сигмоидальный вид, определяемый параметрами трех основных стадий: лаг-фазы, фазы роста и фазы насыщения [1]. Однако, для анализа такой зависимости существует как минимум 4 различные гипотезы, описывающих кинетику образования фибрилл из мономеров инсулина [2].

С целью экспериментального подтверждения теоретических прогнозов моделей фибриллообразования часто применяют подход, сочетающий в себе комплекс различных техник, включающих оптические, микроскопические и другие методы. Он уже зарекомендовал себя для качественного описания данного процесса. Однако, вид такой кинетики, полученный с использованием данных техник, имеет различные параметры при исследовании одной и той же системы. Например, в работах [3; 4; 5] показано несовпадение фотофизических параметров тиофлавина Т (ThT) при встраивании в белковые агрегаты: среднее время жизни флуоресценции ThT при встраивании в фибриллярные структуры выходит на плато быстрее, чем максимум интенсивности флуоресценции зонда при фибриллообразовании [3; 5]. Одна из гипотез, объясняющих такое несовпадение, утверждает, что среднее время жизни ThT может служить в качестве индикатора префибриллярных стадий [5]. Однако, данная гипотеза не объясняет аналогичной картины асинхронного изменения фотофизических параметров при исследовании связывания зонда с глобулярным белком [4]. В работе [6] было показано, что несовпадение кинетики изменения параметров флуоресценции ThT может быть связанно с невозможностью используемого подхода учитывать вклад сверхбыстрых процессов в кинетику затухания флуоресценции ThT.

В данной работе с использованием метода флуоресцентной спектроскопии, ап-конверсии, динамического светорассеяния и анализа траектории наночастиц авторы пытаются ответить на вопрос, возможно ли описать различные стадии фибриллообразования с использованием комплекса оптических методов, получая информацию о разных этапах процесса посредством анализа кинетики изменения ряда детектируемых параметров? Или же все расхождения можно объяснить чувствительностью различных физических методов к образованию структур с определенной геометрией и морфологией?

Данная работа была поддержана Фондом Развития Теоретической Физики и Математики «Базис» (грант номер 18-2-6-62-1). Оборудование для измерения динамического светорассеяния и анализа траектории наночастиц было предоставлено компанией «Malvern Panalytical».

Литература

1. Nielsen L. et al. Effect of environmental factors on the kinetics of insulin fibril formation: elucidation of the molecular mechanism //Biochemistry. 2001. Т. 40. №. 20. С. 6036-6046.
2. Gladytz A. et al. Intermediates caught in the act: tracing insulin amyloid fibril formation in time by combined optical spectroscopy, light scattering, mass spectrometry and microscopy //Physical Chemistry Chemical Physics. 2015. Т. 17. №. 2. С. 918-927.
3. Tikhonova T. N. et al. Dissection of the deep-blue autofluorescence changes accompanying amyloid fibrillation //Archives of biochemistry and biophysics. 2018. Т. 651. С. 13-20.

3. Rovnyagina N. R. et al. Binding of thioflavin T by albumins: An underestimated role of protein oligomeric heterogeneity //International journal of biological macromolecules. 2018. Т. 108. С. 284-290.
4. Bhasikuttan A. C., Mohanty J. Detection, inhibition and disintegration of amyloid fibrils: the role of optical probes and macrocyclic receptors //Chemical Communications. 2017. Т. 53. №. 19. С. 2789-2809.
5. Rovnyagina N. R. et al. Free and bound Thioflavin T molecules with ultrafast relaxation: implications for assessment of protein binding and aggregation //Laser Physics Letters. 2019. Т. 16. №. 7. С. 075601.

THE USE OF OPTICAL METHODS IN THE DETECTION OF FIBRIL FORMATION

Rovnyagina N.R.[1,*], Budylin G.S.[2], Shirshin E.A.[1,3], Kompanets V.O.[3]
[1]M.V. Lomonosov Moscow State University
119234, Moscow, Lenin Mountains st., 1, p. 2
[2]National Research University Higher School of Economics
101000, Moscow, Myasnitskaya st., 20
3 Institute of Spectroscopy RAS
108840, Moscow, Troitsk, Physical st., 5
* e-mail: n.rovnyagina2015@yandex.ru

At the moment, the kinetics of fibril formation is being actively studied. To analyze this process, models are used that describe various parameters of the sigmoidal dependence of physical parameters obtained experimentally. However, in a number of works it was shown that such sigmoidal dependences of various physical parameters do not coincide when measured by various methods. In this paper, using a complex of optical methods, such as fluorescence spectroscopy, up-conversion, dynamic light scattering, and nanoparticle tracking analysis, it is shown whether it is possible to describe the various stages of fibrillation using a complex of various methods; or the discrepancies can be explained by the sensitivity of the methods to the formation of structures with a certain geometry and morphology.

Keywords: fibrils, thioflavin T, dynamic light scattering, nanoparticle tracking analysis, fluorescence spectroscopy, up-conversion

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рясик И.О.
И.П. Рясик Иван Олегович
610007, Киров, ул. Ленина, д. 164, кв. 4
e-mail: ryasikio@mail.ru

Вариабельность ритма сердца — важнейшая физиологическая характеристика состояния сердца, нервной и эндокринной систем. Для его корректной оценки требуется спектральный анализ сердечного ритма и использование методов нелинейной динамики.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, спектральный анализ сердечного ритма, нелинейная динамика.

Вариабельность ритма сердца (ВРС), оцениваемая путём анализа последовательности длительностей RR-интервалов за определенный временной промежуток, является важнейшей физиологической характеристикой состояния сердца, нервной и эндокринной систем. Изменение длительностей RR-интервалов происходит с определенной периодичностью, что указывает на наличие волновой модуляции сердечного ритма, в которой выделяют короткие волны (s-волны) с периодом колебаний от 2,5 до 9 с, средние волны (m-волны), имеющие период колебаний от 10 до 20 с, и длинные волны (l-волны), возникающие с периодом 30-90 с. Для выделения этих волн используется процедура спектрального анализа сердечного ритма, так как согласно Фурье любую сложную кривую (например, ритмограмму) можно разложить на периодические составляющие при помощи алгоритмов, названных преобразованиями Фурье. В результате преобразований Фурье получается частотный спектр тех периодических колебаний, которые составляли исходную кривую ритмограммы. Частотный спектр можно представить в графическом виде (спектрограмма), где по оси абсцисс откладываются частоты, по оси ординат — их амплитуды.

Частотный спектр, получаемый при анализе кратковременных записей ЭКГ, согласно «Стандартам измерения, физиологической интерпретации и клинического использования вариабельности ритма сердца» [1] разбит на 3 диапазона: очень низкочастотный (VLF) с границами от 0 до 0,04 Гц, низкочастотный (LF) с границами от 0,04 до 0,15 Гц и высокочастотный (HF) с границами от 0,15 до 0,4 Гц.

Интервал между циклами сердечных сокращений зависит от ритмической активности пейсмекерных клеток синусового узла, на которую влияют гуморальные факторы, вегетативная нервная система, дыхательные движения, высшие психические функции. Широкое использование методики оценки ВРС сдерживается отсутствием детального

объяснения механизмов образования высокочастотных, низкочастотных и очень низкочастотных волн. В отличие от спектрального анализа существует комплексная амплитудная и частотная демодуляция как метод для анализа высоко- и низкочастотной вариабельности сердечного ритма в нестационарных условиях.

Однако сердечный ритм является сложной динамической системой, имеющей на коротких стационарных отрезках линейную (представленную колебаниями разной частоты) и нелинейную динамику процессов. В нелинейной динамике выделяют хаотические и стохастические процессы. Наибольшее продвижение в понимании возможностей использования ВРС в клинической практике несут представления о нелинейных феноменах как причинах ВРС и использование методов нелинейной динамики для анализа ВСР, таких как оценка 1/f-наклона масштабированного спектра Фурье — спектральная экспонента, детрендный анализ флуктуаций — фрактальная корреляция, график Пуанкаре-Лоренца, экспонента Ляпунова, экспонента Херста, корреляционная размерность, фрактальная размерность, энтропия Колмогорова-Синая, приближенная энтропия ApEn, информационная энтропия, кластерный спектральный анализ, критерий перенормированной энтропии, метод масштабного индекса, тонально-энтропийный анализ, критерий бинарной энтропии, анализ информационных областей. Однако исследование методами нелинейной динамики свойств вариабельности сердечного ритма затруднено, потому что требует значительной длины временного ряда для приложения соответствующего математического аппарата. Преодоление этой проблемы, например, может быть осуществлено методом построения и анализа структуры графа R-R интервалов для оценки нелинейной динамики сердечного ритма на коротких выборках, представляющим собой развитие математического аппарата анализа графика Пуанкаре.

Рассмотрение этих проблем и путей их решения лежит в основе развития ВРС как метода моделирования состояния здоровья человека, оценки риска развития заболеваний, определения психофизических резервов.

Литература

1. Heart Rate Variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043-1065.

THEORETICAL PROBLEMS OF HEART RATE VARIABILITY EVALUATION IN CLINICAL PRACTICE

Riasik I.O.
I.P. Riasik Ivan Olegovich
610007, Kirov, Lenin Str., 164, 4
e-mail: ryasikio@mail.ru

Heart rate variability is an important physiological characteristic of the condition of the heart, nervous and endoctrine systems. It is required spectral analysis of the heart rhythm and methods of nonlinear dynamics for its correct evaluation.

Key words: heart rate variability, spectral analysis of the heart rhythm, methods of nonlinear dynamics.

ОКТ-ЛИМФАНГИОГРАФИЯ И ОКТ-АНГИОГРАФИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ВУЛЬВЫ

Сироткина М.А.[1,*], Потапов А.Л.[1], Вагапова Н.Н.[2], Сафонов И.К.[1], Караштин Д.А.[3], Моисеев А.А.[3], Кузнецова И.А.[1], Гладкова Н.Д.[1]
[1]Приволжский исследовательский медицинский университет
603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
[2]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко”
603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190;
[3]Институт прикладной физики РАН
603950, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
*e-mail: sirotkina_m@mail.ru

Работа направлена на применение нового метода мультимодальной оптической когерентной томографии (ОКТ), в том числе ОКТ-ангиографии и ОКТ-лимфангиографии для прижизненного изучения функционального состояния слизистой оболочки на примере ткани вульвы в норме и при различных дистрофических заболеваниях. Проведенное пилотное исследование показало перспективность данного метода для дифференциальной диагностики склерозирующего лихена, характеризующегося достоверным снижением плотности как кровеносных, так и лимфатических сосудов по сравнению с нормой. Для дифференциальной диагностики других дистрофических заболеваний требуется проведение исследования на большем количестве пациентов с применением дополнительных гистологических окрасок.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография; микроциркуляция; лимфатические сосуды; слизистая оболочка вульвы; дистрофия, склерозирующий лихен

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это новый, бурно развивающийся метод визуализации биологических тканей на глубину до 1,5 мм с высоким разрешением 10-15 мкм, основанный на принципе обратного рассеяния. Метод неинвазивный и демонстрирует результаты в реальном времени. Данный метод хорошо зарекомендовал себя для изучения структуры ткани (ОКТ по праву называют «оптическая биопсия») в норме, предраковых и раковых состояний [1]; для изучения состояния соединительной ткани [2], для визуализации микроциркуляции [3] и лимфатических сосудов [4]. Однако на сегодняшний день не известно ни одной научной работы, в которой методом ОКТ изучается состояние кровеносных и лимфатических сосудов при дистрофических процессах, в частности, вульвы.

Целью исследования является применение мультимодальной оптической когерентной томографии для прижизненного изучения особенностей микроциркуляции и лимфатических сосудов слизистой оболочки вульвы в норме и при дистрофических заболеваниях.

Исследование выполнено на мультимодальном ОКТ, разработанном в Институте прикладной физики РАН (г. Нижний Новгород, Россия). Источником излучения в ОКТ служит суперлюминесцентный диод с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 нм. Продольное разрешение составляет 10 мкм, разрешение по латеральной координате 15 мкм, глубина сканирования в воздухе ~ 1.7 мм. 3D изображения размером 3,4 x 3,4 x 1,25 мм^3 строятся в реальном времени в течение 26 секунд. ОКТ блок оснащен гибким волоконно-оптическим зондом, который заканчивается торцевым объективом «карандашного» типа (длина 15 см) и предназначен для контактного исследования ткани. ОКТ-ангиография и лимфангиография базируется на анализе спекловой структуры.

ОКТ-лимфангиография базируется на анализе соответствия пространственно-временной спекловой статистики в областях интереса и ожидаемой на лимфатических сосудах [5]. Для визуализации микроциркуляции (кровеносных и лимфатических сосудов) не требуется применения дополнительных контрастирующих веществ.

Проведено пилотное исследование на 10 пациентках без патологии слизистой оболочки и 10 пациентах с дистрофией слизистой оболочки наружных половых органов. 3D ОКТ данные получены из 6 точек у каждой пациентки. ОКТ изображения были сопоставлены с гистологическими данными. Была рассчитана плотность сосудистой сетки.

Микроциркуляция в нормальной слизистой оболочке на ОКТ ангиографических изображениях представлена плотной, однородной сетью кровеносных сосудов, состоящей, в основном, из относительно тонких сосудов. Напротив, сеть лимфатических сосудов представлена редкими, но достаточно крупными сосудами. В отличие от других дистрофических заболеваний, склерозирующий лихен характеризуется достоверно сниженной плотностью кровеносных и лимфатических сосудов. При этом отмечается изменение архитектоники сосудистой сетки.

В пилотном исследовании ОКТ-лимфангиография проявила себя как перспективный инструмент для неинвазивной характеристики слизистой оболочки вульвы. В дополнение к ОКТ-ангиографии она дает новую информацию о функциональном состоянии ткани. Детальная количественная оценка микроциркуляторного русла по данным ОКТ ангиографии, лимфографии и гистологические данные в норме и патологии будут приведены в докладе.

Работа была поддержана Российским научным фондом, соглашение № 19-75-10084.

Литература

1. Oltmanns U. et al. Optical coherence tomography detects structural abnormalities of the nasal mucosa in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016; 15(2): 216-222
2. Baumann B. Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography: A Review of Technology and Applications. *Appl. Sci.* 2017; 7(5): 474
3. Wylęgała A, et al. Optical coherence angiography: A review. *Medicine Baltimore*. 2016; 95(41): e4907
4. Gong P., et al. In vivo label-free lymphangiography of cutaneous lymphatic vessels in human burn scars using optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express.* 2016; 7(12): 4886-4898
5. Matveev L.A., et al. OCT-based label-free 3D mapping of lymphatic vessels and transparent interstitial-fluid-filled dislocations. *International Conference Laser Optics (ICLO)*. 2018; 512.

OCT-LYMPHANGIOGRAPHY AND OCT-ANGIOGRAPHY FOR ASSESSING THE FUNCTIONAL STATE OF THE VULVAR MUCOSA

Sirotkina M.A. [1,*], Potapov A.L. [1], Vagapova N.N. [2], Safonov I.K. [1], Karashtin D.A. [3], Moiseev A.A.[3], Kuznetsova I.A. [1], Gladkova N.D. [1]

[1] Privolzhsky Research Medical University
603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq, 10/1
[2]Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital,
603126, Nizhny Novgorod, Rodionova St., 190
[3] Institute of Applied Physics RAS
603155, Nizhny Novgorod, Ulyanova st., 46
* e-mail: sirotkina_m@mail.ru

The aim of the study is application of a new method of multimodal optical coherence tomography (OCT), including OCT angiography and OCT lymphangiography for *in vivo* study of the functional state of the mucous membrane (normal and dystrophic vulvar tissue). A pilot study showed the promise of OCT method for the differential diagnosis of lichen sclerosus, characterized by a significant decreased in the density of both blood and lymph vessels. Differential diagnosis of other dystrophic diseases requires a study on a larger number of patients with the use of additional histological stains.

Keywords: optical coherence tomography; microcirculation; lymphatic vessels; vulvar mucous membrane; dystrophy, lichen sclerosus.

РЕГИСТРАЦИЯ ОТРАЖЕННОГО ПОВЕРХНОСТЬЮ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ ИЗЛУЧЕНИЯ, УЛАВЛИВАЕМОГО ОБОЛОЧКОЙ ОДНОМОДОВОГО КВАРЦЕВОГО СВЕТОВОДА

Смирнов А.В.[1,*], Коваленко Н.В.[1], Карпова Т.К. [1], Рябушкин О.А. [2]

[1]*Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9.*

[2]*Фрязинский филиал государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН*

141190, Московская область, г. Фрязино, Введенского пр., 1.

*e-mail: smirnov.av@phystech.edu

Оптическое излучение позволяет определить физические свойства биологических тканей, знание которых необходимо во многих медицинских приложениях. В работе предложен метод измерения оптических свойств тканей, в котором по сердцевине оптического волокна к поверхности образца доставляется зондирующий свет, а регистрируется отраженное и рассеянное образцом излучение, попадающее в оболочку кварцевого световода.

Ключевые слова: оптическое рассеяние, одномодовое оптоволокно

Оптическое излучение широко используется в изучении свойств биологических объектов. С учетом оптических свойств тканей разрабатываются различные применения излучения в медицине, в косметологии, в пищевой промышленности и т.д. [1,2] При проведении лазерной диагностики, необходима регистрация рассеянного тканью излучения [1], на основе которого определяется состояние ткани: тип ткани, плотность, однородность и т. д.

Один из традиционных методов регистрации рассеянного излучения основан на использовании оптоволокна. Чаще всего для этого применяется несколько волокон: одно для ввода излучения в ткань и одно или несколько для регистрации [3]. Также используются многожильные волокна. Существуют методы измерения, в которых для регистрации и доставки излучения может быть использовано одно волокно [3], однако при таких подходах регистрируются кроме рассеянного излучения еще и отраженное от поверхности ткани и от торца световода [6], что вносит дополнительные ошибки.

В данном исследовании представлен новый метод неинвазивного изучения оптических свойств образца, основанный на использовании одного волокна для ввода и регистрации излучения. На рис.1.а представлена блок-схема экспериментальной установки. Одномодовое кварцевое волокно (диаметр жилы 6 мкм, оболочки 125 мкм) располагалось перпендикулярно исследуемой поверхности образца. Расстояние от торца волокна до поверхности образца регулировалось с помощью микрометрического винта. Рассеянное излучение попадало в оболочку волокна и высвечивалось из неё на фотодетектор, сигнал с которого регистрировался синхронным детектором. Были измерены зависимости сигнала на фотодетекторе от расстояния между торцом волокна и образцом. Измерения были проведены для алюминиевого зеркала (с коэффициентом отражения 87,5%), мела (прессованный порошок $CaCO_3$) и мышечной ткани курицы.

Для аппроксимации полученных зависимостей на основе свойств гауссовых пучков были выведены формулы, в случаях зеркального $P_m(z)$ и диффузного (в соответствии с законом Ламберта) $P_d(z)$ отражения от поверхности образца:

$$P_m(z) = P_0 R \left[\frac{2}{w^2(2z)} \int_{\frac{d}{2}}^{\frac{D}{2}} \exp\left(-2\frac{r^2}{w^2(2z)}\right) r dr \right] \quad (1)$$

$$P_d(z) = P_0 R \left[2z^2 (D^2 - d^2) \int_0^{w(z)} \frac{r}{r^2+z^2} \exp\left(-2\frac{r^2}{w^2(z)}\right) dr \right] \quad (2)$$

где z — расстояние от скола до образца, P_0 — выходная мощность, μ_a — коэффициент поглощения,

$w(z) = \sqrt{w^2(0) + \left(\frac{\lambda}{\pi}\right)^2 \left(\frac{z}{w^2(0)}\right)^2}$ — радиус пучка на расстоянии z, D, d — диаметры оболочки и жилы.

На рис. 1.б приведены экспериментальные данные и аппроксимации для зеркала и мела по формулам (1) и (2) соответственно. Из приведенных графиков видно, что предложенный метод позволяет разделять диффузное и зеркальное отражение от поверхности и рассеяние в объеме образца. При расширении модели на распространение излучения в мутных средах, метод может быть использован для определения коэффициентов рассеяния, поглощения и анизотропии рассеяния биологических тканей.

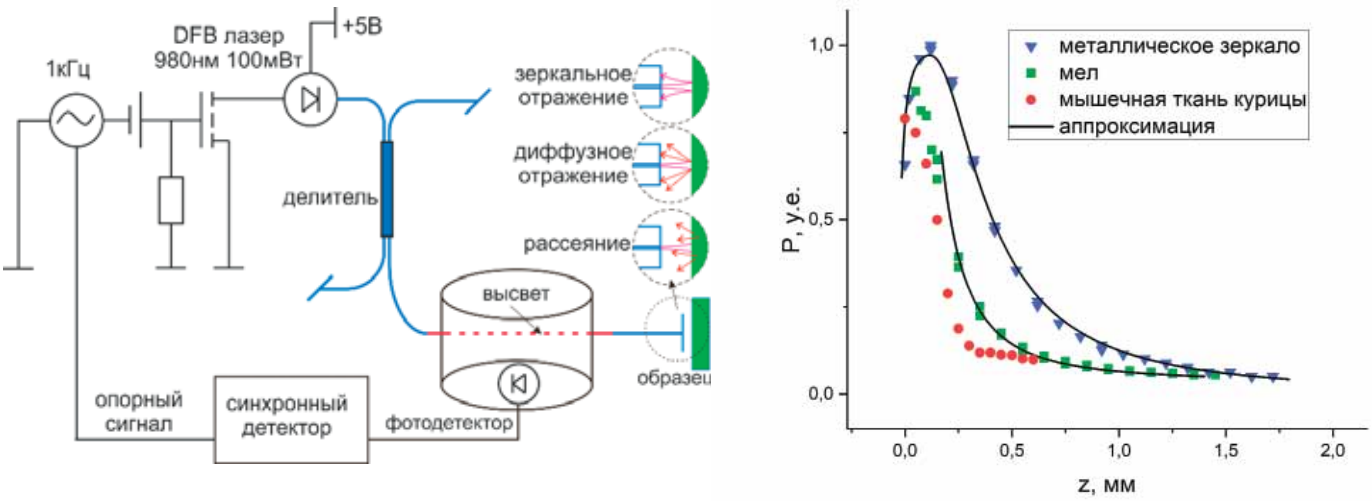


Рис. 1. а) схема экспериментальной установки; б) зависимость измеряемого сигнала в условных единицах от расстояния до образца

Литература

1. Wang T.D. Optical biopsy: a new frontier in endoscopic detection and diagnosis //Clinical gastroenterology and hepatology. 2004. T.2. № 9. C. 744-753.
2. Fitzpatrick R.E., Lupton, J.R. // Successful treatment of treatment-resistant laser-induced pigment darkening of a cosmetic tattoo. Lasers Surg. Med. 2000. T.27. C. 358-361.
3. Welch A.J et.al. Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue. New York: Springer. 2011

REGISTRATION OF LIGHT REFLECTED BY TISSUE SURFACE IN SINGLEMODE OPTICAL FIBER CLADDING

Smirnov A.V. [1,*], Kovalenko N.V.[1], Karpova T.K.[1], Ryabushkin O.A.[2]
[1]Moscow Institute of Physics and Technology
9 Institutskiy Pereulok, Dolgoprudny, Moscow region, Russia
[2]Fryazino branch of the state budgetary institution of science
V.A. Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Science
1 Vvedenskogo sq., Fryazino, Moscow region, Russia
*e-mail: smirnov.av@phystech.edu

Application of light helps to determine physical properties of biological tissues, which are necessary to know in different medical applications. A novel method for measurements of optical properties of tissues is introduced. The probe light is guided inside the core of optical fiber to the test sample surface then both scattered and reflected light guided in backward direction inside the fiber cladding are registered.

Key words: optical scattering, single mode fiber.

СПОСОБНЫЕ К ФОТОИНДУЦИРУЕМОЙ КРОСС-СШИВКЕ ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК МАТЕРИАЛ МАТРИЦЫ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Сочилина А.В. [1,2]*, **Савельев А.Г.**[2,3], **Генералова А.Н.**[1,2], **Хайдуков Е.В.**[2,3]
[1]*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН*
117997, Москва, улица Миклухо-Маклая, 16/10
[2]*ФНИЦ "Кристаллография и Фотоника" РАН*
119333, Москва, Ленинский проспект, 59
[3]*Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова*
119435, Москва, Большая Пироговская улица, 2с4
*e-mail: ddraig@yandex.ru

Полимераналогичная реакция гиалуроновой кислоты с реактивами, содержащими винильные группы, и кросс-сшивка полученных продуктов посредством облучения позволяет получать стабильные гидрогели с регулируемыми механическими и химическими свойствами в зависимости от степени замещения. Такие гидрогели могут быть использованы в качестве матрицы, способной обеспечить пролонгированное высвобождение лекарственных средств, например, противоопухолевого препарата темозоломида.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, материалы для доставки лекарственных средств, фотоиндуцируемая кросс-сшивка, темозоломид.

Гиалуроновая кислота (ГК) является одним из наиболее предпочтительных полимеров для создания медицинских гидрогелей благодаря своей высокой биосовместимости и относительно невысокой стоимости, однако она также обладает ключевым недостатком — гидрогели на основе ГК не способны поддерживать свою форму при контакте с водой. Конъюгация ГК с глицидилметакрилатом (ГМА) убирает данный недостаток и открывает возможность получать гидрогели желаемой формы и механических свойств при регуляции степени замещения (СЗ) посредством фотоиндуцируемой кросс-сшивки.

Для получения ГК, модифицированной ГМА (ГК-ГМА), 0,5 г гиалуроната натрия и 0,5 г тетраэтиламмоний бромида растворялись в 100 мл воды. Затем 33 мл диметилформамида и ГМА в различном массовом соотношении ГК и ГМА для получения различной СЗ были добавлены и перемешаны до полного растворения всех компонентов. Реакция проводилась 6 дней при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Процентное отношение количества конъюгированного ГМА к количеству дисахаридов ГК рассматривалось как СЗ конечного продукта и было оценено с помощью методики реакции восстановления перманганат ионов описанной в [1].

Для кросс-сшивки ГК-ГМА были приготовлены фотоотверждаемые композиции (ФОК). Все ФОК были получены путём растворения 20 масс.% ГК-ГМА и 0,001 масс.% рибофлавина мононуклеотида в качестве фотоинициатора в деионизированной воде. ТМЗ был добавлен к ФОК в соотношении 20:80, после чего композиции тщательно перемешивали и озвучивали в ультразвуковой ванне 30 минут перед последующим использованием. Финальные ФОК размещали между двумя предметными стёклами в силиконовом молде и облучали при длине волны 365 нм, используя УФ диод "Вега" (Медлаз-Нева, Россия).

Показана возможность конструировать гидрогели близкие по механическим свойствам к биосовместимым гидрогелям, описанным в [2] из ГК-ГМА с высокой СЗ без использования полиэтиленгликоль диакрилата (ПЭГ-ДА) в качестве дополнительного кроссшивателя. Выход ТМЗ в воду из гидрогелей на основе ГК-ГМА с высокой СЗ и из гидрогелей, полученных из ГК-ГМА с низкой СЗ совместно с ПЭГ-ДА, показан на Рис.1. Сохраняя биосовместимость и механические свойства близкие к нервной ткани, гидрогели без ПЭГ-ДА показали более плавный выход ТМЗ, что может быть объяснено более гомогенной структурой. *In vitro* деградация гидрогелей ферментом гиалуронидазой снижалась при более высоких СЗ, что коррелирует с увеличением степени кросс-сшивки. Механические характеристики ГК-ГМА гидрогелей в зависимости от СЗ были также оценены: увеличение СЗ приводит к снижению коэффициента набухания и увеличению модуля упругости.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90285 и № 18-29-01055 в части создания гидрогелей, импрегнированных темозоломидом.

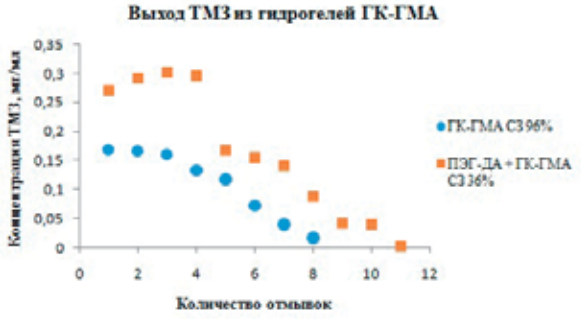


Рис. 1. Выход темозоломида из гидрогелей на основе ГК-ГМА с высокой СЗ и на основе ПЭГ-ДА и ГК-ГМА с низкой СЗ

Литература

1. Sochilina A.V., Savelyev A.G., Demina P.A. et al. // Meas. Sci. Technol. 2019. V. 30. P. 075102.
2. Mishchenko T.A., Mitroshina E.V., Kuznetsova A.I. et al. // Sovrem. Tekhnologii Med. 2018. V. 10. P. 103.

PHOTOCROSSLINKABLE HYDROGELS BASED ON MODIFIED HYALURONIC ACID AS MATRIX MATERIAL FOR PROLONGED DRUG RELEASE

Sochilina A. V. [1,2,*], Savelyev A. G. [2,3], Generalova A. N.[1,2], Khaydukov E. V.[2,3]
[1]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry RAS
117997, Moscow, Miklukho-Maklaya street, 16/10
[2]FSRC "Crystallography and Photonics" RAS
119333, Moscow, Leninsky prospect, 59
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya street, 2b4
*e-mail: ddraig@yandex.ru

Polymer-analogue reaction of hyaluronic acid with reagents carrying vinyl moieties and cross-linking of such products under irradiation allows us to produce stable hydrogels with controlled mechanical and chemical properties depending on degree of substitution. Such hydrogels can be used as matrix for prolonged release of drugs, for example, chemotherapy drug temozolomide.

Key words: hyaluronic acid, drug delivery materials, photoinduced crosslinking, temozolomide.

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГЕНТАМИЦИНА ИЗ СФОРМИРОВАННЫХ СКФ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ

Сячина М.А.*, Антонов Е.Н., Попов В.К.
Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, г. Москва, г. Троицк, Пионерская ул., 2
*e-mail: mariya.sya4ina@yandex.ru

Методом сверхкритических флюидных технологий сформированы биорезорбируемые полилактогликолидные матриксы с включенным в них антибактериальным веществом, гентамицином. Методом спектроскопии комбинационного рассеяния изучена кинетика высвобождения гентамицина из полимерных носителей в физиологический раствор. Показана зависимость скорости высвобождения гентамицина от способа его включения в исходную полимерную композицию.

Ключевые слова: лекарственные формы пролонгированного действия, сверхкритические флюидные технологии, гентамицин, полилактогликолид.

Гентамицин (ГМЦ) является антибиотиком аминогликозидного ряда широкого спектра действия, применяемым в лечении и профилактики многих инфекционно-воспалительных заболеваний [1]. Несмотря на высокую тканевую биодоступность ГМЦ, существует необходимость в разработке новых лекарственных форм адресного и пролонгированного действия для обеспечения терапевтических доз ГМЦ исключительно в инфицированной области во избежание высоких системных концентраций, связанных с риском развития токсических побочных реакций. Одним из перспективных подходов к формированию таких лекарственных форм является импрегнирование лекарственного препарата (ЛП) в полимерный носитель (матрикс), обеспечивающий направленную доставку и локализацию ЛП в органах-мишенях с его последующим пролонгированным высвобождением и воздействием по мере биодеградации матрикса. Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии для формирования биорезорбируемых полимерных матриц различного размера и морфологии без использования каких бы то ни было токсических растворителей, а также с возможностью контролировать скорость высвобождения ЛП, представляют собой весьма перспективную стратегию развития современных фармацевтических производств [2].

Целью работы являлось изучение зависимости скорости высвобождения ГМЦ в модельную среду из полилактогликолидных (ПЛГ) матриксов, сформированных СКФ методом пластификации с последующим вспениванием, от способа введения ГМЦ в исходную полимерную композицию.

Для формирования полимерных матриксов использовался ПЛГ марки Purasorb PDLG7502 (Corbion Purac, Нидерланды) и гентамицин (Sigma-Aldrich, США). Полимерный порошок либо механически перемешивался с криоизмельченными частицами ГМЦ, либо пропитывался водным раствором ГМЦ с последующим высушиванием при атмосферных условиях. Затем загруженная в пресс-форму смесь подвергалась воздействию $скCO_2$ при давлении 10 МПа, температуре 40°С в течение 1 часа. Полученные образцы (пористые цилиндры высотой 5 мм и диаметром 5 мм) заливались 2 мл физиологического раствора (ПанЭко, pH 7.4) и инкубировались при 37°С с постоянным перемешиванием. Через определенные промежутки времени методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) при длине волны возбуждающего лазера 532 нм регистрировались спектры растворов, и по градуировочному графику определялась концентрация высвободившегося ГМЦ на полосе поглощения 980 $см^{-1}$. За 100% принималась концентрация, которая возникла бы при условии выхода в раствор полного количества ГМЦ, инкапсулированного в образец.

Исследование кинетики высвобождения ГМЦ в модельный раствор показало наличие первоначального выброса

("burst") ГМЦ около 20 % для всех типов исследуемых образцов. Однако затем были выявлена существенная разница в характере высвобождения ЛП из полимерных матриксов в зависимости от способа приготовления смесей исходных материалов. Для матриксов, изготовленных из порошка ПЛГ, механически перемешанного с ГМЦ, после первоначального выброса ГМЦ его выход в физиологический раствор отсутствовал в течение 3 суток, затем началось его плавное высвобождение со скоростью 4%/сутки , и к третьей неделе ГМЦ вышел полностью. Для матриксов, сформированных из порошка, смоченного водным раствором ГМЦ, после первоначального выброса ГМЦ его выход в физиологический раствор отсутствовал в течение 4 недель, затем началось его плавное высвобождение со скоростью 4%/сутки , и к восьмой неделе ГМЦ вышел полностью.

Таким образом, в ходе исследования показана возможность варьировать скорость высвобождения гентамицина из полимерных матриц-носителей за счет изменения способа его введения в исходную полимерную композицию. Полученные результаты позволяют утверждать, что СКФ технологии являются перспективным подходом для формирования лекарственных форм пролонгированного действия.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части развития СКФ методов формирования биоактивных матричных структур и РФФИ (грант № 18-29-06062) в части разработки лекарственных форм пролонгированного действия.

Литература

1. Chen C, Chen Y, Wu P. et al. // J Formos Med Assoc. 2014. V. 113. № 2. P. 72-82.
2. Sekhon B.S. // Intern. J. Pharm. Tech. Res. 2010. V. 2. № 1. P. 810-826.

STUDY OF THE KINETICS OF GENTAMYCIN RELEASE FROM FORMED SKF BY THE METHOD OF POLYMER MATRIXES

Syachina M.A. *, Antonov E.N., Popov V.K.
Institute of Photonic Technologies, Federal Research Centre "Crystallography and photonics", Russian Academy of Sciences
108840, Moscow, Troitsk, Pionerskaya str., 2
*e-mail: mariya.sya4ina@yandex.ru

Bioresorbable poly(lactic-co-glycolic) acid-based (PLGA) scaffolds impregnated with an antibacterial substance, gentamicin, were formed using supercritical fluid technologies. The kinetics of gentamicin release from polymer carriers into a saline solution was studied using Raman spectroscopy. The dependence of gentamicin controlled release profile from PLGA scaffolds on the method of its incorporation into the initial polymer composition was shown.

Key words: sustained-release dosage forms, supercritical fluid technologies, gentamicin, poly(lactic-co-glycolic) acid.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ ПРОКТИТЕ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В КАЧЕСТВЕ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОГО ЭТАПА К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ

Титаева А.А.*, Семёнов Д. Ю., Лобаков А. И., Шубин В. К., Богомазов Ю. К., Морохотов В. А., Захаров Ю. И., Терещенко С.Г., Лапаева Л.Г., Богданов А.П.
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2
e-mail: shubinval@mail.ru

В настоящее время «золотым стандартом» реконструктивного лечения больных, перенесших колэктомию по поводу язвенного колита, является формирование илеоанального резервуарного анастомоза. Однако частота стула при выборе илеоректального анастомоза существенно ниже, что обеспечивает более высокое качество жизни. Но для формирования данного вида анастомоза необходимо достижение стойкой ремиссии в культе прямой кишки. Метод фотодинамической терапии, изначально разработанный для лечения опухолей, по данным различных исследований также хорошо показывает себя при лечении аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, псориаза). Данная научная работа проводится с целью оценки фотодинамической терапии как дополнительного метода лечения воспалительного процесса в культе прямой кишки.

Ключевые слова: язвенный колит, язвенный проктит, илеоректальный анастомоз, илеоанальный резервуарный анастомоз, фотодинамическая терапия.

Цель данного исследования — оценить влияние фотодинамической терапии на выраженность воспалительного процесса в культе прямой кишки у больных язвенным колитом, перенесших колэктомию.

В исследовании включили 8 пациентов (5 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 19 до 60 лет (медиана — 32 года), страдающие от язвенного колита. Всем больным первым этапом выполнили колэктомия с илеостомией и резекцией абдоминальной части прямой кишки. Фотодинамическую терапию начинали спустя 3-4 месяца после колэктомии. С целью оценки накопления препарата использовали метод флуоресцентной диагностики. С его помощью оценивали относительное увеличение накопления препарата во времени в исследуемой ткани. Для сравнения помимо слизистой прямой кишки исследовали накопление препарата в здоровых тканях: слизистая щеки, слизистая илеостомы. Для оценки эффективности метода в лечении язвенного колита проведения сеанса ФДТ больным выполняли колоноскопию с биопсией из купола прямой кишки, где воспаление наиболее выражено. В основной группе повторные исследования выполняли через 3-4 недели после сеанса фотодинамической терапии. Сеанс фотодинамической терапии проводили на мощности 200 Дж/см^2 и длится 20 минут. Для эндоскопической оценки слизистой культи прямой кишки использовали шкалу Мейо (максимум 4 балла), а также шкалу UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, максимум 8 баллов). Для гистологической оценки тяжести применяли шкалу Geboes (максимум 5 баллов). Ввиду малого размера выборки и отсутствия контрольной группы статистические расчеты мы не проводили. Данное исследование является серией наблюдений.

Спустя 3 месяца после проведения сеанса фотодинамической терапии, у всех 8 пациентов отметили улучшение при эндоскопическом контроле и оценке биопсийного материала. По шкале Мейо у всех пациентов выявили улучшение на 1 балл. По шкале UCEIS, которая является более подробной, у 5 пациентов выявили улучшение на 2 балла. У этих больных при ректоскопии обнаружено исчезновение эрозий, местами появился сосудистый рисунок на слизистой оболочке прямой кишки. У остальных 2-х по данной шкале отметили улучшение лишь на 1 балл, что выражалось в заживлении эрозий слизистой оболочки. При чем именно у данных больных до операции язвенный колит протекал в тяжелой форме. При исследовании биопсийного материала и его оценке по шкале Geboes также выявлено, что у 5 пациентов имелось улучшение на 2 балла за счет отсутствия эрозий и исчезновения нейтрофилов и эозифовилов из собственной пластинки слизистой, а у 2 больных, страдавших тяжелой формой язвенного колита до хирургического лечения, улучшение ограничилось лишь заживлением эрозий, лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки сохранялась. На основе полученных результатов складывается впечатление о том, что лучше поддаются лечению фотодинамической терапией больные, страдавшие среднетяжелым течением заболевания, в отличие от больных с тяжелым язвенным колитом. По-видимому, это связано с более агрессивной аутоиммунной реакцией при тяжелом течении болезни. Не исключено, что для достижения оптимальных результатов необходимы другие режимы лазерного излучения.

По результатам исследования можно считать, что фотодинамическая терапия может являться потенциальным дополнительным методом местного лечения культи прямой кишки, у больных язвенным колитом, перенесшим колэктомию с илеостомией, в качестве подготовки к реконструктивной операции.

Литература

1. Liumbruno G.M., Centoni P.E. 2007 A case report of long-term remission of ulcerative colitis after lymphocyto-plasmapheresis. Ther Apher Dial. 2007 Feb;11(1):65-9
2. Schmitt F., Juillerat-Jeanneret L 2012 Drug targeting strategies for photodynamic therapy. Anticancer Agents Med Chem. 2012 Jun;12(5):500-25
3. Torikai E, Kageyama Y, Kohno E, Hirano T, Koide Y, Terakawa S, et al. Photodynamic therapy using talaporfin sodium for synovial membrane from rheumatoid arthritis patients and collagen-induced arthritis rats. Clin Rheumatol. 2008
4. Zhao C, Ur Rehman F, Yang Y, Li X, Zhang D, Jiang H, et al. Bio-imaging and Photodynamic therapy with tetra sulphonatophenyl porphyrin (TSPP)-TiO2nanowhiskers: new approaches in rheumatoid arthritis theranostics. Sci Rep. 2015
5. Г.И. Караханов Местная фотодинамическая терапия у больных с термическими ожогами кожи 2011 Афтореферат 91 стр
6. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник колопроктолога. — М.:Литтера, 2012. — с. 115-126

EXPERIENCE OF APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN ULCER PROCTITIS IN OPERATED PATIENTS AS A PREPARATORY STAGE FOR RECONSTRUCTIVE OPERATION

Titaeva A. A.*, Semenov D. U., Lobakov A. I., Shubin V. K., Bogomazov U. K., Morohotov V. A., Zaharov U. I., Tereshenko S. G., Lapaeva L. G., Bogdanov A. P.
Moscow Regional Research and Clinical Institute
129110, Moscow,Shepkina str. 61/2
e-mail: shubinval@mail.ru

Currently, the ileal pouch-anal anastomosis is the “gold standard” of reconstructive surgery for patients undergoing colectomy for ulcerative colitis. However, the frequency of stool when choosing an ileorectal anastomosis is significantly lower, what ensures a higher quality of life. But for the formation of this type of anastomosis, it is necessary to achieve stable remission in the rectum stump. The method of photodynamic therapy, originally developed for the treatment of tumors, according

to various studies also shows itself well in the treatment of autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, psoriasis). This scientific work is carried out with the aim of assessing photodynamic therapy as an additional method of treating the inflammatory process in the cult of the rectum.

Key words: ulcerative colitis, ulcerative proctitis, ileorectal anastomosis, ileal pouch-anal anastomosis, photodynamic therapy.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ОПТИЧЕСКИЕ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА КРИСТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ GAGG:Ce

Уханова А.О.[1,*], Крутяк Н. Р.[1], Спасский Д. А.[2]
[1]Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1 (2)
[2]Институт ядерной физики им. Скобельцына МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1 (2)
*e-mail: ukhanova.ao16@physics.msu.ru

Исследовано влияние температуры в широком диапазоне на оптические и люминесцентные свойства кристаллов на основе $Gd_3Al_2Ga_3O_{12}:Ce^{3+}$. Установлено смещение порога температурного тушения люминесценции в низкотемпературную область при введении Sc^{3+} в состав кристалла. Эффект связан с модификацией зонной структуры, а именно уменьшением энергетической щели между уровнем церия и дном зоны проводимости. Проведен анализ структуры образцов в зависимости от состава.

Ключевые слова: гранаты, зонная инженерия, люминесценция, оптические свойства, температурное тушение.

Кристаллы $Gd_3Al_2Ga_3O_{12}:Ce^{3+}$ (CAGG:Ce) являются перспективным материалом для сцинтилляционных детекторов, которые могут применяться в медицине (ПЭТ, СПЕКТ) и физике высоких энергий [1,2]. Основным недостатком этого соединения является наличие, наряду с характерными для 5d-4f переходов в Ce^{3+} временами затухания (~60 нс), дополнительных медленных компонент затухания $\tau > 200$ нс при облучении кристалла ионизирующим излучением, что ухудшает сцинтилляционные характеристики GAGG:Ce. В настоящее время применяются два подхода к улучшению сцинтилляционных свойств GAGG:Ce. Солегирование кристаллов двухвалентными ионами (Ca^{2+}, Mg^{2+}) позволяет подавлять медленные компоненты затухания в GAGG:Ce, но при этом уменьшается сцинтилляционный выход. Метод зонной инженерии позволяет провести тонкую настройку физических свойств и их оптимизацию за счет постепенного изменения состава кристалла [3]. Ранее нами установлено, что частичное замещение катионов Al и Ga катионом Sc изменяет зонную структуру, а также влияет на процессы переноса энергии к Ce^{3+} в GAGG:Ce [4]. Это приводит к увеличению интенсивности свечения Ce^{3+} и уменьшению интенсивности свечения Gd^{3+} при низких температурах. В настоящей работе представлены результаты исследования влияния температуры на оптические и люминесцентные свойства кристаллов GAGG:Ce, а также GAGG:Ce с частичным замещением катионов Al и Ga скандием.

Исследованные монокристаллы $Gd_3Ga_3Al_2O_{12}$ (GAGG), $Gd_{2.97}Ce_{0.03}Ga_3Al_2O_{12}$ (GAGG:Ce) и $Gd_{2.97}Ce_{0.03}Ga_{2.5}Sc_1Al_{1.5}O_{12}$ (GASGG:Ce) выращены методом Чохральского. Кристаллы GAGG:Ce и GASGG:Ce были также солегированы 150 ppm $CaCO_3$. Рост кристаллов проводился в иридиевых тиглях в атмосфере аргона с добавкой кислорода до 2 об.% компанией ФОМОС-Материалс (г. Москва). Измерения спектров люминесценции и возбуждения люминесценции проводились на установке по люминесцентной спектроскопии твердого тела в температурном диапазоне 80–500 К. Спектры поглощения получены с использованием спектрофотометра PerkinElmer Lambda 950 в температурном диапазоне 80-500 К. Исследование структуры образцов проводилось на электронном трансмиссионном микроскопе STEM Nion HERMES 200 kV лаборатории электронной микроскопии университета им. Гумбольдта (г. Берлин).

Проведен анализ изменение структуры образцов в зависимости от состава и получены оптические УФ спектры и спектры точечных дефектов. С использованием методики, представленной в [5] показано влияние отдельных дефектов на формирование структуры образцов. Установлено, что введение Sc^{3+} в состав GAGG:Ce вызывает смещение порога температурного тушения в область низких температур. Показано, что эффект связан с уменьшением энергетической щели между 5d(1) уровнем Ce и дном зоны проводимости. Проведен анализ температурных зависимостей спектров люминесценции и спектров поглощения образцов. Установлено влияние ионов Sc^{3+} на оптические и люминесцентные свойства кристаллов GAGG:Ce в широком диапазоне температур 80 — 500 К.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований №20-02-00688.

Литература

1. Lecoq P. // Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A 2016. V. 809. P. 130.
2. Korzhik M. et al. // Cryst. Res. Technol. 2019. Art. № 1800172.
3. Xia Zh., Meijerink A. // Chem. Soc. Rev. 2017. V. 46. P. 275.
4. Spassky D. et al. // CrystEngComm. 2020. DOI: 10.1039/D0CE00122H
5. Lovejoy T.C. et al. // Microsc. Microanal. 2019. V. 25 (Suppl 2). P. 628.

INFLUENCE OF TEMPERATURE ON THE OPTICAL AND LUMINESCENT PROPERTIES OF CRYSYALS BASED ON GAGG:Ce

Ukhanova A. O.[1,*], Krutyak N. R.[1], Spassky D. A.[2]
[1]Physics Department, M.V. Lomonosov Moscow State University
119991, Moscow, Leninskie gory, 1 (2)
[2]Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University
119991, Moscow, Leninskie gory, 1 (2)
*e-mail: ukhanova.ao16@physics.msu.ru

The influence of temperature in a wide range on the optical and luminescent properties of crystals based on $Gd_3Al_2Ga_3O_{12}:Ce^{3+}$ is studied. A shift of the thermal quenching threshold of luminescence to the low-temperature region with the introduction of Sc^{3+} into the crystal was established. The effect is connected with the decrease of the energy gap between the lowest excited cerium level and conduction band bottom. The dependence of samples structure on their composition is analyzed.

Key words: garnets, band engineering, luminescence, optical properties, luminescence thermal quenching.

НИЗКОКОГЕРЕНТНАЯ РЕФЛЕКТОМЕТРИЯ ВЫСОКОПОРИСТЫХ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ МАТРИЦ, СИНТЕЗИРУЕМЫХ ПУТЕМ ВСПЕНИВАНИЯ ПОЛИЛАКТИДА В АТМОСФЕРЕ СУБ-/СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ДИОКСИДА УГЛЕРОДА

Ушакова Е.В. [1,*], Славнецков И.О.[1], Зимняков Д.А.[1,2]
[1] Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А
410054, Саратов, ул. Политехническая, 77
[2]Институт проблем точной механики и управления РАН
410028, Саратов, ул. Рабочая, 24
e-mail: katushakova96@yandex.ru

Обсуждается метод низкокогерентного рефлектометрического зондирования высокопористых биорезорбируемых полимерных матриц, синтезируемых путем вспенивания при сбросеадавления в системе «полимер — пластифицирующий суб-/сверхкритический диоксид углерода». Метод основан на анализе скорости затухания усредненного по ансамблю интерференционного сигнала с выхода сканирующего низкокогерентного интерферометра с зондируемым объектом в качестве диффузного отражателя в объектном плече. Скорость затухания определяется транспортной длиной распространения излучения в объекте, а транспортная длина однозначно связана со средним размером пор в объеме. В результате проведенных экспериментальных исследований установлены эмпирические соотношения между структурными характеристиками синтезируемых материалов (средним размером пор и фактором увеличения объема пены) и параметрами процесса вспенивания (скоростью сброса давления и отстройкой начального давления от критического значения).

Ключевые слова: низкокогерентная рефлектометрия, полилактидная пена, высокопористые матрицы, транспортная длина.

Высокопористые матрицы на основе биосовместимых биорезорбируемых полимеров являются перспективной материальной платформой для создания скаффолдов, применяемых в регенеративной медицине и тканевой инженерии. Одна из возможных технологий синтеза подобных материалов основана на пластификации исходного полимерного материала (например, полилактида) в атмосфере субкритического или сверхкритического углерода и последующем вспенивании пластифицированного материала при сбросе давления по заданному сценарию [1, 2]. Параметры процесса синтеза (температура и давление диоксида углерода в процессе пластификации и скорость сброса давления при вспенивании) являются ключевыми факторами, оказывающими существенное влияние на структурные характеристики синтезируемых высокопористых матриц. В связи с этим задача неразрушающего экспресс-контроля структурных характеристик подобных систем (в частности, среднего размера пор во вспененном полимере) представляет значительный интерес как с точки зрения характеризации синтезированных образцов, так и точки зрения выбора оптимальных режимов пластификации и вспенивания.

В качестве возможного метода диагностики структуры подобных систем в работе обсуждается метод низкокогерентной рефлектометрии, в котором диагностируемая полилактидная матрица применяется как диффузный отражатель в объектном плече сканирующего интерферометра с низкокогерентным источником излучения [3, 4]. Диагностическим параметром является скорость затухания усредненного по ансамблю А-сканов интерференционного сигнала при возрастании глубины зондирования. Рассмотрены различные подходы к оценке скорости затухания, исходя из соотношения между толщиной зондируемого образца и транспортной длиной распространения излучения. Применительно к зондированию высокопористых полимерных матриц предложен подход с использованием нормированного интегрального значения затухающего интерференционного сигнала по глубине зондирования в качестве

диагностического параметра. Нормировка осуществляется на значение интегрального сигнала для диффузного отражательного стандарта. Значение транспортной длины определяется в результате сопоставления измеренного диагностического параметра с набором теоретических значений, полученных в результате Монте-Карло моделирования переноса излучения в зондируемом объекте. По полученному значению транспортной длины определяется средний размер пор в диагностируемой матрице.

Представлены результаты диагностики полилактидных матриц, синтезируемых путем квази-адиабатического (быстрый сброс давления со скоростями порядка 0.1 — 1.0 МПа/с) и квази-изотермического (медленный сброс давления, 0.001 — 0.01 МПа/с) вспенивания. Установлены рациональные режимы синтеза, обеспечивающие минимальный разброс пор по размеру и близкую к сферической форму пор.

Данная работа поддержана грантом РФФИ № 18-29-06024мк.

Литература

1. Kiran E. Supercritical Fluids and Polymers // J. Supercrit. Fluids. 2016. №110. PP. 126–153.
2. Reverchon E., Cardea S. Production of controlled polymeric foams by supercritical CO2 // J. of Supercritical Fluids. 2007. Vol. 40. PP. 144-152.
3. Zymnyakov D.A., Sina J.S., Yuvchenko S.A., Isaeva E.A., Chekmasov S.P., Ushakova O.V. Low-coherence interferometry as a method for assessing the transport parameters in randomly inhomogeneous media // Quantum Electronics. 2014. №44. PP. 44-54.
4. Ushakova E.V., Yuvchenko S.A., Artemina E.M., Isaeva A.A., Isaeva E.A. and Zimnyakov D.A. Optical Coherence Tomography of Tissues Using the Recovery of Depth Distributions of the Backscattering Efficiency // 18th International Conference on Laser Optics (ICLO 2018).

LOW-COHERENCE REFLECTOMETRY OF HIGHLY POROUS BIORESORBABLE MATRICES SYNTHESIZED USING POLYLACTIDE FOAMING IN SUB-/SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE

Ushakova E.V.[1,*], Slavnetskov I.O.[1], Zimnyakov D.A.[1,2]
[1] Yuri Gagarin State Technical University of Saratov,
Saratov, Russia, 410054
[2] Institute of Precision Mechanics and Control of the Russian Academy of Sciences
Saratov, Russia, 410028
e-mail: katushakova96@yandex.ru

A technique of low-coherence reflectometry probing is considered for probing the highly porous bioresorbable polymer matrices synthesized using foaming under depressurization of a system “polymer — plasticizing sub-/supercritical carbon dioxide”. The technique is based on analysis of the decay rate for the ensemble-averaged output of a scanning low-coherence reflectometer with a probed object as as the diffuse reflector in the object arm. The decay rate is determined by the transport mean free path of light propagation in the object; in turn, the transport mean free path is uniquely related to the the average size of pores. Experimental studies are resulted in empirical relationships between the structure characteristics of synthesized substances (the average size of pores, the foam expansion factor) and the foaming parameters (the depressurization rate and detuning of the initial pressure from the critical value).

Key words: low-coherence reflectometry, polylactide foam, highly porous matrices, transport mean free path.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕПЛОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РОГОВИЦУ ГЛАЗА МЕТОДОМ СПЕКЛ-ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ

Федулова В.А.*, Южаков А.В.
Федеральное государственное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук», Институт фотонных технологий,
Москва, Россия
*e-mail: fedulova-97@mail.ru

Наша научная группа занимается разработкой принципиально нового типа лазерной коррекции зрения, в основе которого лежит модификация структуры и поля механических напряжений роговицы. В данной работе рассматривается возможность применения метода спекл-интерферометрии в качестве основы для системы контроля термических изменений структуры роговицы. Для дальнейших исследований теплопроводности был подобран полиакриламидный гидрогель, который может служить фантомом роговицы.

Ключевые слова: роговица, метод спекл-интерферометрии, полиакриламидный гидрогель, фантом.

Распространенность заболеваний зрительной системы, связанных с падением остроты или ухудшением качества зрения, растет с каждым годом. Существующие методики лазерной коррекции зрения, являющейся основным инструментом для решения этой проблемы, основаны на хирургическом вмешательстве в ткани глаза, что может стать причиной послеоперационных осложнений.

Принципиально новый метод, являющийся предметом исследования нашей научной группы, основан на комбинации ортокератологии и лазерного излучения, не нарушающего целостность тканей глаза [1]. Использование насадки, создающей кольцевое распределение интенсивности лазерного излучения [1-3], дает возможность создать более однородный и равномерный эффект ослабления механических напряжений. Также важным преимуществом подобного распределения интенсивности является создание симметричного натяжения роговицы, чего гораздо труднее добиться при последовательном облучении точек, находящихся на одинаковом расстоянии от центральной зоны [4]. Изменение рефракции после применения лазера с кольцевым распределением интенсивности излучения происходит вследствие изменения конформации молекул коллагена, находящихся на периферии роговицы и в области лимба. Одной из задач исследования является создание контрольной системы, способной отследить наступление порога релаксации напряжений в тканях роговицы при термическом воздействии лазерного излучения.

В ходе данной работы оценивалась возможность применения метода спекл-интерферометрии в качестве основы для подобной системы. Основной целью работы являлось выявление связи между параметрами термомеханического воздействия лазерного излучения, статистическими параметрами, рассчитанными путем программной обработки полученных спекл-изображений и температурой роговицы. Измерения проводились с использованием волоконного лазера с длиной волны 1,56 мкм. Изменение температурных полей отслеживалось камерой FLIR A600, контроль производился с помощью измерителя мощности COHERENT.

Результатом работы стало подтверждение возможности применения метода спекл-интерферометрии для прозрачных тканей.

Дополнительной задачей работы был подбор полиакриламидного гидрогеля, способного стать фантомом для роговицы в исследованиях теплопроводности. В результате серии экспериментов, в которых рассматривались гидрогели с различными степенями сшивки и процентным содержанием мономеров, был подобран оптимальный состав, температурный профиль которого наиболее схож с температурным профилем роговицы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

Литература

1. OI Baum, AI Omelchenko, EM Kasyanenko, RV Skidanov, NL Kazanskij. New biophotonics methods for improving efficiency and safety of laser modification of the fibrous tunic of the eye // Vestnik oftalmologii. 2018. No 134(5) C. 4-14.
2. Baum, A Yuzhakov, A Omelchenko, A Bolshunov, V Siplivy, E Sobol. Laser-assisted correction of eye cornea refraction with ring-shaped laser beam // European Conference on Biomedical Optics, Proceedings of SPIE 104170, p.104170H. 2017.
3. OI Baum, AI Omel'chenko, EM Kasianenko, RV Skidanov, NL Kazanskiy, AV Bolshunov, SE Avetisov, V Ya Panchenko Control of laser-beam spatial distribution for correcting the shape and refraction of eye cornea // Quantum Electronics. 2020. No 50(1) C. 87.
4. OI Baum, AV Yuzhakov, AV Bolshunov, VI Siplivyi, OV Khomchik. New laser technologies in ophthalmology for normalisation of intraocular pressure and correction of refraction // Quantum electronics. 2017. No 47(9) C. 860.

STUDY OF LASER RADIATION EFFECT ON THE CORNEA OF THE EYE BY SPECKLE INTERFEROMETRY

Fedulova V.A.*, Yuzhakov A.V.
Federal Research Center "Crystallography and Photonics" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
*e-mail: fedulova-97@mail.ru

Our science team is engaged in studying of in essence new type of correction based on modification of structure and the field of mechanical tension of a cornea. In this work the possibility of using the speckle interferometry method as a basis for the monitoring system for thermal changes in the structure of the cornea is considered. A polyacrylamide hydrogel, which can serve as a phantom of the cornea, was picked up for further studies of thermal conductivity.

Key words: the cornea, speckle interferometry method, polyacrylamide hydrogel, the phantom.

ПРОБЛЕМЫ ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СЕРЫХ ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ: АНАЛИЗ ПРИЧИН И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Чукалина М.В.[1,2,*], Арлазаров В.В. [2,3], Николаев Д.П.[2,4]
[1]ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, 119333, Москва, Ленинский пр., 59
[2]Смарт Энджинс Сервис, 117312, Москва, пр. 60-летия Октября, 9
[3]ФИЦ Информатика и управление ИСА РАН
117312, Москва, пр. 60-летия Октября, 9
[4]Институт проблем передачи информации им. Харкевича РАН
127051, Москва, Большой каретный пер., 19 стр. 1
*e-mail: chukalinamarina@gmail.com

Лишь для небольшого числа пользователей, таких как ученые, получение томографических изображений в серых тонах (после этапа реконструкции) является финальной целью. Медицинские и индустриальные приложения требуют расчета параметров по этим изображениям. Однако томографические изображения содержат искажения, источниками которых является не только шум, содержащийся в измеренных проекциях, но и артефакты, привнесенные методом реконструкции. В работе проанализированы и систематизированы возможные источники искажений, возникающих на изображениях, полученных методом рентгеновской трансмиссионной томографии, показано к каким проблемам может привести их наличие при использовании некорректных подходов к обработке изображений.

Ключевые слова: рентгеновская компьютерная томография, измеренные изображения, источники искажений восстановленных изображений.

Метод рентгеновской томографии используется для изучения внутренней структуры объектов. Объект просвечивается рентгеновским излучением под несколькими углами. Ослабленное излучение регистрируется позиционно-чувствительным устройством. Метод является аппаратно-программным, программная часть не ограничивается управлением экспериментом и включает алгоритмы реконструкции. Изучаемая структура описывается пространственным распределением коэффициентов ослабления рентгеновского излучения. В случае монохроматического зондирования это распределение коэффициентов линейного ослабления. В этом случае связь между значением коэффициента и материалом однозначна. Алгоритмы реконструкции, применяемые в медицинских и промышленных томографах, реализуют операцию обращения преобразования Радона. Это возможно, если связь между результатом измерения и восстанавливаемыми значениями линейна, а углов наблюдения бесконечно-много. Однако, углов наблюдения — счетное количество. Источник рентгеновского излучения не стационарен, процесс генерации — это вероятностный процесс. Сам процесс взаимодействия излучения с материалом образца будем считать стационарным, а вот описывать процесс регистрации излучения без привлечения теории вероятностей было бы неверно. Отсюда можно сделать следующие выводы. Регистрируемые изображения содержат искажения, которые не описываются исключительно аддитивной компонентной [1, 2]. Применение к собранному набору изображений алгоритма реконструкции [3], построенного в предположении непрерывности данных, привносят дополнительные артефакты [4]. И теперь мы пришли к ошибкам, возникающим при реализации алгоритма. Их можно разделить на два типа. Первые связаны с искажениями модели измерения — "неидеальным" положением узлов томографа. Второй тип ошибок обусловлен необходимостью использования аппроксимаций при реализации численных расчетов. Для уменьшения выраженности артефактов на восстановленных изображениях предложено большое количество подходов [5-9]. В основном они проблемно ориентированы и компенсируют один из источников возникновения проблем. В докладе обсуждаются данные методы и приводятся количественные оценки качества получаемых результатов, которые необходимы для их распознавания [10].

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проекты 17-29-03492, 18-29-26033).

Литература

1. Chukalina M., Golosio B, Simionovici A, Funke H. // Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy. 2003. V.59 №10-11. P. 1755. https://doi.org/10.1016/j.sab.2004.03.017
2. Чукалина М., Бузмаков А., Сенин Р., Асадчиков В. // Рентгеновская томография: факторы, влияющие на результат реконструкции. Сб. докл. Симп. "Нанофизика и наноэлектроника" (25 — 29 марта, Нижний Новгород, 2005). С.294.
3. Бузмаков А.В., Чукалина М.В., Шабельникова Я.Л. // Разработка программного обеспечения для моделирования работы лабораторного рентгеновского микротомографа. Т. Конф. AIS'07, CAD-2007. М.: Физматлит. Часть 3, 2007. С. 24.
4. Chukalina M., Nikolaev D., Simionovici A. // "ART" in X-ray tomo: image noise reduction. Book of Proc. 21th European Conference on Modelling and Simulation (Prague, Czech Republic, 2007). P. 309.
5. Brooks R.A., De Chiro G. // Phys. Med. Biol. 1976. V.21 №3. P. 390. DOI: https://doi.org/10.1088/0031-9155/21/3/004.
6. Würfl T., Hoffmann M., Aichert A., Maier A. K., Maaß N., & Dennerlein F. // Med. Phys. 2019. V. 46 №12. P. 810. doi:10.1002/mp.13625
7. Cheng C.-C, Ching Y.-T., Ko P.-H., Hwu Y. // Sci Rep. 2018. V. 8. P. 9884. DOI: 10.1038/s41598-018-28149-8
8. Titarenko S., Titarenko V., Kyrieleis A., Withers P.J. // App. Phys. Let. 2009. V.95 №7. P. 071113. https://doi.org/10.1063/1.3211956
9. Ингачева А, Шешку А., Чернов Т., Лимонова Е., Арлазаров В.В. // Труды ИСА РАН, 2018. Т.68 S1, С. 90. DOI: 10.14357/20790279180510

PROBLEMS OF SEMI-AUTOMATIC ANALYSIS OF TOMOGRAPHIC IMAGES: ANALYSIS OF REASONS AND WAYS OF SOLUTION

Chukalina M. V.[1,2,*], Arlazarov V. V. [2,3], Nikolaev D. P. [2,4]
[1] FSRC "Crystallography and Photonics" RAS
119333, Moscow, Leninskii pr. 59
[2]Smart Engines Service LLC, Moscow
117312, Moscow, 60-letiya Oktyabrya pr. 59
[3]FRC "Computer Science and Control" RAS
117312, Moscow, 60-letiya Oktyabrya pr. 59
[4]Institute for Information Transmission Problems RAS
127051, Moscow, Bolshoi karetnii per. 19
*e-mail: chukalinamarina@gmail.com

Tomographic images in gray levels (after the reconstruction stage) is the final goal only a small number of users, such as scientists. Medical and industrial applications require the calculation of image properties and parameters. However, tomographic images contain distortions, the sources of which are not only noise contained in the measured projections, but also artifacts introduced by the reconstruction technique. We analyze and grade the possible sources of artefacts arising on images obtained by the X-ray transmission tomography, and bring into focus the problems that they may lead if incorrect approaches to image processing are applied.

Key words: X-ray computed tomography, data aquisition, artifacts reasons.

ОПТИЧЕСКИЙ КОГЕРЕНТНЫЙ ТОМОГРАФ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДНЕГО УХА ЧЕЛОВЕКА

Шилягин П.А.[1,*], Новожилов А.А .[1,2], Абубакиров Т.Э.[1,2], Моисеев А.А.[1], Ксенофонтов С.Ю.[1], Терпелов Д.А.[1], Маткивский В.А.[1], Геликонов Г.В.[1], Шахов А.В.[1,3], Геликонов В.М.[1]
[1]Институт прикладной физики Российской академии наук,
603950, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
[2]Приволжский окружной медицинский центр
603001, Россия, Нижний Новгород, ул. Нижневолжская наб, д.2
[3]Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
*e-mail: paulo-s@mail.ru

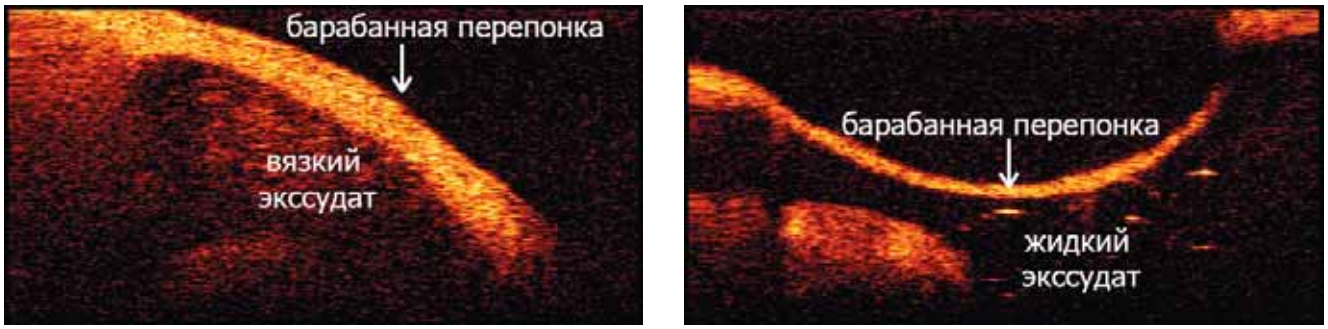
Разработано устройство оптической когерентной томографии для прижизненной неинвазивной визуализации структур среднего уха человека. Показана возможность использования устройтсва для диагностики экссудативного среднего отита. Продемонстрировано высокий потенциал метода по обнаружению скопления биологической жидкости (экссудата) за тонкой мембраной (барабанной перепонкой). Показана возможность оценки состояния экссудата в барабанной полости на основе анализа изображений, получаемых методом оптической когерентной томографии.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, экссудативный средний отит, неинвазивная диагностика.

В основе заболевания среднего уха, которое в медицине классифицируется как «экссудативный средний отит» или ЭСО лежит скопление в полости среднего уха жидкости, которая носит название «экссудат». Эта жидкость накапливается в ходе воспалительного процесса и вследствие нарушения оттока через слуховую трубу в носоглотку. ЭСО — достаточно коварное заболевание, при котором нет болевых ощущений, а присутствует лишь небольшое постепенное снижение слуха. Пациенты с ЭСО, особенно дети, могут долго не обращать внимания на проблему. Однако даже небольшое снижение слуха, происходящее на протяжении длительного времени, может приводить к необратимому ухудшению работы слухового нерва, а скопление жидкости в ухе провоцировать развитие серьезных осложнений, в том числе гнойных. У детей же снижение слуха может замедлять развитие речи, мышления, нарушать эмоциональный статус и приводить к задержке психического развития.

Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) для использования в различных областях медицины набирает все большую популярность, особенно в ее узких специализациях, к каковым относится и оториноларингология, т.к. он обусловлен высокой разрешающей способностью (единицы микрон) и полным отсутствием лучевой нагрузки, характерной для рентгенографических методов. Разработанное устройство ОКТ, одним из основных элементов которого является бесконтактный датчик, позволяет, не прикасаясь к очень чувствительной барабанной перепонке пациента напрямую «заглянуть» в полость его среднего уха и выявить наличие в ней экссудата (рис.1). Анализ большого количества (около сотни) клинических случаев позволил установить корреляцию меж-

ду относительной яркостью ОКТ-изображения, формируемого экссудатом, и его вязкостью. Так, жидкий экссудат (рис.1.б) более прозрачен и на изображении чаще всего выглядит как набор отдельных ярких точек в барабанной полости, вязкий (рис.1.а) — очень мутный, и на ОКТ-изображении представлен, как правило, яркой сплошной массой. Как следствие, кроме простого выявления наличия экссудата за барабанной перепонкой, ОКТ может использоваться для определения тактики лечения — когда точно нужно делать разрез перепонки, а когда еще есть шанс на лечение препаратами.



а **б**

Рис. 1 Визуализация присутствия экссудата в барабанной полости методом ОКТ в случае вязкого (а) и жидкого (б) экссудата.

Наряду с диагностикой ЭСО, ОКТ позволяет измерять и картировать толщину барабанной перепонки в естественных условиях — с учётом её кривизны и наклона к сканирующему лучу. В ходе проведённых исследований выяснилось, что на поздних стадиях развития ЭСО, как и при некоторых других заболеваниях, тимпанальная мембрана становится достоверно толще, что позволяет уточнить тактику лечения каждого отдельно взятого случая, а также добавляет лишний аргумент в пользу своевременной диагностики этого заболевания. Необходимо отметить, что ОКТ, по всей видимости, является единственной технологией, позволяющей оценить толщину барабанной перепонки, поскольку к настоящему моменту ни один из существующих методов неинвазивной диагностики (КТ, УЗИ) не обладает достаточной разрешающей способностью для проведения подобных измерений.

Разработанное устройство обладает и массой менее 7 кг. Большая длина гибкого оптоволоконного кабеля, соединяющего прибор с зондом и отсутствие элементов управления на корпусе прибора позволяют размещать его в обычном кабинете ЛОР-врача поликлиники. Устройство может использоваться в «полевых» условиях, например, во время медицинских осмотров в учебных и дошкольных заведениях, в составе передвижных медицинских комплексов «поезда здоровья».

Работа поддержана грантом РНФ (проект 17-15-01507).

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FOR MIDDLE EAR INVESTIGATION

Shilyagin P.A.[1,*], Novozhilov A.A.[1,2], Abubakirov T.E.[1,2], Moiseev A.A.[1], Ksenofontov S.Y.[1], Terpelov D.A.[1], Matkivsky V.A.[1], Gelikonov G.V.[1], Shakhov A.V.[1,3], Gelikonov V.M.[1]

[1]Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences,
603950, Nizhny Novgorod, st. Ulyanova, 46
[2]Volga Regional Medical Center
603001, Russia, Nizhny Novgorod, ul. Lower Volga Embankment, 2
[3]Volga Research Medical University
603005, Russia, Nizhny Novgorod, pl. Minin and Pozharsky, 10/1
*e-mail: paulo-s@mail.ru

Abstract. An optical coherent tomography device has been developed for intravital non-invasive imaging of the human middle ear structures. The possibility of using of the device for the diagnosis of otitis media with effusion is shown. The high potential of the method for detecting the presence of biological fluid (effusion) behind a thin membrane (eardrum) is demonstrated. The possibility of assessing the state of effusion in the tympanic cavity based on the analysis of images obtained by optical coherence tomography is shown.

Key words: optical coherence tomography, otitis media with effusion, non-invasive diagnosis

МАТЕРИАЛЫ ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И ИХ МОДИФИЦИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Шинкарева М.В.[1,*], Демина Т.С.[2,3], Бирдибекова А.В.[2], Курьянова А.С.[3,4], Дулясова А.А.[5,6], Черненок Т.В.[7], Минаева Е.Д.[5,6], Минаева С.А.[5], Минаев Н.В.[5], Акопова Т.А.[2], Тимашев П.С.[3,4,5]

[1]Национальный Исследовательский Технологический Университет «МИСиС»
119049, г. Москва, Ленинский пр., 4
[2]Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН
117393, г. Москва, ул. Профсоюзная, 70
[3]Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8
[4]Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
119991, Москва, ул. Косыгина, 4
[5]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, Москва-Троицк, ул. Пионерская, 2
[6]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
115409, Москва, Каширское ш., 31
[7]Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)
121552, г. Москва, ул. Оршанская, 3
e-mail: m.shinkareva29@mail.ru

В работе исследована возможность формования различных материалов из поликапролактона (пленки, микрочастицы и нетканые материалы), а также модифицирования их структуры и свойств с использованием различных методов физических воздействий, в том числе обработки в низкотемпературной плазме и лазерным излучением.

Ключевые слова: поликапролактон; материалы; микрочастицы; пленки; нетканые материалы; низкотемпературная плазма; лазерное излучение.

Биодеградируемый и биосовместимый синтетический полиэфир поликапролактон (ПКЛ) широко используют в медицине в качестве систем пролонгированной/направленной доставки лекарственных средств, а также в качестве рассасывающихся имплантов. Преимуществами поликапролактона являются длительная и успешная история применения в медицине, высокие механические характеристики, легкость формования материалов на его основе и т.д. Однако для успешного использования в качестве матриксов для регенеративной медицины требуется разработка различных методов регулирования архитектуры и свойств материалов на основе ПКЛ, причем важным аспектом является подбор методов, которые обладают высокой эффективностью и не требуют использования дополнительных потенциально токсичных реагентов.

Цель работы — получение и исследование различных материалов из поликапролактона (пленок, микрочастиц и нетканых материалов), а также оценка возможности и перспективности их модифицирования с использованием различных методов физических воздействий, в т.ч. обработки в низкотемпературной плазме и лазерным излучением. Пленки из ПКЛ получали методом полива 10 мас.% раствора в хлороформе и сушили в беспылевом шкафу. Микрочастицы из ПКЛ и его смесей с полилактидом (ПЛА) в различных пропорциях формовали методом испарения растворителя из эмульсий масло/вода. В качестве «масляной» дисперсной фазы использовали 6 мас.% раствор ПКЛ (или 6 мас.% раствор смесей ПКЛ/ПЛА при разном соотношении компонентов) в смеси дихлорметан/ацетон (9/1 об/об); «водной» дисперсионной средой служил 1 мас.% раствор поливинилового спирта в воде. Диспергирование осуществляли с помощью верхнеприводной мешалки и при постоянном контроле температуры до полного испарения растворителя из дисперсной фазы. Полученные микрочастицы фракционировали по размерам, промывали водой и сушили лиофильно. Методом электроформования на установке NanoNC Модель ESR100D (Южная Корея) из 30 мас.% раствора поликапролактона в хлороформе получен нетканый микроволокнистый материал, состоящий из хаотично переплетённых однородных по толщине полимерных волокон со средним диаметром 2-3 мкм. Исследование структуры и морфологии поверхности сформованных материалов проводилось с помощью оптического и сканирующего электронного микроскопов.

Возможность микроструктурирования архитектуры сформованных нетканых материалов из ПКЛ оценивали в результате воздействия на него непрерывного лазера с длиной волны 1960 нм. Воздействие лазерного излучения приводит к частичному плавлению волокон и, соответственно, уменьшению их диаметра, но также и к частичному их сплавлению в более крупные структуры. При увеличении плотности заливки и предварительном увлажнении образца водой, выступающей в роли сенсибилизатора нагрева, возможно повысить интенсивность плавления и спекания волокон вплоть до формирования монолитной пленки.

Поверхностные свойства материалов из ПКЛ модифицировали с помощью обработки в низкотемпературной плазме, которая позволяет варьировать морфологию и химическую структуру поверхности, что также важно для дальнейшего нанесения биоактивных покрытий. Обработку пленочных материалов проводили на установке CUTE-1MPR (Корея) при 40 кГц, 50 Вт, в течение 60 сек.; в качестве рабочего газа использовали синтетический воздух.

Возможность последующего нанесения биополимеров на активированную в плазме поверхность оценивали на примере иммобилизации хитозана путем инкубации обработанных в плазме материалов в 1% растворе хитозана в 2% CH_3COOH в течение 2 часов. Далее образцы промывали дистиллированной водой и сушили в беспылевом шкафу. Иммобилизацию хитозана подтверждали гравиметрически и с помощью флуоресцентной микроскопии предварительно меченных селективными метками образцов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-1974.2019.3 (в части получения и исследования микрочастиц), гранта РФФИ №18-32-20184 в части разработки лазерных методов воздействия, Министерством науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части развития методов электронной микроскопии.

FABRICATION OF POLYCAPROLACTONE MATERIALS AND THEIR MODIFICATED VIA PHYSICAL METHODS

Shinkareva M.V.[1,*], Demina T.S. [2,3], Birdibekova A.V.[1,2], Kuryanova A.S.[3,4], Dulyasova A.A.[5,6], Chernenok T.V.[7], Minaeva E.D.[5,6], Minaeva S.A.[5], Minaev N.V.[5], Akopova T.A.[2], Timashev P.S.[3,4,5]

[1]The National University of Science and Technology MISIS
119049, Moscow, 4 Leninsky Ave.
[2]Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials RAS
117393, Moscow, 70 Profsoyuznaya str.
[3]Semenov Institute of Chemical Physics Russian RAS
119991, Moscow, 1 Kosygina str.
[4]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University
119991, Moscow, 8-2 Trubetskaya str.
[5]Institute of Photonic Technologies, Research center "Crystallography and Photonics" RAS
142190, Troitsk-Moscow, 2 Pionerskaya str.
[6]National Research Nuclear University "MEPhI", 115409, Moscow, 31 Kashirskoe hwy.
[7]Moscow Aviation Institute (National Research University), 121552, Moscow, 3 Orshanskaya str.
e-mail: m.shinkareva29@mail.ru

Abstract. Various polycaprolactone-based materials in a form of films, microparticles and non-woven mats were fabricated; and their structure and properties were modified using various physical methods, such as low-temperature plasma treatment and laser radiation.

Key words: polycaprolactone; materials; microparticles; films; non-woven mats; low-temperature plasma; laser radiation.

МОДЕЛЬ ТЕМПЕРАТУРНОГО ПОЛЯ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ИХ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕЗКЕ

Шутеев С.А.[1,]*, Розанов В.В.[1], Матвейчук И.В.[2]

[1]Физический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.2
[2]НИЦ БМТ ВИЛАР
117216, Москва, ул. Грина, д.7
*shuteev@phys.msu.ru

Рассмотрены результаты экспериментальных и теоретических работ, связанных с разделением костных тканей методом гидродинамической резки. Проведен анализ существующих моделей механических и теплофизических свойства костной ткани. Предложена математическая модель тепловых процессов в костной ткани в момент и после гидродинамической резки.

Ключевые слова: гидродинамическая инцизия биологических тканей, минерализованные биологические ткани, костные имплантаты, температурные поля

Экспериментальные исследования физических характеристик образцов костных тканей, подвергающиеся гидродинамической резке, показывают, что гидродинамическая резка обеспечивает не только эффективное разделение костных тканей, но и щадящее воздействие при осуществлении такой резки [1-3]. Это подтверждается не только гистологическими исследованиями [4], но и проведенной серией экспериментов по регистрации динамики изменения температуры поверхности костных образцов в процессе и после гидродинамического разделения, результаты которых опубликованы [5-8].

В задачах, связанных с оптимизацией процессов резки костной ткани различными новыми методами и устройствами, разрабатываемыми в настоящее время, возникает необходимость разработки теплофизической модели кост-

ной ткани. Кроме гидродинамической хирургии данная задача актуальна и для лазерной медицины и электрохирургии, когда требуется оценка степени термического воздействия на биоматериал. Вместе с тем в литературе мало работ, использующих теплофизические модели. Причем, обычно при расчетах используют значительные упрощения.

Результаты проведенного анализа дают основание для использования в дальнейшей работе модельных подходов с применением расчетных программных комплексов. При этом большой интерес представляют упрощенные расчеты с использованием уравнения теплопроводности для получения различных критериев.

В настоящей работе для получения оценочных формул предполагается, что костная ткань представляет собой тонкую пластину (постоянность температуры по толщине — оси Z) с постоянной температуропроводностью. В этом случае можно получить уравнение для распределения температуры T(x,y,t) в пластине (плоскости XOY) в процессе гидродинамической резки со скоростью v методом наложения мгновенных линейных источников. В результате преобразований получено оценочное уравнение:

$$T(x,y,t) = \frac{q}{4\pi \cdot \lambda \cdot d} e^{-\frac{v \cdot x}{2a}} \int_{\square}^{t} \frac{ds}{s} e^{v^2 \frac{s}{4a} - \frac{r^2}{4as}}$$

В этом уравнении q — мощность линейного источника (струя с температурой T_c и скоростью V_c) , λ – коэффициент теплопроводности костной ткани, d – толщина пластины, v – скорость перемещения линейного источника (струи) вдоль оси OX, a – коэффициент температуропроводности костной ткани, $r^2=x^2 + y^2$.

Расчеты температурного поля пластины с параметрами струи [5] и параметрами костной ткани [9] показали хорошее согласование с результатами экспериментальных работ по гидродинамической инцизии костной ткани [5].

Литература

1. Розанов В.В. // Наукоемкие технологии, 2003. №6. С. 35.
2. Розанов В.В., Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В., Ложкин О.В., Эйхенвальд Э.В., Осипенкова Т.К., Омельяненко Н.П., Северин А.Е. // Технологии Живых Систем, 2005. Т.2. №4-5. с.28.
3. Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И., Омельяненко Н.П., Карпов И.Н., Розанов В.В., Скальный А.В., Денисова Л.А. // Инновационные технологии в трансплантации органов, тканей и клеток. Матер. Всеросс. конф. с международным участием. Самара. 2008. С. 74.
4. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Денисов-Никольский Ю.И. // Технологии живых систем. 2013. Т.10. № 8. С. 25.
5. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Шутеев С.А. // Медицинская техника. 2017. № 3. С. 18.
6. Rozanov V.V., Matveychuk I.V., Shuteev S.A. // Biomedical Engineering (Springer New York), 2017. V. 51. №3, P. 175.
7. Панин В.П., Розанов В.В., Матвейчук И.В. //Седьмая научная конференция с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» Сб. науч. трудов, место издания ВИЛАР г. Москва. 2019. С.479.
8. Николаева Н.А., Николаева А.А., Панин В.П., Розанов В.В., Матвейчук И.В. // Седьмая научная конференция с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» Сб. науч. трудов, место издания ВИЛАР. Москва. 2019. С.465.
9. Giering K., Lamprecht I., Minet O. and Handke A. // Thermochimica Acta. 1995. V.251. P. 199.

MODEL OF THE TEMPERATURE FIELD OF BONE TISSUES DURING WATERJET CUTTING

Shuteev S.A.[1,*], Rozanov V.V.[1], Matveychuk I.V.[2]
[1]Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, Moscow 119991
[2]All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants
Grina st, 1, Moscow, 117216
*shuteev@phys.msu.ru

The results of experimental and theoretical studies related to the separation of bone tissue by hydrodynamic cutting are considered. The analysis of existing models of mechanical and thermophysical properties of bone tissue is carried out. A mathematical model of thermal processes in bone tissue at the time and after hydrocutting is proposed.

Key words: hydrodynamic injection of biological tissues, mineralized biological tissues, bone implants, temperature fields.

СЕКЦИЯ «РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ»

PHOTOBIOMODULATION OF CELL METABOLISM WITHIN 3D TISSUE-ENGINEERED STRUCTURES

Bikmulina P.Y.[1,*], Kosheleva N.V.[2,3,4], Shpichka A.I.[1], Yusupov V.I.[5], Gogvadze V.G.[6,7], Rochev Y.A.[1,8], Timashev P.S. [1,5,9]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Institute for Regenerative Medicine
8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia
[2]Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology 12-1, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia
[3]FSBSI "Institute of General Pathology and Pathophysiology"
8, Baltiyskaya st., Moscow, 125315, Russia
[4]FSBEI FPE "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of Russia
2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russia
[5]Institute of Photon Technologies of FSRC "Crystallography and Photonics" RAS
2, Pionerskaya st., Troitsk, Moscow, 142190, Russia
[6]Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine
27, Lomonosov ave, Moscow, 119192, Russia
[7]Karolinska Institutet, Institute of Environmental Medicine, Division of Toxicology,
1, Solnavagen, Stockholm, 171 77, Sweden
[8]National University of Ireland, Galway (NUI Galway)
University Road, Galway, H91 TK33, Ireland
[9]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Department of Polymers and Composites
4, Kosygin st., Moscow, 119991, Russia
*e-mail: Polina_Bikmulina@mail.ru

Abstract. Applying of bioprinting and 3D scaffold systems for regenerative medicine is limited due to high rates of cell death after the process of printing and lack of oxygen and nutrients during cultivation. One of the promising approaches for stimulating cell survival, proliferation and metabolism is photobiomodulation. Here, we investigate the main targets and effects of red and near-infrared light for mesenchymal stromal cells in 2D and 3D cultures.

Key words: photobiomodulation, low-intensity irradiation, low-intensity laser therapy, MSCs, hydrogels, protection effect.

Nowadays, the use of various cell-seeded scaffolds received using bioprinting techologies is one of the most common approaches in regenerative medicine. However, this method has some drawbacks, such as cell death, inability of vascularization, lack of oxygen and nutrients. Moreover, a high rate of cell death is observed after the process of bioprinting. One of the promising approaches to address these issues is photobiomodulation (PBM) [1, 2]. This method is based on low-intensity irradiation of cells, what leads to the activation of proliferation, metabolism and differentiation. The main target of red and near-infrared light in the cell is mitochondrial respiratory chain [3,4]. Nevertheless, the precise mechanisms of cell response to PBM have not yet been studied. The aim of this work was to analyze the effect of the red and near-infrared PBM for the physiological activity of cells in 2D and 3D cultures.

To clarify the effects and possibilities of PBM, we used the 2D and 3D primary culture of multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs). For PBM of cells, nonmonochromatic LED emitters (IPT RAS, Russia) were used. Irradiation was carried out in red (633 nm, 1200 s, 22 kJ/m^2) and near-infrared (840 nm, 600 s, 21 kJ/m^2) ranges. For 3D culture creating we used modified fibrin hydrogel, and bioprinting was performed with CellInk Bio X 3D bioprinter (CellInk, USA). To assess cell viability and metabolic activity after PBM was utilized a number of classical methods — AlamarBlue, MTT and Live/Dead assays (ThermoFisher, USA). Proliferation rates were analyzed with PicoGreen assay (ThermoFisher, USA). Mitochondrial oxygen consumption rate was measured using Seahorse assay (Agilent, USA).

PBM was shown to activate mitochondrial respiratory chain. The highest oxygen consumption rates (OCR) were detected after 2 hours after stimulation with red light and after 2 and 6 hours after near-infrared light. Both modes of light increased OCR of cells inhibited with rotenone by 15-20%. The cell viability in fibrin hydrogels depended both on the thickness and concentration of the hydrogels. After encapsulation within fibrin hydrogel, cell viability and proliferation decreased by an average of 20%. If bioprinting was involved into the process of 3D construct formation, number of viable and metabolically active cells dropped even more. As were shown by methods of assessing cell viability enlisted above, PBM was able to return cell activity in 3D culture to control values. The most pronounced effects for proliferation were observed for near-infrared light. Similarly, PBM with near-infrared light increased mitochondrial activity of cell encapsulated within hydrogel by 10-15%.

Thus, it was shown that PBM using light in red and near-infrared range increases metabolic activity due to activation of the respiratory chain of mitochondria, stimulates cell proliferation and survival. Due to its convenience and effectiveness, this approach can be widely used in tissue engineering, in particular, for preconditioning cells in scaffolds before transplantation.

The study was supported by the Russian Academic excellence project `5-100` (cell culture) and the Russian Foundation for Basic Research (№ 18-29-06059, cell viability assays).

References

1. Anders J.J., Lanzafame R.J., Arany P.R. // Photomed. Laser Surg. 2015. V. 33. № 4. P. 183–184.
2. Karu T.I. // Photochem. Photobiol. 2008. V. 84. № 5. P. 1091–1099.
3. Marques M.M., Diniz I.M., De Cara S.P., Pedroni A.C., D'Almeida-Couto R.S., Lima P.L., Tedesco T.K., Moreira M.S. // Photomed. Laser Surg. 2016. V. 34. № 11. P. 500–508.
4. Wang Y., Huang Y., Wang Y., Lyu P., Hamblin M. R. // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 7781.

COMBINING ATOMIC FORCE AND OPTICAL MICROSCOPY FOR NANOMECHANICAL MAPPING OF CELLS

Efremov Yu. M.[1,*], Kotova S. L.[1,2], Timashev P. S. [1,2,3]

[1]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[2]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics
4 Kosygin St., Moscow, 119991, Russia
[3]Institute of Photonic Technologies, Research center "Crystallography and Photonics"
2 Pionerskaya St., Troitsk, Moscow, 108840, Russia
*e-mail: yu.efremov@gmail.com

Recent studies have highlighted an importance of mechanical properties of cells in different aspects of biology and medicine. Atomic force microscopy is one of the most adjusted methods for the nanomechanical measurements. However, additional optical microscopy techniques are required to simultaneously observe an internal structure of the cell. Here we showed how the combination of the modern atomic force microscopy modes with optical microscopy can advance our understanding of the cell mechanical properties.

Key words: cell biomechanics; atomic force microscopy; Young's modulus; viscoelasticity; force spectroscopy.

The study of mechanical properties at the level of individual cells, cell agglomerates and biological tissues is an actively developing field due to the development and implementation of new measurement methods. The obtained data indicate the importance of mechanical properties and interactions during the development of the organism, in the processes of regeneration, and in association with various pathologies. For example, low Young's modulus (modulus of elasticity) is a recently discovered marker of many cancer cells [1]. A relationship was also found between the mechanical properties of cells and the cytoskeleton structure [2].

Atomic force microscopy (AFM) is currently one of the most used methods for the nanomechanical measurements of cells. Development of fast force volume (FFV), PeakForce Tapping (PFT), and related AFM techniques allow fast acquisition and mapping of a sample's mechanical properties. The methods are well-suited for studying soft biological samples like living cells in a liquid environment. Generally, when AFM techniques are applied, cell mechanics is characterized in terms of the average Young's modulus.

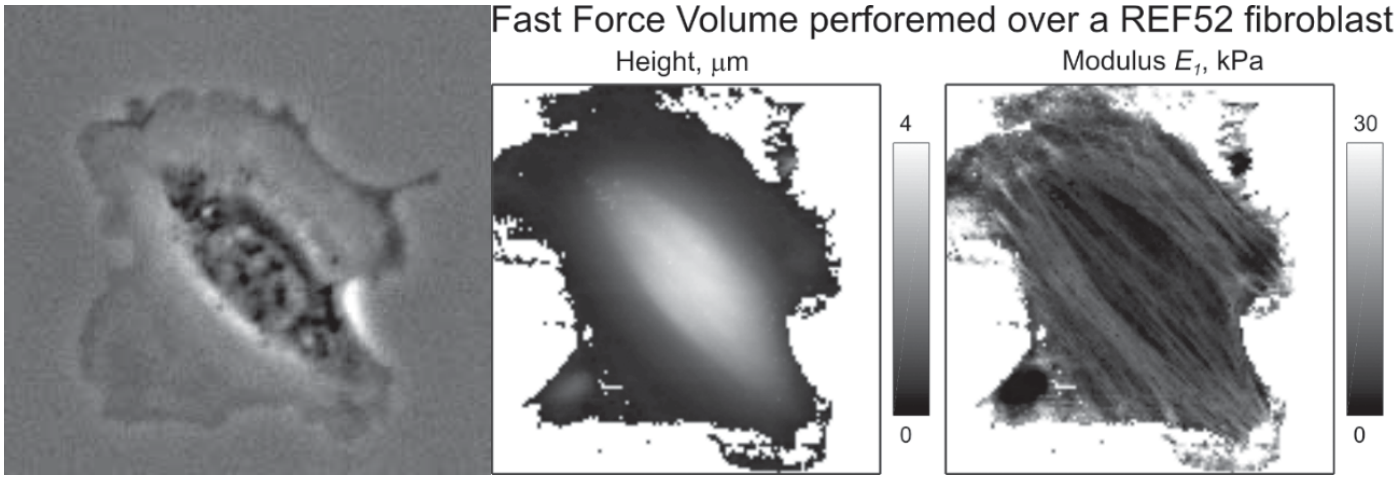


Fig. 1. Example of the optical image (phase contrast) and corresponding topography (Height) and Young's modulus maps obtained over REF52 fibroblast with AFM.

Recent studies indicate that Young's modulus cannot be effectively used as the only parameter to characterizing cell mechanics [3–4]. It was found that a more correct description should include heterogeneity at the cell level that originates from the complex cell structure. With high-resolution mapping, it is possible to distinguish between the properties of individual cell regions (body, lamella) and organelles (nucleus, cytoplasm). Since AFM is a surface-limited technique, a combination of AFM data with data from the optical (fluorescent or confocal) microscopy has become crucial.

In our work, we demonstrated how the combination of AFM and optical techniques can lead to a better understanding of the relationship between cell structure and measured properties and of the cell response to different treatments. The role of a special type of stress fibers, perinuclear actin cap, was demonstrated in determining the viscoelastic and anisotropic mechanical properties of normal (NIH 3T3 fibroblasts) and cancer cells (MDA-MB-231). The contribution of the nucleus in the cell stiffness was measured on specially prepared cells (normal REF52 and cancer HT-1080). Very specific response to actin cytoskeleton disruption and variation of medium osmolarity was detected in rat cortical neurons, suggesting a different basis of mechanical resistance in such cells. The method allowed us to register changes in stiffness of living optoporated HeLa cells.

This work was supported by the Russian academic excellence project "5–100" (description of the global measurement techniques and its applications), by the Russian Science Foundation under grant 19-79-00354, and by a grant of the President of the Russian Federation for young scientists MK-1613.2020.7.

References

1. Lekka M. et al. // Micron. 2012. Vol. 43. P. 1259–1266.
2. Efremov Y.M. et al. // Biochim. Biophys. Acta — Mol. Cell Res. 2015. Vol. 1853, № 11. P. 3117–3125.
3. Efremov Y.M. et al. // Nat. Protoc. 2018. Vol. 13, № 10. P. 2200–2216.
4. EfremovY.M., Shpichka A.I., Kotova S.L., Timashev P.S. // Soft Matter. 2019. Vol. 15, P. 5455–5463.

IN SITU BIOPRINTING

Mironov V.
3D Bioprinting Solutions,
Regenerative Medicine Institute, Sechenov Medical University
e-mail: vladimir.mironov54@gmal.com

Bioprinting technologies have been advancing at the convergence of automation, digitalization, and new tissue engineering (TE) approaches. *In situ* bioprinting may be favored during certain situations when compared with the conventional *in vitro* bioprinting when de novo tissues are to be printed directly on the intended anatomical location in the living body. To date, few attempts have been made to fabricate *in situ* tissues, which can be safely arrested and immobilized while printing in preclinical living models. The need and utility for *in situ* bioprinting with regard to the conventional bioprinting approach will be explained. The two main *in situ* bioprinting approaches, namely, robotic arm and handheld approaches, will be defined and differentiated. The various studies involving *in situ* fabrication of skin, bone, and cartilage tissues will be elucidated. Finally, the advantages, challenges, and the prospects in the field of *in situ* bioprinting modalities in line with parallel technological advancements will be dscussed.

BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE HUMAN LENS CAPSULE ASSESSED WITH AFM AND NANOINDENTER IN RELATION TO HUMAN AGE, DISEASE AND DYE STRAINING

Shavkuta B. S.[1,2]*, Efremov Yu. M.[1], Frolova A. A.[1], Kotova S. L.[1,3], Bakhchieva N. A.[4], Avetisov K. S.[4], Novikov I. A.[4], Akovantseva A. A. [2], Avetisov S. E.[4,5], Timashev P. S.[1,2,3]
[1] *Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University,*
119991, Moscow, 8 Trubetskaya St.
[2] *Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences,*
108840, Troitsk, Moscow, 2 Pionerskaya St.
[3] *N.N. Semenov Institute of Chemical Physics,*
119991, Moscow, 4 Kosygin St.
[4] *Research Institute of Eye Diseases,*
119021, Moscow, 11 Rossolimo St.
[5] *Sechenov University,*
119991, Moscow, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Bldg.4
*e-mail: b.shavkuta@gmail.com

The purpose of this study is the thorough mechanical characterization of the mid- to- old-age human anterior lens capsules, using Atomic Force Microscopy (AFM) and a nanoindenter at different spatial scales. The dependencies on the human age, presence or absence of pseudoexfoliation syndrome (PEX) and application of trypan blue staining during the surgery were analyzed.

Keywords: lens capsule, biomechanics, Young's modulus, atomic force microscopy, nanoindentation, cataract, pseudoexfoliation syndrome (PEX), trypan blue staining

The anterior lens capsule (ALC), a thin specialized basement membrane that encloses the crystalline lens, is essential for the

structural and biomechanical integrity of the lens and plays important role in the accommodation process helping eye to focus on different objects at different distance. Knowing the ALC mechanical properties is important for understanding its physiological functioning and for providing better surgical treatment of a cataract. Using AFM and nanoindentation, we performed the morphology imaging and biomechanical testing of the human ALC in order to reveal the age-related changes and influence of a disease (pseudoexfoliation syndrome, PES) as well as the influence of the application of the trypan blue staining during the surgery.

All ALC samples were obtained due to a routine cataract surgery and were stored without further treatment in a PBS buffer at room temperature. The age of patients ranged from 56 to 86 years. The Young's moduli were obtained using AFM in the Fast Force Volume mode and nanoindentor on the epithelial (ES) and anterior (AS) sides of the lens capsule. Also, the macroscale mapping with the nanoindentor and local AFM indentations were performed on whole capsule to demonstrate the distribution of Young's modulus on both ALC's sides.

Similar to the previous studies, we found that the ES side was stiffer than the AS side by several times. Although the absolute Young's modulus values did not directly depend on the patients' age, the ES/AS ratio decreased with age, thus the difference between the sides was less pronounced in older patients. In general, the Young's moduli of the PES samples were somewhat higher than those of the normal capsules corresponding to the same age.

No significant changes were found in the mechanical properties of ALCs of patients with PES versus the control group, as well as in the ALC with and without trypan blue staining.

The Young's moduli obtained by nanoindentation were similar to those obtained by AFM, with small variations due to the differences in the indentation regimes and indenter's tip shape. However, the dependencies found by AFM were almost entirely reproduced in the nanoindentation studies. The ES of the ALC had a homogenous distribution of the Young's modulus over the surface as shown by the nanoindenter and AFM, while the AS was more heterogeneous.

We have found no significant differences in the sample's morphology, as shown by AFM imaging.

This work was supported by the Russian Scientific Foundation under grant 19-79-00354.

NEUTROPHIL-DEPENDENT CHEMILUMINESENCE REVEALED NEURTOPHIL ACTIVATION IN BLOOD SAMPLES EXPOSED TO PERICARDIAL DECELLULARIZED SCAFFOLDS

Suleimanov S.K.[1,*], Vladimirov G.K. [1], Presnyakova V.S. [1], Mikhalchik E.V.[2], Shpichka A.I.[1], Vlasova I.I. [1,*], Timashev P.S. [1]

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Institute for Regenerative Medicine
119991 Moscow, Trubetskaya St., 8
[2]Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, 119435 Moscow, Malaya Pirogovskaya St., 1a
*e-mail: suleymanov-ef@mail.ru, iivlasova08@gmail.com

Abstract. The immune response to biomaterials largely determines the outcome of implantation. Neutrophils are the first immune cells recruited and activated in response to a foreign intruder. Nevertheless, data on neutrophil activation induced by scaffolds are still scarce. The aim of the present research was to elucidate the impact of decellularized pericardium on neutrophils in whole blood using method of luminol-dependent chemiluminescence. Our study revealed scaffold-induced activation of neutrophils (as detected by primary cell activation without inductor) and acceleration of neutrophil response to phorbol 12-myristate 13-acetate. At the same time pericardial scaffolds caused increase in plasma concentration of myeloperoxidase, a specific protein secreted by activated neutrophils.

Key words: scaffold, pericardium, genipin, epoxy, neutrophils, myeloperoxidase, reactive oxygen species, hypochlorite, luminol, chemiluminescence.

The interaction of a scaffold with tissues and body fluids causes the inflammatory response. The chemical composition of the scaffold, its surface charge, porosity, surface shape and size affect the intensity and duration of each stage of the inflammation. [1,2]. A number of studies were performed to modify scaffold surfaces for optimization of immune response.

Neutrophils comprise 50%-75 % of the circulating human leukocytes and they are the first cells to respond a tissue damage [3,4]. Activation of neutrophils is accompanied by production of reactive oxygen species (ROS) and secretion of proteins of intracellular granules, including myeloperoxidase (MPO) which is capable to produce the potent oxidant — hypochlorous acid (HOCl) [5].

Neutrophils are recruited and activated in response to implantation of scaffolds to experimental animals. Infiltration of materials by neutrophils was observed during the first week after implantation [4]. At the same time, little is known about the functional state of neutrophils in the wound area in the proximity of the scaffold.

Ex vivo studies of blood cells in whole blood samples are the best ways to model in vivo conditions. A direct and simple method for estimating the level of neutrophil activation in blood is to measure the luminol-dependent CL of diluted blood [5,6]. Oxidation of luminol by ROS, primarily HOCl, causes CL. In the present work we used CL to characterize neutrophil response to scaffolds in whole blood and in leukocyte reach plasma (LRP). Plasma was collected over the settled erythrocytes after 45 min of blood storage at room temperature. In each experiment two samples were prepared for incubation: the control sample (Control) and the sample with scaffold (Sample). Scaffolds used in the present study were the decellularized bovine pericardium (collagen type I) crosslinked with genipin or epoxy-fixed one [7]. Results of the typical experiment are presented in Figs.1, 2. The time to maximum of the CL curve was

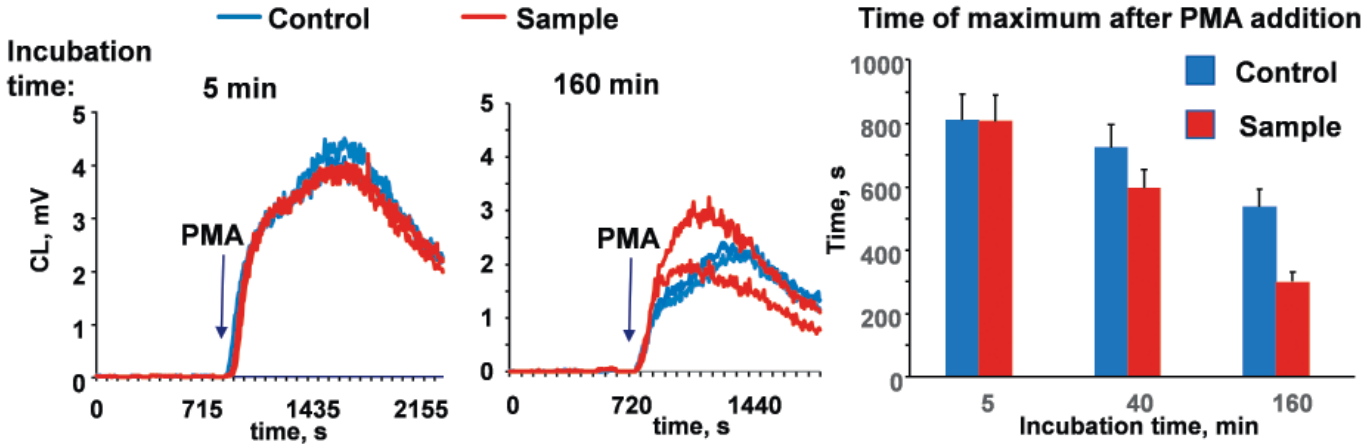


Fig. 1. CL parameters of whole blood. PBS was added into blood at the amount of 20 mkl per 250 mkl — 'Control', a pericardial scaffold was added at the amount of 1 mg per 100 mkl blood — 'Sample'. At different time points of the incubation, 20 µl of blood were taken for measurements (in duplicates). Micro-aliquots of blood were placed in the cuvette with 470 µl Krebs-Ringer solution containing $NaHCO_3$, $CaCl_2$ and 100 µM luminol. CL was registered for 10 min, then PMA was added (100 nM). **A** — typical CL kinetics at different incubation times. Arrows indicate addition of PMA. **B** — time of maximum at different incubation times.

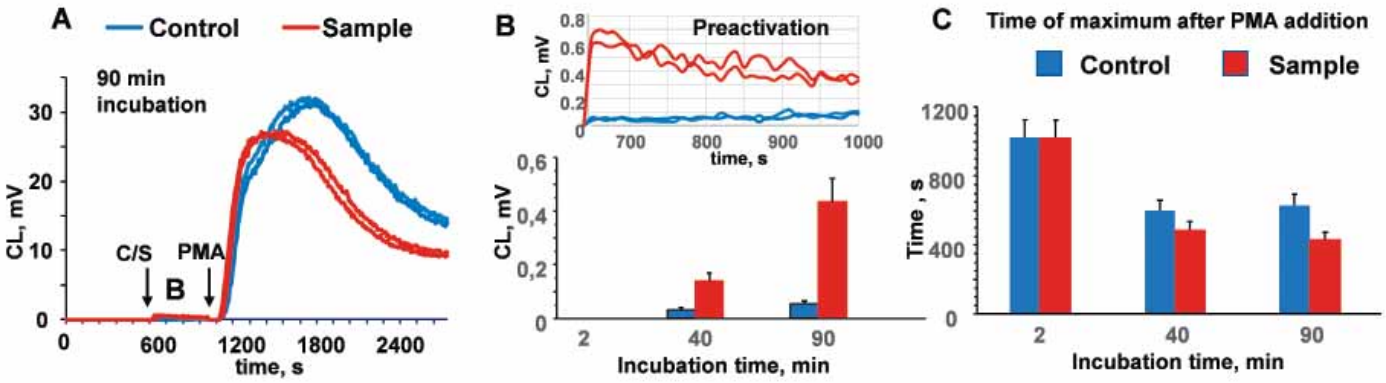


Fig. 2. CL parameters of leukocyte reach plasma (LRP). Experimental conditions are described in Fig. 1. **A** — typical CL kinetics at long incubation times (here, 90 min). Arrows indicate addition of 20 µl of LPR (C/S) and PMA. The area between the arrows — **B** — typical CL of LRP (neutrophil preactivation in the Sample) and magnitude of CL at different incubation times. **C** — time of maximum at different incubation times.

used to compare neutrophil responses at different incubation time intervals. No significant differences between the PMA-induced CL of 'Control' and 'Sample' were observed in 5-10 min incubation of blood or LRP. However, after 40 min of incubation, neutrophils generated ROS 20–30% faster in the samples with scaffold than in control. This difference increased over time. Reliable value of CL (preactivation) was observed in the LRP incubated with scaffold (Fig. 2B). Neutrophil activation in blood incubated with the scaffolds has been confirmed by the measurements of MPO concentration in plasma. MPO amount was 4-5 times higher in the samples incubated with scaffolds as compared to control ones (for example, (67 ± 12) versus (14 ± 1) pg/ml MPO, 2h incubation).

Our study demonstrates that the method of luminol-dependent CL may be used as fast, sensitive, and simple technique to elucidate the impact of scaffolds on neutrophils in whole blood samples and in LRP. Understanding the neutrophil response to scaffold implantation will help to search the approaches to control these processes and to improve tissue healing.

The reported study was funded by RFBR, project number 20-015-00480.

References

1. Dziki J.L., Badylak S.F. // Curr. Opin. Biomed. Engineer. 2018. V. 6. P. 51.
2. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J. et al. // Material Today. 2015. V. 18. P. 313.
3. Mariani E., Lisignoli G., Borzì R.M. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. pii: E636.
4. Sadtler K., Wolf M.T., Ganguly S. et al. // Biomaterials. 2019. V. 192 P. 405.
5. Vlasova I.I., Mikhalchik E.V., Barinov N.A. et al. // Nanomedicine: NBM. 2016. V. 12. P. 1615.
6. Vlasova I.I., Mikhalchik E.V., Gusev A.A. et al. // Bioelectromagnetics. 2018. V. 39. P. 144.
7. Grebenik E.A., Gafarova E.R., Istranov L.P. et al. // Biotechnol. J. 2020. e1900334.

НЕТКАНЫЕ ВОЛОКНИСТЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ТВЕРДОФАЗНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

Акопова Т.А.[1,*], Тимашев П.С.[2, 3]
[1] Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН
117393, Москва, Профсоюзная ул. 70
[2]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
142092, Троицк-Москва, Пионерская ул. 2
[3]Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Москва, Трубецкая ул. 8-2
*e-mail: akopova@ispm.ru

Получен ряд волокнистых биоимплантов, для регулирования свойств которых использовали комбинирование природных (полисахариды, белки) и биорезорбируемых синтетических полимеров (полиэфиры, поливиниловый спирт). Для синтеза гибридных привитых систем на их основе разработаны методики твердофазной реакционной экструзии, предполагающие исключительно физические (механические) воздействия на полимерные смеси. Такой способ отличается отсутствием растворителей и токсичных компонентов в ходе синтеза и приводит к композициям, обладающим хорошей способностью к переработке в волокна. Полученные материалы изучены в отношении их эффективности в качестве полимерных матриц при регенерации поврежденных клеток, тканей и органов путем оценки биосовместимости материала на культуре ткани, биодеградации in vivo и тканевой реакции на имплантацию.

Ключевые слова: Полилактид, поликапролактон, хитозан, простые эфиры целлюлозы, коллаген, твердофазный синтез, сополимеры, реологические свойства, микро- и нановолокна, полимерные матрицы, биорезорбция, тканевая реакция на биоимплантаты.

Для формирования волокнистых структур предложен ряд композиций, отличающихся способностью к растворению в разных средах: на основе полиэфиров в органических растворителях и на основе сополимеров хитозана с водорастворимыми полисахаридами в нейтральных водных средах. Методом твердофазной экструзии получены трехкомпонентные системы хитозана, олиго(L-лактида) и коллагена (образцы CO-C); хитозана, полилактида и желатина (образцы CP-G); пятикомпонентные системы хитозана, олиго- и поли(L-лактида), поликапролактона и желатина (образцы COPPc-G), образующие стабильные субмикронные дисперсии в органических апротонных растворителях.

Методом электроформования из растворов и коллоидных систем синтезированных производных и сополимеров получены микроволоконные материалы (средний диаметр от 1 до 10 мкм) со сложной морфологией (рис. 1а), обусловленной присутствием на их поверхности функциональных групп природных компонентов, согласно данным флуоресцентной микроскопии (рис. 1б). Трехкомпонентные системы на основе синтезированных сополимеров хитозана с гидроксиэтилцеллюлозой и хитозана с поливиниловым спиртом (образцы CHP) растворимы в воде при нейтральных значениях pH и способны к электроформованию с образованием ячеистых структур, состоящих из микрочастиц субмикронного размера (рис. 1в).

Структура и состав полученных систем подтверждены методами ИК-, ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Получены данные о физико-химических свойствах растворов, подтверждающие их способность к электроформованию. Обнаружены удовлетворительные физико-механические характеристики изделий на их основе.

Полученные материалы изучены в отношении их эффективности в качестве полимерных матриц при регенерации поврежденных клеток, тканей и органов путем оценки биосовместимости материала на культуре ткани, биодеградации in vivo и тканевой реакции на имплантацию. Эксперименты показали, что они потенциально пригодны для решения задач тканевой инженерии и регенеративной медицины [1, 2].

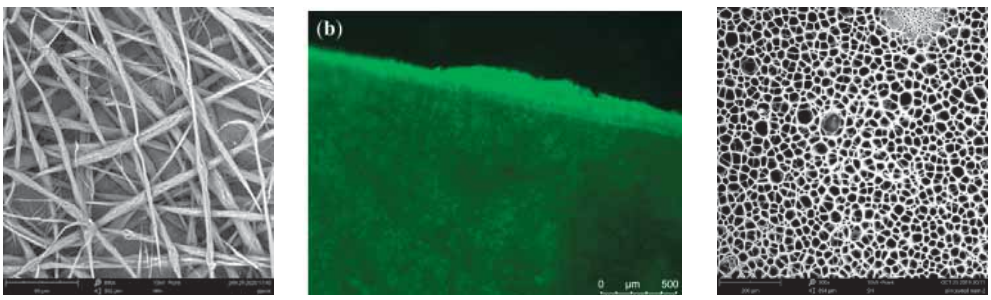


Рис. 1. (а) Микрофотография волокнистых материалов из 25% растворов образцов COPPc-G в хлороформе; **(б)** флуоресцентная микроскопия волокнистых материалов из образцов CP-G; **(в)** микрофотография материалов из 10% растворов образцов CHP в воде.

Работа проведена при поддержке РФФИ, грант 18-29-17050-мк.

Литература

1. Demina T.S., Kuryanova A.S., Aksenova N.A. et al. // RSC Advances. 2019. V. 9. P. 37652-37659.
2. Grebenik E., Surin A., Bardakova K. et al. // Biomed. Mater. 2020. DOI: 10.1088/1748-605X/ab6228.

NONWOVEN FIBROUS MATERIALS BASED ON POLYSACCHARIDES MODIFIED IN SOLID STATE

Akopova T. A. [1,*], Timashev P. S.[2,3]
[1] Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of Russian Academy of Sciences
117393, Moscow, 70 Profsoyuznaya str.
[2]Institute of Photonic Technologies, Research center "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences
142190, Troitsk, Moscow, 2 Pionerskaya str.
[3]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University
119991, Moscow, 8-2 Trubetskaya str.
*e-mail: akopova@ispm.ru

A number of fibrous bioimplants were obtained, a combination of natural (polysaccharides, proteins) and bioresorbable synthetic polymers (polyesters, polyvinyl alcohol) was used for regulation of their properties. For the synthesis of hybrid grafted systems based on them, methods of solid-state reactive extrusion have been developed, involving exclusively physical (mechanical) effects on polymer mixtures. This method is characterized by the absence of solvents and toxic components during the synthesis and leads to compositions having good ability to process into fibers. The resulting materials were studied in terms of their effectiveness as polymer matrices in the regeneration of damaged cells, tissues and organs by evaluating the biocompatibility of the material in tissue culture, in vivo biodegradation, and tissue response to implantation.

Key words: Polylactide, polycaprolactone, chitosan, cellulose ethers, collagen, solid-state synthesis, copolymers, rheological properties, micro- and nanofibres, polymer matrices, bioresorption, tissue reaction to bioimplants.

БМКП ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОЖИ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Алейник Д.Я.*, Егорихина М.Н., Чарыкова И.Н., Рубцова Ю.П., Соснина Л.Н., Орлинская Н.Ю.
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
603005, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского 10/1
*e-mail: daleynik@yandex.ru

Разработан биомедицинский клеточный продукт для замещения дефектов кожи на основе естественных биополимеров и мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. Клетки вводят в структуру конструкта в процессе его формирования. С помощью световой и фазово-контрастной микроскопии показано сохранение жизнеспособности, динамика и равномерное распределение клеток в структуре матрицы с формированием «клеточной сети», начиная с третьих суток после формирования. Продемонстрирована выраженная пролиферативная и секреторная активность клеток в структуре продукта при культивировании in vitro. На модели полнослойной кожной раны крысы продемонстрирована эффективность продукта в виде ускорения эпителизации, активации процессов ангиогенеза, образования правильно упорядоченных волокнистых структур в подлежащей ткани.

Ключевые слова: биомедицинские клеточные продукты, дефекты кожи, мезенхимальные стволовые клетки, флуоресцентная микроскопия, раны, биополимеры.

Проблема лечения дефектов кожи сохраняет актуальность до настоящего времени. На основе гидрогелиевого скаффолда из естественных биополимеров [1] и мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани разработан оригинальный биомедицинский клеточный продукт (БМКП) для восстановления дефектов кожи. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) рассматриваются как наиболее перспективный клеточный материал для регенеративной медицины [2]. Подготовленные и охарактеризованные МСК вводили в структуру БМКП в процессе его формирования. Используя методы световой и фазово-контрастной микроскопии, показали динамику и равномерное распределение МСК в структуре матрицы. В 1-е сутки после формирования клетки были округлыми, а начиная с 3-х суток — «выбрасывали» отростки и «расправлялись». К 6 дню в структуре матрицы была сформирована «клеточная сеть» с множеством межклеточных контактов. К этому времени БМКП считали готовыми для применения.

Для характеристики МСК в структуре БМКП отдавали предпочтение щадящим методам, позволяющим оценить особенности клеточной составляющей без разрушения матрицы, исключая их выраженную гибель и повреждение. С помощью флуоресцентной микроскопии (красители Lipophilic Tracers-Dio и Hoecst 3334, цифровой имиджер Cytation5) показано, что МСК в структуре БМКП сохраняют жизнеспособность и типичную морфологию. Количественный анализ продемонстрировал пролиферативную активность МСК.

Секреторную активность клеток в структуре конструкта оценивали по изменению содержания VEGF-A, одного из основных проангиогенных факторов, в ростовой среде. Продемонстрировано статистически значимое нарастание концентрации VEGF-A в процессе культивирования клеток в структуре БМКП. Иммунофенотипирование клеток, выделенных из структуры БМКП с помощью коллагеназы, показало снижение доли клеток CD90+ до 80%. Последующее культивирование выделенных клеток на пластике приводило к восстановлению фенотипа МСК.

Оценивали эффективность применения БМКП при восстановлении дефекта кожи на модели полнослойной кожной раны крыс. При формировании БМКП в экспериментальных условиях использовали охарактеризованные МСК жировой ткани крысы. Для исследования формировали три группы: 1 — с полнослойной кожной раной под увлажняющей повязкой; 2 — с полнослойной кожной раной со скаффолдом (матрицей) без клеток; 3 — с полнослойной кожной раной с БМКП. Состояние ран контролировали с помощью планиметрии, видеонаблюдения, дерматоскопии, гистологических и иммуногистохимических методов. Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28 сутки.

Продемонстрирована эффективность применения БМКП. Уже на ранних сроках отмечено активное формирование грануляционной ткани у животных опытной группы 3 по сравнению с животными групп 1 и 2, интенсификация процессов ангиогенеза. На более поздних сроках зафиксировано образование и организация правильно упорядоченных коллагеновых и элластиновых волокон в подлежащей ткани, в то время как в контрольной группе 1 и группе 2 волокна были более грубыми и располагались хаотично. В результате эпителизация раневого дефекта у животных контрольной группы наступила на 3-4 дня позже, чем в опытной группе 3, где на месте дефекта формировался многослойный эпителий. В опытной группе 2 эпителий был представлен к этому сроку только 2-3 слоями клеток. Не отмечено отрицательного воздействия продукта на состояние органов и систем экспериментальных животных.

Таким образом, доклинические исследования in vitro и in vivo разработанного БМКП продемонстрировали его безопасность и перспективность для дальнейших доклинических и клинических исследований.

Литература

1. Егорихина М.Н., Левин Г.Я., Чарыкова И.Н. и др. Способ создания биорезорбируемого клеточного скаффолда на основе фибрина плазмы крови. Пат. 2653434 РФ, МПК C12N 5/00. -№ 2017112424. 08.05.2018; Бюл. № 13.
2. Granero-Molto F, Weis JA, Longobardi L .et al // Expert Opin Biol Ther. 2008. V. 8 N 3. P. 255-268.

BMCP TO REPLACE SKIN DEFECTS: CHARACTERIZATION AND PRECLINICAL RESEARCH

Aleynik D.Ya.*, Egorikhina M.N., Rubtsova Yu.P., Charykova I.N., Sosnina L. N., Orlinskaya N.Yu.
Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
e-mail: daleynik@yandex.ru

A biomedical cell product has been developed for the replacement of skin defects based on natural biopolymers and mesenchymal stem cells of adipose tissue. Cells are introduced into the structure of the construct in the process of its formation. Using light and phase contrast microscopy, the preservation of viability, dynamics and uniform distribution of cells in the structure of the matrix with the formation of the "cell network", starting from the third day after formation, is shown. The expressed proliferative and secretory activity of cells in the structure of the product during in vitro cultivation was demonstrated. The effectiveness of the product in the form of accelerated epithelization, activation of the processes of angiogenesis, and the formation of properly ordered fibrous structures in the underlying tissue was demonstrated on the model of a full-layer skin wound of a rat.

Key words: biomedical cell products, skin defects, mesenchymal stem cells, fluorescence microscopy, wounds, biopolymers.

ГИБРИДНЫЙ БИОСОВМЕСТИМЫЙ НАНОКОМПОЗИТ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА

Александров А.И.[1,*], Мишин А.А.[1], Шевченко В.Г. [1], Демина Т.С.[1,2], Акопова Т.А.[1]
[1] Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН
117393, Москва, Профсоюзная ул. 70
[2]Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Москва, Трубецкая ул. 8-2
*e-mail: alivaleksandr@mail.ru

Исследован процесс получения, структура и электрофизические свойства полимер-неорганического биосовместимого композита на основе аллилхитозана и винилтриэтоксисилана. Установлено, что в процессе синтеза композита ненасыщенное производное хитозана образует с винилтриэтоксисиланом и продуктами его поликонденсации отдельную нанофазу в полимерной матрице. Диаметр наночастиц, включенных в полимерную матрицу, увеличивается с 50 нм до 1 μм с увеличением доли введенного винилтриэтоксисилана.

Ключевые слова: Аллилхитозан, винилтриэтоксисилан, гибридный нанокомпозит, наночастицы, УФ-излучение, электрофизические свойства.

При создании матриц-носителей клеток, поддерживающих миграцию, рост и дифференцировку клеток в последние 15–20 лет начали использовать порошки неорганических веществ, в частности Al_2O_3, MgO и кремнезема SiO_2 [1–3]. При

этом достаточно часто пленку из коллоидного аморфного кремнезема толщиной ≤100 нм наносят на традиционно используемые культуральные поверхности [1]. Такие пленки обеспечивают хорошую смачиваемость и адгезивность для клеточных культур. В данной работе сделана попытка реализовать процесс фотолитической сополимеризации аллилхитозана (АХ), хитозана с аллильными заместителями в боковой цепи [4], с винилтриэтоксисиланом (ВТЭС) с целью получения не растворимого в водных средах полимерного композита на основе биосовместимой полимерной матрицы с внедренными в нее кремнийорганическими структурными фрагментами.

Готовили 2%-ный раствор АХ в 4%-ной уксусной кислоте. Далее в этот раствор вводили расчетные количества раствора ВТЭС в этаноле и проводили перемешивание на магнитной мешалке в течение 2 ч, чтобы провести гидролитическую поликонденсацию ВТЭС в водно-спиртовой смеси. В гомогенном растворе равновесная реакция гидролиза алкоксисилана водой смещается в присутствии уксусной кислоты в сторону образования силанольных групп с получением связей Si–O–Si [5, 6]. В результате синтезируется винилсилоксановый олигомер, превращающийся при формировании пленки в сетчатый полимер — поливинилсилсесквиоксан. Прозрачные полимерные пленки, содержащие ВТЭС от 5 до 50 мас.%, получали методом полива и сушили в беспылевом шкафу при комнатной температуре в течение 48 ч. Далее пленки толщиной 200 мкм облучали нефильтрованным светом УФ-ртутной лампы ДРШ-100 (Россия) при комнатной температуре на воздухе.

Структуру продуктов и механизмы процессов изучали методами ИК и ЯМР спектроскопии, ЭПР, СЭМ и термогравиметрического анализа. Установлено, что под действием УФ-излучения в пленках композита происходит как гомо-, так и гетерополимеризация за счет сшивки по радикальному механизму с потерей растворимости в водных средах. После обработки пленок УФ-облучением в ИК спектрах продуктов исчезают полосы аллильных и винильных групп, что свидетельствует о процессах, протекающих с раскрытием двойной связи. В предположении, что сшивание протекает по радикальному механизму, были проведены исследования методом ЭПР парамагнитных продуктов фотолиза. Для накопления радикалов, нестабильных при комнатной температуре, фотолиз и регистрацию спектров ЭПР проводили при 77 К в жидком азоте. Показано, что взаимодействие происходит за счет присоединения атома водорода к аллильным группировкам АХ, например, к N-замещенным аллильным группам с раскрытием двойной связи и образованием радикального центра на атоме углерода и метильной группы на конце, т.е. за счет реализации при фотовоздействии процессов: — $NH–CH_2– CH=CH_2 + H \rightarrow$ — $NH–CH_2–\dot{C}H–CH_3$ и $–O–CH_2–CH=CH_2 + H \rightarrow –O–CH_2–\dot{C}H–CH_3$. Радикал $CH_3–\dot{C}H–Si(OH)_2(OR)$ (или радикал $CH_3–\dot{C}H–Si(OR)_3$) возникают при присоединении атома водорода к ВТЭС: $(RO)(OH)_2Si–CH=CH_2 + H \rightarrow CH_3–\dot{C}H– Si(OH)_2(OR)$ (или $(RO)_3Si–CH=CH_2 + H \rightarrow CH_3–\dot{C}H–Si(OR)_3$).

Из предполагаемой схемы сшивки АХ и ВТЭС следует, что в системе должен быть ансамбль подвижных протон-электронных пар. Для доказательства этого были исследованы диэлектрические свойства продуктов. Показано, что полученные композиты обладают ионной проводимостью как при постоянном токе, так и при воздействии на образец электрических полей высокой частоты. Проводимость обеспечивается протон-электронным ансамблем, который сосредоточен на границе раздела фаз наночастица — полимерная матрица. Подобные материалы, помещенные в раствор, содержащий стволовые клетки, способны блокировать или усиливать их размножение в зависимости от частоты воздействия внешнего электромагнитного поля.

Работа проведена при поддержке РФФИ, грант 19-53-45048.

Литература

1. Самойлович М.Н., Белянин А.Ф., Клещева С.М. и др. // Нано- и микросистемная техника. 2008. № 8. С. 38.
2. Johansson F., Kanje M., Eriksson S., Wallman L. // Phys. Status Solidi C. 2005. № 9. P. 3258.
3. Park J.H., Gul L. // Nature Materials. 2009. V. 8. P. 331.
4. Akopova T.A., Demina T.S., Cherkaev G.V. et al. // RSC Advances. 2019. V. 9. P. 20968.
5. Андрианов К.А. Методы элементоорганической химии. Кремний. М.: Наука, 1967. 569 с.
6. Osterholtz F.D., Pohl R.L. // J. Adhesion Sci. Technol. 1992. V. 6. № 1. C. 127.

HYBRID BIOCOMPATIBLE NANOCOMPOSITE BASED ON CHITOZAN

Aleksandrov A.I.[1,*], Mishin A.A.[1], Shevchenko V.G.[1], Demina T.S.[1,2], Akopova T. A.[1]

[1] Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of Russian Academy of Sciences, 117393, Moscow, 70 Profsoyuznaya str.

[2]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University,

119991, Moscow, 8-2 Trubetskaya str.

*e-mail: alivaleksandr@mail.ru

The production process, structure, and electrophysical properties of a polymer-inorganic biocompatible composite based on allyl chitosan and vinyltriethoxysilane are studied. It has been established that during synthesis of the composite, the unsaturated derivative of chitosan forms a separate nanophase with vinyltriethoxysilane and its polycondensation products in the polymer matrix. The diameter of the nanoparticles included in the polymer matrix increases from 50 nm to 1 μm with an increase in the fraction of vinyltriethoxysilane introduced.

Key words: Allyl chitosan, vinyltriethoxysilane, hybrid nanocomposite, nanoparticles, UV radiation, electrophysical properties.

ТЕСТИРОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ НА МОДЕЛИ КРУПНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ: 5 СТАДИЙ ПРИНЯТИЯ НЕИЗБЕЖНОГО

Антонова Л.В.[1,*], Кривкина Е.О.[1], Миронов А.В.[1, 2], Шабаев А.Р.[1,2], Резвова М.А.[1], Крутицкий С.С.[1], Барбараш Л.С.[1]

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
[2] ГБУЗ КО Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша
650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
*e-mail: antonova.la@mail.ru

Проведены испытания биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели овцы. Объект испытаний — сосудистые протезы из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона диаметром 4 мм с послойно инкорпорированными в состав полимерного каркаса сосудистым эндотелиальным фактором роста, основным фактором роста фибробластов, хемоаттрактантной молекулой SDF-1a и дополнительной модификацией поверхности лекарственным покрытием, содержащим гепарин и илопрост (n=8). В качестве групп сравнения выступили животные с аутоартериальной имплантацией (n=8) и с имплантированными синтетическими сосудистыми протезами Gore-Tex диаметром 4 мм (n=5). Выявлено, что через сутки после аутоартериальной имплантации проходимость сонных артерий составила 87,5%, биодеградируемых протезов — 50%, синтетических протезов Gore-Tex — 0% случаев. При этом через 12 месяцев имплантации полностью резорбировал биодеградируемый каркас, а на его месте сформировался аневризматически расширенный новообразованный сосуд. Таким образом, сосудистые протезы из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона показали лучшие характеристики, чем синтетические протезы, используемые в клинике, однако требуется усиление внешнего каркаса протезов с целью предупреждения формирования аневризм.

Ключевые слова: биодеградируемый сосудистый протез малого диаметра, лекарственное покрытие, ростовые факторы, преклинические испытания, крупные лабораторные животные.

Биодеградируемые сосудистые протезы диаметром 4 мм на основе полигидроксибутирата/валерата (PHBV) и поликапролактона (PCL) с инкорпорированными в состав трубчатого каркаса проангиогенными ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами (GFmix) и дополнительной модификацией поверхности протеза гепарином и илопростом [1] имплантированы в сонную артерию овец (n=8). Группы сравнения — овцы с аутоартериальной имплантацией (n=8) и с имплантированными синтетическими сосудистыми протезами Gore-Tex диаметром 4 мм (n=5). Контроль проходимости протезов после имплантации проводили методом УЗИ с функцией доплера: через 1 и 5 сутки — для всех протезов, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев — для проходимых протезов. Тромбированные протезы эксплантировали через 14 дней, 1, 3 и 6 месяцев, проходимые протезы — через 6 и 12 месяцев после имплантации. Гистологические срезы эксплантированных образцов окрашивали гематоксилином-эозином, по Ван-Гизон, ализариновым красным С, орсеином. Выявлено, что через 1 сутки после аутоартериальной имплантации проходимость сонных артерий сохранялась в 87,5%, протезов PHBV/PCL/GFmix/Гепарин/Илопрост — в 50%, протезов Gore-Tex — в 0% случаев. Через 6 месяцев имплантации практически полностью резорбировался каркас PHBV/PCL, а на его месте формировался аневризматически расширенный новообразованный сосуд. Кальцификация отсутствовала. 5 неожиданных результатов, как 5 стадий принятия неизбежного:

1. Низкая проходимость протезов PHBV/PCL/GFmix/Гепарин/Илопрост — в 50% случаев. Несопоставимость результатов тестирования, полученных на крупных лабораторных животных, с собственными результатами, ранее полученными на модели крысы и продемонстрировавшими 12-месячную проходимость аналогичных протезов в 93,3% случаев [2]. 2. Скорость биорезорбции композиции полимеров PHBV/PCL в эксперименте на модели овцы оказалась крайне высока, что не соответствует литературным данным и результатам собственных экспериментов на модели крысы [2]: спустя 6 месяцев имплантации в стенке проходимых графтов PHBV/PCL/GFmix/Гепарин/Илопрост выявлены отдельные участки полимера, не составлявшие единую трубчатую конструкцию; через 12 месяцев имплантации полимер полностью отсутствовал. Как можно верить литературе? 3. Полное фиаско сосудистых протезов Gore-Tex, давно применяемых в клинике — тромбоз в 100% случаев. На этом фоне 50% проходимость — это неуспех или победа? 4. Биодеградируемый пористый каркас действительно пригоден для формирования на его основе новообразованной сосудистой ткани — уже через 6 месяцев имплантации в проходимых протезах PHBV/PCL/GFmix/Гепарин/Илопрост сформированы основные элементы новообразованной сосудистой ткани. Однако аневризматическое расширение большинства вновь образованных сосудов говорит о некой незрелости новообразованной ткани, неспособной выдерживать пульсирующую механическую нагрузку тока крови. 5. В проходимых сосудистых протезах PHBV/PCL/GFmix/Гепарин/Илопрост спустя 6 месяцев имплантации не определялся кальций, тогда как даже в тромбированных синтетических протезах Gore-Tex кальций выявлен как в толще стенки протезов, так и в соединительнотканной капсуле, примыкавшей к стенке данных протезов.

Литература

1. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Резвова М.А. и др. Технология изготовления функционально активных биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием. Пат. РФ № 2702239. RU 2702239 C1. 2019.
2. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V. et al. // Compl. Iss. of Cardiovasc. Dis. 2018. V.7. №2. pp. 25-36.

TESTING BIODEGRADABLE VASCULAR PROSTHESES ON THE MODELS OF LARGE LABORATORY ANIMALS: 5 STAGES OF ACCEPTANCE INEVITABLE

Antonova L.V.[1]*, Krivkina E.O.[1], Mironov A.V.[1,2], Shabaev A.R.[1,2], Rezvova M.A.[1], Krutitsky S.S.[1], Barbarash L.S.[1]
[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, blvd Sosnoviy, 6
[2]Municipal Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Dispensary, 650002, Kemerovo, blvd Sosnoviy, 6
*e-mail: antonova.la@mail.ru

Abstract. Preclinical development of small diameter biodegradable vascular prostheses on a sheep model was performed. The object of the development was vascular prostheses with a diameter of 4 mm based on polyhydroxybutyrate/valerate and polycaprolactone. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and chemoattractant SDF-1a were layer-by-layer incorporated into prosthesis; additional surface modification by heparin and iloprost was performed (n = 8). Animals with autoarterial implantation (n = 8) and animals with implanted Gore-Tex synthetic vascular prostheses with a diameter of 4 mm (n = 5) were included in the comparison group. It was discovered that carotid artery patency was remained in 87.5% of cases, biodegradable prostheses patency — in 50% and Gore-Tex synthetic prostheses patency — in 0%. Moreover, the polymer biodegradable skeleton was completely resorbed and an aneurysmically dilated newly formed vessel was formed after 12 months of implantation. Thus, vascular prostheses based on polyhydroxybutyrate/valerate and polycaprolactone have better characteristic compared to synthetic prostheses widely used in clinic; however, the external framework of the prosthesis must be strengthened to prevent aneurysms.

Key words: biodegradable vascular prosthesis of small diameter, drug coating, growth factors, preclinical trials, large laboratory animals.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ГЛУБОКИХ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ И МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

Астрелина Т.А.*, Аксененко А.В., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Никитина В.А., Усупжанова Д.Ю., Расторгуева А.А., Самойлов А.А.
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, 123098, г. Москва, Маршала Новикова, 23
*e-mail: t_astrelina@mail.ru

Проводилась оценка применения клеточных технологий у пациентов с глубокими термическими ожогами и местными лучевыми поражениями (МЛП). Пациенты получали консервативную терапию ожоговых ран совместно со стромально-васкулярной фракцией (СВФ) жировой ткани (ЖТ). При наблюдении после введения СВФ ЖТ у пациентов отмечались хорошие косметические и функциональные результаты, отсутствовали болевой синдром, грубые рубцы, контрактуры, движения в суставах сохранены. Применение клеточных технологий при глубоких термических ожогах и МЛП способствовало активизации репаративных процессов в дерме, снижало местную воспалительную реакцию, ускоряло сроки эпителизации, уменьшало выраженность фиброзных рубцов и приводило к отсутствию ограничений подвижности в суставах.

Ключевые слова: клеточные технологии, глубокие термические ожоги, местные лучевые поражения, регенеративные клетки жировой ткани

Обширные глубокие ожоги различной этиологии в области суставов у пациентов сопровождаются образованием гипертрофических рубцов, контрактур, значительными функциональными и косметическими дефектами, резистентностью к стандартной терапии, длительным процессом реабилитации, снижением качества жизни и инвалидизацией. На сегодняшний день использование искусственных источников ионизирующего излучения осуществляется в медицинской практике. Они широко применяются в лучевой диагностике как для проведенияпростых диагностических манипуляций, так и для осуществления длительных высокотехнологичных процедур. Наиболее часто до 40% от всех осложнений после использования источников ионизирующего излучения, развиваются местные лучевые поражения (МЛП) кожных покровов[1,2]. При этом повреждаются не только кожа, но и подкожно-жировая клетчатка, мышцы, кости, сосудисто-нервные пучки и внутренние органы. Лучевые осложнения не разрешаются самостоятельно, а лечение пациентов с повреждениями кожи представляет длительный и трудоемкий процесс, сопровождающийся болевым синдромом, снижением качества жизни и инвалидизацией. Важной задачей современной медицины является разработка новых способов консервативного лечения глубоких термических ожогов и МЛП с целью заживления пораженной поверхности и улучшения результатов реконструктивно-восстановительного лечения пациентов.

В исследование включено 7 пациентов с глубокими термическими ожогами кистей рук площадью до 5 % от поверхности тела и 7 пациентов с МЛП различной площадью поверхности тела после получения информированного согласия. Проводили забор жировой ткани с последующим введением аутологичной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ) в количестве 15.0±5.0 миллионов вокруг повреждения кожных покровов при глубоких термических ожогах и 18.5±10.0 миллионов в пораженную область по всей поверхности при МЛП для создания благоприятных условий заживления ран, усиления репаративных процессов и сокращения сроков заживления.

У пациентов отмечалось полное приживление кожных трансплантатов и восстановление утраченных кожных покровов с хорошим косметическим и функциональным результатом, отмечалась эпителизация, отсутствовали болевой

синдром, патологические рубцы отсутствовали после применения СВФ (Рисунок 1, 2). Серьезных нежелательных явлений и реакций после применения СВФ не отмечали.

1А 1Б

Рис. 1. Состояние кожных покровов кистей рук у пациента: 1А: А на 3-е сутки после получения травмы, Б после введения регенеративных клеток жировой ткани на 27-е сутки, 1Б: А через 2,5 месяца пациент Е., Б через 1,5 месяца пациент К.

А В С

Рис. 2 Состояние раневой поверхности левой лодыжки нижней конечности пациента: Л.: А — до лечения, Б — введение СВФ жировой ткани, С — после лечения через 5 месяцев.

Применение СВФ пациентам способствовало отсутствию болезненных симптомов, активизации благоприятных условий для заживления пораженной поверхности, снижение местной воспалительной реакции, ускоряло сроки эпителизации, восстановления эластичности кожных покровов с уменьшением выраженности фиброзных рубцов, отсутствию ограничений подвижности суставов, повышения ранозаживляющей активности репаративных и иммунных процессов, восстановления трофики, ремоделирования фиброзной и соединительной ткани и достойного качества жизни пациентов.

Литература

1. Feisst V., Meidinger S., Locke M.B. // From bench to bedside: use of human adipose-derived stem cells. Stem Cells Cloning. 2015. 2. 8:149-62.
2. Atalay S., Coruh A., & Deniz K.// Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. Burns. 2014. 40(7): 1375–1383. doi:10.1016/j.burns.2014.01.023.

THE USE OF CELL TECHNOLOGY FOR DEEP THERMAL BURNS AND LOCAL RADIATION INJURIES

Astrelina T.A.*, Aksenenko A.V., Kobzeva I.V., Brunchukov V.A., Nikitina V.A., Usupzhanova D.Yu., Rastorgueva A.A., Samoilov A.A.
State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia
123098, Moscow, Marshal Novikov, 23
* e-mail: t_astrelina@mail.ru

ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ СИНТЕЗИРОВАННЫМ БИОКОМПОЗИТОМ

Афонин И.С.*, Апанасевич В.И.
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, 690002, Приморский край, город Владивосток, проспект Острякова, дом 2
*e-mail: igor23-45@mail.ru

В работе экспериментальным путем доказано участие синтезированного биокомпозита, который взаимодействуя с окружающими костными тканями выделяет ионы Ca^{2+} и SiO_3^{2-}, делающими его привлекательным при использовании в челюстно-лицевой хирургии.

Ключевые слова: пористая керамика; гидроксиапатит; трикальций фосфат; биокерамика; имплантаты; биокомпозит.

Цель исследования. Экспериментальным путем подтвердить наличие биоактивных свойств синтезированного биокомпозита.

Материалы и методы. В ходе эксперимента подопытным-кроликам под местной анестезией Sol.Ultracaini 1:200000 была проведена плановая экстракция нижних левых резцов и последующее заполнение альвеол остеопластическим материалом. Операционная рана ушивалась наглухо нерассасывающимся шовным материалом Prolene (Eticon США).

Результаты. Оценка результатов складывалась из проведения серии МСКТ и гистологических исследований (рис.1).

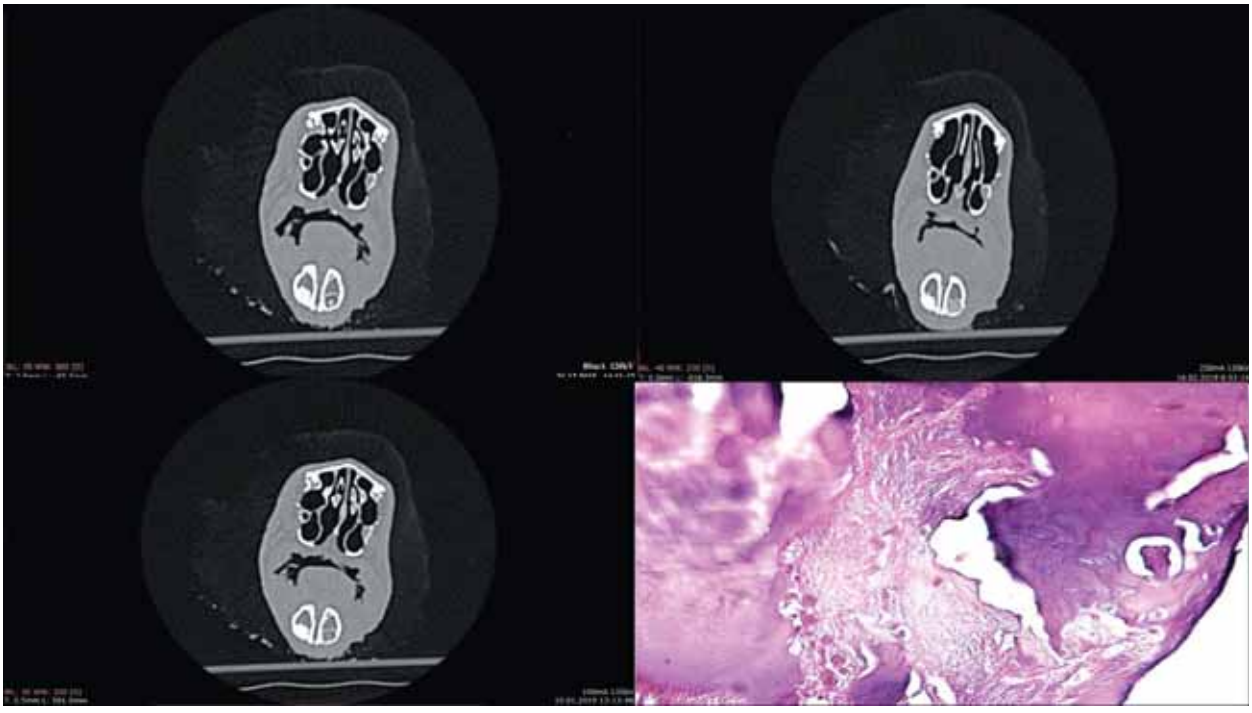


Рис.1 (а, б, в, г) Увеличение плотности интегрируемого материала происходило от +45 ЕН сразу после операции, до + 1090 ЕН на 52-е сутки и показывает положительную динамику интеграции (а,б,в). Стрелками отмечены структуры в гистологическом препарате (жёл. -новообразованные сосуды, чёр. — РСТ, гол. — исследуемый материал) (г).

Выводы. Аугментация альвеолы биокомпозитом носит сугубо положительный характер, о чем свидетельствуют полученные результаты (рис.1), идет процесс прорастания соединительной тканью и сопровождающими сосудами имплантата (рис. 1). Костная ткань в области альвеолы зуба без признаков дистрофии и воспаления.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №18-73-10107).

Литература

1. Guo H., Bayer T.J.M., Guo J., Baker A., Randall C.A., Scripta Materialia Current progress and perspectives of applying cold sintering process to ZrO 2 -based ceramics, Scripta Mater. 136 (2017) 141–148, https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2017.02.004
2. Licheri R., Musa C., Orrù R., Cao G., Sciti D., Silvestroni L., Bulk monolithic zirconium and tantalum diborides by reactive and non-reactive spark plasma sintering, J. Alloy. Comp. 663 (2016) 351–359, https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.12.096
3. Mulongo-Masamba R., El Kassri T., Khachani M., Arsalane S., Halim M., El Hamidi A., Synthesis and thermal dehydroxylation kinetic of anhydrous calcium phosphate monetite CaHPO4, J. Therm. Anal. Calorim. 124 (2016) 171–180, https://doi.org/10.1007/s10973-015-5130-y.
4. Papynov E.K., Mayorov V.Y., Portnyagin A.S., Shichalin O.O., Kobylyakovt S.P., Kaidalova T.A., Nepomnyashiy A.V., Sokol'nitskaya T.A., Zub Y.L., Avramenko V.A., Application of carbonaceous template for porous structure control of ceramic composites based on synthetic wollastonite obtained via spark plasma sintering, Ceram. Int. 41 (2015) 1171–1176.
5. Papynov E.K., Shichalin O.O., Modin E.B., Mayorov V.Y., Portnyagin A.S., Kobylyakov S.P., Golub A.V., Medkov M.A., Tananaev I.G., Avramenko V.A., Wollastonite ceramics with bimodal porous structures prepared by sol–gel and SPS techniques, RSC Adv. 6 (2016) 34066–34073, https://doi.org/10.1039/C6RA04956G
6. Shao G., Zhao X., Wang H., Chen J., Zhang R., Fan B., Lu H., Xu H., Chen D., ZrB2- ZrSi2-SiC composites prepared by reactive spark plasma sintering, Int. J. Refract. Metals Hard Mater. 60 (2016) 104–107, https://doi.org/10.1016/j.ijrmhm.2016. 07.011.

REPLACEMENT OF BONE TISSUE DEFECTS WITH SYNTHESIZED BIOCOMPOSITE

Afonin I.S.*, Apanasevich V.I.
FSBEI HE PSMU MOH Russia, 690002, Primorsky Krai, Vladivostok city, 2 Ostryakova Avenue
*e-mail: igor23-45@mail.ru

We experimentally proved the participation of a synthesized biocomposite that interacts with the surrounding bone tissues and releases Ca2+ and SiO32-ions, which make it attractive for use in maxillofacial surgery.

Key words: *porous ceramics; hydroxyapatite; tricalcium phosphate; bioceramics; implants; biocomposite.*

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЕ

Баклаушев В.П.[1,*], Дуров О.В.[1], Кальсин В.А.[1], Ким С.В.[2], Коноплянников М.А.[1], Троицкий А.В.[1]
[1]ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; 115682, Ореховый бульвар 28
[2]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия; 115478, Каширское ш., 24,
*e-mail: Baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

В эксперименте на макаках-резусах исследовали эффективность трансплантации аллогенных нейральных прогениторных клеток, полученных путем прямого репрограммирования (drNPCs) при травме спинного мозга. Предварительно была разработана модель необратимой спинальной травмы у нечеловекообразных приматов с интраоперационным контролем вызванных потенциалов (ВП), позволяющая получить полный односторонний анатомический перерыв кортикоспинального тракта и заднего столба на уровне Th7-8 (Baklaushev VP, 2019). В экспериментах на этой модели было обнаружено, что трансплантация 5 млн. drNPCs через 2 недели после пересечения афферентных и эфферентных путей спинного мозга в течение последующих 12 недель приводит к частичному восстановлению нарушенных функций спинного мозга в виде регресса ипсилатеральной моноплегии и восстановления сомато-сенсорных и моторных ВП. Последующий иммуногистохимический анализ показал, что drNPCs могут сохранять свою мультипотентность в пересаженном спинном мозге не менее 12 недель, мигрируя в зоны образования конусов роста поврежденных аксонов. Нейральная дифференцировка пересаженных drNPCs ни в одном из четырех исследованных случаев зарегистрирована не была. Sox2-позитивные трансплантированные клетки преимущественно обнаруживались в зоне активной регенерации, где они секретировали BDNF, что сопровождалось повышенным уровнем экспрессии синаптофизина клетками хозяина в сером и белом веществе. Полученные данные заставляют пересмотреть концепцию механизма действия трансплантированных нейральных стволовых/прогениторных клеток в которой обя-

зательным условием восстановления поврежденного спинного мозга является интеграция пересаженных клеток в систему передачи нервного импульса.

Ключевые слова: спинальная травма, нейральные стволовые клетки, прямое репрограммирование, регенеративная терапия, вызванные потенциалы

Исследование было поддержано грантом РНФ № 16-15-10432.

Литература

1. Baklaushev VP, Durov OV, Kim SV, et al. Development of a motor and somatosensory evoked potentials-guided spinal cord Injury model in non-human primates. J Neurosci Methods. 2019 Jan 1;311:200-214.
2. Baklaushev VP, Bogush VG, Kalsin VA, et al. Tissue Engineered Neural Constructs Composed of Neural Precursor Cells, Recombinant Spidroin and PRP for Neural Tissue Regeneration. Sci Rep. 2019 Feb 28;9(1):3161.

MECHANISMS OF ACTIONS OF TRANSPLANTED NEURAL PRECURSOR CELLS IN SPINAL CORD INJURY

Baklaushev V.P.[1,*], Durov O.V.[1], Kalsin V.A.[1], Kim S.V.[2], Konoplyannikov M.A.[1], Troitskiy A.V.[1]

[1]Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, FMBA, 28 Orekhovy Blvd., 115682 Moscow, Russia;

[2] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Kashirskoe Str 24, Moscow, Russia;

*e-mail: Baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

The development of regenerative therapy for spinal cord injury (SCI) is dramatically restricted by two main challenges: the need for a safe source of neural stem cells and the need of adequate animal models for preclinical testing. Direct reprogramming of somatic cells into neuronal and glial precursors might be a promising solution of the first challenge. The use of non-human primates (NHP) for preclinical studies results in data with more translational relevance to human SCI. We have previously described the development of a model of evoked potentials guided complete SCI on NHP (Macaca mulatta) that we used here with the goal of investigating the safety and efficacy of intraspinal transplantation of directly reprogrammed neural precursor cells (drNPCs). Seven NHPs with verified complete thoracic SCI were divided into two groups: drNPC group (n=4) was subjected to transplantation of 5 million drNPCs two weeks post injury, and lesion control (LC, n=3) was injected with the equivalent volume of vehicle. Follow-up for 12 weeks revealed that animals in the drNPC group demonstrated a significant recovery of the paralyzed hindlimb as well as recovery of SSEP and MEP of injured pathways. MRI data confirmed that transplantation of drNPCs did not adversely affect the morphology of the CNS or cerebrospinal fluid circulation. Subsequent immunohistochemical analysis showed that drNPCs maintained Sox2 expression characteristic of multipotency in the transplanted spinal cord for at least 12 weeks, migrating to areas of axon growth cones. Our data demonstrated that drNPCs transplantation was safe and contributed to improvement of spinal cord function after acute severe SCI within 12 weeks after transplantation. The functional improvement described was not associated with neuronal differentiation of the allogeneic drNPCs. Instead, directed drNPCs migration to the areas of active growth cone formation may provide exosome and paracrine trophic support, thereby further supporting the regeneration processes.

Keywords: spinal cord injury, direct neuronal reprogramming, nonhuman primates, neural precursor cells, regenerative therapy, evoked potentials.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК КЛЮЧЕВЫЕ МЕДИАТОРЫ АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ОТВЕТА МСК IN VITRO И IN VIVO

Басалова Н.А.[1,2,*], Сагарадзе Г.Д.[1], Григорьева О.А.[1], Кулебякин К.Ю.[1,2], Зайцев И.Л.[2], Попов В.С.[2], Ефименко А.Ю.[1,2]

[1]Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 10

[2] Факультет фундаментальной медицины, МГУ имени М.В. Ломоносова

119991, Россия, Москва Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1

*e-mail: natalia_ba@mail.ru

Аннотация доклада. Фиброз — патологическое прогрессирующее замещение функциональных компонентов ткани компонентами стромы. Важнейшим регулятором данного процесса являются мезенхимные стромальные клетки и секретируемые ими факторы. На моделях *in vitro* и *in vivo* было показано влияние белковых компонентов и везикулярной фракции секретома мезенхимных стромальных клеток на фиброгенные процессы. Эффективное воздействие было доказано преимущественно для фракции внеклеточных везикул. Был предположен и исследован механизм ан-

тифиброгенных эффектов внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток посредством переноса специфических микроРНК в фибробласты.

Ключевые слова: фиброз, МСК, фибробласты, внеклеточные везикулы, микроРНК.

Возможным патологическим следствием нарушения программы регенерации, связанным с хроническим воздействием повреждающих агентов, является фиброз. Основными признаками любого фибротического процесса является воспалительная реакция, пролиферация миофибробластов и их предшественников, а также накопление белков внеклеточного матрикса (ВКМ). Таким образом, для предотвращения развития патологического фиброза или восстановления полноценной структуры и функции ткани после фиброзирования, необходимо исследовать эффективные инструменты для подавления или реверсии фиброза.

Мезенхимные стромальные клетки (МСК), предположительно, могут являться ключевыми регуляторами развития фиброза. Главными медиаторами воздействия МСК считают секретируемые ими паракринные факторы и внеклеточные везикулы (ВВ), переносящие различные регуляторные микроРНК (миР). Для выявления ключевых антифибротических механизмов МСК были проанализированы свойства различных компонентов секретома МСК на *in vitro и in vivo* моделях.

Для этого из кондиционированной среды (КС-МСК) МСК человека выделяли фракции, обогащенные растворимыми факторами (РФ) или ВВ. Подавление и гиперэкспрессию исследуемых миР получали с помощью трансфекции ВВ синтетическими нуклеиновыми кислотами. Влияние фракций оценивали на *in vitro* модели TGFβ-индуцированной дифференцировки фибробластов человека в миофибробласты. Компоненты КС-МСК добавляли одновременно с индукцией дифференцировки либо через 4 суток, для исследования реверсии процесса. Анализ проводили методами ИЦХ, вестерн-блоттинга, ОТ-ПЦР на белки-маркёры миофибробластной дифференцировки (коллаген I типа, фибронектин, α-гладкомышечный актин, винкулин), а также оценивали функцию клеток-мишеней с помощью теста на контракцию коллагенового геля. Для *in vivo* оценки влияния секретома МСК применяли модель блеомицин-индуцированного повреждения легочной ткани у мышей линии C57Bl/6N.

Так, мы показали, что фракции, обогащённые ВВ и РФ, ингибировали дифференцировку фибробластов в миофибробласты на морфологическом и функциональном уровнях. Однако стоит отметить, что воздействие секретируемых РФ отличалось гораздо меньшей стабильностью, чем ВВ. Важно отметить, что эффективным воздействием на дедифференцировку миофибробластов в фибробласты обладали только ВВ.

На *in vivo* модели блеомицин-индуцированного повреждения легочной ткани мышей нами

также был продемонстрирован положительный эффект ВВ-МСК. Наблюдали лучшую выживаемость животных в группах, в которых вводили ВВ-МСК, что коррелировало с более высокими показателями морфофункциональных тестов и степенью фибротических изменений легочной ткани по данным гистологического анализа по сравнению с контрольной группой.

Для того, чтобы установить потенциальные механизмы воздействия ВВ, их состав был оценен методом РНК-секвенирования. Было показано, что ВВ содержат весь спектр регуляторных РНК, включая длинные некодирующие РНК и миР. Из 270 выявленных миР более 50 имели мишени, связанные с регуляцией фиброза.

Для выяснения участия отдельных миР в составе ВВ-МСК на развитие фиброза, были выбраны потенциально профиброгенные миР-21 и 129 и антифиброгенные миР-29 и 92. Так, мы показали, что среди выбранных миР на процесс дифференцировки оказывают влияние только миР-21 и миР-29. Ингибирование именно этих миР в составе ВВ-МСК уменьшало антифибротический эффект ВВ-МСК. Такой неожиданный эффект может быть связан со сложным комбинаторным действием миРНК, которые могут опосредованно регулировать множество генов-мишеней. В то же время оверэкспрессия иследуемых миРНК в составе ВВ-МСК не влияла на их антифиброгенные свойства. На модели дедифференцировки миофибробластов мы показали схожий эффект для миР-29. Однако оверэкспрессия профиброгенной миР-21 снижала воздействие ВВ-МСК. При внесении в культуру миофибробластов ВВ-МСК с ингибитором миР-129 приводило не только к снижению уровня встраивания α-актина в стресс-фибриллы, но и к его выходу из ядра и перераспределению в периядерную область. Данный эффект может указывать на участие миР-129 в регуляции альфа-гладкомышечного актина как важного регуляторного и структурного компонента ядра и хроматина.

Таким образом, компоненты секретома МСК способны подавлять дифференцировку фибробластов в миофибробласты и способствовать реверсии этого процесса как *in vitro*, так и *in vivo*. По-видимому, влияние компонентов МСК на фиброз в значительной степени может быть опосредовано балансом между профиброгенными и антифиброгенными миРНК в составе секретируемых клетками ВВ.

Исследование проводилось с использованием биоматериалов, полученных в рамках проекта МГУ им. М.В.Ломоносова «Ноев ковчег», при поддержке гранта РФФИ(#18-015-00525).

EXTRACELLULAR VESICLES AS KEY MEDIATORS OF ANTIFIBROTIC MSC EFFECTS IN VITRO AND IN VIVO

Basalova N.A.[1,2,*], Sagaradze G.D.[1], Grigorieva O.A.[1], Kulebyakin K.Yu.[1,2], Zaitsev I.L.[2], Popov V.S.[2], Efimenko A.Yu.[1,2]

[1] Institute for Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University
119192, Russia, Moscow, Lomonosovsky av., 27-10
[2] Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky av., 27- 1
* e-mail: natalia_ba@mail.ru

Abstract. Fibrosis is a pathological progressive replacement of functional tissue on stromal components. The most important regulators of this process are mesenchymal stromal cells and their paracrine factors. The effects of the protein components and the fraction extracellular vesicles of the mesenchymal stromal cells secretome on fibrogenic processes was shown on in vitro and in vivo models. Effective impact has been proven only for the extracellular vesicle fraction. The mechanism of the antifibrotic effects of mesenchymal stromal cell-produced extracellular vesicles via microRNA transfer into fibroblasts was proposed and explored.

Key words: fibrosis, MSC, fibroblasts, extracellular vesicles, miRNAs

КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРНОГО ГИДРОГЕЛЕВОГО И ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО МАТРИКСОВ

Басок Ю.Б.*, Григорьев А.М., Кирсанова Л.А., Кириллова А.Д., Немец Е.А., Севастьянов В.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России
123182, Москва, Щукинская улица, 1
*e-mail: bjb2005@mail.ru

Разработан метод получения инъекционной формы тканеспецифического матрикса для биоинженерных конструкций хрящевой ткани на основе децеллюляризованных микрочастиц суставного хряща свиньи. Биосовместимость матрикса, включая отсутствие иммуногенности, была продемонстрирована при его подкожной имплантации крысам на срок до 6 месяцев. Показано, что тканеспецифический матрикс обеспечивает более равномерное распределение заселенных на него мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека и синтез ими гликозаминогликанов — специфичного компонента внеклеточного матрикса хрящевой ткани, по сравнению с хорошо зарекомендовавшим себя биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гидрогелем.

Ключевые слова: хрящевая ткань, децеллюляризация, мезенхимальные стромальные клетки, микрочастицы, тканевая инженерия.

Одним из перспективных подходов к лечению остеоартроза представляется малоинвазивное внутрисуставное введение *in situ* мезенхимальных стромальных клеток (МСК), способных к дифференцировке в хондрогенном направлении и продуцирующих факторы, стимулирующие внутренние регенеративные процессы в суставном хряще. Для доставки и удержания клеток в месте повреждения хряща, а также для обеспечения клеткам условий для их жизнедеятельности, используют биосовместимые и биорезорбируемые матриксы [1]. Интерес представляют децеллюляризованные носители, получаемые путем удаления клеток и их фрагментов из ткани с максимальным сохранением структуры и состава естественного внеклеточного матрикса (ВКМ) [2]. Микронизация децеллюляризированной ткани обеспечивает не только увеличение площади для заселения клетками, но и возможность создания инъекционных форм клеточно-инженерных конструкций (КИК).

Цель работы: получение микродисперсного тканеспецифического децеллюляризованного матрикса суставного хряща свиньи (МТДМ СХс) и оценка его способности к поддержанию хондрогенной дифференцировки МСК жировой ткани человека (ЖТч) в сравнении с биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гидрогелем (БМКГ).

Материалы и методы. Микродисперсные частицы хряща (размер частиц 100 — 220 мкм) получали в криомельнице CryoMill (Retch GmBH, Германия). Для децеллюляризации образцов использовали комбинацию 3 циклов замораживания/оттаивания (196º С/ 37º С) и обработки поверхностно-активными веществами (додецилсульфатом натрия, Тритоном Х-100) и ДНКазой. Развитие иммунологической реакции на ксеногенный матрикс исследовали при имплантации в мышечную ткань бедра взрослых крыс (n=12). Каждая КИК включала 1x10^6 МСК ЖТч и 5 мг МТДМ СХс или 250 мкл БМКГ. КИК культивировали в хондрогенной культуральной среде в течение 42 суток. Жизнеспособность клеток оценивали методом флуоресцентного окрашивания витальным красителем Live/Dead Assay. Морфологию участков имплантации матрикса и КИК оценивали с использованием гистологических методов окрашивания.

Результаты исследования. Образцы МТДМ СХс не проявили местного раздражающего действия при подкожной имплантации крысам в течение 6 месяцев наблюдения. К 14 суткам культивирования КИК с МТДМ СХс в хондрогенной среде визуализировали активный рост клеток с образованием многослойных участков, сопровождающийся наработкой ими ВКМ. В процессе культивирования клетки и синтезированный ими ВКМ образовывали с микрочастицами МТДМ СХс единый плотный конгломерат. В образцах происходила клеточная резорбция МТДМ СХс. В то же время в образцах КИК, включающих БМКГ, наблюдали гетерогенную клеточную популяцию, формирующую многослойные участки. Клетки прорастали в толщу БМКГ, что сопровождалось его резорбцией. Отметим, что в КИК с МТДМ СХс клетки распределялись равномерно, тогда как в КИК с БМКГ, клетки адгезировали и пролиферировали лишь на отдельных участках поверхности матрикса. При этом количество клеточного детрита в КИК, включающих как МТДМ СХс, так и БМКГ, со временем увеличивалось. На 14 сутки культивирования в дифференцировочной среде ВКМ всех КИК содержал специфичные для хрящевой ткани компоненты, гликозаминогликаны (ГАГ) и коллаген — образцы локально позитивно окрашивались альциановым синим и по методу Массона в многослойных участках. Равномерное окрашивание ВКМ на ГАГ наблюдали в КИК с МТДМ СХс уже на 28 сутки, тогда как в КИК, содержащих БМКГ на 42 сутки эксперимента.

Выводы. Отсутствие иммунологической реакции *in vivo* и показанная способность полученного по разработанному протоколу МТДМ СХс образовывать с МСК ЖТч КИК, характеризующиеся равномерным распределением клеток и синтез специфичного компонента ВКМ хрящевой ткани, ГАГ, свидетельствуют о его высоком потенциале для регенерации поврежденного хряща.

Работа выполнена частично при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-06012).

Литература

1. Басок Ю.Б., Севастьянов В.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18. №4. С. 102-122.
2. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. // Biomaterials. 2011. V. 32. P. 3233–3243.

CELL-ENGINEERED CONSTRUCTS OF CARTILAGE TISSUE BASED ON BIOPOLYMER HYDROGEL AND TISSUE-SPECIFIC MATRIXES

Basok Yu. B.*, Grigoryev A. M., Kirsanova L.A., Kirillova A.D., Nemets E.A., Sevastianov V.I.
Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs
123182, Moscow, Schukinskaya street, 1
*e-mail: bjb2005@mail.ru

The method for producing of an injectable form of tissue-specific matrix for bioengineered constructs of cartilage tissue based on decellularized microparticles from porcine articular cartilage has been developed. The biocompatibility of the matrix, including the absence of immunogenicity, was demonstrated during subcutaneous implantation in rats for 6 months. It is shown that the tissue-specific matrix provides a more uniform distribution of the human adipose tissue mesenchymal stromal cells cultivated on it and their synthesis of glycosaminoglycans — a specific component of the extracellular matrix of cartilage tissue, than a well-proven biopolymer microheterogenic collagen-containing hydrogel.

Key words: cartilage tissue, decellularization, mesenchymal stromal cells, microparticles, tissue engineering.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ РОСТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА ПОЛИМЕРНЫХ МИКРОСФЕРАХ

Бонарцев А.П.[1,*], Меньших К.А.[1], Жаркова И.И.[1], Самойлова С.И.[2], Святославов Д.С.[2], Решетов И.В.[2], Шайтан К.В.[1]
[1]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет,
119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12
[2]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
*e-mail: ant_bonar@mail.ru

Создана экспериментальная модель роста клеток рака гортани человека HEp-2 с использованием пористых микросферах из биосовместимого биополимера поли-3-оксибутирата.

Ключевые слова: экспериментальная модель, плоскоклеточный рак головы и шеи, опухолевые клетки, гибридная конструкция, 3D-рост, поли-3-оксибутират, микросферы, биосовместимость.

Для исследования противоопухолевых препаратов в качестве переходного звена между моделями для скрининга новых лекарств и средств ранней диагностики in vitro и тестированием препаратов на животных моделях опухолевых

заболеваний in vivo разрабатывают биоинженерные модели трёхмерного роста опухолевых клеток. Для создания таких экспериментальных моделей используют матриксы из различных биоразлагаемых и биосовместимых полимеров [1], с помощью которых можно моделировать рост опухолевых клеток в объеме и их микроокружение. Особенно актуально создание таких модельных систем для моделирования in vitro плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), который считается исключительно агрессивным и злокачественным, а также характеризуется ранним метастазированием в регионарные лимфатические узлы [2]. Цель данной работы — создание экспериментальной модели 3D-роста опухолевых клеток на микросферах из поли-3-оксибутирата (ПОБ).

В качестве материала для изготовления пористых микросфер использовали биосовместимый и биоразлагаемый полимер, поли-3-оксибутират, полученный методом контролируемого биосинтеза [3]. Для получения пористых микросфер различного диаметра использовался метод «водная фаза/масляная фаза/водная фаза» (W/O/W) с последующим вымыванием порообразователя — водного раствора карбоната аммония, способного к термическому разложению до аммиака и углекислого газа [4]. Для получения стабильных сфероидов клетки HEp-2 (рак гортани человека) культивировали совместно с пористыми микросферами из ПОБ на лунках, покрытых 1% агарозным гелем, в условиях постоянного перемешивания, при температуре 37°C и 5% содержанием CO_2. Динамика клеточного деления и роста в сфероидах отслеживалась посредством МТТ-анализа, морфология сфероидов оценивалась при помощи гистологических методов, сканирующей электронной (СЭМ) и конфокальной микроскопии. Экспрессия маркеров ПРГШ: p16, p53, EGFR, CD44 в сфероидах была исследована при помощи иммуногистохимии [2].

Рост сфероидов достигал пика на 7-ые сутки культивирования. При этом при культивировании с микросферами диаметром 50-100 мкм наблюдалась более активная пролиферация клеток, чем в контроле и в сфероидах с микросферами диаметром более 100 мкм. Исследование при помощи СЭМ и гистологии также показало лучшее прикрепление и агрегацию клеток с микросферами меньшего диаметра (рис. 1). В полученных сфероидах с микросферами наблюдалась выраженная экспрессия всех маркеров ПРГШ: p16, p53, EGFR, CD44 в клетках HEp-2.

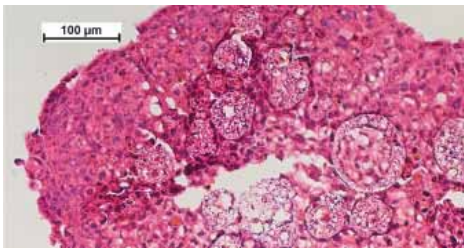


Рис. 1. Сфероиды, сформированные из опухолевых клеток HEP-2 на пористых микросферах из ПОБ, гистологический срез, окраска гематоксилин-эозин, ×100.

Таким образом, использование пористых биополимерных микросфер улучшает рост опухолевых клеток в сфероиде, по-видимому, за счет прикрепления на структурированной поверхности заданной кривизны [5]. Дальнейшее исследование роста опухолевых клеток в таких гибридных конструкциях и экспрессии опухолевых маркеров в сравнении с ростом опухоли у пациентов с ПРГШ позволит разработать биоинженерную модель ПРГШ, максимально приближенную по своим характеристикам к клиническим случаям этих опухолевых заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-29-09099 мк).

Литература

1. Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Reshetov I.V., Kirpichnikov M.P., Shaitan K.V. // Acta Naturae. 2019. V. 11. P.
2. Решетов И.В. // Опухоли органов головы и шеи : технологии лечения и реабилитации пациентов : реконструкция тканей. М.: б.и., 2016. С. 520.
3. Bonartsev A.P., Zharkova I.I., Yakovlev S.G. et al. // Prep. Biochem. Biotech. 2017. V. 47. P. 173.
4. Bonartsev A.P., Zharkova I.I., Voinova V.V. et al. // 3 Biotech. 2018. V. 8, P. 328.
5. Ehrig S., Schamberger B., Bidan C.M. et al. // Sci. Adv. 2019. V. 5. P. eaav9394.

THE EXPERIMENTAL MODEL OF CANCER CELLS GROWTH ON POLYMER MICROSPHERES

Bonartsev A.P.[1,*], Menshikh K.A.[1], Zharkova I.I.[1], Samoylova S.I.[2], Svyatoslavov D.S.[2], Reshetov I. V.[2], Shaitan K.V.[1]

[1]Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University,
Leninskie Gory 1, bldg. 12, Moscow, 119234, Russia
[2]Sechenov First Moscow State University,
Trubetskaya Str. 8, bldg. 2, Moscow, 119991, Russia
*e-mail: ant_bonar@mail.ru

An experimental model for the growth of human laryngeal cancer cells HEp-2 was developed using porous microspheres from the biocompatible biopolymer poly (3-hydroxybutyrate).

Key words: experimental model, squamous cell head and neck carcinoma, cancer cells, hybrid construction, 3D-growth, poly(3-hydroxybutyrate), microspheres, biocompatibility.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ В СРЕДЕ СКСО$_2$

Гафарова Э.Р.[1,*], Ивукина Е.А.[1], Лажко А.Э. [3], Курьянова А.С.[1,2], Капомба Б.С.[1], Бажанов И.А.[1], Чурбанов С.Н. [1], Тимашев П.С.[1,2,4]

[1]ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, с.2
[2]Отдел полимеров и композиционных материалов, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,
119991, Москва, ул. Косыгина, д.4, к.1
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
119991, Москва, Ленинский просп., 31, к. 1
[4]Институт фотонных технологий РАН Федерального Научно-исследовательского Центра «Кристаллография и Фотоника» РАН,
119333, Москва, Ленинский проспект, д. 59
*e-mail: alvira.1993@mail.ru

Проведен сравнительный анализ методик децеллюляризации, сочетающих классические подходы и сверхкритическую флюидную экстракцию в среде скСО$_2$.

Ключевые слова: децеллюляризация, аортальный клапан, внеклеточный матрикс, детергенты, внеклеточный матрикс (ВКМ).

В настоящее время отмечается рост числа пациентов с терминальной стадией заболевания аортального клапана сердца, требующего протезирования. Однако существующие клапанные механические и биологические протезы имеют ряд недостатков: пожизненная антикоагуляция для минимизации риска тромбоза и эмболии и недолговечность, что ограничивает их применение в клинической практике [1,2]. Наиболее перспективным направлением для решения подобных вопросов является тканевая инженерия. В частности, метод децеллюляризации является одним из универсальных способов получения низкоиммуногенных бесклеточных матриц различных органов и тканей.

В представленной работе в среде сверхкритического диоксида углерода (скСО$_2$) проведена обработка аортального клапана в отсутствии и присутствии сорастворителей. Эффективность способа оценивали методами гистохимического окрашивания (окраска гематоксилином и эозином) и определением биомеханических свойств клапанов.

В ходе первых экспериментов была воспроизведена классическая методика щелочно-солевой децеллюляризации [3] с включением в процесс обработки этапа сверхкритической флюидной экстракции. Чтобы удалить клеточные компоненты из тканей использовали комбинацию растворов гидроксида натрия 1.0 М и сульфата натрия 0.8 М в течение 1 часа с последующей 3-х кратной отмывкой дигидрофосфатом натрия 0.1 М по 20 минут. После прекондиционирования проводили обработку в среде скСО$_2$ без добавления сорастворителей при температуре 37 ºС, давлении 10 МПа в течение 1 часа. Гистологический анализ тканевых структур выявил отсутствие ядерного материала в обработанных тканях, однако мы наблюдали повреждение структуры ВКМ в виде формирования многочисленных полостей деструкции и участков разволокнения.

Учитывая опыт зарубежных коллег [4] в следующей группе мы предприняли попытку сверхкритической экстракции в среде скСО$_2$ в присутствии в реакционной системе водно-спиртового раствора с концентрацией этилового спирта, варьирующей от 30% до 64%, в течение 1 часа при температуре 35-37 ºС и давлении 10-30 МПа. Морфологический анализ выявил сохранение ядер в тканях, а также небольшое разрыхление ткани и отек.

Для 3-й группы образцов проводили гибридную обработку клапанов аорты растворами детергентов додецилсульфат натрия 0.5 % и дезоксихолат натрия 0.5 % в течение 24 часов с последующей отмывкой в фосфатно-солевом буфере и экстракцией в среде скСО$_2$ при T=37 ºС, P=15-25 МПа, t=3 часа. При микроскопической оценке окрашенной гематоксилин-эозином ткани выявлен небольшой отек спонгиозного слоя, что является допустимым для такого вида обработки, и полное отсутствие ядер в биоматериале.

В отличие от классической обработки в растворе детергентов, отработанный протокол позволил полностью устранить ядерный материал. Уровень остаточной ДНК при этом снизился с 5.14±0.01 %$_{исх.}$ после классической обработки до 2.70±0.22 %$_{исх.}$ после экстракции в среде скСО$_2$.

Механические испытания на одноосное растяжение продемонстрировали некоторое увеличение показателей модуля Юнга в результате экстракции. Однако изменения происходили в физиологически незначимых пределах.

Таким образом, экстракция в среде скСО$_2$ позволяет быстро и эффективно децеллюляризировать корень аорты с сохранением структурной целостности внеклеточного матрикса и незначительным увеличением модуля Юнга при одноосном растяжении.

Работа выполнена при поддержке программы 5-100 в части постановки хирургических методик и РФФИ 18-29-06059 в части разработки биомедицинских материалов, формируемых в среде сверхкритического диоксида углерода. Авторы благодарны Верясовой Н.Н. за помощь в проведении экспериментальных работ.

Литература
1. Ciubotaru A., Cebotari S., Tudorache I. et al. // Biological heart valves / Biomed Tech, 2013, Vol. 58, p. 389–397.
2. Crapo P. M., Gilbert T. W., Badylak S. F. // An overview of tissue and whole organ decellularization processes / Biomaterials, 2011, Vol. 32, p. 3233–3243.
3. Halfwerk F.R., Rouwkema J., Gossen J.A., Grandjean J.G. // J. Mech. Behav. / Biomed. Mater., 2018, Vol. 77, p. 400.
4. Casali D. M., Handleton R. M., Matthews M. A. // A Novel Supercritical CO2-Based Decellularization Method for Maintaining Scaffold Hydration and Mechanical Properties / J. of Supercritical Fluids, 2017, p. 1-41

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE METHODS OF DECELLULARIZATION IN SCCO2 MEDIUM

Gafarova E.R. [1]*, Ivukina E.A.[1], Lazhko A.E.[3], Kuryanova A.S.[1,2], Capomba B.S.[1], Bazhanov I.A.[1], Churbanov S.N.[1], Timashev P.S.[1,2,4]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8
[2]Department of Polymers and Composite Materials, Semenov Institute of Chemical Physics,
119991, Moscow, Kosygina str., 4
[3]Kurnakov Institute of General and Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
119991, Moscow, Leninsky prospekt, 31
4Institute of Photonic Technologies of the Russian Academy of Sciences of the Federal Research Center "Crystallography and Photonics",
119333, Moscow, Leninsky Prospekt, 59
*e-mail: alvira.1993@mail.ru

A comparative analysis of the methods of decellularization combining classical approaches and supercritical fluid extraction in scCO2 medium is carried out.

Key words: decellularization, aortic valve, extracellular matrix, detergents, extracellular matrix.

КСЕНОГЕННАЯ ТКАНЬ ПЕЧЕНИ КАК МАТРИКС ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА

Григорьев А.М. [1,]*, Басок Ю.Б.[1], Кирсанова Л.А.[1], Кириллова А.Д.[1], Немец Е.А. [1,2], Малкова А.П.[2], Севастьянов В.И.[1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России
123182, Москва, Щукинская улица, 1
[2]АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий»
123557, Москва, Б. Тишинский переулок, д. 43/20, стр.2
*e-mail: Bear-38@yandex.ru

Разработан метод получения тканеспецифического матрикса для биоинженерных конструкций печени на основе децеллюляризованной ткани печени свиньи. Показано, что полученные матриксы не цитотоксичны, активно заселяются разными типами клеток человека с более равномерным заселением мезенхимальными стромальными клетками жировой ткани человека (МСК ЖТч) по сравнению с биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гидрогелем, уже применяемым в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Биосовместимость матрикса, включая отсутствие иммуногенности, была доказана в эксперименте *in vivo* при его внутримышечной имплантации крысам на срок до 6 месяцев.

Ключевые слова: печень, децеллюляризация, мезенхимальные стромальные клетки, биоинженерная конструкция, тканевая инженерия.

Трансплантация печени до настоящего времени является единственным эффективным способом лечения терминальных стадий острой и хронической печеночной недостаточности. Однако, недостаток донорских органов и длительный срок ожидания операции зачастую становятся критическим фактором. Поэтому поиск альтернативных подходов, связанных с созданием клеточно-инженерных (КИК) и тканеинженерных (ТИК) конструкций печени, способных определенное время частично или полностью выполнять функции пораженного органа — одна из актуальных и сложнейших задач тканевой инженерии [1].

Целью работы было получение и исследование тканеспецифических матриксов из децеллюляризованных тканей печени свиньи (МДПс) и оценка их потенциала как каркасного компонента биоинженерных конструкций печени в сравнении с уже известным в тканевой инженерии биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гидрогелем (БМКГ).

Материалы и методы. Децеллюляризацию мелкодисперсных фрагментов ткани печени (2х2х2 мм) проводили путем трехкратной обработки фосфатным буфером (ФБ) с додецилсульфатом натрия и повышающимися концентрациями Тритона Х100 равными 1%, 2% и 3%, соответственно. После чего образцы тщательно многократно промывали ФБ, Остатки поверхностно-активных веществ удаляли инкубацией в ФБ, содержащим антибиотик и антимикотик [2]. Цитотоксичность матриксов определяли по наличию супрессивного действия на рост клеточной культуры мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) в течение 5 суток. Клетки культивировали в 6-луночных планшетах до достижения плотности монослоя 60-70% от конфлюэнтности после чего на поверхность монослоя помещали фрагменты матриксов. Заселение матриксов клеточной популяцией проводили путем внесения $5x10^5$ клеток на 10 мг матрикса. Использовали МСК ЖТч и иммортализованные линейные клетки гепатоцеллюлярной карциномы печени человека (HepG2). Развитие клеточной популяции оценивали на 3 и 14 сутки для МСК ЖТч и на 3 и 10 сутки инкубирования для HepG2. Жизнеспособность клеток оценивали методом флуоресцентного окрашивания витальным красителем Live/Dead Assay. Местное действие исследовали путем имплантации образцов децеллюляризованной печени в мышечную ткань бедра половозрелых самках аутбредных крыс (n=12) на срок до 6 мес. (субхроническая токсичность). Морфологию участков имплантации матрикса изучали макроскопически и гистологическими методами.

Результаты работы. Было показано, что многократная промывка и инкубация матриксов в ФБ эффективна для удаления остаточных количеств цитотоксичных растворителей. Цитотоксического действия МДПс на культуре МСК ЖТч не обнаружено. Как в случае с МДПс, так и с БМКГ матриксы проявили высокие матричные свойства при заселении большим количеством клеток (500 000 кл/$см^3$). Уже на 3-е сутки культивирования клетки адгезировались на матриксах, распластывались и активно пролиферировали. К концу эксперимента, на 14 сутки на поверхности образцов тканеспецифического матрикса МДПс наблюдали увеличение клеточной массы с формированием клеточных тяжей и сплошных слоев, клетки активно колонизировали субстрат, проникая в глубокие слои матрикса. Для матрикса БМКГ распределение клеток было менее равномерным, наблюдали участки полностью свободные от клеток. При испытаниях *in vivo* на 21 сутки, 2, 3 и 6 месяцев эксперимента не было обнаружено отрицательного действия частично резорбируемых образцов ксенногенных МДПс на прилегающие к имплантату мышечные ткани, прилегающие к имплантату. Это свидетельствует, в частности, об отсутствии иммуногенности ксеногенных (относительно тест-системы — крысы) децеллюляризованных образцов печени свиньи.

Выводы. Доказанная способность децеллюляризованных образцов печени свиньи активно поддерживать пролиферацию клеток человека, заселение объема матрикса и соответствие требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям по ГОСТ ISO 10993-6 — 2011 «Исследования местного действия после имплантации», демонстрируют высокий потенциал полученного ксеногенного тканеспецифического матрикса для создания биоинженерных конструкций печени человека.

Работа выполнена частично при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-06012).

Литература

1. Omar Barakat, M.D., F.R.C.S., et al.// Journal of Surgical Research 173, e11–e25 (2012).
2. Немец Е.А., Кирсанова Л.А., Басок Ю.Б., Шагидулин М.Ю., Севастьянов В.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2017, Том XIX, № 4, с. 70-77.

DEVELOPMENT AND STUDY MATRIXES FOR CELL- AND TISSUE- ENGINEERED CONSTRUCTS OF LIVER

Grigoryev A.M.[1,*], Basok Yu.B.[1], Kirsanova L.A.[1], Kirillova A.D.[1], Nemets E.A.[1,2], Malkova A.P.[2], Sevastianov E.A.[1,2]

[1]Academician V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs 123182, Moscow, Schukinskaya street, 1

[2]Institute of Biomedical Research and Technology, 123557, Moscow, B. Tishinsky lane, 43/20, bld. 2

*e-mail: Bear-38@yandex.ru

A method for obtaining a tissue-specific matrix for bioengineered liver structures based on decellularized human and pig liver tissues has been developed. It is shown that these matrices do not have cytotoxicity, actively populated by different types of human cells and thus exhibit more uniform colonization of mesenchymal stromal adipose tissue cells (MSCS ATh) compared to biopolymer microheterogeneous collagen hydrogel is already used in regenerative medicine. The lack of immunogenicity and biocompatibility of the matrix was demonstrated in an in vivo experiment when it was subcutaneously implanted in rats for up to 6 months.

Key words: liver, decellularization, mesenchymal stromal cells, bioengineered liver, tissue engineering.

МИКРОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ 3D МАТЕРИАЛОВ МЕТОДОМ ПОВЕРХНОСТНО-СЕЛЕКТИВНОГО ЛАЗЕРНОГО СПЕКАНИЯ

Демина Т.С.[1,2,*], Минаев Н.В.[3], Минаева Е.Д.[3,4], Акопова Т.А. [2], Тимашев П.С.[1,3]

[1]Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

119048, Москва, ул. Трубецкая 8/2

[2]Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН

117393, Москва, ул. Профсоюзная 70

[3]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН

108840, Москва-Троицк, ул. Пионерская, 2

[4]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

115409, Москва, Каширское ш., 31

*e-mail: detans@gmail.com

Показана возможность целенаправленного регулирования химического состава, морфологии и свойств объема и поверхности микрочастиц в процессе их изготовления методом испарения растворителя из эмульсии масло/вода путем модифицирования химической структуры полимеров и состава дисперсной фазы и дисперсионной среды. Оценена возможность формования из полученных микрочастиц трехмерных структур методом поверхностно-селективного лазерного спекания и влияние их характеристик на целевые свойства материалов.

Ключевые слова: микрочастицы, материалы, лазер, поверхностно-селективное лазерное спекание, сополимеры, полисахариды, биодеградируемые полимеры, аддитивные технологии.

Одним из наиболее перспективных методов аддитивных технологий создания трехмерных структур с заданной морфологией является поверхностно-селективное лазерное спекание (ПСЛС), которое основано на спекании поверхностного слоя частиц за счет поглощения инфракрасного лазерного излучения компонентом, нанесенным на их поверхность [1]. Чувствительным к излучению компонентом может являться в том числе и вода, что определяет возможность получения материалов методом ПСЛС из полимерных микрочастиц, ядро которых состоит из термопластичных полимеров, а оболочка обогащена гидрофильными фрагментами, обеспечивающими адсорбцию воды [2].

Целью работы являлась разработка и оптимизация биодеградируемых микрочастиц, полученных методом испарения растворителя из эмульсий масло/вода с использованием различных полимеров в дисперсной фазе или дисперсионной среде, в т.ч. сополимеров на основе натуральных (полисахариды, коллаген и его гидролизат) и синтетических (олиго/полилактид, полилактид-со-гликолид, поликапролактон) полимеров. Сополимеры были синтезированы методом твердофазного реакционного смешения и исследованы с помощью фракционного и элементного анализов, ЯМР- и ИК-спектроскопии [3-5]. В зависимости от состава синтезированные сополимеры характеризовались различным гидрофильно-гидрофобным балансом и использовались в качестве или основного компонента дисперсной фазы или эмульгатора в дисперсионной среде [6]. Исследовано влияние характеристик сополимеров и условий получения микрочастиц на их выход, размер, распределение по размерам, морфологию объема и поверхности, а также способность сорбировать воду [7]. Исследована возможность формования полиэфирных микрочастиц, покрытых наночастицами из полисахаридов, из эмульсий Пикеринга, в которых граница раздела фаз масло/вода стабилизирована наночастицами из полисахаридов. Такие наночастицы можно получать как методом «снизу-вверх» за счет контролируемого осаждения макромолекулярных ассоциатов из растворов полисахаридов, так и «сверху-вниз» путем селективного гидролиза аморфных областей полисахаридов и выделением их нанокристаллических форм [8,9]. Исследовано влияние характеристик микрочастиц на их сопособность к формированию трехмерных структур методом ПСЛС.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МК-1974.2019.3).

Литература

1. Antonov E.N., Bagratashvili V.N., Howdle S.M. et al. // Laser Physics. 2006, V. 16. № 5. P. 774.
2. Antonov E.N., Krotova L.I., Minaev N.V. et al. // Quantum Electron. 2015. V. 45 № 11. P. 1023.
3. Demina T.S., Bardakova K.N., Minaev N.V. et al. // Polymers 2017. V. 9(7). 302.
4. Demina T.S., Kuryanova A.S., Aksenova N.A. et al. // RSC Advances. 2019. V. 9. P. 37652.
5. Demina T.S., Birdibekova A.V., Svidchenko E.A. et al. // Polymers 2020. V. 12(3). 611.
6. Demina T.S., Akopova T.A., Vladimirov L.V. et al. // Mater. Sci. Eng. C. 2016. V. 59. P. 333.
7. Demina T.S., Sevrin C., Kapchiekue C., Akopova T.A., Grandfils C. // Macromol. Mater. Eng. 2019. V. 304. doi.org/10.1002/mame.201900203
8. Sotnikova Yu.S., Demina T.S., Istomin A.V. et al. // IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 2018. V. 347. 012006. doi:10.1088/1757-899X/347/1/012006.
9. Demina T.S., Sotnikova Yu.S., Istomin A.V. et al. // Adv. Mater. Sci. Eng. 2018. https://doi.org/10.1155/2018/8518016.

MICROPARTICLES FOR FABRICATION OF 3D STRUCTURES VIA SURFACE-SELECTIVE LASER SINTERING

Demina T.S.[1,2,*], Minaev N.V.[3], Minaeva E.D.[3,4], Akopova T.A.[2], Timashev P.S.[1,3]
[1]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia
[2]Enikolopov Institute of Synthetic Polymer Materials, Russian Academy of Sciences
70 Profsoyuznaya str., Moscow, 117393, Russia
[3]Institute of Photonic Technologies, Research center "Crystallography and Photonics" RAS
2 Pionerskaya str., Troitsk, Moscow 142190, Russia
[4]National Research Nuclear University "MEPhI"
31 Kashirskoe hwy, Moscow, 115409, Russia
*e-mail: detans@gmail.com

Abstract. The possibility of targeted control of the chemical composition, morphology and properties of volume/surface characteristics of the microparticles fabricated via oil/water solvent evaporation technique by modifying the chemical structure of the polymers and the composition of the oil and aqueous phases was shown. The possibility of fabrication of three-dimensional structures from the obtained microparticles by surface-selective laser sintering and an effect of the microparticle characteristics on the target properties of the 3D materials were studied.

Key words: microparticles, materials, laser, surface-selective laser sintering, copolymers, polysaccharides, biodegradable polymers, additive technologies.

ПРОФИЛИРОВАННЫЕ КРИСТАЛЛЫ САПФИРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Долганова И.Н.[1,2,*], Шикунова И.А.[1], Зотов А.К.[1], Зайцев К.И.[3], Курлов В.Н.[1]
[1]Институт физики твердого тела Российской академии наук
142432, Черноголовка, ул.Академика Осипьяна д.2
[2]Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[3]Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 38
*e-mail: dolganova@issp.ac.ru

Комбинация свойств сапфира делает его уникальным материалом для изготовления медицинских инструментов. Высокая твердость и теплопроводность, химическая инертность, биосовместимость, прозрачность в широком спектральном диапазоне высоко востребованы в различных медицинских приложениях. Такие инструменты, как сапфировый скальпель, иглы для лазерной и фотодинамической терапии, нейрозонды, а также криоаппликаторы, благодаря использованию профилированных кристаллов сапфира могут выполнять сразу несколько функций: диагностику, терапию, резекцию биологических тканей.

Ключевые слова: профилированные кристаллы сапфира, медицинские инструменты, медицинская диагностика, нейродиагностика, лазерная терапия, криохирургия.

Сапфир обладает такими свойствами, как высокая твердость, теплопроводность, химическая инертность, в том числе к биологическим жидкостям и тканям, термостойкость, его температура плавления выше 2000°C, проявляет биосовместимость, что делает его предпочтительным материалом для изготовления медицинских инструментов для терапии и хирургии [1]. Его значительная прозрачность в видимом, ближнем инфракрасном и терагерцовом диапазонах позволяет применять такие инструменты для доставки оптического излучения к биологическим тканям и регистрации оптического отклика. Помимо этого, он является немагнитным материалом, поэтому сапфировые инструменты могут быть использованы для работы под контролем магнитно-резонансной томографии.

Применение метода роста кристаллов из расплава, Edge-defined Film-fed Growth (EFG), позволяет изготавливать уникальные сапфировые инструменты сложной формы и сечения с высоким качеством поверхности без значительной механической обработки [2]. В частности, возможно получение игл малого диаметра до 1 мм с внутренним капиллярным открытым с одной либо с обеих сторон каналом, который используется для размещения оптического волокна, соединенного с лазерным источником [3]. Форма наконечника иглы может быть оптимизирована для решения конкретных задач и формирования различных диаграмм направленности излучения. Такие иглы могут использоваться для внутритканевой терапии, а их размещение в ткани может контролироваться за счет регистрации, например, флуоресцентного отклика на зондирующее оптическое воздействие.

Были разработаны сапфировые нейрозонды с несколькими каналами для диагностики, аспирации ткани мозга и коагуляции сосудов [4]. Каналы для диагностики и коагуляции имеют малый диаметр порядка 500 мкм и закрытый рабочий торец, что обеспечивает отсутствие контакта оптического волокна с тканью и предотвращает его повреждение. В зависимости от назначения диаметр зонда может изменяться.

Перспективным является применение диагностического скальпеля, который выполняет функции резекции ткани, интраоперационной флуоресцентной диагностики и лазерной коагуляции [1]. С помощью EFG метода для этой цели изготавливаются сапфировые ленты с внутренними капиллярными каналами. Такой скальпель обладает меньшим коэффициентом трения по сравнению с металлическими, а его режущая кромка в значительно меньшей степени подвержена повреждениям.

Новые криоаппликаторы на основе профилированных кристаллов сапфира позволяют решать важную проблему криохирургии — контроль распространения ледяного фронта в биологической ткани — с помощью оптических методов, таких как спектроскопия диффузного рассеяния, терагерцовая спектроскопия, оптическая когерентная томография [5,6].

Сапфировые инструменты для медицинской диагностики, терапии и хирургии за счет комбинирования нескольких функций позволят в дальнейшем развивать мультимодальные методы медицинской диагностики и терапии.

Разработка сапфирового криоаппликатора поддержана грантом Российского научного фонда № 19-70-10212. Разработка сапфировых игл для лазерной терапии поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-38-20140.

Литература

1. Katyba G., Zaytsev K., Dolganova I. et al. // Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. 2018. V. 64. № 4. P. 133.
2. Antonov P.I. and Kurlov V. N. // Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. 2002. V. 44. № 2. P. 63.
3. Dolganova I.N., Shikunova I.A., Katyba G.M. et al. // Journal of Biomedical Optics. 2019. V. 24. № 12. P. 128001.
4. Шикунова И.А., Долганова И.Н., Катыба Г.М. и др // Оптика и спектроскопия. 2019. № 5. С. 627.
5. Dubyanskaya E., Chernomyrdin N., Dolganova I. et al. // Proc. SPIE. 2018. V. 10685. P. 1068529.
6. Zaytsev K.I., Dolganova I.N., Chernomyrdin N.V. et al. Journal of Optics. 2020. V. 22. № 1. P. 013001.

SAPPHIRE SHAPED CRYSTALS FOR MEDICAL APPLICATIONS

Dolganova I.N.[1,2,*], Shikunova I.A.[1], Zotov A.K.[1], Zaytsev K.I.[3], Kurlov V.N.[1]
[1]Institute of Solid State Physics of the Russian Academy of Sciences
2 Academician Ossipyan str. Chernogolovka, Russia, 142432
[2]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University,
8-2 Trubetskaya str. Moscow, Russia 119991
[3] Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences
38 Vavilova str. Moscow, Russia, 119991
*e-mail: dolganova@issp.ac.ru

The combination of sapphire properties makes it a unique material for manufacturing of medical instruments. High hardness and thermal conductivity, chemical inertness, biocompatibility, transparency in a wide spectral range are highly demanded for various medical applications. Such instruments as a sapphire scalpel, needles for laser and photodynamic therapy, neuroprobes, as well as cryoapplicators, due to the application of sapphire shaped crystals, are able to perform several functions: diagnostics, therapy, and tissue removal.

Key words: sapphire shaped crystals, medical instruments, medical diagnostics, neurodiagnostics, laser therapy, cryosurgery.

МОДЕЛЬ ГОМОЛОГИЧНОГО БМКП

Егорихина М.Н.*, Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н.
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
* e-mail: egorihina.marfa@yandex.ru

Разработан модельный биомедицинский клеточный продукт для проведения доклинических исследований на крупном лабораторном животном (свинье), согласующийся со стратегией “гомологичный препарат”. В модельном биомедицинском клеточном продукте аллогенные компоненты заменены на ксеногенные для трансплантации животному. В работе представлен комплексный подход разработки модельного биомедицинского клеточного продукта, основанный на протоколах подготовки и тестирования клеточной составляющей, скаффолда-носителя и готового модельного продукта. При подготовке модельного биомедицинского клеточного продукта проводили забор биоматериала, выделение, культивирование и характеристику мезенхимальных стволовых клеток свиньи, формирование и тестирование скаффолда-носителя, соответствующих стратегии “гомологичный препарат”.

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт, доклинические исследования, мезенхимальные стволовые клетки, скаффолд, биополимеры, цитотоксичность.

Неотъемлемой частью доклинических исследований новых продуктов биомедицинского назначения является проведение исследований на экспериментальных моделях лабораторных животных. Согласно ФЗ №180 проведение доклинических исследований на моделях двух видов лабораторных животных, одно из которых не относится к грызунам, служит необходимым этапом разработки и испытаний биомедицинских клеточных продуктов (БМКП). Однако, при проведении доклинических исследований на животных БМКП, разработанные для использования у человека, из аллогенных условий переходят в ксеногенные. Последнее априори повышает риск развития конфликта организма реципиента с имплантируемым конструктом. В связи с этим, даже при использовании очень близкой к человеку модели животного, следует учитывать наличие филогенетических различий. Таким образом, с целью минимизации отрицательных результатов, обусловленных реакцией организма на ксеногенный компонент, при проведении доклинических исследований, целесообразна модификация испытываемых БМКП в направлении стратегии "гомологичный препарат".

Целью представленной работы была разработка комплексного подхода для формирования модельного БМКП соответствующего стратегии "гомологичный препарат" предназначенного для проведения доклинических исследований на крупном лабораторном животном (свинье).

Для формирования БМКП (патент №2653434 РФ… от 11.04.2017) использовали криопреципитат плазмы крови, полученной от здоровых доноров, коллаген I типа, выделенный из шкур трески, тромбин, CaCL2, в качестве клеточного материала — МСК жировой ткани человека 3-4 пассажа. С целью формирования модельного БМКП (мБМКП) в составе конструкта при его изготовлении, криопреципитат плазмы крови и клетки человека заменяли криопреципитатом плазмы крови свиньи и МСК жировой ткани свиньи. Для контроля за ростом и пролиферацией клеток использовали методы световой, фазово-контрастной и флуоресцентной микроскопии. Цитотоксичность скаффолдов характеризовали с помощью МТТ-теста и метода «прямого контакта».

Экспериментальными животными были 5 поросят-самок породы Ландрас (возраст 8 недель, 13-15 кг). В качестве источника МСК использовали подкожно-жировую клетчатку, взятую на глубине 2,4 мм. Клетки культивировали при стандартных условиях: 5% CO2, 37°C, абсолютная влажность. Ростовая среда: DMEM (Gibco, США), антибиотики (100 Ед/мл пенициллин, 100 мкг/мл стрептомицин), 2% глутамин и 20% ТЭС (Gibco, США). Для индукции дифференцировки МСК 3 пассажа использовали набор Hyman Mesenchymal Stem Cell Functional Identification Kit (R and D systems, USA). В качестве специфических красителей: для липидных вакуолей — Oil Red (Sigma, USA), для солей кальция в процессе дифференцировки в остеобласты — ализариновый красный; хондрогенную дифференцировку оценивали с помощью иммуногистохимического исследования (антитела S-100, Sigma,USA). Фенотип ММСК свиньи определяли с помощью антител CD 44 FITC, CD 90 PerCP-Cy5.5, CD 10 Pe-Cy7, CD 45 PE на цитофлуориметре BD FACS CANTO II.

После выделения клеток из жировой ткани их адгезия к пластику фиксировалась через 24 часа. Как правило, к 6 — 10 дню клетки формировали субконфлюэнтный монослой (60% — 70%). На протяжении всего периода наблюдения клетки, выделенные и из жировой ткани свиньи, были морфологически однородными, характерной фибробластоподобной формы и хорошо распластывались на пластике, дифференцировались в трех направлениях. Фенотип клеток был характерен для ММСК (CD 90+, CD 44+, CD 10+, CD 45-).

Сравнительное исследование цитотоксичности бесклеточных гидрогелевых скаффолдов на основе криопреципитата плазмы крови человека (скаффолд БМКП) и на основе криопреципитата плазмы крови свиньи (скаффолд мБМКП) показало отсутствие цитотоксического действия на МСК. По результатам МТТ-теста отмечено выраженное стимулирующее действие экстракта, полученного от бесклеточных скаффолдов, на пролиферативную активность hASCs. Последнее, по-видимому, обусловлено наличием биологически активных веществ, вымываемых из скаффолдов в экстракт. По результатам теста прямого контакта отрицательного влияния скаффолдов БМКП и мБМКП на культуру МСК выявлено не было. МСК жировой ткани человека, инкапсулированные в скаффолды БМКП и мБМКП, при трехмерном культивировании характеризовались аналогичной активностью и высокой жизнеспособностью.

Модельные БМКП, сформированные на основе криопреципитата плазмы крови свиньи с клетками свиньи, имели характеристики, аналогичные БМКП, сформированным на основе криопреципитата плазмы крови и МСК человека. Статистически значимых различий в плотности распределения клеток в БМКП и мБМКП не наблюдалось. В процессе культивирования БМКП и мБМКП значимых различий в развитии клеточных событий выявлено не было. Так, через 24 часа после формирования эквивалентов наблюдали матрикс — клеточную адгезию, начало формирования клеточных отростков и распластывание клеток. В процессе дальнейшего культивирования и МСК человека, и МСК свиньи проявляли активный трехмерный рост с формированием разнонаправленных множественных отростков и межклеточных контактов. Таким образом, условия формирования БМКП и мБМКП позволяют получить структуры аналогичным образом осуществляющие механическую поддержку клеток и позволяющие создать сопоставимые условия для размещения и взаимодействия МСК.

Разработан комплексный подход для формирования модельного БМКП, соответствующего стратегии "гомологичный препарат", основанный на протоколах подготовки и тестирования клеточной составляющей, скаффолда-носителя и готового модельного продукта. Представленный комплекс методов и алгоритм работы могут быть использованы при подготовке и проведении доклинических исследований подобных БМКП.

HOMOLOGICAL BMCP MODEL

Egorikhina M.N.*, Aleinik D.Ya., Rubtsova Yu.P., Charykova I.N.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, pl. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950
* e-mail: egorihina.marfa@yandex.ru

A model biomedical cell product has been developed for preclinical studies on a large laboratory animal (pig), consistent with the “homologous drug” strategy. In the model biomedical cell product, allogeneic components are replaced by xenogenic ones for transplantation on the animal. The paper presents a comprehensive approach of the development of a model biomedical cell product based on protocols for the preparation and testing of the cell component, the scaffold carrier and the finished model product. In the preparation of a model biomedical cell product, biomaterial was taken, pigs mesenchymal stem cells were isolated, cultured and characterized, and a scaffold carrier corresponding to the “homologous drug” strategy was formed and tested.

Key words: biomedical cell products, preclinical studies, mesenchymal stem cells, scaffold, biopolymers, cytotoxicity.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Каширина А.С.[1,*], Мелешина А.В.[1], Родимова С.А.[1], Реунов Д.Г.[1], Елагин В.В.[1], Калабушева Е.П.[2], Дашинимаев Э.Б.[2] Воротеляк Е.А.[2,3,4], Загайнова Е.В.[1]
[1]Институт экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
[2]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия
[3]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[4]Московский государственный университет, Москва, Россия
*e-mail: bystrova93@gmail.com

В настоящее время одним из важных параметров для оценки эффективности протекания дифференцировок индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) является метаболическая активность. Анализ изменения метаболического статуса ИПСК в процессе эндотелиальной и нейральной дифференцировки проводили на основе кофакторов НАД(Ф)Н и ФАД и FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging). Мы продемонстрировали увеличение вклада связанных с белками НАДН и НАД(Ф)Н при нейральной дифференцировке ИПСК, указывающее на переключение на окислительное фосфорилирование (ОКФОС) и биосинтетические процессы. На основании увеличения отношения интенсивности флуоресценции ФАД/НАД(Ф)Н и увеличения вклада времени жизни флуоресценции НАД(Ф)Н в ИПСК во время эндотелиальной дифференцировки мы продемонстрировали сдвиг клеточного метаболизма в сторону окислительного фосфорилитрования.

Ключевые слова: индуцированные плюрипотентные клетки, нейральная дифференцировка, эндотелиальная дифференцировка, метаболизм, НАД(Ф)Н, ФАД, FLIM.

Переключение метаболических путей является важным отличительным признаком процесса дифференцировки стволовых клеток. В настоящее время для анализа степени дифференцировки стволовых клеток, все чаще используют малоинвазивные оптические методы. Микроскопия с детекцией времени жизни флуоресценции (FLIM) позволяет оценить метаболический статус клеток в процессе дифференцировки, основываясь на данных времени жизни флуоресценции эндогенных флуорофоров НАД(Ф)Н и ФАД и их вкладов во время жизни флуоресценции. В данной работе проведена направленная дифференцировка ИПСК в нейральном и эндотелиальном направлениях, используя стандартные методики. Каждая популяция клеток анализировалась с помощью ИЦХ. Анализ метаболической активности проводили на основе кофакторов НАД(Ф)Н и ФАД, используя методы конфокальной микроскопии и FLIM. Изображения были получены на микроскопе LSM 880 (CarlZeiss, Germany), оснащенным фемтосекундным лазером Ti:Sa MaiTai. Флуоресценцию НАД(Ф)Н и ФАД возбуждали на длине волны 750 нм и 900 нм, флуоресценцию принимали в диапазоне 455-500 нм и 500-550 нм соответственно. Данные анализировались в программе ImageJ и SPCImage (Becker&Hickl GmbH, Германия). Для оценки общего метаболического статуса ИПСК в процессе нейральной дифференцировки были получены данные redox-отношений (ФАД/НАД(Ф)Н) и интенсивностей флуоресценции каждого из кофакторов отдельно. Исследование показало уменьшение redox-отношения, как в нейрональных прогениторных клетках (НСК) (0.02 ± 0.008), так и в нейронах (0.02±0.016), в сравнении с ИПСК (0.024 ± 0.007). Известно, что процесс дифференцировки стволовых клеток сопровождается сдвигом метаболического статуса в сторону ОКФОС и ведет к увеличению redox-отношения. Мы предполагаем, что уменьшение redox-отношения при нейральной дифференцировке ИПСК является результатом аккумулирования НАД(Ф)Н в биосинтетических процессах, или как следствие окислительного стресса. Для детальной оценки метаболического статуса ИПСК в процессе нейральной дифференцировки были проанализированы данные времени жизни флуоресценции свободной и связанной НАД(Ф)Н и их вкладов. Мы применяли два подхода к анализу данных FLIM с использованием двух- и тре-

хэкспоненциальной кривой затухания флуоресценции. Было обнаружено, что использование трехэкспоненциальной кривой улучшает χ^2 (0,8–1,2) и позволяет нам отделить НАДН от НАДФН по времени жизни флуоресценции. Было установлено значительное увеличение вклада связанной формы НАДН в нейронах по сравнению с ИПСК (p (нейроны) = $2E^{-16}$). Однако значения связанной формы НАДН в НСК не отличались от таковых в ИПСК. Тенденция к увеличению была выявлена во вкладе НАДФН в НСК по сравнению с ИПСК (p (НСК) = $8,5E^{-6}$; p (нейроны) = $2E^{-16}$). Таким образом, метаболические изменения ИПСК при нейральной дифференцировке указывают на гликолитический фенотип НСК и преобладание ОКФОС в нейронах. Для подтверждения данных микроскопии, были проведены биохимические анализы. На основании данных о потреблении глюкозы, лактата и количества АТФ мы зафиксировали тенденцию к перераспределению метаболических путей в направлении окислительного фосфорилирования в нейронах. Для оценки общего метаболического статуса ИПСК при эндотелиальной дифференцировке были получены значения redox-отношений (ФАД/НАД(Ф)Н). Анализ результатов показал, что в первичных клетках мезодермы наблюдалось незначительное снижение redox-отношения по сравнению с ИПСК (ИПСК: 0,024±0,007; клетки первичной мезодермы: 0,023±0,013; p = 0,028). Однако во время дальнейшей дифференцировки в эндотелиальных клетках наблюдалось сильное увеличение redox-соотношений (эндотелиальные клетки: 0,04±0,008; p = 2E-16). Таким образом, можно предположить, что при эндотелиальной дифференцировке ИПСК увеличивается вклад ОКФОС. Для более детального анализа изменений энергетического метаболизма в ИПСК были получены данные о времени жизни флуоресценции и их вкладов свободных и связанных форм НАД(Ф)Н. Было показано постепенное изменение вклада связанной формы НАД(Ф)Н в дифференцирующихся клетках (клетки первичной мезодермы: 22,21±2,6%; эндотелиальные клетки: 24,1±1,12) по сравнению с ИПСК (15,09±2,65%). Полученные данные о вкладах связанной формы НАД(Ф)Н во время жизни флуоресценции коррелируют с данными о redox-соотношении и указывают на преобладании ОКФОС в энергетическом метаболизме. В результате проделанной работы было установлено, что в процессе нейральной и эндотелиальной дифференцировок ИСПК увеличивается вклад ОКФОС в энергетический метаболизм клеток. Кроме того, при нейральной дифференцировке показано увеличение биосинтетических процессов, что помимо данных микроскопии подтверждено биохимическими анализами на потребление клетками глюкозы и лактата, а также на уровень АТФ.

METABOLIC STATUS AS A POTENTIAL MARKER OF EFFECTIVENESS OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS DIFFERENTIATION

Kashirina A.S.[1,*], Meleshina A.V.[1], Rodimova S.A.[1], Reunov D.G.[1], Elagin V.V.[1], Kalabusheva E.P. [2], Dashinimaev E.B.[2], Vorotelyak E.A.[2,3,4], Zagaynova E.V.[1]

[1]Institute of biomedical technologies, Privolzhsky research medical university, Nizhny Novgorod, Russia
[2]Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[4]Moscow State University, Moscow, Russia
*e-mail: bystrova93@gmail.com

Nowaday, one of the important parameters for assessing the efficiency of induced pluripotent stem cells (iPSCs) differentiation is metabolic activity. Analysis of changes in the metabolic status of iPSCs during endothelial and neural differentiation was carried out according to the cofactor NAD(P)H and FLIM (Fluorescence Lifetime Imiging). We have demonstrated the increase in fluorescence lifetime contribution of proteins associated NADH and NAD(P)H during the neural differentiation of iPSCs, indicating a switch to oxidative phosphorylation and biosynthetic processes. In concordance with the increase of optical redox ratio FAD/NAD(P)H and fluorescence lifetime contribution of the NAD(P)H during endothelial differentiation of iPSCs, we indicate the increase in oxidative phosphorylation contribution to cellular metabolism.

Key words: induced pluripotent cells, neural differentiation, endothelial differentiation, metabolism, NAD(P)H, FAD, FLIM.

МЕТАБОЛИЗМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ГЕТЕРОГЕННЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЯХ

Кузнецова Д.С.[1,*], Елагин В.В.[1], Родимова С.А.[1,2], Минаев Н.В.[3], Шпичка А.И.[4], Карабут М.М.[1], Загайнова Е.В.[1,2], Тимашев П.С.[3,4]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
[2] Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603950, г.Нижний Новгород, пр.Гагарина, 23
[3] Институт фотонных технологий РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 108840, Троицк, Москва, ул. Пионерская, 2
[4] Сеченовский Университет, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8
*e-mail: daria.s.kuznetsova@gmail.com

Большое число параметров влияет на метаболизм, миграцию и пролиферацию клеток при заселении ими скаффолдов перед имплантацией. Однако, при разработке тканеинженерных конструкций часто упускают из вида важнейший аспект — структурную гетерогенность восстанавливаемой ткани. Предполагается, что скаффолды, обладающие структурной гетерогенностью, могут значительно расширить фундаментальные знания о клеточном поведении в условиях in vitro. В связи с этим, целью данной работы стало исследование влияния структурной гетерогенности скаффолдов на метаболизм подсаженных клеток.

Ключевые слова: метаболизм, скаффолды, стволовые клетки, FLIM, мультифотонная микроскопия, гетерогенные структуры.

Большое число параметров влияет на метаболизм, миграцию и пролиферацию клеток при заселении ими тканеинженерных конструкций перед имплантацией. Данные факторы хорошо изучены и включают материал скаффолда, механические характеристики, шероховатость поверхности, скорость биодеградации, пористость и др. [1-4]. Однако даже при оптимально подобранных характеристиках скаффолдов in vivo исследования с моделированием критических дефектов зачастую показывают неожиданные результаты, отличные от результатов, полученных в экспериментах in vitro. Это может быть связано с тем, что большинство скаффолдов представляют собой однородные каркасы, которые не соответствуют по структурным особенностям анизотропной и васкуляризированной природе биологических тканей. Предполагается, что скаффолды, обладающие структурной гетерогенностью, необходимой для заселения клетками, могут значительно расширить фундаментальные знания о клеточном поведении в условиях in vitro. В связи с этим, целью данной работы стало исследование влияния структурной гетерогенности скаффолдов на метаболизм подсаженных клеток.

Были разработаны два варианта скаффолдов, имеющих стандартную и гетерогенную структуру. Стандартные скаффолды представляли собой три слоя цилиндров с одинаковым диаметром. Гетерогенные скаффолды состояли из цилиндров разного диаметра с градиентной плотностью по глубине. Скаффолды синтезировали методом двухфотонной полимеризации на основе метакрилированного полилактида. Для заселения скаффолдов использовали культуру мезенхимных стволовых клеток (МСК) из костного мозга мышей. Клеточный метаболизм исследовали методом время-разрешенной микроскопии FLIM. Анализ метаболического статуса МСК проводили на основе данных о вкладах времен жизни флуоресценции свободной и связанной форм НАДН и НАДФН.

Показано, что в МСК, культивируемых на скаффолдах со стандартной структурой, времена жизни как свободной, так и связанной форм НАД(Ф)Н значительно не отличаются на 1 и на 7 сутки. При этом наблюдается значимое увеличение вклада свободной формы НАД(Ф)Н на 7 сутки после посадки клеток на скаффолды, что может указывать на сдвиг метаболического статуса МСК в сторону усиления гликолиза. Времена жизни закрытой и открытой форм ФАД значительно уменьшаются на 7 сутки, что может указывать на изменение микроокружения клеток. Кроме того, на 7 сутки значительно снижается вклад открытой формы ФАД, что может указывать на сдвиг метаболического статуса МСК в сторону усиления гликолиза. Такой результат согласуется с данными для кофактора НАД(Ф)Н. В МСК, культивируемых на скаффолдах с гетерогенной структурой, значительных изменений на 7 сутки всех исследуемых параметров как для НАД(Ф)Н, так и для ФАД не наблюдалось. Это может быть следствием того, что при культивировании МСК на скаффолдах с гетерогенной структурой не происходит изменения метаболического статуса клеток. В целом, сопоставив все данные метаболического имиджинга, можно заключить, что в МСК, культивируемых на скаффолдах со стандартной структурой, происходит сдвиг к более интенсивному процессу анаэробного гликолиза, что указывает на возможный недостаток аэрации клеток. В то время как у МСК, посаженных на скаффолды с гетерогенной структурой, значительных изменений метаболического статуса не происходит.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 19-75-10008.

Литература

1. Roseti L., Parisi V., Petretta M., et. al. // Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2017. V. 78. P. 1246-1262.
2. Wubneh A., Tsekoura E.K., Ayranci C. et al. // Acta Biomater. 2018. V. 80, P. 1-30.
3. Kuznetsova D., Ageykin A., Koroleva A. et al. // Biofabrication. 2017. V. 9, P. 025009.
4. Timashev P., Kuznetsova D., Koroleva A. et. al. // Nanomedicine (Lond). 2016. V.11, P. 1041-1053.

STEM CELL METABOLISM ON HETEROGENEOUS TISSUE-ENGINEERED STRUCTURES

Kuznetsova D.S.[1,*], Elagin V.V.[1], Rodimova S.A.[1,2], Minaev N.V.[3], Shpichka A.I.[4], Karabut M.M.[1], Zagaynova E.V.[1,2], Timashev P.S.[3,4]

[1] Privolzhsky Research Medical University, 603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sq. 10/1
[2] Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 603950 Nizhny Novgorod, Gagarin Avenue 23
[3] Institute of Photonic Technologies, Research center "Crystallography and Photonics", 108840, Troitsk, Moscow, Pionerskaya St. 2
[4] Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University, 119991, Moscow, Trubetskaya St. 8
*e-mail: daria.s.kuznetsova@gmail.com

A lot of parameters affect the metabolism, migration and proliferation of cells when they colonize scaffolds before implantation. However, when developing tissue-engineering grafts, the most important aspect is often overlooked. It is structural heterogeneity. The scaffolds with structural heterogeneity are supposed to be able to significantly expand fundamental knowledge about cellular behavior in vitro. In this regard, the aim of this work was to study the effect of structural heterogeneity of scaffolds on the cell metabolism.

Key words: metabolism, scaffolds, stem cells, FLIM, multiphoton microscopy, heterogeneous structures.

АНАЛИЗ ПРОЦЕССА ФОРМИРОВАНИЯ ТРЕХМЕРНЫХ СТРУКТУР МЕТОДОМ ПОВЕРХНОСТНО-СЕЛЕКТИВНОГО ЛАЗЕРНОГО СПЕКАНИЯ ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ПОРОШКОВЫХ МАТЕРИАЛОВ

Минаева Е.Д.[1,2,*], Минаева С.А. [1], Демина Т.С. [3,4], Юсупов В.И.[1], Тимашев П.С.[1,3], Минаев Н.В.[1]

[1]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
108840, Москва, Троицк, Пионерская ул., 2
[2]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
115409, Москва, Каширское ш., 31
[3]ИРМ Институт регенеративной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
119435, Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр.4
[4]Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН
117393, Москва, ул. Профсоюзная, 70
*e-mail: minaeva.e.d@bk.ru

В докладе приведены результаты экспериментов по формированию трехмерных конструкций из гибридных полимерных порошковых материалов. Микрочастицы из аморфно-кристаллического поли-L,L-лактида получены методом механического помола и методом двойной эмульсии. Исследованы процессы формирования трехмерных структур методом поверхностно-селективного лазерного спекания при различных параметрах лазерного излучения. Проанализированы значения температур, достигаемых полимерными материалами в процессе спекания.

Ключевые слова: тканевая инженерия, аддитивные технологии, поверхностно-селективное лазерное спекание, полимолочная кислота, хитозан.

Лазерные аддитивные технологии стремительно развиваются и находят своё применение во многих областях науки и техники [1]. Особое развитие лазерные аддитивные технологии получили в области регенеративной медицины [2]. Тканевая инженерия решает задачу восстановления поврежденных или утраченных фрагментов тканей или органов с помощью формирование тканеинженерных конструкций — объемных трехмерных структур, в которые вводятся органические биоактивные агенты или клеточные культуры [3,4].

Для создания трехмерных структур в работе применялся метод поверхностно-селективного лазерного спекания (ПСЛС) [5,6], который позволяет формировать различные двумерные и трехмерные структуры сложной формы из полимерных порошковых материалов. В методе ПСЛС лазерное спекание полимерных частиц происходит при поглощении лазерного излучения частицами сенсибилизатора, нанесенного на полимерные частицы в небольшом количестве. Тем самым достигается селективный поверхностный нагрев и подплавление поверхностных слоев порошка, не повреждая основной объем.

Целью работы являлся анализ особенностей формирования трехмерных структур из различных полимерных материалов методом ПСЛС.

В работе использован биорезорбируемый полимер полилактид марки Natureworks 4043D (США), представленный в виде молотого порошка и сферических частиц, сформированных методом двойной эмульсии. Оба порошковых материала были покрыты тонкой гидрофильной оболочкой на основе хитозана. Хитозан за счет своей гидрофильности позволяет формировать ровный слой воды на поверхности порошковых частиц. Данный эффект усиливает поглощение лазерного излучения и отражается на параметрах спекания порошков [8].

Для создания матриксов была использована экспериментальная система ПСЛС [7], состоящая из тулиевого волоконного лазера (λ=1960 нм), гальваносканирующей системе LskanH-10 (Атеко-ТМ, Россия) с установленным F-theta объективом (Ronar-Smith, Сингапур), системы приготовления и подачи порошка, а также системы испарения и доставки мелкодисперсного водяного тумана в качестве сенсибилизатора нагрева к исследуемому полимеру. Для измерения температурных полей использовался тепловизор FLIR A655sc (FLIR, США) с макрообъективом.

Для анализа внутренней структуры спеченных образцов они помещались в эпоксидный двухкомпонентный клей марки UHU Plus Schnellfest (Германия), высушивались, формировалась конусовидная заготовка, которая нарезалась на микротоме Leica EM UC7 (Россия) с помощью стеклянного ножа на слайсы толщиной ~5 мкм.

Исследование поверхностей и срезов проводилось методом сканирующей электронной микроскопии с помощью электронного микроскопа Phenom ProX (Нидерланды).

Получены качественные данные о взаимодействии лазерного излучения с немодифицированными и модифицированными порошками. На основе полученных данных можно сделать вывод, что микрочастицы полимера с модификацией поверхности хитозаном спекаются лучше, чем микрочастицы без модификации. Это происходит за счет поглощения лазерного излучения водой, задержанной хитозаном, и дальнейшей передачи энергии поверхности частице, которая идет на поверхностное спекание спекания. В то же время, частицы сферической формы являются более подходящими для формирования трехмерных структур из-за своей плотной упаковки.

Получены количественные температурные данные о процессах спекания полимерных материалов в различных режимах, проанализирована взаимосвязь нагрева полимерного материала с качеством сформированных трехмерных структур. Температурный диапазон для модифициирванного порошка шире, при более высоких температурах модифицированный полимер сплавляется поверхностно-селективно, спеченые объекты имеют пористую структуру. При этом использование гидрофильной оболочки ведет к меньшему внутреннему поглощению излучения частицами, но к большей локализации энергий на поверхностных слоях частиц.

Отработан алгоритм подбора параметров лазерного спекания, подобраны параметры лазерного излучения, позволяющие формировать трехмерные матриксы из порошковых полимеров. Для используемых полимеров были подобраны оптимальные параметры лазерного излучения для эффективного поверхностного спекания. Проанализированы температурные параметры и зависимости спекания порошковых материалов.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственным заданиям ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части разработки новых лазерных аддитивных технологий для задач регенеративной медицины, гранта РФФИ 18-32-20184 в части подбора режимов ПСЛС полимерных порошков и гранта Президента РФ МК-1974.2019.3 в части формования полимерных микрочастиц.

Литература

1. Lee H., Lim C.H.J., et al. // International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology. 2017. V.4(3). P.307-322.
2. Melchels F.R.W., Domingos M.A.N., et al. // Progress in Polymer Science. 2017. V.37. P.1079-1104.
3. Langer R., Vacanti J.P. //. Science. 1993. V.260. P. 920-926.
4. Sittinger M., Bujia J., et al. // Biomaterials. 1996. V.17, P.237–242.
5. Popov V.K., Antonov E.N., et al. // Materials Processing for Properties and Performance (MP3). 2004. V.3. P.332-339.
6. Antonov E.N., Bagratashvilli V.N., et al. // Advanced Materials. 2005. V.17. P.327-330.
7. Минаев Н.В., Антонов Е.Н., и др. // Приборы И Техника Эксперимента. 2019. №.1. С. 150–152.
8. Antonov E.N., Krotova L.I., et al. // Quantum Electronics. 2015. V.45 (11). P.1023-1028.

FEATURES ANALYSIS OF THE FORMATION OF THREE-DIMENSIONAL STRUCTURES WITH NEW POWDER MATERIALS BY SURFACE SELECTIVE LASER SINTERING

Minaeva E.D.[1,2,*], Minaeva S.A.[1], Demina T.S.[3,4], Yusupov V.I.[1], Timashev P.S.[1,3], Minaev N.V.[1]

[1]Institute Photonic Technologies FSRC «Crystallography and Photonics» RAS , Moscow, Troitsk

[2]National research nuclear university MEPhI (Moscow engineering physics institute) Moscow

[3]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University, Moscow

[4]Enikolopov Institute of Synthetic Polymer Materials, RAS, Moscow

*e-mail: minaeva.e.d@bk.ru

The report presents the experimental results of the formation of three-dimensional structures from hybrid polymer powder materials. Amorphous-crystalline poly-L,L-lactide microparticles were obtained by mechanical grinding and oil/water solvent evaporation technique. The processes of the formation of three-dimensional structures by the method of surface-selective laser sintering with various parameters of laser irradiation are investigated. The temperatures values reached by polymer materials during sintering were analyzed.

Key words: tissue engineering, additive technologies, surface-selective laser sintering, polylactic acid, chitosan.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИИ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО В МОДЕЛИ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Пинелис В.Г.[1,*], Гребеник Е.А.[2], Бакаева З.В.[1], Бардакова К.Н.[2,3], Демина Т.С.[2,4], Минаев Н.В.[3], Сорокина Е.Г. [1], Красильникова И.А.[1], Лизунова Н.В.[1], Бояркин Д.П.[1], Шарипов Р.Р.[1], Акопова Т.А.[4], Сурин А.М.[2], Тимашев П.С.[2,3,5]

[1] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения России, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2

[2] Iинститут регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

[3] Институт фотонных технологий ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, 119333, г. Москва, Ленинский проспект, д. 59

[4] ФГБУН Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, 117393, Москва, ул. Профсоюзная, д. 70

[5] Отдел полимеров и композиционных материалов, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4

*e-mail: pinelis1@mail.ru

Используя комплекс биофизических, биохимических методов исследования, широкопольный имджинг, изучены механизмы повреждения и репарации нейронов коры головного мозга в динамике черепно-мозговой травмы животных в опытах *in vivo* и *in vitro*.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейроны коры головного мозга, гидрогель, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, маркеры повреждения и репарации, внутриклеточный кальций, митохондриальный потенциал

В настоящей работе, используя комплекс биофизических, биохимических методов исследования, широкопольный имджинг, изучены механизмы повреждения и репарации нейронов коры головного мозга в динамике черепно-мозговой травмы животных в опытах *in vivo* и *in vitro* и получены следующие основные результаты:

Доказана выживаемость кортикальных нейронов новорожденных крыс, культивированных на гидрогеле на основе сополимера хитозана с олиго (L,L-лактидом) в течение 8 дней и окрашенных набором витальных красителей (Calcein AM и гомодимер этидия). Иммуноцитохимический анализ нейронглиальной сети, сформированной на поверхности гидрогеля, выявил присутствие глиальных клеток, нейронов, а также их отростков.

При помощи Ca^{2+}-чувствительного флуоресцентного зонда Rhod 2 AM показано, что в культивируемых на гидрогеле нейронах имеются в достаточном количестве глутаматные рецепторы. В сравнении с нейронными сетями, сформированными в модифицированной полиэтиленимином культуральной посуде, в нейронных сетях на поверхности гидрогеля не было выявлено существенных отличий в кальциевых ответах на глутамат (100 мкМ), что указывает на то, что поверхность гидрогеля не влияет на кальциевый гомеостаз. Согласно ISO 10993 определена цитотоксичность гидрогеля. По результатам исследования заключили, что испытанный материал не обладает токсичностью в отношении клеток in vitro.

Изучено влияние гидрогеля на функциональную активность первичной культуры кортикальных нейронов новорожденных крыс. Функциональную активность нейрональной сети, культивированной на гидрогеле, изучали в условиях глутаматной эксайтотоксичности (100 мкМ) с использованием методов иммуноферментного анализа на содержание TNF1α и BDNF и метаболического анализа на клеточном анализаторе Seahorse 24XF. Сравнительный анализ результатов, полученных с использованием гидрогеля и культуральной посуды, покрытой полиэтиленимином в качестве поверхности для культивирования клеток, не выявил существенных физиологических отличий.

Смоделирована черепно-мозговая травма in vitro. На монослой культивированных кортикальных нейронов наносили царапину, восстановление которой изучали через 3, 7, 11 и 14 дней. По окраске витальным красителем Syto-13 была отслежена миграция нейронов в область царапины.

Изучены особенности регенерации дезинтегрированных нейронных сетей in vitro под действием веществ с нейропротекторной активностью пептидной природы. Нейропротекторное действие пептида PGP в ацетилированной и неацетилированной формах оценивали по динамике инвазии клеток в область царапины. Показано, что нейропротекторное действие пептидов проявляется на 7 день после дезинтеграции сети, о чем свидетельствовала большая скорость миграции нейронов и астроцитов в лунках с добавлением пептидов. Дополнительно была изучена метаболическая активность дезинтегрированных нейронных сетей методом измерения МТТ-редуктазной активности под действием PGP в ацетилированной и неацетилированной формах, добавленных до глутамата. Установлено, что добавление пептидов достоверно увеличивает выживаемость культуры.

Исследованы некоторые гомеостатические параметры ($[Ca^{2+}]_i$ и $\Delta\Psi m$) в клетках дезинтегрированных нейронных сетей in vitro (на 3 и 7 сутки после дезинтеграции). Изменения $[Ca^{2+}]i$ и $\Delta\Psi m$ были вызваны воздействием токсической дозы глутамата (33 мкМ) на интактные и дезинтегрированные культуры. Измерения проводили с помощью флуоресцентных зондов (Fura-2FF и Rh123). Для этого использовали систему мультиволнового возбуждения и регистрации флуоресценции. Исследования показали, что на 3-й день после механической травмы первичной нейрогли-

альной культуры снижается чувствительность клеток к глутамату. На 7 день снижается способность травмированных нейронов восстанавливать исходный (доглутаматный) уровень Ca^{2+} и $\Delta\Psi m$, что может быть связано с уменьшением скорости реполяризации митохондриального потенциала. Добавление пептидов увеличивало время наступления отсроченной кальциевой дизрегуляции и количество нейронов, восстановивших $[Ca^{2+}]_i$ и $\Delta\Psi m$.

Отработана методика реконструкции нейронной сети головного мозга мыши с черепно-мозговой травмой под прижизненным контролем нейрорепаративных процессов. В работе изучали нейрорепаративное влияние тканеинженерной конструкции (ТИК) из гидрогеля на основе хитозан-со-олиго(L,L-лактида) и ИПСК. Эксперименты проводили на мышах, экспрессирующих хлорный сенсор (животные любезно предоставлены проф. П.Д. Брежестовским, Казанский Гос.Университет), в условиях сенсомоторного дефицита, вызванного хирургической травмой мозга. В травмированный участок помещали ТИК, накрывали покровным стеклом и наблюдали на установке широкопольного флуоресцентного имиджинга в течении >30 дней. Изучена динамика восстановления двигательной активности мышей с черепно-мозговой травмой после тканеинженерной терапии. Для оценки двигательной активности и неврологического дефицита у бодрствующих мышей использовали тест с цилиндром. По данным, полученным при проведении теста с цилиндром, у контрольных мышей с травмой коры в правом полушарии имелся выраженный неврологический дефицит слева (0,63±0,04:0,37±0,05). У мышей, которым были имплантированы ТИК, дефицит слева проявился в меньшей степени (0,55±0,04:0,45±0,04).

Проведен прижизненный мониторинг изменений концентраций ионов хлора в коре головного мозга мышей с хирургической травмой и после тканеинженерной терапии. Обнаружено, что травма вызывает снижение амплитуды хлорного ответа на электрическую стимуляцию конечностей ТИК способствует нормализации этих изменений.

THE MECHANISMS OF DAMAGE AND REPAIR OF BRAIN NERONS IN MODELLED TISSUE-ENGINEERED THERAPY OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Pinelis V.G.[1,*], Grebenik E.A.[2], Bakaeva Z.V.[1], Bardakova K.N.[2,3], Demina T.S.[2,4], Minaev N.V.[3], Sorokina E.G.[1], Krasilnikova I.A.[1], Lizunova N.V.[1], Boyarkin D.P.[1], Sharipov R.R.[1], Akopova T.A.[4], Surin A.M.[2], Timashev P.S.[2,3,5]

[1]National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2 Lomonosovsky Prospekt, Moscow 119991, Russia

[2]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia

[3]Institute of Photonic Technologies, Federal Research Centre "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences, 2 Pionerskaya Str., Moscow 142190, Russia

[4]Enikolopov Institute of Synthetic Polymer Materials, Russian Academy of Sciences, 70 Profsoyuznaya Str., Moscow 117393, Russia

[5]N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, 4 Kosygina Str., Moscow 117977, Russia

*e-mail: pinelis1@mail.ru

Abstract. Using a set of biophysical and biochemical methods and wide-field optical bioimaging we investigated the mechanisms of damage and repair of cortical neurons following traumatic brain injury modelled *in vivo* и *in vitro*.

Key words: traumatic brain injury, cortical neurons, hydrogel, induced pluripotent stem cells, damage and repair markers, intracellular calcium, mitochondrial potential.

ОСОБЕННОСТИ РОСТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕПОПУЛЯЦИИ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ОРГАННЫХ МАТРИКСОВ

Поспелов А.Д. *, Черкасова Е.И., Балалаева И.В.

Университет Лобачевского, 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

E-mail: eso103163@gmail.com

Получение бесклеточных органных матриксов, или децеллюляризация, представляет собой обработку натуральных тканей или органов с удалением всех клеточных элементов и максимальным сохранением состава и структуры внеклеточного матрикса. Такие децеллюляризованные (ДЦЛ) матриксы могут быть использованы в экспериментальной онкологии для исследования роли неклеточного компонента стромы в развитии опухоли и метастазировании. Рецеллюляризация матриксов (РЦЛ) является группой способов реинтеграции нативных, или опухолевых клеток в ДЦЛ матрикс для изучения разнообразных процессов и явлений, например, матрикс-клеточного взаимодействия.

Целью нашей работы являлось изучение влияния внеклеточного матрикса на морфологию опухолевых клеток. В качестве объектов были использованы следующие органы мыши: почки, печень, лёгкие, селезёнка, яичники, кожа.

В рамках работы был использован метод химической децеллюляризации. Органы животных последовательно выдерживались в 0,5% растворе Тритона X-100, 0,5% растворе SDS (додецилсульфат натрия), 1% растворе SDC (дезоксихолат натрия) и в 0,075% растворе SDS.

Для оценки пригодности полученных матриксов они были подвергнуты процедуре репопуляции сокультурой меланомы человека линии A431 и фибробластов человека линии BJ-5ta. Для этого матриксы, отмытые от растворителей питательной средой, фиксировались в лунке 6-луночного планшета с помощью агарозы. Зафиксированные матриксы заселялись клетками методом вкола. Было выбрано несколько точек фиксации промежуточных результатов: 2 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток. После инкубации каждый матрикс был подвергнут стандартной гистологической проводке с последующей окраской гематоксилин-эозином с целью оценки сохранности архитектоники матрикса, а также были произведена количественная оценка содержания ДНК до и после рецеллюляризации.

По результатам работы было показано достоверное увеличение концентрации ДНК в исследуемых образцах. Также было выявлено различие в морфологических характеристиках клеток, находящихся на поверхности и внутри матрикса. Так, наружные клетки демонстрировали типичные эпителиальные формы, в то время как клетки, расположенные в толще, образовывали плотные кластеры, более характерные для солидных опухолей. Мы предполагаем, что в дальнейшем ДЦЛ и РЦЛ матриксы могут быть использованы для исследования особенностей опухоль-матриксного взаимодействия, а также процессов метастазирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 19-74-20168).

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРЕОЛИТОГРАФИЧЕСКОЙ 3D-ПЕЧАТИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СКАФФОЛДОВ СО СЛОЖНОЙ ВНУТРЕННЕЙ АРХИТЕКТУРОЙ

Путляев В.И.[1,2,*], Евдокимов П.В.[1,2,5], Гаршев А.В.[1,2], Климашина Е.С.[1,2], Сафронова Т.В.[1,2], Филиппов Я.Ю.[2,3], Щербаков И.М.[4], Дубров В.Э.[4]

[1]Химический факультет, МГУ имени М.В.Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3, ГСП-1, МГУ, Химический факультет

[2]Факультет наук о материалах, МГУ имени М.В.Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские Горы, д.1, стр.73, Факультет наук о материалах

[3]Институт механики, МГУ имени М.В.Ломоносова, 119192 Москва, Мичуринский проспект, д. 1, НИИ механики МГУ

[4]Факультет фундаментальной медицины, МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 119991 Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1

[5]Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН, 119991 Москва, Ленинский проспект, д. 31

*e-mail: valery.putlayev@gmail.com

Обсуждены проблемы и возможные перспективы использования стереолитографической печати для создания скаффолдов для тканевой инженерии. Затрагиваются вопросы коррекции фоточувствительности полимеризуемых суспензий за счет варьирования ее состава; определения режима термической обработки, позволяющего сохранить геометрию изделия.

Ключевые слова: тканевая инженерия, скаффолд, стереолитография, DLP-метод, макропористая архитектура, керамика, гидрогели.

Стереолитографическая 3D-печать, в основе которой лежит локальная (пиксельная) фотополимеризации, является перспективным вариантом аддитивных технологий, позволяющим сформировать изделия для тканевой инженерии с заданной внутренней архитектурой. Достоинство стереолитографии — высокое разрешение печати на уровне 1-50 мкм, позволяющее воспроизвести мельчайшие детали изделия, в том числе, различные по связности и размеру поры. Естественной “расплатой” за высокое разрешение является значительное увеличение времени, необходимое для создания модели. При переходе от попиксельного сканирования лазерным пучком фотополимеризуемой среды (SLA-метод) к засвечиванию всего слоя модели через фотомаску, создаваемую DMD-проектором (DLP-метод) достигается существенное увеличение производительности печати.

В докладе рассматриваются два типа имплантатов со сложной внутренней архитектурой: 1) на основе фотополимеризуемых акрилатных гидрогелей, наполненных фосфатами кальция, и 2) на основе кальций-фосфатной керамики различного химического и фазового состава. Затрагиваются вопросы коррекции фоточувствительности полимеризуемых суспензий за счет варьирования ее состава; определения режима термической обработки, позволяющего сохранить геометрию изделия.

Приведены примеры использования стереолитографической печати для изготовления форм, используемых при литье низкого давления самосхватывающихся кальцийфосфатных шликеров.

Обсуждены проблемы и возможные перспективы использования стереолитографической печати для создания скаффолдов для тканевой инженерии.

Настоящий доклад подготовлен авторским коллективом в рамках теоретических и экспериментальных работ по проектам РФФИ № 19-03-00940, 18-33-00789, 19-38-60063, 18-53-00034, 18-08-01473, 18-29-11079, 18-33-00974 с использованием оборудования, приобретенного за счет Программы развития Московского университета.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИМИДЖИНГ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В ПРОЦЕССЕ НОРМАЛЬНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Родимова С.А.[1,3,*], Кузнецова Д.С.[1], Дуденкова В.В.[1], Бобров Н.В.[1,2], Вдовина Н.В.[1], Загайнов В.Е.[1,2], Загайнова Е.В.[1,3]

[1]Институт экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

[2]Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Ильинская, д. 14

[3]Нижегородский национальный исследовательский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород, Россия 603950;

e-mail: srodimova123@gmail.com

В настоящее время актуальной задачей является оценка регенераторного потенциала печени после резекционных вмешательств, в целях снижения риска развития печеночной недостаточности. Современные методы метаболического имиджинга, такие как мультифотонная микроскопия в сочетании с FLIM (fluorescence lifetime imaging) и ГВГ (генерация второй оптической гармоники), а также методы масс-спектрометрии с возможностью химического картирования TOF-SIMS (Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry) позволяют проводить комплексных анализ метаболического статуса ткани печени на клеточном уровне. Было показано, что в процессе регенерации увеличивается энергозатраты гепатоцитов, о чем свидетельствует увеличение вклада окислительного фосфорилирования. Кроме того, усиливаются процессы липогенеза и снижается синтез различных аминокислот.

Ключевые слова: метаболический имиджинг, FLIM, ГВГ, TOF-SIMS, мультифотонная микроскопия, печеночная регенерация, НАДН.

В настоящее время основным методом лечения опухолей печени является резекция. Однако, регенераторный потенциал печени значительно снижается при наличии фоновых заболеваний или после обширных резекций. Однако, при превышении объема резецируемой печени, в ситуации, когда регенераторный потенциал печени снижен, повышен риск развития печеночной недостаточности. Кроме того, восстановление объемов печени не эквивалентно востановлению нативной функции печени. Оценка метаболического статуса клеток печени может стать безопасным малоинвазивным методом оценки функции печени в целом, даже на ранних стадиях развития фоновых патологий. Современные label-free методы многофотонной микроскопии с режимами время-разрешенной микроскопии- FLIM и ГВГ расширят возможности изучения метаболического состояния на клеточном уровне благодаря своей неинвазивности и высокой чувствительности. Кроме того, современный метод TOF-SIMS позволяет получить дополнительную информацию о липидном и аминокислотном составе ткани печени.

Целью работы стало проведение комплексного анализа структурно-функционального состояния ткани печени в норме и в процессе регенерации, с применением методов мультифотонной микроскопии и метода масс-спектрометрии вторичных ионов.

Эксперименты проводились на крысах линии Wistar весом 400-500 г. Удаление левой доли печени представляет собой модель 30% гепатэктомии, удаление левой и средней доли печени представляет собой модель 70% гепатэктомии. Проводился морфологический анализ печени, оценивали количество митозов на 100 неделящихся клеток, размеры ядер гепатоцитов и количество клеток в поле зрения (образцы печени на 0, 3 и 7 сутки после операции), окраска Гематоксилином и Эозином и по методу Ван Гизона. Метаболический имиджинг проводили на 3 и 7 сутки после операции. Анализ метаболического статуса гепатоцитов проводили на основе данных о вкладах времен жизни флуоресценции свободной и связанной форм НАДН, и НАДФН. Изучение липидного состава ткани печени проводили методом время пролетной масс-спектрометрии вторичных ионов TOF-SIMS 5 (ION-TOF, Германия). Резецированная часть печени была исследована в качестве контроля.

В результате **м**орфологический анализ показал увеличение количества митозов в процессе регенерации, в большей степени на 3 день. Наблюдается накопление липидных капель в клетках печени, в большей степени на периферии печеночных долек. Анализ FLIM данных показал увеличение общей метаболической активности гепатоцитов с увеличением вклада процессов окислительного фосфорилирования в гепатоцитах, что может свидетельствовать об увеличении энергетических потребностей пролиферирующих клеток. Анализ данных TOF-SIMS показал усиление липогенеза, сопровождающееся снижением сигнала аминокислот, что свидетельствует о дисбалансе клеточного синтеза, в сравнении с нормой.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00263.

METABOLIC IMAGING OF THE LIVER TISSUE IN THE PROCESS OF NORMAL REGENERATION

Rodimova S.A.[1,3]*, Kuznetsova D.S.[1], Dudenkova V.V.[1], Bobrov N.V.[1,2], Vdovina N.V.[1], Zagainov V.E.[1,2], Zagaynova E.V.[1,3]

[1]Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University, 603005, Nizhny Novgorod, sq. Minin and Pozharsky, 10/1

[2]The Volga District Medical Centre FMBA, 603000, Nizhny Novgorod, st. Ilyinskaya, 14

[3]Nizhny Novgorod National Research State University n.a. N.I. Lobachevsky, 23 Gagarina Ave., Nizhny Novgorod 603950, Russia

e-mail: srodimova123@gmail.com

Currently, the urgent task is to assess the regenerative potential of the liver after resection, to reduce the risk of liver failure developing. Modern methods of metabolic imaging, such as multiphoton microscopy in combination with FLIM (fluorescence lifetime imaging) and SHG (second harmonic generation), as well as mass spectrometry methods with the possibility of chemical mapping TOF-SIMS (Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry) allow a comprehensive analysis of the metabolic status of liver tissue at the cellular level. It was shown that during the regeneration process, the energy consumption of hepatocytes increases, as evidenced by the increase in the contribution of oxidative phosphorylation. Besides, the processes of lipogenesis are enhanced and the synthesis of various amino acids is reduced.

Key words: metabolic imaging, FLIM, SHG, TOF-SIMS, multiphoton microscopy, liver regeneration, NADH.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ КАЧЕСТВА КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ НАУКОЁМКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Розанов В.В.[1,2,*], Матвейчук И.В.[2], Черняев А.П.[1], Николаева Н.А.[3], Саввинова Л.Н.[3]

[1]МГУ им. М.В. Ломоносова,119991, Москва, Ленинские горы, 1/2

[2]ФГБНУ ВИЛАР, 117216, Москва, ул. Грина, 7

[3]Северо-Восточный Федеральный Университет, 677013, Якутск, ул. Кулаковского, 48

*e-mail: vrozanov@mail.ru

Авторами предложены современные подходы к развитию технологий получения костных имплантатов с целью повышения их эффективности при выполнении различных реконструктивно-восстановительных операций в биоимплантологии и создания здоровьесберегающих технологий. Разработки последних лет позволили усовершенствовать ряд физико-механических способов пропободготовки для получения требуемого качества имплантатов в целом и их поверхностного слоя, комбинированных методик стерилизации, основанных на сочетанном воздействии физических и химических факторов с достижением синергетического эффекта и возможностью снижения побочного действия каждого из них. Для опосредованной оценки исходных остеоиндуктивных свойств имплантатов предложено использовать элементный анализ.

Ключевые слова: биоимплантология, костная ткань, деминерализованный матрикс, озон, пробоподготовка, стерилизация, радиационное воздействие, элементный анализ.

Современный этап развития биоимплантологии характеризуется постоянно возрастающей потребностью в пластическом материале высокого качества для проведения реконструктивно-восстановительных операций и создания здоровьесберегающих технологий [1].Успешное решение этой проблемы возможно благодаря установлению роли факторов, определяющих эффективность выполнения оперативных вмешательств, созданию и практической реализации инновационных технологий на этапах изготовления биоимплантатов [2], их стерилизации [3-9], консервации и хранения до клинического использования.

В комплексных исследованиях, являющихся продолжением цикла работ для решения различных задач биоимплантологии и биоматериаловедения, авторами уделено значительное внимание изучению состояния поверхностного слоя костных имплантатов и факторов, его определяющих, совершенствованию технологии изготовления костных имплантатов с целью использования её в практике тканевых банков [1]. При этом решается и другая важная задача — обеспечение безопасности персонала при работе с костными фрагментами и реципиента через надежную стерилизацию биоимплантатов. Для этих целей созданы установки для стерилизации биоматериалов [6], предложены и экспериментально апробированы технологии озоновой [5], радиационной [3, 4] стерилизации, комбинированных воздействий [1, 7, 9]. Анализ полученных экспериментальных данных с учётом оценки современного состояния применяемых на практике методов позволил определить перспективные инновационные направления развития способов стерилизации биоимплантатов [8]. Заслуживают особого внимания исследования с применением в комбинированных методах стерилизации рентгеновского излучения, сочетающего высокую проникающую способность и доступность методики. Эти и другие преимущества позволяют рассматривать рентгеновский метод в качестве перспективного при дальнейшем развитии комбинированных технологий стерилизации биоимплантатов [1]. Успех поиска инновационных подходов к решению актуальных проблем стерилизации костных биоимплантатов, к разработке современных здоровьесберегающих технологий может быть обеспечен только благодаря объ-

единению усилий специалистов смежных наук, что позволит создать прорывные технологии в области стерилизации и оптимизировать данный процесс при достижении его высокой эффективности [8].

Одним из важных направлений исследований, по мнению авторов, является разработка инновационного подхода к опосредованной оценке исходных остеоиндуктивных свойств имплантатов, в качестве которого может быть использован элементный анализ.

Литература

1. Николаева Н.А., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др. Возможности и перспективы совершенствования комбинированных методик стерилизации биоимплантатов // Гены и клетки. 2019. Том XIV. Приложение. С. 167.
2. Краснов В.В., Матвейчук И.В., Розанов В.В. и др. Оптимизация качества поверхностного слоя костных имплантатов с целью повышения их регенеративного потенциала // Гены и клетки. 2019. Т. XIV. Приложение. С. 125.
3. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П., Николаева Н.А. Изменения морфомеханических характеристик костных имплантатов при радиационной стерилизации и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2019. Т. 83. № 10.Р. 1435-1440.
4. Розанов В.В., Николаева А.А., Матвейчук И.В. и др. Инновационная технология радиационной стерилизации костных имплантатов с низкой дозой поглощения // Гены и клетки. 2019. Том XIV. Приложение. С. 197.
5. Пантелеев В.И., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др. Медицинские озоновые технологии. Новые задачи, возможности, оборудование // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. №2.С. 3-11.
6. Пантелеев И.В., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др. Установка для стерилизации биоматериалов. Патент РФ №180532. 2018.
7. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. Комбинированные воздействия на биообъекты для повышения эффективности радиационной обработки // Медицинская физика. 2019. №1. С. 52-53.
8. Розанов В.В., Матвейчук И.В. Современное состояние и перспективные инновационные направления развития способов стерилизации биоимплантатов // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47. № 7. С. 634-646.
9. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Гордонова И.К. и др. Комбинированный способ стерилизации костных имплантатов // Патент РФ № 2630464.2017.

INNOVATIVE APPROACHES TO OPTIMIZING THE QUALITY OF BONE IMPLANTS USING SCIENCE-INTENSIVE TECHNOLOGIES

Rozanov V.V.[1,2,*], Matveychuk I.V.[2], Chernyaev A.P.[1], Nikolaeva N.A.[3], Savvinova L.N.[3]

[1]Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Leninskie gory, 1. bld. 2

[2]Russian Institute of medicinal and aromatic plants, 117216, Moscow, Grina str., 7

[3]M.K.Ammosov North-Eastern Federal University, 677013, Yakutsk, Kulakovskogo str, 48

*e-mail: vrozanov@mail.ru

The authors propose modern approaches to improving and optimizing technologies for obtaining bone implants in order to increase their effectiveness in performing various reconstructive and reconstructive operations in bioimplantology and creating health-saving technologies. Recent developments have made it possible to improve a number of physico-mechanical methods of pre-preparation to obtain the required quality of implants in general and their surface layer, combined sterilization techniques based on the combined effects of physical and chemical factors with the achievement of a synergistic effect and the possibility of reducing the side effects of each of them. For indirect evaluation of osteoinductive properties of implants, it is proposed to use elemental analysis.

Keywords: bioimplantology, bone tissue, demineralized matrix, ozone, sample preparation, sterilization, radiation exposure, elemental analysis.

ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГОЛОСОВЫХ СКЛАДОК ПРИ РУБЦОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Свистушкин М.В.[1,*], Свистушкин В.М.[1], Тимашев П.С.[1], Старостина С.В.[1], Шехтер А.Б.[1], Котова С.Л.[2], Фролова А.А.[1], Беловолов М.И.[3], Беловолов М.М.[3], Тимофеева В.А.[2], Тимашев С.Ф.[4]

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] ФИЦ ХФ РАН им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, 119991, г. Москва, ул. Косыгина 4.

[3]Научный центр волоконной оптики им. Е.М. Дианова РАН, 119333, г.Москва, ул.Вавилова, 38

[4]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ 115409, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

*e-mail: swistushkin@yandex.ru

Одним из наиболее клинически значимых среди заболеваний гортани, приводящих к стойкой потере голоса, являются рубцовые поражения голосовых складок. В последнее время в мировой оториноларингологии возрос интерес к достижениям регенеративной медицины, в том числе для восстановления таких дефектов. Данная экспериментальная работа посвящена исследованию морфологических и биомеханических характеристик голосовых складок с рубцовыми повреждениями после терапии мезенхимными стромальными клетками.

Ключевые слова: рубцы голосовых складок, дисфония, стволовые клетки, вибрационные свойства голосовых складок.

В настоящее время не существует метода, позволяющего полноценно восстановить морфологические и вибрационные характеристики голосовых складок и соответственно голосовую функцию при рубцовых повреждениях [1]. Однако в ряде экспериментальных исследований показаны перспективы использования технологий, относящихся к области регенеративной медицины, в том числе клеточных продуктов, для восстановления таких дефектов [2-4]. Целью данного исследования являлось изучение потенциала мезенхимных стромальных клеток (МСК) в восстановлении морфологических и механических характеристик поврежденных голосовых складок (ГС) in vivo.

Мы использовали экспериментальную модель зрелого рубца голосовых складок кролика, который хирургически иссекался с одновременной имплантацией клеточного продукта. В зависимости от источника МСК работа была разделена на две части. В первой части применялись аутологичные МСК животных из костного мозга, во второй части — ксеногенные МСК костного мозга человека, а также их комплекс с фибриновым гидрогелем. Восстановление голосовых складок изучалось через 3 месяца после имплантации МСК (через 6 месяцев после 1-й операции по созданию рубца). Методы анализа включали балльную оценку морфологических критериев, исследование толщины собственной пластинки слизистой оболочки, иммуногистохимию (ИГХ) коллагенов I и III типов, атомно-силовую микроскопию (АСМ), наноидентирование в жидкой среде.

В 1-й части работы при оценке морфологических критериев выявлены достоверные различия по следующим морфологическим признакам: Снижение количества фибробластов, нерегулярная архитектоника коллагеновых волокон, плотность коллагеновых волокон с преобладанием альтерации в 1-й опытной группе (p-значение 0,086). В группе с рубцами, леченными аутологичными МСК также наблюдалась заметная тенденция к уменьшению толщины собственной пластинки слизистой оболочки по сравнению с контрольной группой без лечения ($p = 0,0613$). По данным ИГХ в интактных голосовых складках и в группе, леченной МСК, не наблюдалось заметной разницы в интенсивности и распространенности окрашивания коллагенами I и III типов. АСМ-исследование показало статистически значимое увеличение средних значений модуля Юнга ($p= 0,013$) в опытной группе без лечения и их возвращение к значениям, фиксируемым у интактных голосовых складок ($p=0,59$) в группе рубцов, леченных МСК. Во 2-й части исследования, измерение локальных механических характеристик (модуль Юнга) ГС в группе, где применялся комплекс МСК человека и фибринового геля не выявило статистически значимых различий модуля Юнга, среднее значения которого составили 1.15±0.25 кПа, по сравнению с интактными голосовыми складками, в тоже время по сравнению со всеми остальными экспериментальными группами параметры были статистически значимо ниже ($p \leq 0,05$). Морфологическое исследование также выявило выраженное уменьшение общей площади и толщины рубцовой ткани на месте послеоперационного дефекта в группе, где использовался комплекс фибринового геля с МСК человека, по сравнению с контролем.

Имплантация аутологичных, и ксеногенных МСК во вторичную рану голосовых складок после удаления рубца способствует их более полноценной регенерации. Рубцы после клеточной терапии имеют меньшую толщину коллагеновых волокон, их микроархитектоника представлена значительно менее плотной укладкой с продольной и взаимно параллельной ориентацией, по сравнению с хаотичным расположением коллагеновых фибрилл в нелеченых рубцах. МСК могут рассматриваться в качестве возможного источника клеточной терапии рубцов голосовых складок.

Данная работа выполнена при поддержке проектом РФФИ № 18-02-00658.

Литература

1. Friedrich G, Dikkers FG, Arens C, et al.// Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(9):2491–2507.
2. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Свистушкин М.В. и др. Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190641
3. Lario Wingstrand, V. L., Grønhøj Larsen, C., Jensen, D. H., et al.// 2016 PLOS ONE, 11(9),
4. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Люндуп А.В., Дедова М.Г., Будейкина Л.С., Свистушкин М.В., Крашенинников М.Е., Барановский Д.С. Возможности клеточных технологий в лечении рубцовых поражений голосовых складок. Вестник РАМН. 2016;71(3):190–199. doi: 10.15690/vramn586

CELL THERAPY POSSIBILITIES IN THE RESTORING OF THE VOCAL FOLDS BIOMECHANICS AFTER SCARRING. AN EXPERIMENTAL STUDY

Svistushkin M.V[1*]., Svistushkin V.M. [1], Timashev P.S[1], Starostina S.V. [1], Shekhter A.B. [1], Kotova S.L. [2], Frolova A.A. [1], Belovolov M.I. [3], Belovolov M.M. [3], Timofeeva V.A. [2], Timashev S.F.[4]

[1] Sechenov University, Moscow, Russia

[2]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia

[3] Russian Academy of Sciences, Fiber Optics Research Center, Moscow, Russia

[4]National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

*e-mail: swistushkin@yandex.ru

Vocal fold scars are one of the most clinically significant diseases of the larynx that lead to persistent voice impairment. Recently, the world otorhinolaryngology has increased an interest to regenerative medicine achievements, including the restoration of such defects. The aim of this experimental work is morphological and biomechanical study of the vocal folds after its cicatricial lesions treatment with mesenchymal stromal cells.

Key words: vocal folds scars, dysphonia, stem cells, vibrational properties of the vocal folds.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ БИОИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Севастьянов В.И.*, Баранова Н.В., Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Милосердов И.А., Готье С.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России

123182, Москва, улица Щукинская, дом 1

e-mail: viksev@yandex.ru

Современные методы тканевой инженерии направлены на создание эквивалента поврежденной ткани или органа, в частности, на создание тканеинженерной конструкции поджелудочной железы для лечения больных сахарным диабетом. Сохранению структуры и функции островков Лангерганса в условиях *in vitro* и *in vivo* могут способствовать биополимерные и тканеспецифические матриксы, обладающие свойствами, характерными для нативной поджелудочной железы. Проведенные исследования показали, что биополимерный коллагенсодержащий гидрогель и тканеспецифический матрикс из децеллюляризованной поджелудочной железы способствуют сохранению жизнеспособности и пролонгированию секреторной функции изолированных островков Лангерганса в течение 10 суток.

Ключевые слова: островки Лангерганса, биополимерный гидрогель, децеллюляризованная поджелудочная железа, матрикс, культивирование, биоинженерная конструкция

Одним из основных направлений тканевой инженерииявляется разработка и создание эквивалента поврежденных тканей и органов человека при тяжелых заболеваниях, в том числе и сахарного диабета 1-го типа (СД 1) [1]. Восполнение пула β-клеток, пострадавшего вследствие аутоиммунного повреждения при СД 1 [2], возможно путем создания биоинженерных конструкций поджелудочной железы (ПЖ), состоящих из изолированных островков Лангерганса (ОЛ) или инсулинпродуцирующих клеток и матрикса-носителя. Сохранению структуры и функции ОЛ в условиях *in vitro* и *in vivo* способствуют матриксы — биомиметики внеклеточного матрикса (ВКМ), обладающие свойствами, характерными для нативного микроокружения ПЖ. К таким биомиметикам ВКМ относятся биополимерный микроструктурированный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ матрикс) [3] и тканеспецифический матрикс из децеллюляризованной ПЖ (ДПЖ матрикс) [4].

Проведен сравнительный анализ влияния БМКГ и ДПЖ матриксовна жизнеспособность и секреторную функцию изолированных ОЛ в процессе их культивирования. В качестве экспериментальной модели использовались ОЛ, выделенные из ПЖ половозрелых крыс-самцов породы Wistar.

ОЛ крысы изолировали, используя модификацию коллагеназной методики [5]. Идентификацию ОЛ осуществляли окрашиванием дитизоном. Жизнеспособность ОЛ оценивали по флуоресцентному окрашиванию акридиновым оранжевым ипропидиум-иодидом. ДПЖ матрикс получали в результате децеллюляризации фрагментов ПЖ в растворе додецилсульфата натрия и фосфатном буфере с применением ротационной системы. ОЛ культивировали в стандартных условиях в суспензионной культуре — контрольная группа, в присутствии БМКГ матрикса — опытная группа I и в присутствии ДПЖ матрикса — опытная группа II. Содержание базальной концентрации инсулина в культуральной среде определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа. Проводили морфологический анализ ОЛ и тканеспецифического ДПЖ-матрикса, используя рутинные гистологические и иммуногистохимическое методы окрашивания.

Показано, что в контрольной группе на рубеже шести суток культивирования большая часть контрольных островков претерпевала деструкцию.В то же время в опытных группах I и II при культивировании с матриксами большинство ОЛ демонстрировали позитивное окрашивание акридиновым оранжевым, подтверждающее жизнеспособность

островков на протяжении всего срока наблюдения (10 суток). Проведенное гистологическое исследование показало сохранность структурной целостности опытных ОЛ.

На первые сутки культивирования концентрация инсулина в опытных группах I и II была выше на 26,2% и на 48,7% по сравнению с контрольной группой, на третьи сутки инкубации — на 62,1% и 102,9%, соответственно, по сравнению с контрольной группой. На шестые сутки наблюдали еще большую разницу (249,6% и 373,6%) между концентрациями инсулина опытных групп I и II и контролем. На 8-10 сутки инкубации сохранившиеся ОЛ контрольной группы не были обнаружены и культуральную среду не исследовали. На этих сроках в опытных группах концентрация инсулина практически оставалась неизменной: группа I — 93,7 μIE/mL, группа II — 126,9μ IE/mL, при этом уровень секреции инсулина в группе II был на 35,5% выше, чем в группе I.

Таким образом, БМКГ матрикс и тканеспецифический ДПЖ матрикс способствуют не только сохранности изолированных ОЛ, но и пролонгированию их секреторной способности в течение 10 суток. Показано преимущество применения ДПЖ матрикса по сравнению с БМКГ матриксом при создании биоинженерной конструкции ПЖ.

Литература

1. Kumar N., Joisher H., Ganguly A. // Polymeric scaffolds for pancreatic tissue engineering: a review. Rev Diabet Stud. 2018. Winter. V. 14. № 4. P. 334-353.
2. Ehlers M.R. // Strategies for clinical trials in type 1 diabetes. J Autoimmun. 2016 Jul. V. 71. P. 88-96.
3. ПероваН.В., СевастьяновВ.И. //Биополимерный гетерогенный гидрогель *Сферо*®ГЕЛЬ — инъекционный биодеградируемый имплантат. Практическаямедицина. 2014. Т. 8. № 84. С. 111-116.
4. Napierala H., Hillebrandt K-H., Haep N. et al. Engineering an endocrine neopancreas by repopulation of a decellularized rat pancreas with islets of Langerhans. Sci Rep. 2017 Feb2. V 7. Art. № 41777.
5. Pang X., Xue W., Feng X. et al // Experimental studies on islets isolation, purification and function in rats. Int J Clin Exp Med. 2015 Nov 15. V. 8. № 11. P. 20932- 20938.

EXPERIMENTAL APPROACHES TO THE CREATION OF BIOENGINEERED CONSTRUCTS OF THE PANCREAS

Sevastianov V.I.*, Baranova N.V., Ponomareva A.S., Kirsanova L.A., Miloserdov I.A., Gautier S.V.
V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
123182,Moscow,1, Shchukinskaya Str.
e-mail:viksev@yandex.ru

The important aim of tissue engineering –the creationof the equivalent of the damaged tissue (organ), including the tissue-engineered construct of the endocrine pancreas in the treatment of type I diabetes. Biopolymer and tissue-specific matrices with like characteristic of the native pancreas can contribute to the preservation of the structure and function of Langerhans islets *in vitro* and *in vivo.*The positive influence of biopolymer collagen-containing hydrogel and tissue-specific matrix from decellularized pancreas on viability and prolongation of the secretory function of isolated Langerhans islets was revealed for 10 days.

Key words: islets of Langerhans, biopolymer hydrogel, decellularized pancreas, matrix, cultivation, bioengineering constructs

КОМПОЗИТНЫЙ ПОРИСТЫЙ ТРУБЧАТЫЙ БИОПОЛИМЕРНЫЙ МАТРИКС ДЛЯ СОЗДАНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Сургученко В.А.[1,*], Белов В.Ю.[2], Немец Е.А.[1,2], Панкина А.П.[2], Севастьянов В.И.[1,2]
[1]ФГБУ «Национальный медицинский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1
[2]АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий»
123557, Москва, Б. Тишинский переулок, д. 43/20, стр.2
*e-mail:valent.surg@yandex.ru

Разработана оригинальная технология лабораторного производства принципиально новой конструкции экспериментальных образцов модифицированных биологически-активным покрытием на основе лизата тромбоцитов композитных пористых трубчатых биополимерных матриксов на основе желатина и поли(оксибутирата-ко-валерата) с армирующим слоем из поликапролактона, обеспечивающим требуемые физико-химические и физико-механические свойства матриксов для создания тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра (от 3,0 до

5,0 мм). Оценена биологическая безопасность разработанных матриксов*invitro uinvivo*, доказаны высокие матриксные свойства относительно адгезии и пролиферации культур мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека.

Ключевые слова: протезы сосудов малого диаметра, пористый матрикс, электроспиннинг, желатин, поли(оксибутират-ко-валерат), поликапролактон, биологическая безопасность, мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани.

Отсутствие функционально надежных сосудистых протезов малого диаметра (не более 5 мм), необходимых для аортокоронарного шунтирования и протезирования малых артерий и вен является одной из основных проблем в сердечно-сосудистой хирургии[1]. Целью работы быларазработка биосовместимого композитного пористого трубчатого биополимерного матриксамалого диаметра, обладающегофизико-механическими характеристиками, близкими к нативным кровеносным сосудам человека того же диаметра.

Образцы КПТБ матриксов диаметром от 3 мм до 5 мм получали методом электроспиннинга на установке NANON-01A («МЕСС СО», Япония): из10% раствора П(ОБ-ОВ) и 10% раствора желатина в гексафторизопропаноле, взятых в соотношении 1:2 по объему, формировали внутренний и внешний слои матриксов, 1-5% раствор поликапролактона (ПКЛ) в гексафторизопропаноле применяли для формирования армирующего слоя. Стабилизацию структуры полученных трехслойных композитных матриксов осуществляли методом дегидротермообработки (120ºС, 24 ч). Модифицирование КПТБ матриксов покрытием, имитирующим биологические и функциональные свойства кровеносных сосудов, проводили инкубацией полученных матриксов в растворе лизата тромбоцитов. Физико-механические свойства образцов исследовали на испытательной (разрывной) машине Shimadzu EZ Test EZ-SX (Shimadzu Corporation, Япония). Структуру поверхности образцов матриксов анализировали с применением сканирующего электронного микроскопа JSM-6360LA («JEOL», Япония). Биологическую безопасность исходных и модифицированных КПТБ матриксов *in vitro* (гемолиз, цитотоксичность) и *in vivo* (имплантационный тест) оценивали согласно ГОСТ ISO 10993, матриксные свойства исследовали с использованием набораLive/Dead® Viability/Cytotoxicity Kit (США).

Ранее разработанные композитные пористые трубчатые биополимерные матриксы на основе П(ОБ-ОВ) и желатина[2], с характеристиками (структура поверхности, модуль Юнга), наиболее близкими к реальным кровеносным сосудам того же диаметра, были не устойчивы к прорезыванию шовным материалом, кроме того, структуру полученных образцов стабилизировали парами глютарового альдегида (ГА), что отрицательно влияло на биосовместимые свойства полученных образцов КПТБ. Введение армирующего слоя из поликапролактона в конструкцию матриксов и стабилизация его структуры дегидротермообработкой позволило получить лабораторныеобразцы КПТБ матриксов с необходимыми физико-механическими свойствами (модуль Юнга =8,5 ± 1,5 МПа) и требуемой прочностью к прорезыванию шовной нитью.Также следует отметить, что формирование трехслойной конструкции не меняетморфологию пористой структуры внешнего и внутреннего слоев с диаметром пор от 10 мкм до 25 мкм, свойственную однослойным КПБК, полученным нами ранее из смеси П(ОБ-ОВ) и желатина [2]. Проведенное тестирование *in vitro* показало отсутствие цитотоксичности и гемолитической активности лабораторных образцов исходных и модифицированных КПТБ матриксов, а результаты испытаний *in vivo* (имплантационный тест) отсутствие местного отрицательного действия при подкожной имплантации крысам породы Vistar. Исследование взаимодействия исходных и модифицированных трехслойных КПТБ образцов матриксов с культурой мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) показало, что модифицирующее покрытие на основе лизата тромбоцитов способствует адгезии и пролиферации МСК ЖТч на поверхности КПТБ матриксов и может способствовать миграции МСК ЖТч в объем матрикса.

Таким образом, полученный трехслойный пористый КПТБ матрикс с модифицирующим покрытием является перспективным каркасом тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра.

Литература

1. Chircov C. // Biomaterials and tissue engineering bulletin. 2018.- V.5. No 3-4. -P. 110.
2. Е.А. Немец, В.Ю. Белов, Т.С. Ильина и др. // Перспективные материалы. 2018. № 9. С. 49.

COMPOSITE POROUS TUBULAR BIOPOLYMER MATRIXFOR SMALL DIAMETER BLOOD VESSELS DEVELOPMENT

Surguchenko V.A.[1,*], Belov V.Yu.[2], Nemets E.A.[1,2], Pankina A.P.[2], Sevastianov V.I.[1,2]
[1]V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health Care of the Russian Federation
123182, Moscow, Schukinskaya st., 1
[2]The Institute of Biomedical Research and Technology123557, Moscow, B. Tishinsky Pereulok, 43/20 b. 2
*e-mail: valent.surg@yandex.ru

An original technology of laboratory production of fundamentally new design of experimental samples modified with a biologically active coating based on platelet lysate of composite porous tubular biopolymer matrices on the basis of gelatin and poly(hydroxybutyrate-*co*-hydroxyvalerate) with a reinforcing polycaprolactone layer, which provides the required physicochemical and physical-mechanical properties of matrices to create tissue-engineeredsmall diameter blood vessels (3.0 to 5.0

mm)has been developed. The biological safety of the developed matrices *in vitro* and *in vivo* was evaluated, and good matrix properties with respect to adhesion and proliferation of human adipose tissue derived mesenchymal stromal cells were proved.

Keywords: small-diameter vascular grafts, porous matrix, electrospinning, gelatin, poly(hydroxybutyrate-*co*-hydroxyvalerate), polycaprolactone, biosafety, adipose tissue derived mesenchymal stromal cells.

ЭФФЕКТ НЕТЕРМИЧЕСКОЙ ГАЗОВОЙ ПЛАЗМЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И АДГЕЗИЮ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК К МАТРИКСАМ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Сысолятина Е.В.[1,*], Чайлахян Р.К.[1,2,4], Грошева А.Г.[1], Герасимов Ю.В.[1], Воробьева Н.Н.[2], Ермолаева С.А.[1], Казакова М.В.[1], Акишев Ю.С. [6], Петряков А.В .[6], Сидорук К.В.[3], Бурдуковский В.Ф.[7], Тимашев П.С.[2,4,5]

[1]ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России 123098 г.Москва, ул. Гамалеи, д.18;
[2]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
119333 г. Москва, Ленинский проспект, д. 59
[3] НИЦ Курчатовский институт, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[4]Институт регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
[5]Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4
[6]ГНЦ Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований
108840 г. Москва, г. Троицк, ул. Пушковых, вл. 12
[7]ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д.6.
*e-mail: elena.sysolyatina84@gmail.com

Исследовали влияние нетермической аргоновой плазмы на пролиферативную активность мультипотентных стромальных клеток костного мозга in vitro. Мультипотентные стромальные клетки, обработанные плазмой и высаженные в нормальной среде, демонстрировали ускорение роста. При этом суммарный рост клеток из осадка и надосадочной жидкости превышал контрольные значения в 2 раза. Плазменная обработка не повлияла на способность мультипотентных клеток прикрепляться и пролиферировать на тканеинженерных конструкциях. Наиболее подходящим материалом для адгезии и пролиферации оказался капролактон.

Ключевые слова: мультипотентные стромальные клетки, пролиферативная активность, адгезивные свойства, нетермическая аргоновая плазма, тканеинженерные конструкции

Нетермическая (холодная) газовая плазма — поток заряженных частиц, имеющий температуру, близкую к комнатной. Кроме заряженных частиц плазменный поток содержит метастабильные частицы, активные формы кислорода и азота (ROS и RNS), формирующиеся при прохождении потока через воздух, ультрафиолет [1]. Активные исследования эффектов нетермической плазмы на клетки человека были начаты после 2000 г. и касались преимущественно возможности ее использования в онкологии. Было показано, что в зависимости от дозы, условий облучения и типа обрабатываемых клеток плазменное облучение вызывает широкий диапазон клеточных ответов: от стимуляции пролиферации и миграции до апоптоза [2,3,4].

Целью данного исследования являлось изучение действия нетермической газовой плазмы на пролиферативную активность мультипотентных стромальных клеток (МСК) костного мозга кролика in vitro и адгезивные свойства этих клеток к 3D матриксам, разработанным для тканеинженерных конструкций (волокнистой матрице из капролактона в 1,2дихлорэтане; коллагеновой губке, армированной D,L лактидом; коллапсированному гидрогелю хитозана).

При изучении пролиферации взвесь клеток в полной культуральной среде (ПКС) обрабатывали струей газовой плазмы в течение 2 или 5 мин на расстоянии 21 мм при мощности 3.6 Вт с использованием генератора холодной плазмы на основе барьерного разряда. Для оценки адгезивных свойств обработанных клеток их наносили на фрагменты матрикса и инкубировали при 37^{0}C и 5% CO_2 1 или 7 сут., а затем прижизненно окрашивали флюоресцентным красителем пропидий йодидом с последующим подсчетом количества адгезированных клеток.

Обработанные плазмой клетки в нормальной среде после 12 мин центрифугирования без торможения показали значительное усиление роста по сравнению с контролем (в 2 раза). При увеличении времени центрифугирования до 20 мин обработанные плазмой МСК, эксплантированные в нормальной среде, показали прирост +57% ($p<0.01$). Клетки прикреплялись и пролиферировали на всех типах исследуемых матриксов, но наиболее успешно на капролактоне.

Литература

1. Ermolaeva S., Petrov O., Naroditsky B. et al. // Cold Plasma Therapy // Comprehensive Biomedical Physics.Vol. 10: Physical Medicine and Rehabilitation. Chapter 10.18 / Ed. A.Brahme. Oxford, 2014. P. 343- 367.
2. Тухватулин А.И., Сысолятина Е.В., Щебляков Д.В., Логунов Д.Ю. и др. // Acta Naturae. 2012. Т. 4. № 3. С. 87-92
3. Choi J.S., Kim J., Hong Y.J. et al. // Biomed. Opt. Express. 2017. Vol. 8, N 5. P. 2649-2659
4. Park J., Lee H., Lee H.J. et al. // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 39298. doi: 10.1038/srep39298.

EFFECT OF COLD PLASMA TO PROLIFERATION AND ADHESION OF MULTIPOTENT STROMAL CELLS TO TISSUE ENGINEERING CONSTRUCTION

Sysolyatina E.V.[1]*, Chailakhyan R.K.[1,2,4], Grosheva A.G.[1], Gerasimov Yu.V.[1], Vorobieva N.N.[2], Ermolaeva S.A.[1], Kazakova M.V.[1], Akishev Yu.S.[6], Petryakov A.V.[6], Sidoruk K.V.[3], Burdukovskii B.F.[7], Timashev P.S.[2,4,5]

[1]Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology 123098 Moscow, Gamaleya str.,18;
[2] Institute of Photonic Technologies FNIC Crystallography and Photonics 119333 Moscow, Leninsky prospect, 59
[3] National Research Center «Kurchatov Institute» 123182 Moscow, Academic Kurchatov square, 1
[4]Institute for Regenerative Medicine, Sechenov University 119991 Moscow,Trubetskaya str., 8
[5] Semenov Institute of Chemical Physics 119991 Moscow, Kosygina str., 4
[6] Troitsk Institute for Innivation and Fusion Research 108840 Moscow, Troitsk, Pushkovikh str. 12
[7]The Baikal Institute of rational nature management 670047 Ulan-Ude, Sahyanova str.,6.
*e-mail: elena.sysolyatina84@gmail.com

Abstract. The effect of non-thermal argon plasma on the proliferative activity of multipotent bone marrow stromal cells *in vitro* was investigated. Multipotent stromal cells treated with plasma and planted in normal medium showed growth acceleration. The total growth of cells from the sediment and supernatant exceeded the control values by 2 times. Plasma treatment did not affect the ability of multipotent cells to adhere and proliferate on tissue-engineered constructs. The most suitable material for adhesion and proliferation was caprolactone.

Key words: multipotent stromal cells, proliferative activity, adhesive properties, non-thermal argon plasma, tissue engineering constructs

ЛАЗЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОПРЯЖЕННОЙ С ЦИТОГЛОБИНОМ СИГНАЛЬНОЙ СЕТИ В ХОНДРОЦИТАХ

Тифлова О.А.*, Дмитриев А.К., Баум О.И., Александровская Ю.А

Институт Фотонных Технологий,
Федеральный Научно-Исследовательский Центр «Кристаллография и фотоника» РАН.
108840, г. Москва, г. Троицк, ул. Пионерская, 2
*e-mail:olantp@gmail.com

Построена лазерноиндуцируемая сигнальная сеть, сопряженная с цитоглобином, контролирующая синтез хондроцитами внеклеточного матрикса. Выявлены параметры низкоинтенсивного лазерного излучения, эффективно корректирующие синтез протеогликана хондроцитами кролика первого пассажа. Показана возможность замещения лазерным сигналом гипоксии в качестве триггера синтеза внеклеточного матрикса. Фотобиомодуляция сигнальной сети в хондроцитах может стать основой для разработки лазерной биотехнологии поддержания их синтетической активности в условиях нормоксии в целях тканевой инженерии.

Ключевые слова: цитоглобин, хондроциты, сигнальная сеть, лазерный сигнал

Хондроциты выделяли, культивировали и облучали, как описано нами ранее [1, 2]. Лазерное воздействие осуществляли с помощью эрбиевого волоконного лазера с длиной волны 1560нм (IPG Photonics, USA), длительность импульса 100мс, или диодного лазера с длиной волны 670нм («Мустанг», РФ). Плотность мощности составляла 0,3 Вт/см^2, время экспозиции 60 с. Для оценки уровня накопления протеогликана использовалась окраска альциановым синим на 14 день после лазерного воздействия. Количество точек окраски в контрольных (необлученных, инкубированных в условиях нормоксии) образцах составляло 16,5 ± 1. В таблице представлены данные, отражающие отношение количества протеогликана накопленного в опытных образцах к таковому в контрольных (необлученных, инкубированных в нормоксии) образцах.

Таблица. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на накопление протеогликана хондроцитами кролика первого пассажа.

Параметры лазерного излучения	Нормоксия, 20% O_2	Гипоксия, 5% O_2
Контроль	1	4.02. ± 0.1
1560нм, непрерывное	0.93 ± 0.2	3.14 ± 0.9
1560нм, 2Гц	1.11 ± 0.2	2.65 ± 0.4
1560нм, 5Гц	2.31 ± 0.5	3.33 ± 1.0
670нм, непрерывное	2.89 ± 0.6	3.4 ± 1.0

При переносе клеток хондроцитов первого пассажа уже имеющих метаболизм, соответствующий условиям нормоксии [3], для роста в условиях гипоксии ($5\%O_2$) накопление протеогликана увеличивается четырехкратно. Облучение хондроцитов красным или ближним ИК лазерным излучением перед перенесением их для роста в условиях гипоксии снижает уровень гипоксической стимуляции. В условиях нормоксии ($20\%O_2$) непрерывное лазерное излучение с длиной волны 1560нм или такое излучение с частотой повторения импульсов 2Гц слабо влияет на синтез протеогликана. Ближнее ИК излучение с частотой повторения импульсов 5Гц обеспечивает более чем двукратную стимуляцию синтеза по сравнению с необлученным контролем. После облучения клеток хондроцитов красным светом стимуляция приближается к 300%.

Ранее нами было выявлено участие в лазерной активации хондроцитов цитоглобина, функционирующего в восстановленной форме в качестве O_2 — провайдера для 2-оксоглутаратзависимой пролилгидроксилазы коллагена, окисленная форма которого характеризуется полосами поглощения около 670 и 1560нм [1]. Уровень доступности 2-оксоглутарата в клетках может контролироваться цитохромоксидазой [4]. Известно, что цитохромоксидаза поглощает свет в красной и ближней ИК областях спектра [1]. Можно предположить, что этот митохондриальный фермент наряду с цитоглобином участвует в формировании узла лазерноиндуцирукемой сигнальной сети на уровне 2-оксоглутаратзависимых диоксигеназ. В рамках этой гипотезы, наблюдаемое в наших экспериментах фотоингибирование гипоксической стимуляции, может быть обусловлено частичной блокировкой пролилгидроксилазного домена фактора индуцируемого гипоксией (HIF) — одного из ключевых компонентов сигнальной сети в хондроцитах [5]. Эффект замещения лазерным сигналом гипоксии может быть основан на лазерной индукции транслокации цитоглобина через липидную ядерную мембрану [6], где он активирует 2-оксоглутаратзависимую лизиндеметилазу гистонов [7], поскольку максимальная стимуляция наблюдается при частоте повторения импульсов 5Гц, совпадающей с константой скорости диссоциации комплекса цитоглобин — липид, составляющей 5 $с^{-1}$ [8]. Такая селективная фотобиомодуляция сигнальной сети в хондроцитах может стать основой для разработки лазерной биотехнологии поддержания их синтетической активности в условиях нормоксии как *in vitro,* так и *in vivo* в целях тканевой и генной инженерии.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

Литература

1. Alexandrovskaya Yu. M., Baum J. I., Shekhter A. B. et al // Laser Physics Letters. 2018. V. 15. №8. P. 085601-1.
2. Александровская Ю.М., Баум О.И., Шехтер А.Б. и др. // Лазеры в науке, технике, медицине. Сб. науч. трудов. Т. 30.. М.: МНТОРЭС. 2019. С. 156.
3. Boubriak O.A., Brooks J. T.S., Urban J. P. G. // Osteoarthritis and Cartilage 2009, V. 17. P. 1084.
4. Liu T., O'Rourke B. // J Bioenerg Biomembr. 2009; V. 41. № 2. P. 127.
5. Thoms B. L., Murphy C. L. // J. Biol. Chem. 2010, V. 285, № 27, P. 20472..
6. Singh S., Canseco D.C., Manda S.M., et al // Proc Natl Acad Sci U S A. 2014. V. 111. № 1. E129.
7. Hata K., Takashima R., Amano K. et al // Nature Communications, 2013, V. 4, Article number:2850 doi:10.1038/ncomms385.
8. Reeder B.J., Svistunenko D. A., Wilson M.T. // Biochem. J. 2011. V. 434, P. 483.

LASER CORRECTION OF CYTOGLOBIN-COUPLED SIGNAL NETWORK IN CHONDROCYTES

Tiflova O. A.*, Dmitriev A.K., Baum O.I., Alexandrovskaya Yu.M.
Institute of Photon Technologies,
Federal Scientific Research Center "Crystallography and Photonics" of RAS
108840, Moscow, Troitsk, ul. Pionerskaya, 2
*e-mail:olantp@gmail.com

Laser-induced globin-coupled signal network which controls extra cellular matrix synthesis by chondrocytes has been constructed. Parameters of low-intensity laser radiation effective in correction of proteoglycan synthesis have been revealed for rabbit chondrocytes of #1 passage. The possibility of laser signal to substitute hypoxia as a trigger of extra cellular matrix synthesis has been demonstrated. Photobiomodulation of signal network in chondrocyte forms the basis for the development of laser biotechnology for their synthetic activity sustention in normoxia for the purposes of tissue engineering.

Key words: cytoglobin, chondrocytes, signal network, laser signal

СМАРТ-СКАФФОЛДЫ С АПКОНВЕРТИРУЮЩИМИ НАНОФОСФОРАМИ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Трифанова Е.М.*[1], Акасов Р.А.[2], Мариянац А.О.[1], Савельев А.Г.[1,3], Сочилина А.В.[1,2], Шолина Н.В.[1,3], Хайдуков Е.В.[1,3], Попов В.К.[1]

[1]Институт фотонных технологий ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН
108840, г. Москва, г. Троицк, ул. Пионерская, д.2
[2]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
[3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
e-mail: katikin@mail.ru

Смарт-скаффолды, изготовленные при помощи комбинации различных физико-химических методов, могут стать перспективными инструментами тканевой инженерии. В представленной работе смарт-скаффолды, инкорпорированные апконвертирующими нанофосфорами, сформированы методами экструзионной 3D печати и электроспиннинга. Их фотолюминесцентные свойства и биологическая совместимость изучены *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: апконвертирующие нанофосфоры, коллаген, электроспиннинг, экструзионная 3D печать, гиалуроновая кислота, биосовместимость.

Наноразмерные апконвертирующие фосфоры (НАФ) активно применяются сегодня в системах детекции, доставки лекарств, таргетной терапии, а также в составе тканеинженерных конструкций (ТИК), в том числе смарт-скаффолдах. Основным предназначением смарт-скаффолда является возможность изучения и контроля биохимических процессов, протекающих в зоне его имплантации в организме. Методы формирования таких скаффолдов имеют свои преимущества и недостатки. Так, 3D печать позволяет создавать сложные структуры заданной архитектоники, однако материалы, используемые для их изготовления, не всегда обладают свойствами, способствующими хорошей адгезии и пролиферации клеток. Электроспиннинг дает возможность изготовить материал, имитирующий межклеточный матрикс, но специфика самого метода не позволяет изготовить объемные (более 1 см в толщину) матриксы. Комбинация этих методов позволяет сформировать скаффолд, обладающий оптимальными характеристиками, а использование НАФ дает возможность визуализировать происходящие вокруг него процессы *in situ*.

Целями работы являлись: разработка процессов внедрения НАФ в биосовместимые материалы, изготовленные методом электроспиннинга, и изучение их фотолюминесцентных (ФЛ) свойств; разработка и формирование смарт-скаффолдов на основе матриц, изготовленных с помощью экструзионной 3D печати, и нанесенных на их поверхность высокопористых пленок с внедренными НАФ, изготовленных методом электроспиннинга; изучение биосовместимости смарт-скаффолдов *in vitro* и *in vivo*. В качестве исходных материалов выбраны полимеры биологического происхождения, являющиеся основными компонентами межклеточного матрикса: коллаген и гиалуроновая кислота. Для изготовления пленок коллаген растворяли в гексафторизопропаноле, добавляли стабилизирующий сшивающий агент и НАФ β-$NaYF_4$:Yb^{3+},Tm^{3+}/$NaYF_4$ в различных концентрациях. Коллагеновую пленку формировали из полученного раствора методом электроспиннинга. Для структурной стабилизации пленки выдерживали в растворе со сшивающим агентом при 37°C в течение 2 суток. Спектры ФЛ полученных пленок с НАФ, при накачке излучением (λ = 970-980 нм), имеют интенсивные линии антистоксовой люминесценции в УФ, видимом и ближнем ИК диапазонах. С помощью имиджинговой системы, использующей сканирующий лазерный луч (λ = 980 нм) и EMCCD камеру, изучено пространственное распределение интенсивности ФЛ полученных образцов.

В качестве трехмерной основы для смарт-скаффолда использованы сетчатые матрицы из фотополимеризуемой композиции на основе метакрилированной гиалуроновой кислоты (МГК) и рибофлавина. Матрицы изготовлены методом экструзионной 3D печати с одновременным фотоотверждением лазерным излучением (λ = 445 нм). Сформированы смарт-скаффолды двух видов. В трехслойных скаффолдах на коллагеновую пленку с внедренными НАФ помещали матрицу из МГК, которую покрывали сверху с помощью электроспиннинга второй коллагеновой пленкой. В пятислойных скаффолдах на поверхность трехслойного образца помещали вторую матрицу из МГК, которую сверху также покрывали пленкой из коллагена. Исследование клеточной адгезии и токсичность скаффолдов проводили с использованием культуры человеческих фибробластов Bj-5ta (каталог ATCC). Для этого скаффолды помещали на неадгезивную поверхность 24-луночного планшета и вносили в каждую лунку по 10^5 клеток в 1 мл полной культуральной среды DMEM. Клетки инкубировали в течение 9 дней. С помощью световой микроскопии показано, что клетки образуют плотный слой на поверхности скаффолдов и по данным колориметрического МТТ-теста их жизнеспособность не снижается, что говорит о безопасности и биосовместимости полученных ТИК. На трехслойных скаффолдах клетки росли активнее, предположительно из-за того, что сшивающий агент (ДГЭБ, который может негативно сказываться на росте клеток) хуже вымывался из пятислойных скаффолдов в ходе их предварительной обработки. Конфокальная флуоресцентная микроскопия подтвердила высокую выживаемость и равномерное распределение клеток на поверхности трехмерной структуры скаффолдов. Для *in vivo* экспериментов выбраны трехслойные образцы и подкожно имплантированы на правый фланг мышей линии C57BL/6. Интенсивность и пространственное распределение сигнала ФЛ, регистрируемое от входящих в состав конструкции НАФ, коррелировали с резорбцией

имплантированных скаффолдов в течение всего эксперимента. На 17 день скаффолды с прилегающими тканями удаляли для дальнейшего морфологического исследования. Показано, что скаффолды, в случае возникновения острой воспалительной реакции, как ответ организма на флогогенный агент *in situ* и включение фагоцитарного процесса, активнее подвергаются биодеструкции.

Таким образом, в ходе работы разработан процесс изготовления высокопористых волокнистых коллагеновых пленок методом электроспиннинга с внедренными НАФ. Разработан метод формирования смарт-скаффолда с использованием комбинации электроспиннинга и 3D печати. Изучены фотолюминесцентные свойства скаффолдов и их биосовместимость с целью дальнейшего использования в тканевой инженерии.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН и РФФИ в рамках научного проекта №18-29-01021_мк в части разработки гиалуроновых матриксов.

SMART SCAFFOLDS WITH UP-CONVERTING NANOPHOSPHORS FOR TISSUE ENGINEERING

Trifanova E.M.[1], Akasov R.A.[2], Mariyanats A.O.[1], Savelyev A.G.[1,3], Sochilina A.V.[1,2], Sholina N.V.[1,3], Khaidukov E.V. [1,3], Popov V.K.[1]

[1]Federal Research Center “Crystallography and Photonics” RAS
117342, Moscow, Troitsk, st. Pionerskaya, 2
[2]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry RAS
117997, Russian Federation, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 16/10
[3]Sechenov First Moscow State Medical Univesity
119991, Moscow, st. Trubetskaya, 8, bld. 2
e-mail: katikin@mail.ru

Smart scaffolds made using a combination of various physicochemical methods can become promising tools for tissue engineering. In the presented work, smart scaffolds incorporated by up-converting nanophosphors are formed by extrusion 3D printing and electrospinning. Their photoluminescent properties and biocompatibility have been studied in vitro and in vivo.

Keywords: up-converting nanophores, collagen, electrospinning, 3D extrusion printing, hyaluronic acid, biocompatibility.

ПОТЕНЦИАЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ СЕКРЕТОМА СТВОЛОВЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И КЕРАТАНА ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН

Чайлахян Р.К.[1,*], Мишина Е.С.[2], Грошева А.Г.[1], Воробьева Н.Н.[3], Хачиянц В.И.[4], Иншаков Ю.М.[5], Герасимов Ю.В.[1], Куралесова А.И.[1], Москвина И.Л.[1]

[1]ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России
123098 г. Москва, ул. Гамалеи, д.18;
[2]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
305004, г. Курск, ул.Карла Маркса, д.3
[3]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН,
119333, г. Москва, Ленинский проспект, д. 59
[4]ООО Лаборатория Технологии Биосистем «Кератан»,117556, г. Москва, Варшавское шоссе, д.77,
[5]ООО « Центр пластической хирургии», г. Москва, ул. Рогова, д.22, кор.3,
*e-mail: rubenchail@yandex.ru

Проведены сравнительные исследования эффективности препаратов кератан-геля и мази, приготовленной на основе секретома стволовых стромальных клеток костного мозга, при заживлении кожных ран крыс. Показано, что препарат кератана успешно стимулирует процессы регенерации кожи. Однако, мазь на основе секретома позволяет процессу заживления быстрее перейти из воспалительной в регенеративную фазу, ускоряя органотипическое восстановление раны.

Ключевые слова: секретом, кератан, кожная рана.

При лечении кожных ран важную роль играет соответствие эстетического вида и структурной полноценности новообразованного регенерата [1]. Одним из самых распространенных и используемых в клинической практике являются препараты кератана [2]. Известно, что в заживлении раны участвуют не только клеточные элементы соединительной ткани, но и многочисленные факторы иммунной системы, в том числе и цитокины [3], продуцируемые различными клетками.

Целью настоящих исследований являлось сравнительное морфологическое изучение влияния на заживление ран препаратов на основе кератана и секретома стволовых стромальных клеток костного мозга, содержащих различные цитокины и ростовые факторы. В качестве модели исследования были использованы кожные раны размером 1х1 см, сформированные путем иссечения фрагментов кожи указанного размера на спине крыс, по глубине доходящие до фасции подкожной мышцы. В экспериментальных группах ежедневно проводилась обработка ран исследуемыми средствами: в 1-ой группе (М) — 2% мазью, приготовленной на основе секретома, во 2-ой (К) — 2% кератановым гелем. Контрольной группой являлись животные с ранами, заживающие естественным путем.

На 1-е сутки в экспериментальных группах и контроле гистологически определяются все признаки воспалительного процесса. Клеточный состав преимущественно представлен гранулоцитами, лимфоцитами и макрофагами. На 7-е сутки в контрольной группе сохраняется большое количество клеток воспалительного ряда. В группе М наблюдается полноценное заполнение раневого дефекта новообразованной соединительной тканью. В нижележащих слоях отмечается активная миграция клеток фибробластического дифферона. В группе К раневой дефект заполняется грануляционной тканью. На 21-е сутки в контрольной группе в поле зрения на месте раневого дефекта располагается грануляционная ткань с хаотично расположенными коллагеновыми волокнами. В группе М отмечается выраженная пролиферация и дифферецировка эпителиальной ткани. Выраженный ангиогенез обеспечивает улучшение трофических процессов. Коллагеновые волокна утолщены. В группе К новообразованный эпидермис имеет глубокие базальные разрастания. Рубец состоит из достаточно плотно расположенных коллагеновых волокон без эпителиальных производных.

На 28-е сутки в контрольной группе наблюдается закрытие раневого дефекта эпидермисом с локально нарушенной стратификацией. Отмечаются участки сохранившейся перестройки рубцовой ткани. В группе М определяются участки сформированного эпидермиса с четкой дифференцировкой слоев, толщина которых не превышает уровень интактной кожи. На месте дефекта кожи обращает внимание большое количество разнонаправленных коллагеновых волокон. Зона перехода сглажена. Площадь рубца значительно меньше, чем у раневого дефекта, что говорит об активной контракции раны. В группе К зона раневого дефекта заполнена фиброзной тканью, содержащей большое количество коллагеновых волокон, лишенных сосудов и придатков кожи. Ярко выражен переходный слой между рубцом и интактной дермой. Необходимо отметить, что, несмотря на стимулирующий регенеративный потенциал препарата кератан, мазь на основе секретома стволовых стромальных клеток способствует более быстрому органотипичному заживлению кожной раны.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 20-02-00580 а).

Литература

1. Омельяненко Н.П., Мишина Е.С., Ковалев А.В. и др. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 8. С. 236.
2. А.В. Михайловский, В.И. Хачиянц. // Вестник интенсивной терапии. 2014. №1. С.54.
3. Borena, B.M., Martens, A., Broeckx, S.Y. et al. // Cell. Physiol. Biochem. 2015, V.36. P. 1.

POTENTIAL OF MEDICINAL FORMS OF SECRETOME OF BONE MARROW STEM STROMAL CELLS AND KERATAN AT THE HEALING OF SKIN WOUNDS

Chailakhyan R.K.[1], Mishina E.S.[2], Grosheva A.G.[1], Vorobieva N.N.[3], Khachiyants V.I.[4], Inshakov Yu.M.[5], Gerasimov Yu.V.[1], Kuralesova A.I.[1], Moskvina I.L.[1]

[1]Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology
123098 Moscow, Gamaleya str.,18
[2]Kursk State Medical University, 305041, Kursk, Karla Marksa str., 3
[3] Institute of Photonic Technologies FNIC Crystallography and Photonics
119333 Moscow, Leninsky prospect, 59
[4]OOO Biosystems Technology Laboratory"Keratan",
117556, Moscow, Warsaw highway,77, building 2
[5]LLC "Plastic surgery center", 123098 Moscow, Rogova str., 22, building 3
*e-mail: rubenchail@yandex.ru

Abstract. Comparative studies of the effectiveness of keratan gel and ointments prepared on the basis of the secretome of bone marrow stem stromal cells at the healing of skin wounds of rats were carried out. It has been shown that the keratan successfully stimulates skin regeneration processes. However, an ointment based on a secretome allows the healing process to quickly move from the inflammatory to the regenerative phase, accelerating organotypic wound repair.

Key words: secretome, keratan, skin wounds.

АДОПТИВНАЯ КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ ОПУХОЛЬ ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ

Юсубалиева Г.М.[1], Петричук С.В.[2], Кривошапкин А.Л.[3], Пономарев А.В.[1], Иванов Ю.В.[1], Кедрова А.Г.[1], Ищенко Р.В.[1], Баклаушев В.П.[1]

[1]ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; 115682, Ореховый бульвар 28

[2] Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей Москва, Россия; Ломоносовский просп., 2/62, 119296

[3]Госпиталь ЕМС, Москва, Россия; 115682, Щепкина, 35

e-mail: gaukhar@gaukhar.org

Ключевые слова: адоптивная иммунотерапия, солидные опухоли, опухоль инфильтрирующие лимфоциты, TILs, PD-1, CTLA4.

Опухоль инфильтрирующие лимфоциты (TILs, от англ. Tumor Infiltrating Lymphocytes) — один перспективных источников аутологичных цитотоксических Т-клеток для адоптивной иммунотерапии, уже показавший высокую эффективность в лечении метастазирующей меланомы. Вместе с тем, выделение TILs из образцов солидных опухолей представляет существенные технические трудности. Супрессивное опухолевое микроокружение, в частности высокий уровень экспрессии check-point ингибиторов PD-1 CTLA4, тканевая гипоксия и другие факторы способствуют тому, что Т-клетки, выделенные из опухоли, слабо пролиферируют и не проявляют цитотоксических свойств. Актуальной задачей является активация TILs, выключение иммуносупрессивных механизмов и повышение их противоопухолевой цитотоксической активности. С этой целью применяются различные подходы: активация с помощью коктейля цитокинов и антител, редактирование генома лимфоцитов путем нокаута супрессорных генов или, наоборот, трансдукции активирующих, коинкубация с фидерными клетками и пр. В данном исследовании мы выделяли TILs из операционного материала, полученного при резекции солидных опухолей (первичные очаги и метастазы аденокарцином различной локализации, меланома, глиобластома), изучали их популяционный состав и разрабатывали протоколы очистки, наращивания и активации CD4+, CD8+ цитотоксических противоопухолевых лимфоцитов. Клетки выделяли из образцов резецированных опухолей у 15 пациентов; в каждом случае получали аутологичную пару: культуру первичной опухоли и культуру TILs. Выделить жизнеспособные лимфоциты удалось в 100% случаев. Выделенные TILs успешно наращивали в разработанной нами специализированной среде с использованием различных комбинаций IL-2/ IL-15 / IL-21// IL-7, анти-CD3 и анти-CD28. Иммунофенотипирование показало, что полученные TILs представляют собой гетерогенную смесь $CD4^+$, $CD8^+$ клеток, содержащую популяции CD3+CD19-, CD3+CD4+CD45+, CD3+CD8+CD45+, $CD4+CD25+CD127^-$ Т-регуляторных клеток, CD3-CD56+CD45+ NK-клеток, T-NK-клетки(CD3+CD56+CD45+). Исходные культуры TILs также характеризовались высоким уровнем экспрессии PD1, что свидетельствовало об их низкой противоопухолевой цитотоксичности**.** Применяя модифицированные протоколы очистки, наращивания и активации, нам удалось получить клеточный препарат, содержащий 80-90% $CD8+ PD1^-$ активированных TILs в количестве, достаточном для проведения адоптивной терапии (500×10^6 и более). In vitro исследование цитотоксичности полученных TILs на первичных культурах гомологичных опухолей с помощью RTCA Icelligence показал высокую цитотоксичность, обеспечивающую 100% гибель опухолевых клеток в течение 48 часов. Разработанный нами протокол получения и активации TILs может быть рекомендован для проведения I-II фазы клинических испытаний адоптивной иммунотерапии рекуррентных, активно метастазирующих солидных опухолей.

Исследование было поддержано грантом РФФИ № 18-29-01022.

ADOPTIVE CELLULAR IMMUNOTHERAPY OF SOLID TUMORS BY MEANS OF TUMOR INFLATING LYMPHOCYTES

Yusubalieva G.M.1, Petrichuk S.V.2, Krivoshapkin A.L.3, Ponomarev A.V.1, Ivanov Yu.V.1, Kedrova A.G.1, Ischenko R.V.1, Baklaushev V.P.1

[1]Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, FMBA, 28 Orekhovy Blvd., 115682 Moscow, Russia;

[2]National Medical Research Center for Children's Health 119296 Lomonosovskiy PR Str, 2/62, Moscow, Russia;

3EMC Hospital,129090, 35, ul. Schepkina, Moscow, Russia

**e-mail: gaukhar@gaukhar.org*

Keywords: adoptive immunotherapy, solid tumors, tumor infiltrating lymphocytes, TILs, PD-1, CTLA4

Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) is one of the most promising sources of autologous cytotoxic T-cells for adoptive immunotherapy, which has already shown high efficiency in the treatment of metastatic melanoma. However, the isolation of TILs from solid tumors is technically difficult. A suppressive tumor microenvironment, in particular, a high level of expression of check-point inhibitors PD-1 CTLA4, tissue hypoxia and other factors cause that T cells isolated from the tumor do not proliferate well and do not exhibit cytotoxic properties. An urgent task is the activation of TILs, turning off

immunosuppressive mechanisms and increasing their antitumor cytotoxic activity. Various approaches are used for this: activation by a cocktail of cytokines and antibodies, editing the lymphocyte genome by knocking out suppressor genes or, conversely, transduction of activating genes, coincubation with feeder cells, etc. In this study, we isolated TILs from surgical material obtained by resection of solid tumors (primary and metastatic adenocarcinomas of various localization, melanoma, glioblastoma), studied their population composition and developed protocols for the purification expanding, and activation of CD4 +, CD8 + cytotoxic antitumor lymphocytes. Cells were obtained from samples of resected tumors in 15 patients; in each case we obtain an autologous pair: the primary tumor culture and the TILs culture. We could isolate viable lymphocytes in 100% of cases. Isolated TILs were successfully expanded in our specialized medium using various combinations of IL-2 / IL-15 / IL-21 // IL-7, anti-CD3 and anti-CD28. Immunophenotyping showed that the obtained TILs are a heterogeneous mixture of CD4 +, CD8 + cells containing populations of CD3+CD19-, CD3+CD4+CD45+, CD3+CD8+CD45+, CD4+CD25+CD127– T-regulatory cells, CD45RA–, CCR7 + memory T-cells, CD3-CD56+CD45+ NK cells CD3+CD56+CD45+T-NK cells. The initial cultures of TILs were also characterized by a high level of PD1 expression, indicating their low antitumor cytotoxicity. Using different protocols of isolation, expansion, and activation, we obtained a cell preparation containing 80-90% of CD8+ PD1– activated TILs in an amount sufficient for adoptive therapy (500×10^6 or more). An in vitro study of the cytotoxicity of obtained TILs in primary cultures of homologous tumors using RTCA Icelligence showed high cytotoxicity, providing 100% tumor cell death within 48 hours. Our developed protocol for the production and activation of TILs can be recommended for the phase I-II clinical trials of adoptive immunotherapy of recurrent, highly metastatic solid tumors.

ЯДЕРНАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

MONTE CARLO CALCULATIONS OF THE RADIATION DOSE FOR THE ORNL PHANTOM WHEN CROSSING THE EARTH RADIATION BELTS

Medzhidov I.M.*, Basova M.A., Kurachenko Yu.A.
Russian Institute of Radiology and Agroecology, RIRAE,
109th km of Kiev highway, Obninsk, Kaluga reg., 249032 Russia
*e-mail: immedzhidov@mail.ru

According to available publications, the radiation dose of an astronaut with the quiet Sun is formed mainly when crossing the Earth radiation belts. A new approach based on the use of an anthropomorphic phantom of the human body was used to estimate the dose radiation on the astronaut. This makes it possible to correctly differentiate the radiation dose to organs and tissues. In this work, the radiation dose of the astronaut phantom when crossing the Earth internal (proton) radiation belt was estimated. The results were compared with the available Apollo data.

Key words: Apollo, radiation dose, the Earth radiation belts, anthropomorphic phantom

In Apollo missions, astronauts were exposed to corpuscular, x-ray and gamma radiation with a wide range of energy. The main source of radiation is protons — about 90 %, the remaining 10 % is x-rays of the solar wind. The range of proton energies in this study varies from 20 to 1000 MeV. According to official “NASA” data, the average absorbed dose of the Apollo missions is 0.41 rad [1].

In one of the article [2], the van Allen belts overcoming scenario is described in detail and the equivalent dose value is given. In this regard, the following task was posed: Calculate the radiation dose for the anthropomorphic model of the astronaut and compare the result with the official values of “NASA” and the values of conspiracy theorists.

The MCNP-X (Monte Carlo N-Particle) [3] was used as transport code. Users of this software prepare an “input file” providing all necessary information for program execution. This information includes: (a) source definition—type of ionizing radiation, energy spectrum, and geometry of the source; (b) target definition material constitution, geometry, location in respect to the source etc.; (c) characterization of absorbing media between the source and target; (d) output tally (MCNP terminology), etc.

The anthropomorphic phantom is the embodiment of a physical phantom in a specially organized text that is accessible to the computer. There are a large number of different types of anthropomorphic phantoms, ranging from a 3-month-old baby to an elderly person’s phantom. In this case, it is supposed to use program code to obtain the characteristics of the radiation fields.

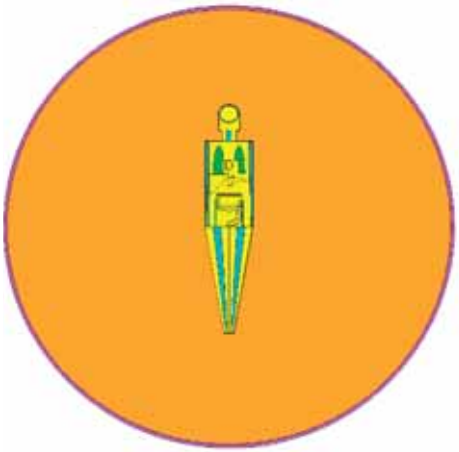
In this work, the female anthropomorphic phantom “MIRD Humans” (fig. 1) was used [4]. This phantom was developed in 1980 at the Oak Ridge National Laboratory. The height of the phantom is 168.1 cm and the weight is 72 kg. The input file uses 48 cells and 176 surfaces. All organs of the human body were represented with analytical equations of various three-dimensional geometrical bodies.

MIRD Phantom consists of four sections:

1. The torso and arms are represented as elliptical cylinders
2. Legs and feet are two truncated circular cones
3. The neck and head are represented with a circular cylinder on which another elliptical cylinder, covered by half of an ellipsoid is situated

4. Two ellipsoids representing the female breasts are attached to the trunk

In addition to the geometrical shapes, the chemical constitution and densities of tissues of particular organs are needed for absorbed, equivalent and effective dose calculations. Three types of tissues, skeletal, lung and soft, with different densities and elemental compositions are present in ORNL phantoms.



A sphere of aluminum with a thickness of 7.5 g/cm^2 → 2.8 cm was adopted as a command module– the equivalent thickness of the command module shielding [1]. The internal inner radius of the model is 160 cm, which provides a volume equal to the volume of the real compartment.

Fig. 1. Apollo command module model with an anthropomorphic female astronaut phantom

In the calculations, the values of the absorbed ("physical"), equivalent and effective dose in the organs and tissues of the phantom were obtained. Table 1 shows the absorbed and equivalent dose values for some organs. The maximum value of irradiation was on the urinary bladder — 11.1 Sv.

Table 1. Absorbed and equivalent dose to the organs of the anthropomorphic phantom when crossing of the Earth's radiation belts according to the scenario [2]

Cell	Name	Absorbed dose, (Gy)	Equivalent dose, (Sv)
4	Legs	7.79E-1	4.32E+0
7	Skin	7.87E-1	3.67E+0
13	Urinary bladder	2.12E+0	1.11E+1
15	Ovaries	2.94E-1	1.88E+0
19	Large bowel	1.07E+0	5.94E+0
21	Leg bones	5.72E-1	2.82E+0
24	Hand bones	2.84E-1	1.76E+0
25	Collarbones	1.04E-1	6.45E-1
64	Uterus	4.96E-1	3.10E+0
65	Thorax	1.44E-1	8.44E-1

Further, the effective dose was calculated — 2.3 Sv taking into account the weighing coefficients for the organ or tissue [5].

The doses obtained in our computational experiment are many times higher than the official data on the dosimetry of the Apollo missions [1]. The Flights under this scenario are impossible. The radiation dose is too high and the probability of survival after such exposure is extremely small.

References

1. Richard S., Johnston, Lawrence F., Dietlein M.D. and Charles A. // Biomedical results of Apollo. Washington, D.C. 1975. P. 581.
2. http://bolshoyforum.com/wiki/Космическая_радиационная_защита.
3. X-5 Monte Carlo Team. MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. Version 5, Volume I: Overview and Theory. LA-UR-03-1987, 484 p.
4. Tim Goorley // MCNP Medical Physics Database, LA-UR-07-2777, California, Los Alamos National Laboratory. 2007. P. 14.
5. Normy radiacionnoj bezopasnosti (NRB — 99/2009), [Radiation Safety Standards (NRB — 99/2009)]. Moscow, 2009, 72 p.

POSSIBILITY OF REALIZATION OF THE PROTON TOMOGRAPHY SYSTEM AS A PART OF PROTON THERAPIC COMPLEXES BASED ON PROTOM SYNCHRONS

Pryanichnikov A.A.[1,2,3,*], Zhogolev P.B.[1,3], Shemyakov A.E.[1,3], Belikhin M.A.[1,2,3], Chernyaev A.P.[2], De Jongh E.[4], De Jongh F.[4], Rykalin V.[4]

[1]Physical-Technical Center of P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, PhTC LPI RAS Protvino, Russia

[2]Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia

[3]Protom Ltd. Protvino, Russia

[4]ProtonVDA Inc. Naperville, IL, USA

*e-mail: pryanichnikov@protom.ru

This work shows the possibility of the proton therapy complex «Prometheus» (as well as other facilities based on the Protom synchrotron) to operate in a special proton beam extraction mode, in which single protons are released for each revolution, that allows such facilities to work effectively in tomographic mode.

Key words: proton therapy, ion therapy, proton tomography, proton radiography.

ProtonVDA has developed a highly efficient and inexpensive proton tomography system based on solid state photomultipliers and fiber detectors [1] (fig. 1). One of the main advantages of this system is a lower, compared with similar X-ray imaging systems, equivalent dose that is received by the patient. This feature is explained by the accurate reconstruction of the tracks of individual protons passing through the patient's body, as well as by using a special mode of operation of the accelerator with extremely low intensity of the extracted proton beam during the entire tomography time.

The purpose of this work is to show the possibility of using the developed proton tomography system as part of the Russian proton therapy complex (PTC) «Prometheus» [2,3,4], which has been working in clinical mode for more than 3 years. This complex based on a synchrotron capable of accelerating protons to an energy up to 330 MeV (fig. 2). This fact makes proton tomography of entire patient body possible. The use of a synchrotron will significantly simplify the design of the scanner, and makes it cheaper.

A special tomographic accelerator operation mode was developed and tested. It will increase the percentage of useful proton events registration that are used for further proton track reconstruction. This mode will increase the efficiency of the tomography setup and reducing the dose. The report presents the results of the first testing of the tomographic beam extraction mode at the PTC «Prometheus» synchrotron (fig. 2); examples of reconstructed proton scanner tomograms for physical objects and tissue-equivalent phantoms in case of irradiation with a proton cyclotron beam.

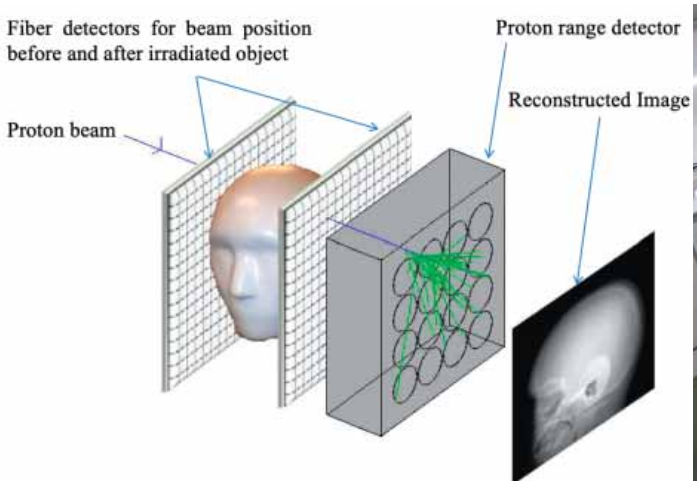


Fig. 1. pCT scanner principal construction.

Fig. 2. Protom synchrotron.

References

1. Miller C, Altoos B, DeJongh EA, Pankuch M, DeJongh DF, Rykalin V, Ordonez CE, Karonis NT, Winans JR, Coutrakon G, Welsh JS (2019) Reconstructed and real proton radiographs for image-guidance in ptoton beam therapy. Journal Radiation Oncology 8:97– 101;
2. Pryanichnikov, A.A., Sokunov, V.V. & Shemyakov, A.E. Some Results of the Clinical Use of the Proton Therapy Complex "Prometheus". Phys. Part. Nuclei Lett. 15, 981–985 (2018).
3. A.A. Pryanichnikov et al., "Status of the Proton Therapy Complex Prometheus", in Proc. RUPAC'18, Protvino, Russia, Oct 2018, pp. 135-138. doi:10.18429/JACoW-RUPAC2018-FRXMH03;
4. V.E. Balakin et al., Clinical Application of New Immobilization System in Seated Position for Proton Therapy, KnE Energy & Physics | The 2nd International Symposium "Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine", pp. 45–51, 2018.

THE EFFECT OF PGH SYNTHETASE INHIBITORS ON THE INTENSITY OF BOLD SIGNAL IN THE BRAIN VISUAL CORTEX DURING VIDEO STIMULATION. FUNCTIONAL MRI

Ublinskiy M.[1,2*], Semenova N.A.[1,2], Manzhurtsev A.[1,2], Yakovlev A.[1,2], Akhadov T.[1,2]
[1] *Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma Moscow, Bolshaya Polyanka, 22*
[2] *Institute of Biochemical Physics (IBCP), Russian Academy of Sciences (RAS) Moscow, Kosygina, 4*
*e-mail: maxublinsk@mail.ru

Acetylsalicylic acid regulates vasodilator mechanisms during neuroactivation (BOLD fMRI).

Key words: MRI, fMRI, BOLD, aspirin, vasodilator

Aim of this study is to investigate the mechanisms of action of anti-inflammatory non-steroid drugs (acetylsalicylic acid) on the regulation of vasodilator mechanisms during neuroactivation (BOLD fMRI).

Study group consisted of 10 healthy participants in age from 18 to 28 years (mean age — 23.5 years). All MRI studies were performed on a Philips Achieva dStream 3.0T scanner equipped with a 32-channel Philips dStream head coil. A 5 min fMRI echo planar imaging (EPI) sequence was acquired (TR=3000 ms, echo time [TE] = 30 ms, 100 dynamics with dynamic scan time = 3 s). A flashing chessboard with a frequency of 8 Hz will be used as a visual stimuli for fMRI study.

All fMRI studies for each participant were repeated twice: after the first fMRI scan all participants took a pill of acetylsalicylic acid to inhibit the prostaglandin synthesis — one of the main ways of vasodilatation.

An intergroup analysis (before/after pill) was estimated using Mann-Whitney criteria.

We found statistically significant increases ($p<0,05$) of BOLD signal in areas of thalamus after PGH-synthetase inhibition.

As it is widely known, thalamus believed to act as a hub, relaying information between different subcortical areas and the cerebral cortex. That's why the changes we have discovered may indicate violations in transmission of visual information in human brain during the inhibition of one of the main ways of vasodilatation.

The obtained result will have not only fundamental, but also practical significance, since BOLD indirectly characterizes neural activity. So observed changes are very important for understanding of biological functions regulation in normal and pathological conditions.

NEW IDEAS IN RADIATION THERAPY

Yartsev S.
London Regional Cancer Program and Western University, London, Ontario, Canada,
e-mail: Slav.Yartsev@lhsc.on.ca

Very high dose rate of external beam radiation delivered at extremely short irradiation times, so-called Flash radiotherapy, has been shown in pre-clinical studies to significantly improve healthy tissue sparing, while maintaining the ability to eliminate tumor cells. This discovery opens the way to increase treatment doses without additional damage to the surrounding healthy tissue. Recently, this method has been used for a cancer patient and the result is encouraging so far. However, the mechanisms of biological effects at the origin of the observed effect are not clear. So, further implementation of this idea requires (i) development of appropriate radiation delivery systems, (ii) establishment of optimal parameters for dose rate and treatment duration, (iii) fractionation options, and (iv) clear understanding of the mechanism.

A horizontal (supine and, less frequent, prone) patient position during imaging and treatment in radiation oncology departments is universal everywhere in the world. With the advances in radiation therapy technology, particularly with the introduction of pre-treatment image guidance and rotational delivery, more and more devices are rotating currently around a patient lying of the couch. Recent idea to separate delivery technology and rotation by placing the patient on a rotating chair has the potential of drastically decrease the cost and complexity of radiotherapy equipment. Also, upright patient position has several advantages for treatment of such disease sites as the breast and lung cancer.

Six years ago, Yartsev and Mackie (Med Phys 2013;40(7):077101) proposed to use a patients database containing the initial clinical information, radiation treatment planning parameters, and outcome data to create a model that will allow to predict a probability of different treatment scenarios for cohorts of patients based on their patient specific pre- and post-treatment information. Such "intelligent" database is designed to help a physician to choose the optimal procedure and facilitate the process of treatment planning. The database is mined to create a cohort similar to new patient. Out-

comes of the cohort are used to find the best treatment course for the patient taking into account his/her personal wishes. With sufficient follow-up data for the new patient are also added to the database. The increased information collected for the new patients enriches the database and makes it more powerful in prediction ability.

ОЦЕНКИ РАДИАЦИОННЫХ ПОЛЕЙ В ГРАНИЦАХ КАНЬОНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА БАЗЕ НЕЙТРОННОГО ГЕНЕРАТОРА

Адарова А.И.*, Чернуха А.Е., Соловьев А.Н.
Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Обнинск, Россия
*E-mail: alya.adarova@mail.ru

Представлены результаты оценок поглощенной дозы (вода) в границах каньона и за его пределами при активации железных и бетонных конструкций, размещенных согласно конструктивному плану.
Ключевые слова: радиационное поле, нейтронный генератор, активность, метод Монте-Карло

Использование нейтронного излучения получило широкое применение в ядерной медицине. При этом приходиться учитывать его проникающую способность и, порождаемую нейтронами радиоактивность. В работе рассматривается концепция оценки радиационных полей в тонком слое воды в границах каньона. Описана концепция оценки активации защитной стенки и материалов конструкций на основе решений уравнения Бейтмана (образование радиоактивного изотопа и его распад при отсутствии выгорания).

Оценки проводились с использованием пакета программ MCNP (Monte-Carlo Nuclear Particles). В оценках принят коллиматор корпусного типа: тонкостенный корпус с каналом ~ из композита ВМД, спаянного на стыках оловом, засыпанный вольфрамовой сферической крошкой ~ 3–4 мм, залитой борированным полиэтиленом. Нейтронный генератор (разработка ВНИИА им. Духова) с биологической защитой (Fe — скрап в борированном полиэтилене) размещен в каньоне за защитной стенкой из сборных бетонных фасонных изделий ломаной геометрии, с проемом для движения терапевтического стола. Генератор установлен на поворотной раме из нержавеющей стали (гантри).

При оценке скоростей нейтронных реакций расположение элементов конструкции, стен отвечает проектному расположению. Активность железных конструктивных элементов гантри после 40 минут работы генератора составляет ~ $1.4 \cdot 10^6$ Бк. Оценка активности железных элементов конструкции генератора показала, что основной вклад в радиационное поле вносит нижний фланец ~ $9.7 \cdot 10^8$ Бк. Также была оценена активность железных элементов конструкции поворотного механизма и цепного транспортера, двигающего стол, непосредственно под пучком из коллиматора и за защитной стенкой ~ $3.1 \cdot 10^6$ и $8.4 \cdot 10^2$ Бк соответственно.

Поглощенная доза нейтронов в границах каньона и за его пределами, в месте нахождения оперативного персонала, составляет ~ (0.2–0.3) мкГр/ч, что является нормой радиационной безопасности для персонала группы Б.

ASSESSMENT OF RADIATION FIELDS IN THE CANYON BORDERS DURING REMOTE THERAPY ON THE BASIS OF NEUTRON GENERATOR

Adarova A.I., Chernuha A.E., Solovev A.N.
MRRC named after A. F. Tsyb — a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Obninsk, Russia
E-mail: alya.adarova@mail.ru

The results of assessments of the absorbed dose (water) within the canyon and beyond during the activation of iron and concrete structures placed according to the structural plan are presented.
Keywords: radiation field, neutron generator, activity, Monte Carlo method

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ ФЛЭШ-ТЕРАПИИ НА УСКОРИТЕЛЕ ИЯИ РАН

Акулиничев С.В.*, Гаврилов Ю.К., Коконцев Д.А., Кравчук Л.В., Лазебник Д.Б., Мартынова В.В., Яковлев И.А.
Институт ядерных исследований Российской академии наук, 108840, г.Москва, г.Троицк , ул. Физическая 27
*e-mail: akulinic@inr.ru

Линейный ускоритель протонов ИЯИ РАН в г. Троицке оптимально подходит для проведения экспериментов по флэш-терапии практически без ограничения размеров и положения облучаемых мишеней. В проведенных в конце

2019 года экспериментах была зафиксирована средняя мощность дозы около 0.3 МГр/с, подведенная к биологическим объектам массой более 100 г. Мы обсуждаем использованные в этих экспериментах методы формирования и детектирования пучков протонов.

Ключевые слова: протонная терапия, флэш терапия, пик Брэгга

Флэш-терапия является новым направлением в лучевой терапии, в котором используются для облучения новообразований короткие и мощные импульсы ионизирующего излучения. Предполагается, что такой режим облучения позволяет избежать опасного повреждения здоровых тканей при подведении канцерицидных доз. При этом опухолевые ткани подвергаются тем же повреждениям, что и при конвенциальном режиме облучения. Считается, что для флэш-терапии мощность дозы должна быть более 40 Гр/с, тогда как мощность дозы конвенциального облучения порядка 0.03 Гр/с. Протонная флэш терапия является естественным продолжением этих исследований флэш-терапии, так как использование протонных пучков может значительно улучшить конформность облучения по сравнению с обычной лучевой терапией с использованием фотонов и электронов. Однако использование комбинации протонной флэш-терапии и активного 3D сканирования пучка создает определенные технические проблемы. В то же время линейный ускоритель протонов ИЯИ РАН в г. Троицке оптимально подходит для проведения экспериментов по флэш-терапии с использованием пассивного рассеяния протонов без ограничения размеров и положения облучаемых мишеней. Возможные мощности дозы для этого ускорителя можно оценить следующим образом. Типичные параметры ускорителя: энергия-209 МэВ, импульсный ток-8 мА, длительность импульсов — 100 мкс при частоте импульсов 1 Гц. Если для простоты предположить, что половина энергии падающих на мишень протонов преобразуется в дозу, то средняя мощность дозы для мишени массой 1 кг достигает уровня 1 МГр/с. Такие мощности дозы выходят за пределы возможностей стандартных клинических циклотронов и могут быть существенными для изучения воздействия коротких мощных протонных импульсов на клетки и организмы. В проведенных в конце 2019 года экспериментах уже была зафиксирована средняя мощность дозы около 0.3 МГр/с, подведенная к биологическим объектам массой более 100 г. При этом были использованы следующие методы формирования и дозиметрии мощных импульсов протонов: система двойного пассивного рассеяния частиц, модификация пика Брэгга для формирования однородных дозовых распределений, замедление протонов в водном фантоме для совмещения пика Брэгга с мишенью, контроль положения и интенсивности пучка люминофорами и видеокамерами, измерение радиохромными пленками поперечных и глубинных дозовых распределений, измерение ТЛД детекторами локальных доз. В конвенциальных режимах сравнивалось значение доз, полученных независимо с помощью ионизационных камер и радиохромных пленок.

OPPORTUNITIES OF PROTON FLASH THERAPY AT THE ACCELERATOR OF INR RAS

Akulinichev S.V.*, Gavrilov Yu.K., Kokontsev D.A., Kravchuk L.V., Lazebnik D.B., Martynova V.V., Yakovlev I.A.
INR RAS, Moscow, Troitsk
*e-mail: akulinic@inr.ru

Linear proton accelerator of INR RAS in Troitsk is best suited for experiments at flash therapy-there is no limit of the size and position of the irradiated targets. In experiments conducted at the end of 2019, an average dose rate of about 0.3 MGy / s was recorded for biological objects weighing more than 100 g. We discuss the methods used in these experiments for forming and detecting proton beams.

Key words: proton therapy, flash therapy, Bragg peak.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОЧЕТАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Акулиничев С.В.
Институт ядерных исследований Российской академии наук,
108840, г. Москва, г. Троицк, ул. Физическая 27
e-mail: akulinic@inr.ru

Для проведения исследований эффективности сочетанной лучевой терапии и фотодинамической терапии разработана методика и создан стенд для комбинированного облучения клеток *in vitro* светом требуемой длины волны и рентгеновским или другим ионизирующим излучением с использованием лучевых установок.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, лучевая терапия, сочетанное облучение

Одним из путей повышения эффективности лучевой терапии (ЛТ) и фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований может быть синхронное сочетание этих двух видов облучения. В некоторых ранее проведенных экспериментах наблюдалось взаимное усиление этих видов воздействия на опухолевые клетки. Глубиной прохождения в тканях, близкой к глубине прохождения красного и инфракрасного излучения, обладает рентгеновское излучение в области 50-100 КэВ. Например, для энергии рентгеновского излучения 60 КэВ глубина 80% — изодозы составляет 5 мм, а для энергии 100 КэВ эта же величина составляет 8-9 мм [1]. Эти значения близки к максимальной глубине прохождения света в ткани в т.н. терапевтическом окне прозрачности биотканей в области длин волн 650-850 нм, когда глубина прохождения света в тканях превышает 3 мм. Поэтому представляет значительный интерес исследование возможности

совместного воздействия ФДТ и ионизирующего излучения, например, близкофокусного рентгенотерапевтического аппарата или источников для брахитерапии на основе иттербия-168 [2], которые имеют среднюю энергию излучения менее 100 КэВ. С учетом указанных требований в ИЯИ РАН был разработан стенд для радиобиологических исследований, позволяющий облучать планшеты с клетками одновременно светом заданной длины волны и рентгеновским излучением с энергией квантов 50-100 КэВ. Область облучения образцов, в которой однородность излучения находится в пределах ±10% по интенсивности света и рентгеновского излучения, составляет примерно 5*8 см^2, что соответствует области центральных лунок стандартных культуральных планшетов на 24 или 96 лунок. Оптический источник в данный момент выполнен в двух вариантах: на среднюю длину волны 665 и 830 нм. Варьированием температуры лазерных диодов можно изменять длину волны максимального излучения в диапазоне ± 4 нм. В качестве рентгеновского излучения используется стандартный близкофокусный рентгенотерапевтический аппарат «Рентген ТА-02» с диапазоном энергии излучения 60 — 100 КэВ. В настоящее время на этом стенде проводится исследование выживаемости и пролиферации различных клеток при сочетанном воздействии ЛТ+ФДТ. Возможно также использование в качестве источника излучения имеющегося медицинского ускорителя электронов СЛ-75-5-МТ на 6 МэВ или протонной лучевой установки ИЯИ РАН на 209 МэВ. Однако в этом случае глубина прохождения ионизирующего излучения гораздо больше и не совпадает с глубиной прохождения света. В дальнейшем предполагается перейти на этом оборудовании к экспериментам по сочетанному облучению *in vivo*.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-02-00102 «Исследование эффективности синхронной фотодинамической и лучевой терапии».

Литература

1. Васильев В.Н., Коконцев А.А., Акулиничев С.В., Медицинская физика, №2, с.15-20 (2010).
2. Akulinichev S.V. and Derzhiev V.I., Radiotherapy &Oncology (Elsevier) v. 110 p.2 (2014).

RESEARCH OF COMBINED PHOTODYNAMIC AND RADIATION THERAPY

Akulinichev S.V.
INR RAS, 108840 Moscow, Troitsk, 27 Fizicheskaya str.
e-mail: akulinic@inr.ru

To conduct research on the effectiveness of combined radiation therapy and photodynamic therapy, a method was developed and a stand was created for combined in vitro irradiation of cells with light of the required wavelength and x-ray or other ionizing radiation using radiation installations.

Key words: photodynamic therapy, radiation therapy, combined irradiation

СТЕНД ДЛЯ СОЧЕТАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ КЛЕТОК

Акулиничев С.В.[1,2,*], Державин С.И.[3], Держиев В.И.[1], Коконцев Д.А.[1], Мамонов Д.Н.[3], Мартынова В.В.[1], Машковский Д.А.[3], Ольховка С.В.[1]
[1]ФГБУН ИЯИ РАН, 108840 г. Москва, г. Троицк, ул. Физическая 27
[2]ФГБУЗ Больница РАН (г. Троицк), 108840 г. Москва, г. Троицк, Октябрьский пр. 3
[3] ФГБУН ИОФ РАН, 119991 г. Москва, ул. Вавилова 38
* e-mail: akulinic@inr.ru

Для проведения исследований эффективности сочетанной лучевой терапии и фотодинамической терапии создан стенд для синхронного облучения культур клеток в лабораторных планшетах светом заданной длины волны и рентгеновским излучением.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, лучевая терапия, эффективность облучения клеток.

Одним из путей повышения эффективности лучевой терапии (ЛТ) и фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований может быть синхронное сочетание этих двух видов лечения. В некоторых ранее проведенных экспериментах [1] наблюдалась синергия этих видов воздействия на опухолевые клетки. В связи с этим представляет интерес исследование реакции клеток на синхронное воздействие на них ионизирующего излучения и фотодинамической терапии с использованием различных современных фотосенсибилизаторов. Глубиной прохождения в тканях, близкой к глубине прохождения инфракрасного излучения, обладает рентгеновское излучение в области 80-100 КэВ. Поэтому представляет значительный интерес исследование возможности совместного воздействия ФДТ и ионизирующего излучения с указанной энергией, создаваемого, например, перспективными источниками для высокодозовой брахитерапии на основе Yb-169 [2]. Эти источники имеют высокую активность (до 15 Ки) при средней энергии излучения около 90 КэВ. С учетом указанных требований в ИЯИ РАН был разработан стенд для радиобиологических исследований, позволяющий облучать планшеты с культурами клеток одновременно светом заданной длины волны

и рентгеновским излучением с энергией квантов 60-100 КэВ. Область, в которой однородность излучения не хуже 25% по свету и рентгеновскому излучению, составляет примерно 5*8 см^2, что соответствует центральным лункам стандартных лабораторных планшетов на 96 лунок. Лазерный источник выполнен на основе сборки из семи диодных лазеров с оптоволоконными выходами, мощность каждого диода 1 Вт. Длина волны излучения диодов была выбрана 830 нм с полушириной спектра 30 нм, что соответствует резонансной энергии поглощения некоторых перспективных фотосенсибилизаторов на основе бактериохлоринов. При необходимости изменения длины волны излучения возможна замена диодов. Излучение диодов вводится в смеситель мод для получения однородного пучка. В результате, на выходе получается пучок с радиальным гауссовым распределением интенсивности при мощности на выходе из излучателя ~ 5 Вт и плотности подводимой к мишени мощности излучения 15 мВт/см^2. Световое и рентгеновское излучение одновременно облучают планшет с культурами клеток с разных сторон (навстречу друг другу). Для проведения рентгеновского облучения используется стандартный близкофокусный рентгенотерапевтический аппарат «Рентген ТА-02» с диапазоном энергии излучения 60 — 100 КэВ. В настоящее время на этой установке проводится исследование выживаемости различных клеток при сочетанном воздействии ЛТ и ФДТ.

Литература

1. A. Colasanti, A. Kisslinger, M. Quatro, P. Riccio, Acta Biochim. Polonica, 51 (4), p. 1039 (2004).
2. S.V. Akulinichev and V.I. Derzhiev, Radiotherapy & Oncology (Elsevier), v. 110, p. 2 (2014).

STAND FOR COMBINED CELL IRRADIATION

Akulinichev S.V.[1,2,*], Derzhavin S.I. [3], Derzhiev V.I.[1], Kokontsev D.A. [1], Mamonov D.N.[3], Martynova V.V.[1], Mashkovsky D.A.[3], Olkhovka S.V.[1]
[1]INR RAS, 108840 Moscow, Troitsk, 27 Fizicheskaya str.
[2]Hospital of RAS (Troitsk), 108840 Moscow, Troitsk, Oktyabrsky Ave. 3
[3] GPI RAS, 119991 Moscow, Vavilova 38
** e-mail: akulinic@inr.ru*

To conduct research on the effectiveness of combined radiotherapy and photodynamic therapy, a stand was created for simultaneous irradiation of cell cultures in laboratory tablets with light of a given wavelength and x-ray radiation.

Keywords: photodynamic therapy, radiation therapy, efficiency of cell irradiation

ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С УЧЁТОМ РЕДУКЦИИ МАССЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Александрова О.П. [1,*], Клёпов А.Н.[2]
[1] ИАТЭ НИЯУ МИФИ
249040, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, д.1
[2] ООО «Дионис»,
249039; г. Обнинск, пр. Маркса, д.102, к.104
* e-mail: oksana-dolya@mail.ru

Реализована методика дозиметрического анализа результатов радиойодтерапии больных тиреотоксикозом, учитывающая редукцию массы под действием облучения (Модель Редукции). С использованием данной методики, и разработанным авторами соответствующим программным обеспечением, проведены численные исследования динамики дозовых и массовых характеристик щитовидной железы 42 больных после проведения им радиойодтерапии и последующим периодом наблюдения за ними специалистами-радиологами — до 90 суток. Установлено, что превышение поглощённых доз, вычисленных по Модели Редукции, может составлять (5-60) % относительно доз, рассчитанных по стандартным методикам (без учёта изменения массы щитовидной железы), а само уменьшение массы щитовидной железы после радиойодтерапии может доходить до 80 % от исходного значения.

Ключевые слова: радиойодтерапия, тиреотоксикоз, поглощённая доза, дозиметрия, модель

Большинство работ, выполненных за последние 60 лет в области в области дозиметрического анализа и планирования радиойодтерапии (РЙТ) тиреотоксикоза, были сформулированы в рамках одной консервативной схемы (MIRD-подход): при расчёте поглощённых доз (ПД) считается, что масса щитовидной железы (ЩЖ) в течение всего периода облучения со стороны радиоактивного йода, депонируемого в ней, остаётся неизменной. Также, исходя из этой препозиции, осуществляется подавляющее число работ, исследующих взаимосвязь дозиметрических характеристик облучения ЩЖ и клинических параметров результативности РЙТ. В то же время, рядом клиницистов было давно уже замечено, что масса ЩЖ может существенно меняться в период облучения в процессе РЙТ — на величину до 70-80% от исходной массы — m0. Последовательный дозиметрический подход к РЙТ, учитывающий фактор ре-

дукции массы ЩЖ, на протяжении уже 20 лет развивают авторы разработки, [1]. За это время ими была доведена до конечной формулировки такая дозиметрическая методика (далее — Модель Редукции), которая позволяет при расчёте ПД аккуратно учитывать эффект уменьшения массы ЩЖ в ходе РЙТ, и при этом оперирует небольшим набором обозримых данных, — что делает методику вполне доступной для врачей-радиологов. В настоящей работе проведено численное моделирование массовых и дозиметрических характеристик облучения ЩЖ в группе больных гипертиреозом, проходивших популяционное исследование в ходе проведения им РЙТ на базе клиники МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск, руководители работ д.м.н. В.В. Крылов, к.м.н. П.И. Гарбузов). В качестве методики расчёта, учитывающей редукцию массы ЩЖ, была использована соответствующая Модель Редукции [1], которая была модернизирована здесь авторами: на этапе формулировки основных расчётных параметров была использована 4-камерная линейная модель кинетики ^{131}I, [2], вместо линейной 2-камерной из [1]; это было сделано в целях преемственности с разработками авторов, развиваемыми ими применительно к дозиметрическому обоснованию РЙТ гипертиреоза и рака ЩЖ. Основные уравнения и соотношения Модели Редукции: уравнение динамики массы ЩЖ — m(t), редуцирующей под действием облучения ^{131}I в ЩЖ с текущей активностью A(t), имеет вид:

$$dm(t)/dt = — \delta(m0^2\, A(t))/(m(t)\, \boldsymbol{i}max), \quad (1)$$

где ***i***max — относительный максимум накопления ^{131}I в ЩЖ, при t = Tmax, которые определяются интегрированием 4-камерной модели кинетики, параметры которой идентифицированы по методике [2] для набора радиометрических измерений в области ЩЖ; m(0) = m0, δ — константа, не зависящая от индивидуальных особенностей ЩЖ пациента, [1]. Упрощение кинетических зависимостей для ^{131}I достигнуто в [1] использованием удачной аппроксимации вида

$$A(t) = \mathrm{A0}\ at\ , \text{ при } t \text{ меньше Tmax}\ ;\ A(t) = \mathrm{A0}\ b\ exp\ (-\ Ct), \text{ при } t \text{ больше Tmax}, \quad (2)$$

где константы: A0 — введенная пациенту терапевтическая активность; Amax = A0 *i*max , *a,b,C* — константы, индивидуальны для каждого пациента, константа *C* идентифицируется численно посредством минимизации функции невязки вида,

$$\Phi(C) = m^2\ (t^*) — 2\{(h\ \mathrm{Amax})[\ exp\ (-\ C(t^*-\ Tmax))-\ 1]/C + 0{,}5\ m^2\ (\mathrm{Tmax})\}, \quad (3)$$

которое представляет собой разность квадратов измеренной в момент t^* массы ЩЖ и её расчётного значения, следующего из (1). Константы *a,b* выражаются через *C*, A0, Amax; t^* = 45 сут., *h* — константа.

Результаты. Разработано программное обеспечение, реализующее представленную методику на языке ФОРТРАН. Расчёты проведены для 42 больных, ЩЖ которых была радиометрирована на 2, 24, 48 и 72 ч., и масса ЩЖ которых была измерена на 45, 60, и 90 сут. — после РЙТ. Установлено: а) масса ЩЖ в период (45- 90 сут.) после РЙТ может значительно уменьшиться, в ряде случаев на 80% от начальной массы; б) ПД в ЩЖ, рассчитанные по Модели Редукции, систематически превышают ПД, рассчитанные в рамках стандартного MIRD-подхода, превышение составляет (5-60) %.

Заключение: Корректная методика дозиметрического анализа и планирования РЙТ безусловно требуют учёта эффекта редукции массы ЩЖ под влиянием терапевтического облучения; подтверждено заключение авторов разработки [1], что применение предлагаемой Модели Редукции правомерно только на период 30-35 суток после проведения РЙТ.

Литература

1. Traino A.C., Grosso M., Mariani G. Possibility of limiting the un-justified irradiation in (131)I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation// Phys. Med. 2010. Vol.26(2), p.71-79.
2. Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., и соавт. Применение методов математического моделирования в ядерной медицине. — Обнинск: Из-во «СОЦИН»2006. — 204 с.

DOSIMETRIC ANALYSIS OF RADIOIODINE THERAPY OF HYPERTHYROIDISM, TAKING INTO ACCOUNT THE REDUCTION IN THYROID MASS

Aleksandrova O.P.[1,*], Klyopov A.N.[2],
[1] Obninsk Institute of Nuclear Power Engineering, National Research Nuclear University MEPhI
Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Studgorodok, 1
[2] Limited Liability Company «Dionys»
249039; Kaluga rg., Obninsk, Marx Avenue, 102, App.184
* e-mail: oksana-dolya@mail.ru

A method of dosimetric analysis of the results of radioiodine therapy of patients with thyrotoxicosis, taking into account mass reduction under the influence of radiation (Reduction Model), has been implemented. Using this technique and the soft-

ware developed by the authors, numerical studies of the dynamics of the dose and mass characteristics of the thyroid gland of 42 patients were carried out after he underwent radioiodine therapy and the subsequent period of observation by radiologists for up to 90 days. It was established that the excess of the absorbed doses calculated by the Reduction Model can be (5-60)% relative to the doses calculated by standard methods (without taking into account the change in the mass of the thyroid gland), and the decrease in the mass of the thyroid gland after radioiodine therapy can reach 80% of initial value.

Key words: radioiodine therapy, thyrotoxicosis, absorbed dose, dosimetry, model

ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ БОЛЬШИМИ АКТИВНОСТЯМИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{153}Sm

Александрова О.П.[1,*], Клёпов А.Н.[2]
[1] *ИАТЭ НИЯУ МИФИ*
249040, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, д.1
[2] *ООО «Дионис», 249039; г. Обнинск, пр. Маркса, д.102, к.104*
* e-mail: oksana-dolya@mail.ru

Работа посвящена разработке дозиметрического обеспечения паллиативной радионуклидной терапии костных метастазов с большими активностями радиофармпрепаратов на основе ^{153}Sm — (3-30) мКи/кг веса больного, применяемой пока только за рубежом. Авторами установлено, что при применяемом паллиативной радионуклидной терапии костных метастазов с большими активностями недооценивается возможное значительное переоблучение ряда критических органов пациентов; с использованием данных фармакокинетического моделирования определены уровни облучения критических органов у пациентов при возможной даче им больших активностей радиофармпрепаратов ^{153}Sm-EDTMP, и отечественного ^{153}Sm-оксабифор, даны рекомендации по их безопасному назначению.

Ключевые слова: костные метастазы, радионуклидная терапия, радиофармпрепарат, большие активности, критические органы, поглощённая доза, дозиметрическое обеспечение

В ряде зарубежных клиник проведена успешная апробация РНТ с применением больших и сверх-больших активностей остеотропных радиофармпрепаратов (РФП) для лечения остеосарком, множественной миеломы, костных метастазов, — от 3 до 30 мКи/кг веса больного. Эффективность и умеренная гемотоксичность при паллиативной радионуклидной терапии костных метастазов с большими активностями (далее — ПРНТБА) реализуются благодаря сопутствующей инфузии пациентам их здоровых прогениторных клеток. В то же время, в этих исследованиях не проводилась последовательная дозиметрическая оценка облучения критических органов (КО) пациентов, при том, что в зоне риска при применении ПРНТБА находятся такие жизненно важные органы, как кровь, почки, печень, мочевой пузырь (МП), здоровые остеогенные костные клетки, и др. В настоящей работе, с целью более тщательной верификации ПРНТБА применительно к РФП ^{153}Sm-EDTMP, был проведен соответствующий дозиметрический анализ. Также, имея ввиду потенциальное применение этой лечебной технологии в РФ, аналогичный последовательный анализ реализован и для случая отечественного РФП ^{153}Sm-оксабифор. В целях получения «поглощающих» оценок, в ряде КО определялись вариации значений ПД, соответствующие интервалу возможных лечебных активностей ^{153}Sm — (3-30) мКи/кг веса больного. При вычислении ПД использовались результаты авторов, [1], в части идентифицированных параметров фармакокинетики ^{153}Sm-оксабифора в организме 10 больных — для принятой 4-камерной модели метаболизма ^{153}Sm. В целях сравнения были также рассчитаны интервальные значения ПД в тех же КО для случая ПРНТ с ^{153}Sm-EDTMP. Параметры фармакокинетики этого РФП были идентифицированы (в соответствии с методикой [1]) для средних значений активности ^{153}Sm в КО больных, взятых из литературных источников.

Результаты. При вводимых активностях ^{153}Sm-оксабифор до 30 мКи/кг веса в крови некоторых больных может достигаться ПД, в 3 раза превышающая ДПД, при этом у большинства она будет допустима, это обусловлено быстрым выведением данного РФП из крови и, соответственно, малым резидентным временем его здесь. В этом же случае толерантная ПД (ДПД = 23-28 Гр) в почках у некоторых пациентов может быть превышена более, чем в 4-5 раз, что чревато последующим риском радиационной нефропатии. ДМД в стенке мочевого пузыря (40 Гр) может быть превышена в 1,6-1,7 раз, но только у некоторых больных (с замедленной элиминацией РФП из мочи), и только — для максимальных вводимых активностей (порядка 30 мКи/кг); именно у этих больных после проведения РНТ возможны проявления радиационного геморрагического цистита. Весьма высокие уровни ПД могут реализоваться в эндостальном (остеогенном) слое кости пациентов для всего интервала больших активностей (3-30) мКи/кг веса — с превышением ДПД в 1,5-54 раз соответственно. Аналогично можно отметить превышение ДПД в красном костном мозге в 2-72 раза соответственно — для всего интервала вводимых активностей (3-30) мКи/кг веса. Результаты соответствующих расчётов для случая РФП ^{153}Sm-EDTMP демонстрируют систематическое превышение интервальных ПД во всех рассматриваемых КО пациентов, в среднем: в почках — в 2,1 раза; в стенке МП — 2,2 раза; в эндостальном слое кости — в 2,4 раза; в REM — в 1,5 раза. Подобное превышение (нежелательное!) уровней облучения КО является следствием отличного от ^{153}Sm-оксабифор метаболизма, и, соответственно, обуславливает значительное преимущество отечественного РФП.

На основании зарубежного опыты ПРНТБА и анализа рассчитанных интервальных значений ПД в КО, была произведена их осторожная мажорантная корректировка, отметим — правомерная только в рамках применения исходной технологии ПРНТБА. В итоге сформулированы рекомендации по планированию безопасных (в смысле облучения КО) назначений РФП в технологии ПРНТБА, как для РФП ^{153}Sm-EDTMP, так и для РФП ^{153}Sm-оксабифор, которые включают: а) методику проведения повремённого сканирования пациентов на гамма-камере с введенной им индикаторной меткой РФП, методику идентификации накопленной активности РФП в зонах интереса; б) методику и программное обеспечение (ПО) идентификации параметров фармакокинетики РФП в организме больных и расчёта ПД в их КО — по данным сцинтиграфического сканирования; в) методику и ПО расчёта допустимых временных режимов содержания пациентов на закрытом режиме после проведения ПРНТБА, исходя из возможных доз внешнего облучения контактирующих с пациентом лиц, вычисляемых, в свою очередь, по методике, разработанной авторами.

Литература

1. Александрова О.П. «Методы идентификации активностей и определение поглощенный доз при проведении радионуклидной терапии костных метастазов с РФП на основе ^{153}Sm» / Дис. к. ф.-м. н., 2011, — 157 с.

DOSIMETRIC CRITERIA FOR SAFE RADIONUCLIDE THERAPY OF BONE METASTASES WITH HIGH ACTIVITY OF ^{153}Sm-RADIOPHARMACEUTICALS

Aleksandrova O.P.[1,*], Klyopov A.N.[2]

[1] *Obninsk Institute of Nuclear Power Engineering, National Research Nuclear University MEPhI*
Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Studgorodok, 1
[2] *Limited Liability Company «Dionys»*
249039; Kaluga rg., Obninsk, Marx Avenue, 102, App.184
* e-mail: oksana-dolya@mail.ru

Abstract. The work is devoted to the development of dosimetric support for palliative radionuclide therapy of bone metastases with high activity of radiopharmaceuticals based on ^{153}Sm — (3-30) mCi/kg of patient weight, used so far only abroad. The authors found that with the use of PRNTHA, the possible significant over-exposure of a number of critical organs of patients is underestimated; using the data of pharmacokinetic modeling, the levels of irradiation of critical organs with the possible giving of large activities were determined radiopharmaceuticals ^{153}Sm-EDTMP, and domestic ^{153}Sm-oxabiphor, recommendations for their safe administration are given.

Key words: bone metastases, radionuclide therapy, radiopharmaceutical, high activity, critical organs, absorbed dose, dosimetric support

МОДЕЛИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ — ЛУЧЕВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Александрова О.П.[1,*], Клёпов А.Н.[2]

[1] *ИАТЭ НИЯУ МИФИ*
249040, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, д.1
[2] *ООО «Дионис»,*
249039; г. Обнинск, пр. Маркса, д.102, к.104
* e-mail: oksana-dolya@mail.ru

Аннотация. Разработана комплексная модель дозиметрического обеспечения радионуклидной терапии в постановке лучевой стерилизации костных метастазов, сформулированная на базе радиобиологической концепции «tumour control probability». В основу используемых дозо-зависимых соотношений вероятностей лучевой стерилизации положены авторские методики и результаты идентификации статических и временных распределений радиофармпрепарата ^{153}Sm-оксабифор в организме исследуемых больных. Показано, что, накладывая требование безопасного облучения критических органов невозможно стерилизовать метастазы полностью за какое-либо количество процедур радионуклидной терапии.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, метастазы, лучевая стерилизация, биологически эффективная доза, радиобиологическая модель, TCP-дозиметрия

В последнее время в области РНТ костных метастазов активно развивается направление, ставящее целью достижение непосредственного лечебного эффекта — лучевой стерилизации костных метастазов (ЛСМ), далее данная РНТ обозначается «РНТЛСМ». Вообще говоря, РНТЛСМ предполагает использование повышенных по сравнению со стандартными назначениями повышенных активностей РФП. В рамках данного направления, опирающегося на современные радиобиологические модели облучения опухолей, формулируется функция вероятности ЛСМ, т.н.

«tumour control probability (TCP)» — «вероятность контроля опухоли». TCP-дозиметрическая модель РНТ (для случая облучения опухоли накопленным в ней РФП) оперирует последовательностью дозо-зависимых вероятностных характеристик, формулируемых в рамках линейно-квадратичной модели облучения (ЛКМ):

$$SF(D) = \exp\left[-\left(\alpha \cdot D + \beta \cdot G \cdot D^2\right)\right] \quad (1)$$

— фракция выживших клеток опухоли для накопленной поглощённой дозы (ПД) D; α и β –заданные параметры используемой для данного типа опухоли конкретной ЛКМ; G — Lea-Catcheside фактор; при отсутствии биологического выведения РФП из метастаза, при $T \to \infty$ (время удержания РФП в костной метастазе), имеем $G = \lambda/(\lambda + \mu)$, где λ — константа полувыведения активности РФП в органе-мишени, в данном случае — константа распада нуклида; μ — константа репарации ДНК клоногенных клеток опухоли. Отсутствие биологического выведения из кости или костных метастазов характерно для отечественного остеотропного РФП ^{153}Sm-оксабифор, зарубежный аналог ^{153}Sm-EDTMP такой стабильностью не обладает, поэтому демонстрирует перманентное выведение из метастазов (и костной ткани) соответствующих продуктов «развала» исходной химической конструкции. Далее формулируются соотношения для биологически эффективной дозы (БЭД) облучения метастаза и функции TCP для него:

$$BED = \frac{\ln\left[SF(D)\right]}{\alpha} = D\left[1 + \frac{\lambda \cdot \beta \cdot D}{\alpha(\lambda + \mu)}\right], \quad (2)$$

$$TCP(D) = \exp\left(-N_0 \cdot SF\right) = \exp\left(-\rho_0 V \cdot \exp\left(-\alpha \cdot BED\right)\right), \quad (3)$$

где $N_0 = \rho_0 V$ — количество, а ρ_0 – плотность клоногенных клеток в метастазе объёма V. Целью (теоретической) РНТЛСМ является дача такой активности пациенту, при которой достигается максимум произведения вероятностей *TCP(Di)* для всего ансамбля метастазов $\{i\}i^M$, где M — количество метастазов в теле; идеальное значение максимума = 1. При этом требуется не переоблучить критические органы (КО) пациентов; для оценки этого эффекта используется функция вероятности радиационного повреждения нормальных тканей — NTCP. Нужно отметить что в зарубежных TCP-подходах к РНТЛСМ требование безопасного облучения КО пока не нашло отражения. В настоящей разработке TCP-дозиметрии были использованы результаты идентификации активностей РФП в организме пациентов, полученные: а) обработкой данных статического сцинтиграфического сканирования больных; б) в процессе идентификации параметров камерных моделей фармакокинетики РФП в организме пациентов — реализованные по авторским методикам, [1]. При этом в [1] были использованы данные экспериментальных радиометрических и дозиметрических исследований больных с РФП ^{153}Sm-оксабифор, проведенных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба авторами совместно с сотрудниками центра (д.м.н. В.В. Крылов и др.). Порядок реализации предложенной методики TCP-дозиметрии изложен в [2].

Результаты. Установлено: 1) ни у одного пациента не удаётся стерилизовать все метастазы полностью за какое-либо количество процедур РНТЛСМ, вследствие наличия метастазов с весьма малыми уровнями накопления РФП, которые в итоге уже невозможно повысить до стерилизующих величин, не переоблучив при этом какой-либо КО; 2) установлена существенная чувствительность *TCP(Di)* к вариации параметров α и β, т.е., к специфике метастазов данного типа рака, их индивидуальной радиочувствительности; например, для метастазов рака молочной железы разброс стерилизующих ПД для TCP = 0,95 и 0,99 составляет порядка 40 Гр для α = 0,02, 0,16; β = 0,005, 0,05, — соответственно.

Литература

1. Александрова О.П. «Методы идентификации активностей и определение поглощенных доз при проведении радионуклидной терапии костных метастазов с РФП на основе ^{153}Sm» / Дисс. к. ф.-м. н., 2011. — 157 с.
2. Александрова О.П., Клёпов А.Н. О дозиметрическом обеспечении интенсивной радионуклидной терапии пациентов с костными метастазами// Сб. науч. работ лауреатов областных премий и стипендий. Вып.13. — Калуга: КГУ им. К.Э. Циолковского, 2017. — с. 26-56.

MODELS OF DOSIMETRIC PLANNING OF RADIONUCLIDE THERAPY-RADIATION STERILIZATION OF BONE METASTASES

Aleksandrova O.P.[1,*], Klyopov A.N. [2]
[1] Obninsk Institute of Nuclear Power Engineering, National Research Nuclear University MEPhI
Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Studgorodok, 1
[2] Limited Liability Company «Dionys»
249039; Kaluga rg., Obninsk, Marx Avenue, 102, App.184
* e-mail: oksana-dolya@mail.ru

Abstract. A comprehensive model for the dosimetric support of radionuclide therapy in the formulation of radiation sterilization of bone metastases has been developed, formulated on the basis of the radiobiological concept of “tumor control probability”. The dose-dependent probability ratios of radiation sterilization are based on the author’s methods and the results of identification of the static and temporal distributions of the ^{153}Sm-oxabiphor radiopharmaceutical in the body of the studied patients. It has been shown that imposing the requirement of safe irradiation of critical organs, it is impossible to sterilize metastases completely for any number of radionuclide therapy procedures.

Key words: radionuclide therapy, metastases, radiation sterilization, biologically effective dose, radiobiological model, TCP dosimetry

ВЛИЯНИЕ БУФЕРНОГО АГЕНТА НА СООТНОШЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФОРМ ГАЛЛИЯ-68 В ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Арефьева Е.С.[1,2,*], Ларенков А.А.[1,2]

[1]МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, кафедра Радиохимии
119234, Москва, Ленинские Горы, 1с.10
[2]ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 123098, Москва, ул. Живописная, 46
*e-mail: helenaref@gmail.com

Аннотация доклада. В работе изучено влияние природы и концентрации буферного агента на выход реакции комплексообразования ^{68}Ga с биоконъюгатами DOTA-PSMA и DOTA-octreotate, а также на поведение несвязанных форм галлия-68 (ионные формы и коллоиды).

Ключевые слова: галлий-68, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), буферный агент, радиохимическая чистота (РХЧ), тонкослойная хроматография, ацетат, HEPES, сукцинат, тартрат.

Благодаря ядерно-физическим свойствам и удобному для рутинной клинической практики генераторному способу получения, ^{68}Ga находит широкое применение в радионуклидной диагностике методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1]. ^{68}Ga используется для мечения широкого спектра молекул: небольших органических соединений, пептидов, белков, а также наночастиц, демонстрируя таким образом свой потенциал стать одним из наиболее активно применяемых диагностических радионуклидов металлов. Одними из наиболее популярных препаратов, среди радиофармацевтических препаратов на основе радионуклидов металлов, являются РФП третьего поколения — комплексные соединения, в которых радионуклид связан с векторной биомолекулой посредством бифункционального хелатирующего агента. Первая волна интереса к рецепторным РФП была связана с соматостатином и его производными (-TOC, -TATE и др.). Высокая концентрация соматостатина в организме наблюдается при нейроэндокринных опухолях, раке молочной железы, опухолях центральной нервной системы, легких и др. [2–4]. Вторая волна мирового интереса к РФП на основе ^{68}Ga связана с открытием антигена PSMA для рака предстательной железы. На данный момент существует большое разнообразие композиций РФП на основе лигандов к PSMA [5–7].

Помимо действующего компонента каждый РФП содержит необходимые функциональные добавки — эксципиенты. К ним относятся: буферный агент, антиоксидант, криопротектор, объемный наполнитель, интермедиатор и другие (функциональные добавки). Наиболее важной из них является буферный агент. Он необходим для достижения и поддержания требуемого уровня кислотности среды как при проведении реакции мечения, так и при введении препарата непосредственно пациенту. Буферизация требуется по двум причинам: первая — обеспечить правильные значения pH для депротонирования электронодонорных атомов хелатора, вторая — для дозаполнения координационной сферы Ga(III), который, в противном случае, будет гидролизоваться в диапазоне pH от 3 до 7 [8].

Как известно, в РФП галлий-68 может присутствовать в трех основных формах: в комплексе с биомолекулой, в виде ионных форм и в гидролизованном коллоидном состоянии. Подбор оптимальных условий синтеза является важной задачей, поскольку радиохимические примеси (ионные формы галлия и коллоиды) могут привести к неправильным результатам исследования. Однако на данный момент систематизированных данных о влиянии природы буферного агента, а также его концентрации на выход реакции мечения и, как следствие, на РХЧ получаемого препарата нет, а те, которые имеются — очень противоречивы.

Таким образом, оптимизация состава РФП по буферному агенту и его концентрации, поиск подходящего буферного агента является крайне актуальной задачей и важной частью разработки любого препарата в том числе и РФП. В данной работе изучены буферные агенты: ацетат натрия/аммония, HEPES, сукцинат, тартрат и лактат в широком диапазоне pH от 2 до 7, а также дополнительно рассмотрены формиат и пропионат. С целью нахождения наиболее оптимальной концентрации буферного агента изучены как более разбавленные 0.025 М, так и более концентрированные 1 М растворы буферных агентов. В качестве векторной молекулы были использованы различные DOTA-конъюгированные лиганды, включая PSMA-617 и TATE. В качестве метода исследования использована тонкослойная хроматография. Подобранные системы позволяют определить содержание ^{68}Ga в разных формах [9].

Впервые установлена экстремальная зависимость РХЧ комплекса ^{68}Ga с DOTA-конъюгированными лигандами от концентрации ацетатного буферного агента. Наиболее оптимальной концентрацией является 0,3 М ацетат натрия. Данные, полученные в данном исследовании, могут быть использованы для оптимизации синтеза РФП на основе ^{68}Ga.

Литература
1. Velikyan I. // Molecules. 2015. V. 20. № 7. P. 12913–12943.
2. Heppeler A. et al. // Chemistry — A European Journal. 1999. V. 5. № 7. P. 1974–1981.
3. Krenning E.P. et al. // Lancet. 1989. V. 4. P. 242–244.
4. Froidevaux S., Eberle A.N. // Biopolym. — Pept. Sci. Sect. 2002. V. 66. № 3. P. 161–183.
5. Banerjee S.R. et al. // J. Med. Chem. 2010. V. 53. № 14. P. 5333–5341.
6. Eder M. et al. // Bioconjug. Chem. 2012. V. 23. № 4. P. 688–697.
7. Benešová M. et al. // J. Nucl. Med. 2015. V. 56. № 6. P. 914–920.
8. Green M.A., Welch M.J. // J. Rad Appl Instrum. 1989. V. 16. № 5. P. 435–446.
9. Maruk A.Y., Larenkov A.A. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2020. № 323. P. 189–195.

EFFECTS OF BUFFERING AGENTS ON GALLIUM-68 SPECIES CONTENT IN RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS for nuclear medicine

Arefyeva E.S.[1,2]*, Larenkov A.A.[1,2]
[1]Lomonosov Moscow State University, Department of Radiochemistry
119234, Moscow, Leninskie Gory, 1-10
[2]Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
123098, Moscow, Zhivopisnaya st., 46
e-mail: helenaref@gmail.com

The effect of the nature and concentration of buffering agents on the yield of complex formation of ^{68}Ga with bioconjugate DOTA-PSMA and DOTA- octreotate, as well as on free gallium-68 forms behavior was studied.

Key words: gallium-68, Positron emission tomography (PET), buffering agent, radiochemical purity (RCP), TLC, acetate, HEPES, succinate, tartrate.

СОВМЕЩЕННЫЕ ОФЭКТ-МРТ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ МРТ И ОФЭКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Бабиков В.Ю.[1,*], Фисенко А.Ю.[3,4], Барышева Е.В.[4], Удут В.В.[1], Фролова И.Г.[1], Усов В.Ю.[1,2]
[1]Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
Россия, 634012, Томск, пер.Кооперативный 4
[2]Национальный Исследовательский Томский политехнический университет Россия, 634029, Томск, ул.Ленина 43/2
[3] Сибирский государственный медицинский университет Россия, 634050, Томск, Московский тракт 2
[4] ООО Лечебно-диагностический центр, Россия, 634012, Томск, ул.Кирова 56
**e-mail: babikov_vy@mail.ru*

Исследовалась возможность совмещенного использования МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc-Технетрилом в прогнозировании у пациентов с раком легкого (n =15, $T_{1-3}N_{0-2}M_{0-1}$). После комплексного хирургического и химиолучевого лечения в случае одновременного снижения спустя месяц индекса «Опухоль / Здоровая ткань» < 1,15 для ОФЭКТ и < 1,19 для МРТ последующий срок безрецидивной выживаемости составил более 2 лет. При индексе «Опухоль / Здоровая ткань» >1,25 для ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом и > 1,35 для МРТ с ПМКУ срок выживаемости менее года. Таким образом, совмещенные изображения МРТ и ОФЭКТ, и сочетанная оценка поглощения рфп и парамагнитных контрастов в ходе лечения таких больных обладают прогностическим значением и важны для оценки тактики.

Ключевые слова: МРТ с парамагнитным контрастным усилением, ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом, рак легкого, прогноз выживаемости, метастазирование.

Сочетанное использование биологически и фармакокинетически различных диагностических препаратов для всесторонней оценки состояния злокачественных опухолей в динамике противоопухолевой терапии представляет собой одно из важнейших направлений совершенствования процесса лечения в онкологии [1]. Контрастные препараты для парамагнитного усиления при МРТ (ПМКС) представляют собой маркеры повреждения гистогематического барьера в опухолях [1, 2], тогда как широко используемый для визуализации опухолей в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) ^{99m}Tc-метоксиизобутил-изонитрил (^{99m}Tc-МИБИ, ^{99m}Tc-Технетрил) является маркером опухолевого кровотока [2]. Поэтому мы попытались оценить в сравнительном аспекте, как соотносятся показатели МРТ с ПМКС и ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом с прогнозом выживаемости при раке легкого.

В исследование вошли 15 пациентов с раком легкого стадий $T_{1-3}N_{0-2}M_{0-1}$, у девяти было выполнено хирургическое вмешательство и у шести в связи с первичным выявлением распространенного проводилась комплексное химиолуче-

вое лечение без удаления первичного новообразования. ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом выполнялась спустя 12-15 мин после введения 540-720 МБк радиофармпрепарата (рфп), с записью 32-64 планарных проекций на 360^0 с набором >50000 имульсов в матрицу 64x64 на проекцию с реконструкцией срезов методом обратных проекций, выделением очагов патологии и расчетом индексов «Очаг / Здоровая ткань».

МРТ с ПМКС выполнялась на МР-томографах с напряженностью магнитного поля 0,2Т и 1,5Т в Т1-взв. спин-эхо режиме до и спустя 10-12 мин после после введения гадолиниевых 0,5М ПМКС (Оптимарк, Омнискан, Магневист, Дотарем),2 мл 0,5М р-ра на 10 кг массы тела, с расчетом индексов «Опухоль / Здоровая ткань».

После хирургического удаления и/или адьювантной химиотерапии и лучевого лечения срок выживаемости составил более 2 лет у 8 из 15 пациентов с раком легкого. При этом у 6 пациентов с раком легого со сроком выживаемости более 2 лет был отмечен уровень индекса «Очаг / Здоровая ткань» < 1,15 для ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом (в среднем 1,09 ± 0,07 для рака легкого) и < 1,19 для МРТ с ПМКУ (в среднем 1,12± 0,09). При индексе «Очаг / Здоровая ткань» >1,25 для ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом и > 1,31 для МРТ с ПМКУ (таких было 7 из 15 пациентов) срок выживаемости составил менее года. При нормализации картины ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом и сохраняющемся длительном повышении для МРТ с ПМКУ (таких было по двое) срок выживаемости составлял также более 2 лет.

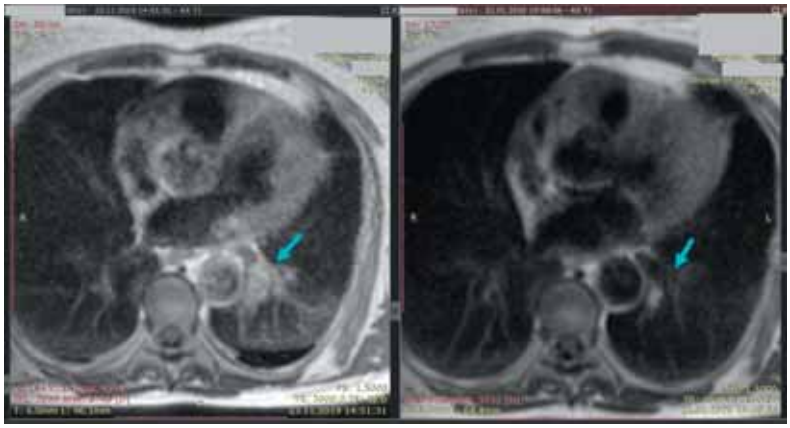


Рис. 1. МРТ- картина регресса опухоли нижней доли левого легкого при химиотерапии

Таким образом, совмещенные изображения МРТ с ПМКУ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом, и оценка поглощения рфп и ПМКС в ходе лечения рака легкого важны для оценки тактики, задают величины индекса «Очаг/Здоровая ткань», определяющие прогноз жизни пациента.

Литература

1. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология. М.: Физико-математическая литература. 2009. 624 с.
2. Ussov W.Y., Riannel Y.E., Slonimskaya E.M., Velichko S.A., Kalashnikov S.D., Mihailovic J.M., Scopinaro F. Quantification of breast cancer blood flow in absolute units using Gjedde-Rutland-Patlak analysis of ^{99m}Tc-MIBI uptake.// Nuclear Medicine Review. 1999. V. 2. № 1. P. 4-12.

USE OF FUSION OF IMAGES AND QUANTIFICATION OF CONTRAST-ENHANCED MRI AND ^{99M}Tc-MIBI SPECT IN LIFE PROGNOSIS OF LUNG CANCER PATIENTS

Babikov V.Yu.[1]*, Fisenko A.Yu.[3,4], Barysheva E.V.[4], Udut V.V.[1], Frolova I.G.[1], Ussov W.Yu.[1,2]
[1]Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia
[3]Siberian State medical university, Tomsk, Russia
[4]Diagnostic and Treatment Center, Tomsk, Russia
*e-mail: babikov_vy@mail.ru

We have studied the possibility of use of fused images obtained from combination of contrast-enhanced MRI (CE-MRI) and SPECT with ^{99m}Tc-MIBI (^{99m}Tc-Technetryle) for prediction of survival of patients with lung cancer (n =15). It has been shown that in a month after surgical removal, chemotherapy and external gamma-irradiaton, the concomitant decrease of index “Tumor/Normal tissue” < 1,15 for SPECT with ^{99m}Tc-MIBI and below 1,19 for CE-MRI predicts further recidiv-free survival over two years. In persons with “Tumor/Normal tissue” ratio over 1,25 for SPECT and >1,35 for CE-MRI the survival time was in everybody below a year. In persons with SPECT reversed to normal but long-time elevation in CE-MRI the survival time was also > 2 years. Thus the fusion of CE-MRI and SPECT with ^{99m}Tc-Technetryle is of prognostic value and setup the values of uptake indexes to be achieved for better survival of patients.

ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ УСКОРИТЕЛЯ TrueBeam

Васильев В.Н. *, Смыслов А.Ю.
ФБГУ Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ 117997, Москва, ул.Профсоюзная, 86
*e-mail: vnvasil57@gmail.com

Исследованы характеристики профилей поглощенной дозы в водной среде при облучении фотонными пучками на медицинском ускорителе TrueBeam и формировании пучка как диафрагмой, так и многолепестковым коллиматором. Рассчитано пространственное разрешение при модуляции пучка обоими устройствами, оценен спектр мощности полезного сигнала. Результаты могут быть использованы для оптимального удаления статистического шума из профилей дозы, оценки качества устройств верификации планов облучения IMRT/VMAT.

Ключевые слова: Фурье-анализ, поглощенная доза, спектр мощности, модуляция интенсивности пучка.

Для ряда задач клинической дозиметрии и гарантии качества лучевой терапии представляют интерес характеристики поглощенной дозы в частотном пространстве, получаемые на основе анализа Фурье (оптимальная цифровая фильтрация для удаления статистического шума, внесение поправок на пространственное разрешение детектора и т.п.). В настоящей работе измерены характеристики элементарного фотонного пучка с энергией 6 МВ ускорителя TrueBeam (Varian Medical Systems) в воде, сформированного с помощью шторок диафрагмы и многолепесткового коллиматора (МЛК), оценено достижимое пространственное разрешение модуляции пучка с помощью каждого из устройств, оценен спектр мощности и интервал частот в котором содержится полезный сигнал.

Паттерн дозы в виде двух квадратов 10x10 см, смещенных относительно друг друга в диагональном направлении (рис.1а), был сформирован на глубине 10 см в фантоме из материала Virtual Water шторками диафрагмы или МЛК. Для регистрации распределения поглощенной дозы использовалась радиохромная пленка Gafchromic EBT2, сканирование, обработка и калибровка которой детально описаны в работе [1].

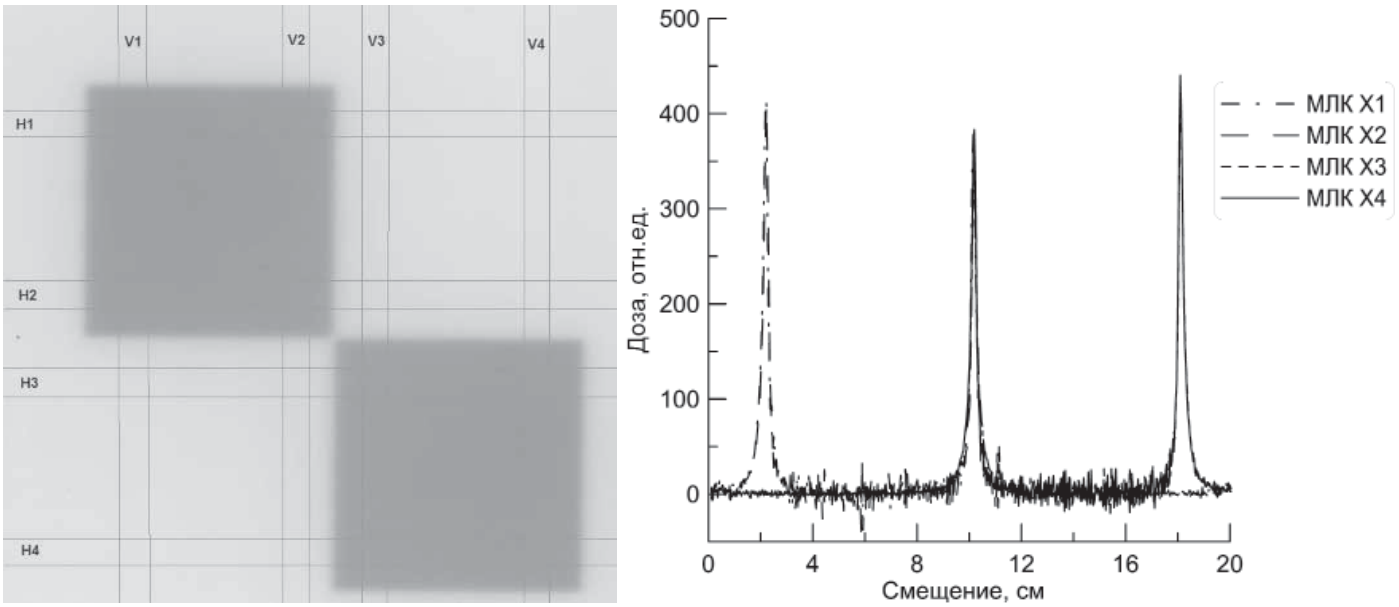


Рис. 1. а — паттерн дозы с зонами усреднения профилей; б — пики LSF для МЛК, ось X.

Из паттерна дозы были извлечены ступенчатые профили дозы (Edge Spread Function, ESF) по осям X и Y, усреднены по группам из 30 профилей (рис.1а) и продифференцированы для получения функции отклика линейного источника (Line Spread Function, LSF). Пики аппроксимировались распределением Гаусса (рис.1б), ширина пиков LSF на полувысоте составила 3,5-3,9 и 2,7-3,0 мм при формировании пучка с помощью шторок диафрагмы по осям X и Y. При использовании МЛК ширина составила 2,9-3,3 и 2,7-2,9 мм соответственно.

Полученные функции фактически опреределяют возможности модуляции флюенса пучка, достижимую на ускорителе Varian TrueBeam при использовании шторок диафрагмы и МЛК в качестве устройств модуляции. Для оценки распределения дозы (полезного сигнала) в частотном пространстве было выполнено дискретное преобразование Фурье и рассчитан спектр мощности сигнала. Частота Найквиста составила 1,42 мм$^{-1}$. Известные эффекты, связанные с ограниченностью частотного диапазона при дискретизации сигнала, были минимизированы использованием окон Хана, Бартлета и Уэлша [2].

Полученные результаты представлены на рис. 2. Выше частоты 4,5-5,0 мм$^{-1}$ полезный сигнал практически отсутствует, и имеется лишь статистический шум. Этот факт может быть использован при конструировании оптимальных цифровых фильтров, учитывающих частотные характеристики распределения дозы.

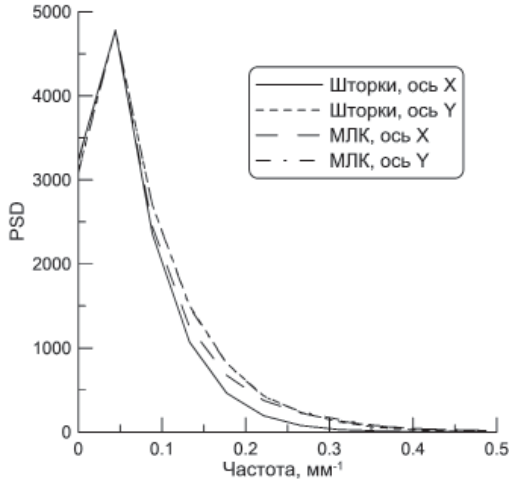


Рис. 2. Спектры мощности LSF при различных способах формирования пучка.

Литература

1. Коконцев А.А., Русецкий С.С., Смыслов А.Ю., Васильев В.Н. // Мед. физика. 2016. № 4. С. 13.
2. Press W.H., Teukolsky S.A., Vetterling W.T., Flannery B.P. Numerical recipes in C. The art of scientific computing. Cambridge University Press, 1992.

FREQUENCY CHACATERISTICS OF THE TRUEBEAM DOSE DISTRIBUTION

Vasiliev V.N.*, Smyslov A.Yu.
Russian Scientific Center of Roengenology & Radiology
86, Profsoyuznaya, Moscow, Russia, 117997
*e-mail: vnvasil57@gmail.com

Characteristics of absorbed dose profiles in water formed by jaws and a multileaf collimator were investigated at the Varian TrueBeam medical accelerator. The spatial resolution of beam modulation by both devices was evaluated and the power spectrum density of useful signal (dose distribution) was estimated. The obtained results can be used for dose optimal denoising and evaluation of the equipment for IMRT/VMAT patient-specific treatment plan verification.

Key words: Fourier analysis, absorbed dose, power spectrum density, beam intensity modulation.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С УЧЁТОМ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЦИСПЛАТИНА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

Гиневский Д.А., Ижевский П.В.*, Шейно И.Н.
Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
e-mail: izhevski@rambler.ru

Предлагается математическая модель оптимизации лучевой терапии рака за счёт введения радиомодифицирующего агента — цисплатина. Разработана модель пространственно-временного распределения цисплатина на тканевом и клеточном уровнях организации биологической ткани. Модель может быть адаптирована для определения кинетики наночастиц, а также препаратов для диагностики или терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: облучение, химиотерапия, опухоль, цисплатин, распределение в клетке, математическая модель.

Перспективным направлением оптимизации лучевой терапии (ЛТ) рака является «биофизическое нацеливание» высокоэнергетических излучений за счёт введения радиомодифицирующего агента (РМА) — элемента с высоким Z. Проведение ЛТ в момент наибольшей концентрации РМА в клетке позволяет увеличить вероятность полного уничтожения опухоли при минимальном поражении нормальных тканей. Эффект достигается за счёт генерирования каскада вторичных электронов на орбиталях элементов с высоким Z. Вторичные электроны имеют короткую длину пробега, но достаточную энергию для разрушения ДНК и мембран опухолевой клетки. Наиболее перспективными РМА являются широко применяемые препараты платины (цисплатин, карбоплатин и др.), а также наночастицы металлов [1].

При оптимизации режимов химиолучевой терапии злокачественных новообразований дозовое распределение следует распределению РМА в ткани [2]. Следовательно, информация о распределении РМА в клетках и тканях, равно как во всём организме, необходима для расчета дозовых нагрузок. Современные модели фармакокинетики лекарственных средств описывают процессы, происходящие в условных «камерах» (кровь — орган — опухолевая ткань), но не позволяют описать пространственное распределение препарата как внутри опухоли, так и на границе «опухолевая / здоровая» ткань.

Цель исследования: разработка трёхмерной математической модели процесса пространственного распределения РМА в тканях организма в зависимости от исходной концентрации препарата в крови.

Метод моделирования предполагает представление биологической структуры в виде случайно неоднородной среды, в которой происходит процесс рассасывания РМА. При этом параметры, которые невозможно строго определить в экспериментах на культурах клеток или на животных (в силу большого количества влияющих на них факторов), приняты как величины, подчиняющиеся законам несвязанных между собой случайных процессов [3].

Параметрами модели являются частная реализация случайного процесса, построенного на базе превалирующего биологического процесса, значения которого могут быть определены экспериментально. Например, константы Михаэлиса, максимальные скорости ферментативных биохимических реакций, удельная объемная скорость пиноцитоза и т.д. При этом коммулянтами этого процесса могут служить структуры или структурные нарушения, различные биофизические процессы: плотность кровеносных сосудов, образование канальцев в кровеносных капиллярах, клеточная плотность, извилистость межклеточной среды и т.д.

Результаты: разработана математическая 3D модель процесса кинетики распределения РМА в тканях организма в зависимости от исходной концентрации препарата в крови. Проведен *in silico* эксперимент на основании данных о концентрации цисплатина при условии его внутривенного капельного введения онкологическому больному. Решение системы уравнений со случайными коэффициентами, позволило получить оценки динамики распределения цисплатина в объёме от 1 см^3 содержащем клетки опухоли и здоровых тканей.

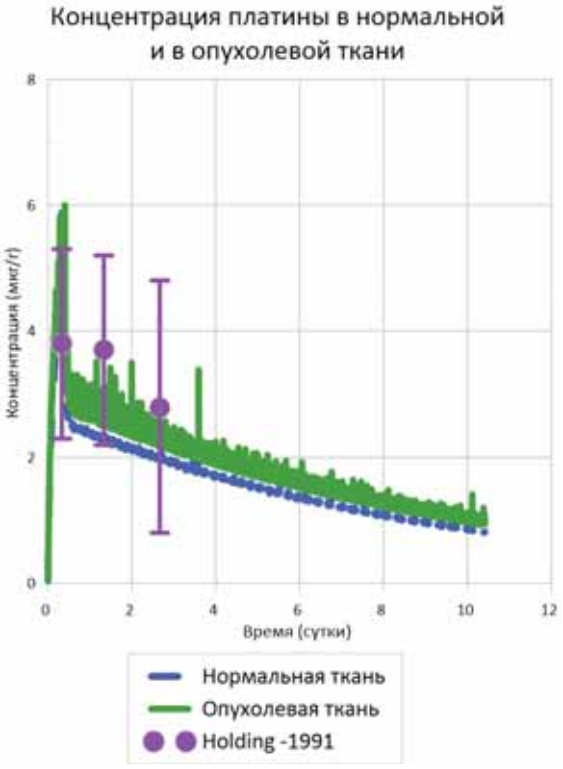


Рисунок 1. Рассчитанная по предложенной модели кинетика изменения концентрации цисплатина в нормальной и опухолевой ткани при условии внутривенного капельного введения.

Заключение: Разработанная модель представляется единственно возможной для получения необходимой информации по пространственно-временному распределению химиотерапевтических препаратов с заданными физико-химическими свойствами на тканевом и клеточном уровнях организации живого. Модель может быть адаптирована для определения кинетики наночастиц, а также препаратов, предлагаемых для диагностики или терапии злокачественных новообразований.

Литература

1. Schermann R, Vogel S, Ebel K, Bald I / The Physico-Chemical Basis of DNA Radiosensitization: Implications for Cancer Radiation Therapy.// Chem. Eur. J., 2018, v. 24, pp. 10271 — 10279, https://doi.org/10.1002/chem.201800804

2. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. // Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proceedings of ICNCT-12. /Edited by Y. Nakagawa, T. Kobayashi and H. Fukuda. October 9-13, 2006 Takamatsu, Kagawa, Japan. p. 531-534.

3. Кляцкин В.И. Стохастические уравнения и волны в случайно-неоднородных средах. “Наука”, 1980.–335 с.

OPTIMIZATION OF CHEMICAL RADIATION THERAPY TAKING INTO ACCOUNT THE PHARMACOKINETICS OF CISPLATIN IN TUMOR TISSUE

Ginevskiy D.A., Izhevskiy P.V.*, Sheino I.N.
State Research Center of Russian Federation — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow
e-mail: izhevski@rambler.ru

A mathematical model is proposed for optimizing radiation therapy for cancer due to the introduction of a radiomodifying agent, cisplatin. A model of the spatiotemporal distribution of cisplatin at the tissue and cellular levels of biological tissue organization has been developed. The model can be adapted to determine the kinetics of nanoparticles, as well as drugs for the diagnosis or treatment of malignant neoplasms.

Keywords: radiation, chemotherapy, tumor, cisplatin, distribution in the cell, mathematical model

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЭПОХУ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОТЕРАПИИ

Голанов А.В. *, **Антипина Н.А.**
НМИЦ нейрохирургии им. акад Н.Н.Бурденко МЗ РФ
*e-mail: golanov@nsi.ru

Ключевые слова: стереотаксическое облучение, радиотерапия, радиохирургия

В последние десятилетия в радиационной онкологии стремительно развивается отдельное самостоятельное направление — стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия. Особое значение стереотаксическое облучение имеет в лечении нейрохирургических больных. По сравнению с общей радиационной онкологией, лучевая терапия различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), имеет ряд особенностей, связанных с относительно небольшим объемом облучения, близостью критических структур, повреждение которых может привести к появлению серьезных неврологических симптомов вплоть до угрозы жизни пациента. Применение стереотаксического подхода при облучении нейрохирургических патологий, использование методов облучения с отличным от стандартного фракционирования (радиохирургии и гипофракционирования) позволило расширить показания к лучевой терапии, значительно увеличить ее эффективность в том числе, за счет получения положительного результата при облучении радиорезистентных опухолей. С апреля 2005 года по настоящее время в отделении радиотерапии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко МЗ РФ пролечено более 21 тысячи пациентов в возрасте от 7 мес. до 90 лет. Средний возраст пациентов, прошедших лучевое лечение составил 45 лет. Около 10% пролеченных пациентов — дети. Распределение по патологии пациентов отделения следующее: менингиомы (30%) метастазы (20%) невриномы (11%) злокачественные глиомы (9%), доброкачественные глиомы (7%), артериовенозные мальформации (5%), аденомы гипофиза (4%), краниофарингиомы (2%), параганглиомы (1%), лимфомы (1%), АВФ (1%), герминомы (1%), эпендимомы (1%) и др. Эффективность лечения превышает 90% при минимальном количестве осложнений

Развитие техники и программного обеспечения, использование многопольного облучения, современных средств формирования пучка, систем планирования с функцией решения обратной задачи и многокритериальной оптимизацией, автоматического позиционирования пациента, роботизированных систем верификации и навигации во время облучения, использование целого парка аппаратуры, созданной специально для прецизионного облучения, совершенствование методов визуализации привели к изменению парадигмы лучевого лечения и формированию нового направления — нейрорадиохирургии. Сфера применения нейрорадиохирургических методов постоянно расширяется за счет совершенствования используемых технологий, уточнения представлений о достигаемой на практике точности подведения дозы, об эффективности и безопасности радиохирургического или гипофракционированного облучения. Это привело к смене парадигмы лечения многих нейроонкологических заболеваний. В ближайшем будущем стереотаксическое облучение будет занимать все большее место среди других видов лучевой терапии.

Литература

1. Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате КмберНож под, ред, Голанова А.В., Москва, 2017.
2. Нейрорадиохирургия на ГаммаНоже под. ред. Голанова А.В., Костюченко В.В.

ВАЛИДАЦИЯ МОНТЕ-КАРЛО КОДА ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ И ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ MC

Горлачев Г.Е.[1,*], **Далечина А.В.**[2], **Кирпичев Ю.С.**[1], **Йылдыз О.**[3]
[1]*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва*
[2]*Центр «Гамма — Нож», Москва*
[3]*НИЯУ МИФИ, Москва*
[*]e-mail: ggorlachev@outlook.com

Введение. Код MC является открытым программным обеспечением, воспроизводящим физику и алгоритмы транспорта излучения EGS4. Код EGS4 де-факто является стандартом в решении задач дозиметрии в лучевой терапии. Код MC написан на языке C++ в парадигме объектно-ориентированного программирования, понятной непрофессиональным программистам. Код содержит большое количество геометрических модулей, детекторов и источников, отработанных при решении реальных задач. Большое количество задач может решаться без программирования вообще, только с помощью описания задачи в формате XML. Поэтому код MC определенно имеет свою аудиторию. Валидация кода является важной задачей для его распространения.

Материалы и методы. Наиболее чувствительными к качеству моделирования физики являются тесты воспроизводимости тормозного излучения. На радиационный выход, спектры излучения и угловые распределения влияют все физические факторы транспорта электронов. Именно этим тестам было уделено наибольшее внимание. В качестве эталонных данных использовались экспериментальные данные по тормозному излучению толстых мишеней Fad-

degon (1990) и опубликованные результаты верификации кода MCNP 4B по этим же данным. Дополнительно были проведена валидации рассеяния электронов тонкими мишенями и транспорта фотонного излучения в водном фантоме. Последние испытания включали полноценную симуляцию излучения в ускорителе Кибернож и расчет дозовых распределений в воде с целью сравнения с измеренными дозовыми распределениями.

Результаты. Результаты демонстрируют хорошее воспроизведение экспериментальных данных по тормозному излучению за исключением мишеней с малым атомным номером (Be). Небольшие отклонения от экспериментальных данных лежат в пределах точности эксперимента и по порядку величины совпадают с данными кода MCNP. Относительные дозовые распределения в воде воспроизводятся с точностью порядка 2% на глубинах до 30 см, если предварительно провести оптимизацию параметров модели ускорителя.

Заключение. Точность транспорта излучения с помощью кода МС соответствует таковой для современных кодов транспорта излучения. Это позволяет использовать код МС наравне с другими системами при решение практических задач в диапазоне энергий электронного и фотонного излучения от 100 КэВ до 20 МэВ.

«ТВЕРДЫЕ» (ГЕЛЬ-ПОДОБНЫЕ) ЧАСТИЦЫ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ДИСПЕРСИИ ДНК КАК НОВЫЙ ТИП НОСИТЕЛЯ ГАДОЛИНИЯ ДЛЯ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Евдокимов Ю.М.[1,*], Салянов В.И.[1], Попенко В.И.[1], Скуридин С.Г.[1], Семенов С.И.[2], Акулиничев С.В.[3], Решетов И.В. [4]

[1]Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва
[2]Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
[3]ФГБУН ИЯИ РАН
[4]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

1. Фазовое исключение молекул двухцепочечной ДНК из водно-солевых растворов полиэтиленгликоля (ПЭГ) при комнатной температуре приводит к образованию жидкокристаллических дисперсий, для «жидких» частиц которых холестерическая или гексагональная упаковка молекул. Описаны характерные аномальные оптически свойства дисперсий и текстуры тонких слоев жидкокристаллических фаз, полученных из таких дисперсий.

2 . Сформулирован фундаментальные варианты превращения «жидких» частиц дисперсий ДНК в «твердые» (гель-подобные).

3. Один из вариантов такого превращения основан на формировании интегральной высокомолекулярной структуры в результате «высаливания» молекул ДНК в составе частиц холестерической жидкокристаллической дисперсии (ХЖКД).

С учетом необходимости «высаливания» молекул ДНК в квазинематических слоях частиц ХЖКД особый интерес представляют многозарядные катионы редкоземельных элементов (РЗЭ). Комплексы катионов РЗЭ с фосфатными группами практически нерастворимы (например, константа растворимости фосфата гадолиния составляет около 10^{-12} М). Поэтому трехзарядные катионы РЗЭ вытесняют ионы натрия из состава комплексов с фосфатными группами ДНК и эффективно нейтрализуют отрицательные заряды фосфатных групп ДНК.

С практической точки зрения наибольший интерес представляют катионы гадолиния, поскольку «твердые» частицы комплексов (ДНК-гадолиний), могут быть использованы в качестве носителей гадолиния при нейтрон-захватной терапии (НЗТ).

Описаны свойства частиц дисперсий ДНК, обработанных катионами гадолиния.

4. Приведен пример практического разрушения живых клеток в результате применения «твердых» частиц комплексов ДНК с гадолинием при нейтрон-захватной терапии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОй ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА

Зинченко Ю.П., Рассказова Е.И., Шилко Р.С., Ковязина М.С., Черняев А.П., Варзарь С.М., Желтоножская М.В.*, Лыкова Е.Н.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы 1с2
*e-mail: zhelton@yandex.ru

Проведенные исследования направлены на выявление и сопоставление рисков лучевой терапии, требующих подготовительной работы до или сразу после назначения её пациентам. С одной стороны, рассматриваются радиологические риски, которые остаются неучтенными при назначении высокоэнергетической лучевой терапии, с другой

стороны, речь идет о не менее важных, психологических рисках, связанных с недостаточным информированием и работой по снижению тревог в отношении лучевой терапии.

Ключевые слова: линейный медицинский ускоритель, высокоэнергетическая лучевая терапия, радиологические риски, психологические риски.

В настоящее время для проведения лучевой терапии используются пучки тормозных фотонов, получаемые на линейных ускорителях электронов, причем наиболее массово используется тормозное излучение с максимальной энергией 6, 10, 15, 18 и 20 МэВ. Основными достоинствами лучевой терапии высокоэнергетическими фотонами (15, 18 и 20 МэВ) является: высокая проникающая способность, возможность создания максимума дозы практически на любой глубине нахождения опухоли в теле больного, уменьшенной дозы для кожи и уменьшенной периферической дозы из-за меньшего углового рассеяния. Однако, взаимодействие фотонов с энергией больше 8 МэВ с конструкционными элементами ускорителя, изготовленных из материалов с высоким атомным номером, сопровождается образованием вторичного нейтронного излучения посредством (γ, *Xn*)-реакций, последующий захват нейтронов является источником индуцированной гамма-радиоактивности, формирующий дозу, не учитываемую в радиотерапевтическом лечении. При работе ускорителей электронов процесс образования нейтронных пучков протекает в две основных стадии: на первой стадии энергия пучка ускоренных электронов преобразуется в тормозное фотонное излучение, а во второй образуются нейтроны в результате фотоядерных реакций.

Оценка интенсивности потока нейтронов линейных медицинских ускорителей проводилась активационным методом путем облучения мишеней тантала тормозными пучками в условиях, приближенных к клиническим. В связи с тем, что основной вклад в дозовую нагрузку пациента дают быстрые нейтроны, мишени облучались в составе сборки фольг «тантал–кадмий–тантал–кадмий» для отсечения тепловых нейтронов. Затем мишени тантала измерялись на полупроводниковом спектрометре с детектором из сверхчистого германия. В измеренных спектрах надежно выделялись гамма-кванты радионуклида ^{180}Ta ($T_{1/2}$=8,15 ч.), образующиеся в (γ n)-реакции и радионуклида ^{182}Ta ($T_{1/2}$=115 дн.), образующихся в (n, γ)-реакции.

Средняя энергия быстрых нейтронов была рассчитана из восстановленного спектра, полученного на модифицированном активационном спектрометре Боннера, и энергетического распределения плотности потока вторичных нейтронов в диапазоне энергий нейтронов 0.1–15 МэВ, полученного на спектрометре-дозиметре SDMF-1608PRO. После анализа спектров было получено, что средняя энергия быстрых нейтронов линейного медицинского ускорителя Varian Trilogy составляет 0,89 ± 0,02 МэВ. Полученные экспериментальные данные об энергии нейтронов и активации мониторных мишеней тантала были использованы для оценки потока быстрых нейтронов. Было получено, что поток быстрых нейтронов на мониторной мишени тантала составляет от 5 до 10% при работе ускорителя с максимальной энергией тормозных гамма-квантов 20 МэВ. Важно отметить, что с учетом коэффициента относительной биологической эффективности нейтронного излучения для нейтронов с энергиями 100 кэВ до 2 МэВ, равного 20 (НРБ-99/2009), по сравнению коэффициентом ОБЭ для гамма-квантов (равного 1), даже в предварительных исследованиях наблюдается существенный недоучет вклада излучения вторичных нейтронов в общую дозу, получаемую пациентом при лучевой терапии тормозными гамма-квантами с энергией 20 МэВ.

Оценка эффективности лучевой терапии не может быть полной без учета ситуации самих пациентов. То, как человек реагирует на назначение лучевой терапии, в каком состоянии находится перед ней, что знает о ней, побочных эффектах, последствиях, и чего опасается – также может влиять как на эффективность терапии, так и на связанные с ней риски. В ряде случаев именно субъективные ожидания и опасения по поводу лучевой терапии приводят к отказу от лучевой терапии вопреки назначениям врача, снижению качества жизни пациентов во время лечения. Для оценки психологических рисков пациентов при проведении лучевой терапии было проведено клинико-психологическое обследование пациентов с онкологическими заболеваниями, впервые направленными на лучевую терапию. В результате проведенного обследования 34 человек (29 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 23 до 70 лет (средний возраст 48,32±13,31 лет) было отмечено, что пациенты, впервые направленные на лучевую терапию, испытывают потребность как в улучшении информирования по поводу того, что будет происходит на лучевой терапии и как она работает, так в отношении беспокойства по поводу побочных эффектов лучевой терапии. Отдельной психологической работы требует профилактика отказов от показанной лучевой терапии в связи представлениями, что болезнь может пройти сама (каждый пятый пациент) и что эффективность лечения зависит от судьбы и случайности (каждый четвертый пациент). Группами риска для психологической работы выступают пожилые люди в связи с более высоким уровнем беспокойства по поводу лучевой терапии на фоне уверенности в ее необходимости, а также люди с минимальными нарушениями функционирования из-за онкологического заболевания в связи с их сомнениями в необходимости такого назначения.

Полученные результаты позволяют дать следующие рекомендации по повышению эффективности лучевой терапии: в связи с опасностью дополнительного вклада дозы от быстрых нейтронов в дозу, получаемую пациентом при высокоэнергетической лучевой терапии, по возможности планировать лучевую терапию с более низкими энергиями; рекомендовать производителям минимизировать использование материалов с высоким сечением активации фотонов и нейтронов при изготовлении компонентов ускорителя, кушетки и вспомогательных аксессуаров; для купирования чрезмерных проявлений стресса у пациентов необходимо разработать программу психологической поддержки людей с онкологическими заболеваниями, проходящими лучевую терапию.

EFFICIENCY OF HIGH-ENERGY RADIATION THERAPY: COMPREHENSIVE STUDY OF RISK FACTORS

Zinchenko Yu.P., Rasskazova E.I., Shilko R.S., Kovyazina M.S., Chernyaev A.P., Varzar S.M., Zheltonozhskaya M.V.*, Lykova E.N.
Lomonosov Moscow State University
119991, Moscow, Leninskie Gory 1s2
**e-mail: zhelton@yandex.ru*

The studies are aimed at identifying and comparing the risks of radiation therapy that require preparatory work before or immediately after its appointment to patients. On one side, the radiological risks that remain unaccounted during high-energy radiation therapy, on the other side, equally important psychological risks associated with insufficient information and work to reduce anxiety regarding radiation therapy.

Key words: medical accelerator, high-energy radiation therapy, radiological risks, psychological risks.

ВЕРОЯТНОСТНЫЙ ПОДХОД В СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ ДЕЙСТВИЯ АЛЬФА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Зайцев В.В.[1*], Ручьева О.А.[2]
[1]МГЭУ, 119049, Москва, Ленинский пр-т., д. 8, стр. 16
[2]КГСХА, 156530, Костромская обл., Караваево, д.34
e-mail: mosconfere@rambler.ru

На базе теории графа с четырьмя вершинами предложена динамическая модель диагностики влияния альфа – излучения на биологическую систему. Доза вводимого излучения определялась с применением экспериментальной установки барботажа активного газа. Решение системы дифференциальных уравнений Колмогорова позволила согласоваеть вероятность конечного состояния с динамикой изменения крсталлических текстур.

Ключевые слова. Вероятностный подход, уровень значимости, граф, дифференциальные уравнения, биологическая модель, поглощённая доза

В практической медицине широко применяются вероятностные подходы. Например, уровень значимости. Как правило он не более 0,05 или 0,01, что означает наличие ошибки первого рода в одном или пяти случаях из ста. Целью настоящей работы является обоснование применение математического описание марковского процесса с дискретными состояниями и непрерывным временем на примере случайного процесса в системе энтропийного анализа динамических систем (система дифференциальных уравнений А. Н. Колмогорова) для графа, например, из 4-х вершин с дополнительным уравнением (1)

$$\sum_{i=0}^{3} p_i(t) = p_0(y) + p_1(t) + p_2(t) + p_3(t) = 1. \qquad (1)$$

В вершинах графа помещались регистрируемые в поле зрения поляризационного микроскопа игольчатые кристаллы (Р0), сферолиты (Р2), дендриты (Р3) и двойные (Р1). Их плотность определяла значение потока из вершин. В качестве модели введения энергии альфа-излучателей в биологическую модель смеси лецитина (5 %) с водой и плазме крови было принято обычное уравнение для поглощённой дозы:

$$Д = ЭРОА_{(Rn+Tn)} \times T \times V \times 10^{-3} \times 6 \times 10^{6} \times 1{,}6 \times 10^{-19}, \qquad (2)$$

где Д – поглощенная доза, Гр; $ЭРОА_{(Rn+Tn)}$ – эквивалентная равновесная объемная активность радона и торона в воздухе, Бк×м^3; Т - время барботации, сек; V- объем радон содержащей смеси, пропускаемый за время Т, л; 6×10^6 - энергия излучения альфа-частиц, эВ; m - масса пробы смеси лецитина, кг; $1{,}6\times10^{-19}$ – коэффициент, учитывающий систему единиц. Работа оригинальной экспериментальной установки позволяла регулировать и точно определять объём V проходящей радон содержащей смеси за время Т, и изменяя Т, m и V, регулировать вводимою дозу Д (грей) в соответствии с математической моделью. Для максимального потока под действием альфа – излучения y_{31}= 3 и y_{20} = 3 и всех других потоках 2-1 решение методом Крамера позволяет получить численные значения для состояний

$$p_0 = 0{,}4,\ p_1 = 0,\ 2,\ p_2 = 0{,}27,\ p_3 = 0{,}13$$

Согласно теории точечной теплоты, радиация вызывает нагревание отдельных точек до очень высокой температуры, что и ведет, в конечном счете, к биологическому поражению. Несмотря на то, что теория точечной теплоты была

отвергнута, от нее остался «принцип попадания». В настоящих исследованиях изменение дозы альфа-излучения и экранирование гамма-излучения показало, что «принцип попадания» (мишенный эффект) развивается за 1-2 часа, а СПОЛ за 24-26 часов. Полученные результаты стохастического скринингового подхода согласуются с общей динамикой действия радиации на состояние биологических систем.

PROBABILISTIC APPROACH IN SCREENING METHODS FOR DIAGNOSING THE EFFECT OF ALPHA RADIATION ON BIOLOGICAL SYSTEMS

Zaitsev V.V. [1],*, Rucheva V.V. [2]
[1] MGEI, 119049, Moscow, Leninsky PR., 8, p. 16
[2] KSAA, 156530, Kostroma region, Karavaevo, 34
e-mail: mosconfere@rambler.ru

Based on the theory of a graph with four vertices, a dynamic model for diagnosing the effect of alpha radiation on a biological system is proposed. The dose of injected radiation was determined using an experimental active gas bubbling unit. The solution of the Kolmogorov system of differential equations allowed us to coordinate the probability of the final state with the dynamics of changes in the krstallic textures.

Keyword. Probabilistic approach, significance level, graph, differential equations, biological model, absorbed dose.

РАЗВИТИЕ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В МИРЕ И В РОССИИ

Кленов Г.И. *
Научно исследовательский центр «Курчатовский институт»
**e-mail: gklenov@yandex.ru*

Заболеваемость раком является одной из основных причин смертности. В 2019 году в России раком заболело примерно 640 тыс. человек и по этой причине умерло 295 500 человек. Некоторыми причинами высокой смертности является недостаточное финансирование российского здравоохранения и, как следствие, плохая оснащенность медицинских учреждений высокотехнологичным оборудованием. Особенно это касается оборудования для дистанционной лучевой терапии, такого как медицинские электронные ускорители и оборудования для протонной лучевой терапии (ПЛТ), которое в настоящее время обеспечивает наиболее эффективное и щадящее лечение пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. В докладе описывается ситуация с развитием ПЛТ в разных странах и говорится о том, как обстоит дело с оборудованием для ПЛТ в России. Указывается, что основными поставщиками оборудования для ПЛТ являются такие компании, как Ion Beam Application, Varian, Hitachi и Mitsubishi, которые произвели более 80% оборудования для ПЛТ. В докладе дается краткое описание типов ускорителей, которые производятся этим компаниями, а также говорится об оборудовании, которым комплектуются Центры ПЛТ ими поставляемыми.

Отмечается, что сейчас сформировалась новая тенденция развития. Если в первые 15 лет (начиная с 1990 г.) внедрения ПЛТ в клиническую практику строились только многокабинные, до 5 медицинских кабинетов – центры ПЛТ, то после появления на рынке оборудования компании «Mevion Medical System», где ускоритель – протонный синхроциклотрон, был совмещен с поворотной рамой, началась эра однокабинных комплексов. В настоящее время в мире действует 95 центров ПЛТ и 34 из них это однокабинные комплексы.

Анализ показывает, что тенденциями развития являются поиски путей снижения стоимости предлагаемого оборудования. Одним из таких путей может стать его специализация. Именно по такому пути пошла компания «Hitachi», которая разработала однокабинный комплекс ПЛТ, предназначенный, в основном, для детей.

В заключение доклада высказывается надежда, что оборудование для ПЛТ будет выпускаться и отечественными предприятиями. Именно на это направлен один из разделов Постановления Правительства России от 16 марта 2020 г. №287, в котором рекомендуется разработать российское оборудование.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МРТ С ПОЛИАЦЕТАТНЫМИ КОМПЛЕКСАМИ Gd В ОЦЕНКЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОМИОКАРДИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ДЛЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА

Коваленко А.Ю.[1],*, Ярошевский С.П.[2], Бахметьева М.И.[3], Усов В.Ю. [1,2]
[1]Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
Россия, 634012, Томск, пер.Кооперативный 4
[2]Национальный Исследовательский Томский политехнический университет
Россия, 634029, Томск, ул.Ленина 43/2
3 Mail.ru Group, Москва
e-mail: ussov1962@yandex.ru

Разработали и апробировали в клинике методику количественного расчета проницаемости гистогематического барьера миокарда для контраста, на основе модели Гьедде–Рутланда–Патлака(ГРП), с оценкой содержания контраста в миокарде, и его клиренса из крови по динамической МРТ. Считая $C_{миок}$ – содержание контраста в миокарде, $C_{кровь}$ – содержание в крови, а kкровь–миокард – показатель скорости диффузии “кровь–миокард”, откладывая $\{(\int C_{кровь}(t)dt) / C_{кровь}\}$–по X, а $\{C_{миок} / C_{кровь}\}$– по Y, $k_{кровь}$–миокард получается тогда как наклон такого графика. kкровь –миокард составил у пациентов с острым инфарктом миокарда (n = 25) 3,09 ± 1,32 (2,36–11,9) мл/мин/100 г ткани, а при миокардите 1,78 ± 0,67 (0,50–2,42)мл/мин/100 г (n = 10); В норме $k_{кровь–миокард}$ составлял 0,09 ± 0,06 (<0,2) (мл/мин/100 г ткани), обспечивая достоверную дифференцировку этих состояний.

Ключевые слова: динамическая МРТ сердца, парамагнитное контрастное усиление, метод Гьедде–Рутланда–Патлака, гематомиокардиальный барьер, инфаркт миокарда, миокардит

Количественная оценка параметров проницаемости гистогематических барьеров до сих пор почти не применяется в клинике, за некоторым исключением неврологических исследований. Мы попытались разработать и апробировать в клинике методику количественного расчета сосудистой проницаемости гистогематического барьера миокарда для контраста-парамагнетика, на основе модели Гьедде–Рутланда–Патлака (ГРП) [1, 2], с оценкой роста содержания контраста в миокарде, и его клиренса из крови по данным динамической МРТ.

В основе модели накопления парамагнетика в миокарде был использован принцип ГРП [1, 2], кратко в следующем: если Смиок – содержание контраста в миокарде, $C_{кровь}$ – содержание в крови, а $k_{кровь–миокард}$ – показатель скорости диффузии “кровь–миокард”, и, считая транспорт парамагнетика однонаправленным в течение первых минут после инъекции, то откладывая $\{(\int C_{кровь}(t)dt) / C_{кровь}\}$ – по оси X, а $\{C_{миок} / C_{кровь}\}$– по оси Y, kкровь–миокард получается тогда как линейный наклон такого графика.

Были обследованы пациенты с острым инфарктом миокарда (n = 25) и впервые выявленной воспалительной патологией (n = 10). МРТ с парамагнитным контрастным усилением проводилось с помощью динамического протокола FFE1.7.ssfp330k МР-томографа Toshiba Titan Vantage. Динамика поглощения парамагнетика миокардом фиксировалась при введении гадоверсетамида как 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела, в матрицу 256 х 256 элементов изображения, TR=3,4 мс, TE= 1,7 мс, время инверсии 176,0 мс, угол отклонения = 40 град, область сканирования 38 х 38 см, толщина среза = 8 -10 мм, матрица 192 х 192 или 256 х 256. Запись на протяжении до 12 мин, 1 кадр в 30 с и затем обрабатывалась с помощью программы RadiAnt (Medixant, Познань, Польша), а также оригинальной программs динамического анализа на MATLAB и SCILAB, с построением зависимостей содержания контраста в крови и миокарде от времени, графика ГРП , и расчетом показателя kкровь–миокард .

Физиологический смысл $k_{кровь–миокард}$ в том, что эта величина представляет собой клиренс крови по Gd-ДТПА в миокард, т.е. количество крови, очищаемое от парамагнетика за минуту единицей объема ткани миокарда. Показатель $k_{кровь –миокард}$, составил, в зависимости от характера патологии: у пациентов с острым инфарктом миокарда с успешным тромболизистом и ЧКВ (n = 25) 3,09 ± 1,32 (2,36–11,9) мл/мин/100 г ткани, тогда как у пациентов с воспалительными поражениями – хроническим миокардитом в обострении, или впервые выявленном остром миокардите 1,78 ± 0,67 (0,50–2,42)мл/мин/100 г ткани – (n = 10); В норме $k_{кровь–миокард}$ составлял 0,09 ± 0,06 (<0,2) (мл/мин/100 г ткани). Использование динамического протокола позволило достоверно дифференцировать ишемическое и воспалительное поражение.

Динамическое МРТ-исследование сердца с парамагнитным контрастным усилением может быть успешно выполнено с помощью как высокопольного, так и среднепольного МР-томографа. Получаемые при математическом моделировании показатели диффузии парамагнетика в ткань ишемического повреждения и воспалительного некоронарогенного очага значительно различаются в зависимости от характера процесса – и позволяют получить дополнительную объективную характеристику сосудистой проницаемости пораженного гематомиокардиального барьера.

Литература

1. Gjedde A. Rapid steady-state analysis of blood-brain glucose transfer in rat.// Acta Physiol Scand. 1980. V.108. №4. P. 331 – 339.
2. Rutland M.D. A single injection technique for subtraction of blood background in 131I-hippuran renograms.// Br.J.Radiol. 1979. V. 52. №614. P.134 – 137.

DYNAMIC MRI WITH POLYACETATE PARAMAGNETIC COMPLEXES OF Gd IN QUANTIFICATION OF PERMEABILITY OF BLOOD-MYOCARDIUM BARRIER IN INFLAMMATORY AND ISCHEMIC DAMAGE

Kovalenko A.Yu.[1], Yaroshevskiy S.P.[2], Bahmetyeva M.I. [3], Ussov W.Yu.[1,2]
[1]Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia
[3] Mail.ru Group, Москва
e-mail: ussov1962@yandex.ru

We developed and applied for quantification of microvascular permeability in damaged myocardium a model – based approach employing the dynamic MRI acquisition of uptake of paramagnetic to damaged myocardium and kinetic Gjedde–Rutlend–Patlak (GRP) analysis of blood clearance of the contrast concomitantly with it's rise in the damaged tissue. Assuming the diffusion unidirectional for first minutes post injection the ratio $\{(\int C_{blood}(t)dt) / C_{blood}\}$ is plotted as abscissa, and $\{C_{myoc} / C_{blood}\}$ – as ordinata, and the kblood-myocardium can be obtained then from such linear plot as it's slope. We substituted the concentrations twith the values of intensities of the echo-planar ECG-synchronized scans and validated this approach. The value of the $k_{blood\text{-}myocardium}$ was, respectively,3.09 ± 1.32 (2.36–11.9) ml/min/100 g, in myocardial infarction and 1.78 ± 0.67 (0.50–2.42) ml/min/100 g – in iinflammatory damage. The model-based indexes of diffusion of paramagnetic to the infarction or inflammation are significantly different and deliver additional object-based characteristics of permeability of the damaged blood-myocardium barrier.

Key words: dynamic MRI of the heart, paramagnetic contrast enhancement, diffusion, Gjedde–Rutlend–Patlak technique, haematomyocardial barrier, myocardial infarction, myocarditis

ПРОБЛЕМЫ ВЕРИФИКАЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПЛАНОВ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПО ТЕХНОЛОГИИ VMAT

Коконцев А.А. *, Васильев В.Н., Смыслов А.Ю., Слобина Е.Л.
ФБГУ Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ 117997, Москва, ул.Профсоюзная, 86
**e-mail: kokon@bk.ru*

Рассмотрены проблемы адаптации методик индивидуальной верификации планов облучения пациентов по технологии VMAT при переходе к стереотаксическому облучению. Рассмотрены ограничения пространственного разрешения матрицы диодов MapCHECK 2, возможности его удвоения и методы количественной оценки; необходимость уточнения методики калибровки при использовании метода портальной дозиметрии и малых размерах поля облучения, сравнение калибровки пленки Gafchromic EBT3 в красном и зеленом цветовых каналах при дозах до 14 Гр..

Ключевые слова: VMAT, стереотаксическое облучение, верификация планов облучения, MapCHECK 2, портальная дозиметрия, пленка Gafchromic.

Сложность реализации технологии лучевой терапии с объемной модуляцией дозы (VMAT) обусловливает необходимость обязательной индивидульной верификации планов облучения пациентов. Общие методики, используемые в РНЦРР для верификации таких планов, представлены в работе [1]. При переходе от обычного облучения по технологии VMAT [2] к стереотаксическому необходимо учесть особенности этого метода лечения – повышенное значение дозы за одну фракцию и меньший размер мишени. Адаптация методов верификации планов VMAT к стереотаксическому облучению встречает ряд проблем, подходы к решению которых представлены в настоящем докладе.

Для верификации планов облучения по технологии VMAT в РНЦРР используются три методики: измерение 2D распределений дозы с помощью матрицы диодов MapCHECK 2, портальная дозиметрия с помощью калиброванного мегавольного детектора и пленочная до-зиметрия с помощью радиохромной пленки Gafchromic в водно-эквивалентном фантоме.

Матрица MapCHECK 2 содержит 1527 диодов внутри водно-эквивалентной пластины. Она устанавливается в устройстве изоцентрической фиксации IMF, позиционируя плоскость диодов в изоцентре ускорителя и обеспечивая ее перпендикулярность оси пучка независимо от угла поворота гантри. Размер диода 0,8×0,8 мм, что минимизирует эффект усреднения дозы по его объему. Однако расстояние между диодами велико (10 мм) и не обеспечивает пространственного разрешения, достаточного для стереотаксических приложений.

Линейность отклика матрицы была проверена нами в интервале доз до 14 Гр и составила 0,15% и 0,05% для энергии пучка 6 и 10FFF МВ соответственно (среднеквадратичное откло-нение). Для увеличения пространственного разрешения возможно использовать комбина-цию результатов двух измерений, выполненных со смещением матрицы на половину шага между детекторами. Проведенные исследования показывают качественное улучшение 2D распределения дозы. Количественные оценки степени искажения распределения дозы при одинарном и двойном разрешении, основанные на измерениях функции передачи модуля-ции, проводятся нами в настоящее время.

Портальная дозиметрия основана на специальной калибровке мегавольного цифрового детектора, расположенного на выходе пучка, и определения пространственной функции чувствительности, далее используемой в качестве ядра свертки при моделировании отклика детектора к конкретному распределению флюенса. Детектор обеспечивает высокое про-странственное разрешение, однако не измеряет собственно распределение дозы, а лишь рас-пределение флюенса на входе пучка. Существенным ограничением метода портальной до-зиметрии является невозможность

работы с наиболее распространенным детектором aS1000 на фотонных пучках FFF без выравнивающего фильтра. Для решения данной проблемы в ра-боте [3] было предложено увеличить расстояние «источник-детектор» до 150 см для сниже-ния загрузки. Реализация такого подхода требует тщательной проверки линейности отклика и влияния послесвечения детектора на результаты измерений.

В соответствии с методикой Varian [4] калибровка детекторов проводится в пучках, сформированных шторками диафрагмы начиная с размера поля облучения 3×3 см. При уменьшении размеров поля существенную роль начинает играть разница в формировании пучка диафрагмой и многолепестковым коллиматором (МЛК), используемым при облуче-нии по технологии VMAT. Систематическое завышение измеренных значений на малых по-лях может свидетельствовать о необходимости изменения методики калибровки, формиро-вания калибровочных пучков с помощью МЛК и уменьшения минимального размера поля до 1×1 см.

Радиохромная пленка Gafchromic EBT3, предназначенная для регистрации 2D распреде-лений дозы в пластинчатом водно-эквивалентном фантоме, была калибрована в диапазоне доз до 14 Гр в красном и зеленом цветовом канале. Вопреки рекомендациям фирмы-изготовителя использование красного канала для регистрации дозы целесообразно и при до-зах выше 10 Гр, соответствующая калибровочная кривая не выходит на насыщение и обес-печивает более высокую чувствительность метода по сравнению с зеленым цветовым кана-лом.

Исследование плотности потемнения пленки в зависимости от времени после облучения показало более быстрый выход на плато в области высоких доз, чем в области доз, характер-ных для стандартного терапевтического облучения (~2 Гр). В результате показано, что фор-ма калибровочной кривой зависит от времени между облучением и сканированием пленки (данный эффект требует дополнительного исследования). Наличие этого эффекта и общая трудоемкость метода делает неудобным использование пленки Gafchromic для оперативной верификации планов VMAT, более предпочитительнымы являются два первых метода после решения описанных выше проблем.

Литература

1. Коконцев А.А., Русецкий С.С., Смыслов А.Ю., Васильев В.Н. // Мед. физика. 2016. № 4. С. 13.
2. Antonenko F.F., Slobina E.L., Abbasova E.V., at all. // Neuro-Oncology. 2019. V. 21. № S3. P. 28.
3. Nicolini G., Clivio A., Vanetti E. et al. // Med. Phys. 2013. V. 40. № 11. Art. № 111719.
4. Portal Dosimetry 10. Varian Medical Systems, 2011.

PROBLEMS OF THE STEREOTACTIC VMAT PATIENT-SPECIFIC TREATMENT PLAN VERIFICATION

Kokontsev A.A.*, Vasiliev V.N., Smyslov A.Yu., Slobina E.L.
Russian Scientific Center of Roengenology & Radiology 86, Profsoyuznaya, Moscow, Russia, 117997
**e-mail: kokon@bk.ru*

The problems of patient-specific treatment plan verification resulted from the transfer from general VMAT treatment to stereotactic one were discussed. Doubling the spatial resolution of the MapCHECK 2 diode matrix, a recalibration of the Portal Dosimetry to improve beam output factor accuracy and calibration of the Gafchromic EBT3 film in the red and green color channels up to 14 Gy are discussed.

Key words: VMAT, stereotactic treatment, treatment plan verification, MapCHECK 2, portal dosimetry, Gafchromic.

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОХРОМНОЙ ПЛЕНКИ И МЕТОДА ГАММА-АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОГРЕШНОСТИ АЛГОРИТМА РАСЧЕТА ДОЗНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТИ СЛОЖНОГО РЕЛЬЕФА В БЛИЗКОФОКУСНОЙ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ

Коконцев Д.А. [1],*, Коконцев А.А.[2], Смыслов А.Ю. [2]
[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
[2]ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ 117997, Москва, ул.Профсоюзная, 86
**e-mail: kokoncev_d@mail.ru*

Предлагается алгоритм расчета дозного распределения при облучении поверхности сложного рельефа в близкофокусной рентгенотерапии, для экспериментальной оценки точности которого был использован метод гамма-анализа программы SNC Patient фирмы SunNuclear, а в качестве детектора излучения применялась радиохромная пленка типа Gafchromic.

Ключевые слова: близкофокусная рентгенотерапия, нерегулярность контуров, SNC Patient, пленка Gafchromic.

При облучении поверхностных новообразований низкоэнергетическим рентгеновским излучением при напряжении на трубке до 100 кВ (т.н. близкофокусная рентгенотерапия) пучок проходит через аппликатор открытого типа, прикладываемый непосредственно к облучаемой поверхности (рис.1а). Для оценки поглощенной дозы в любой точке обучаемого объема при облучении плоской поверхности, совпадающей с торцом аппликатора достаточно иметь измеренные для каждого рабочего пучка

значения поверхностной дозы и распределение дозы по глубине на оси пучка [1]. Однако, когда встречаются случаи облучения поверхности сложного рельефа (рис.1б) у клиницистов возникают вопросы: какую дозу излучения получат части поверхности, не совпадающие с плоскостью торца аппликатора и какуюдозу при этом получат ткани на определенной глубине. Для решения поставленной задачи в данной работе предлагается способ расчета дозы и экспериментальный метод оценки его точности.

В качестве базового метода расчета глубинного дозного распределения при облучении низкоэнергетическим рентгеновским излучением при "нерегулярности контуров" был использован "метод эффективного расстояния источник-поверхность (РИП)" [2], исходный алгоритм которого был модифицирован.

Поскольку уменьшение дозы по глубине в ткани идет как за счет процесса поглощения излучения, так и за счет увеличения расстояния от источника, можно выделить первую составляющую, разделив каждое значение дозы относительного глубинного дозного распределения, измеренного при стандартной геометрии, на коэффициент, равный отношению квадрата расстояния от источника до точки расчета к квадрату расстояния до торца тубуса, т.е получить глубинное распределение дозы для параллельного пучка. После этого, используя это распределение, можно рассчитать значение дозы на определенной глубине в ткани, введя в расчет множитель, учитывающий влияние закона обратных квадратов уже в реальной геометрии облучения. При этом в расчетах вместо номинального РИП необходимо использовать т.н. виртуальное РИП, для которого по определению строго соблюдается закон обратных квадратов [3].

Для экспериментальной оценки данного алгоритма в качестве источника низкоэнергетического ионизирующего излучения использовался рентгенотерапевтический аппарат Т-200 фирмы Wolf-Medizintechnik (WOmed) GmbH. Для отработки методики расчета и последующей экспериментальной проверки были выбраны следующие режимы облучения: напряжение 50 кВ фильтр 1,0 мм Al и напряжение 70 кВ, фильтр 4 мм Al, аппликаторы d4/20 и d10/30.

Радиохромная пленка EBT-2, используемая как для построения калибровочной кривой, так и для получения и исследования дозного поля, помещались между пластинами твердотельного водоэквивалентного фантома типа PW LR фирмы CIRS и располагались вдоль оси пучка излучения. Для моделирования облучения поверхности сложного рельефа часть пластин, с расположенной между ними радиохромной пленкой, заходила своим углом на некоторое расстояние внутрь аппликатора, а остальные пластины (выше и ниже) устанавливались своим торцом под прямым углом к направлению пучка (рис.1в,г). Обработка пленок проводилась в программе SNC Patient, разработанной фирмой SunNuclear. Полученные данные далее использовались для гамма-анализа по той же программе.

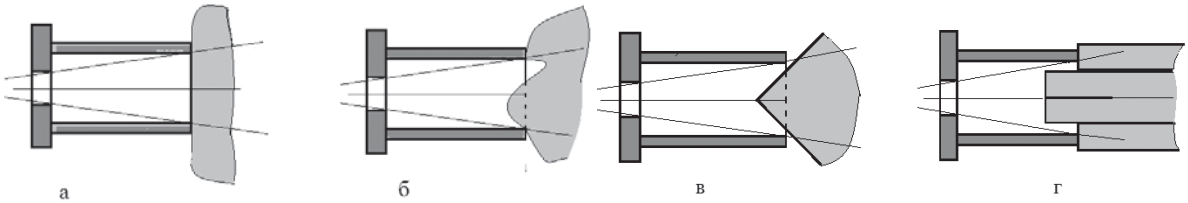


Рис 1. Схемы облучения при близкофокусной рентгенотерапии (а, б) и в эксперименте (в, г)

По описанному выше алгоритму для соответствующих условий эксперимента была составлена программа расчета поглощенной дозы в плоскости расположения пленки в фантоме. Для ввода в программу SNC Patient значения доз вычислялись в координатах узловых точек матрицы детекторов. Сравнение расчетных и измеренных данных методом гамма-анализа программы SNC Patient показало их хорошее соответствие.

Литература

1. Васильев В.Н., Коконцев А.А. // Мед. физика. 2008. № 4. С. 20-28.
2. Климанов В.А., Крылова Т.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 1. Дистанционная лучевая терапия пучками тормозного и гамма-излучения. М.: МИФИ, 2007. 212 с.
3. Aspradakis MM, Zucchetti P. // Br. J. Radiol. 2015. V. 88. Art. № 20150001

APPLICATION OF A RADIOCHROMIC FILM AND GAMMA-ANALYSIS METHOD FOR ESTIMATING THE ERROR OF THE ALGORITHM FOR CALCULATION THE DOSE DISTRIBUTION DURING IRRADIATION OF IRREGULAR CONTOURS IN SUPERFICIAL X-RAY THERAPY

Kokontsev D.A. [1,*], Kokontsev A.A.[2], Smyslov A.Yu.[2]
[1]Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 1, Samory Mashela, Moscow, Russia, 117997,
[2]Russian Scientific Center of Roengenology & Radiology 86, Profsoyuznaya, Moscow, Russia, 117997
*e-mail: kokoncev_d @mail.ru

Application of gamma-analysis method implemented in the program SNC Patient and a radiochromic film for estimating the error of the algorithm for calculating the dose distribution during irradiation of a complex relief surface in superficial x-ray therapy are discussed.

Key words: superficial x-ray therapy, irregular contours, SNC Patient, Gafchromic.

НАУЧНАЯ ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКЕ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ В ИАТЭ НИЯУ МИФИ

Кураченко Ю.А.[1,*], Матусевич Е.С.[2], Грудзевич О.Т. [3], Клёпов А.Н. [4], Александрова О.П.[2]

[1]Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии
249032 Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, 109 км
[2]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» Обнинский институт атомной энергетики — филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»ИАТЭ НИЯУ МИФИ
249040, Калужская обл., г. Обнинск, Студгородок, д.1
[3]Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации– Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского»
249033, Калужская обл., г. Обнинск, пл. Бондаренко, 1
[4]НПП «ДИОНИС», Калужская обл., г. Обнинск
*e-mail: kurachenko@mail.ru

Описана история возникновения, и становления одной из первых в стране научных школ по медицинской физике и ядерной медицине, упомянуты некоторые достижения и нынешнее её состояние.

Ключсвые слова: медицинская физика, ядерная медицина, научная школа, одна из первых в стране, прецизионные расчёты, выпуск специалистов.

Практически с основания МРНЦ (Медицинского радиологического научного центра, ранее ИМР — Институт медицинской радиологии) в Обнинске установились прочные творческие связи его сотрудников с обнинскими физиками, прежде всего, из ФЭИ. За полвека был выполнен широкий круг совместных исследований, многие из которых имели мировой приоритет. Если на первых этапах сотрудничество в большой степени было выполнением спорадических заказов МРНЦ, то со временем инициатива всё больше смещалась к физикам, и задачи становились всё более фундаментальными и системными. Из совместных достижений мирового уровня необходимо отметить уникальный опыт терапии на пучке реактора БР-10: несколько сотен пациентов с новообразованиями различной локализации прошли курс облучения. На основе, прежде всего, многолетних контактов с МРНЦ с начала 90-х годов в Институте атомной энергетики (Обнинск) на кафедре «Ядерная физика», созданной О.Д. Казачковским в 1958 г., сложилась одна из ведущих в стране научных школ по ядерной медицине. Основателем и бессменным руководителем школы, возникшей на базе кафедры ядерной физики, является проф. Е.С. Матусевич. Вначале основными коллаборантами были сотрудники кафедры и её филиала в МРНЦ, но постепенно в орбиту школы вошли исследователи из всех научных организаций города (ФЭИ, ЭНИМЦ, ФХИ, ТАЙФУН, ВНИИРАЭ), Москвы и ближнего Подмосковья, а также практикующие врачи из городской клиники. Основные направления работы школы:

- адаптация характеристик адронных пучков к задачам лучевой терапии;
- дозиметрическая поддержка при проведении диагностических и терапевтических процедур с источниками излучений (радионуклиды, пучки нейтронов и протонов);
- расчётно-дозиметрические исследования для задач протонной терапии;
- фармакокинетика радиофармпрепаратов при диагностике и терапии;
- исследование и разработка новых подходов в адронной и радионуклидной терапии;
- создание программного обеспечения для задач ядерной медицины, радиобиологии и др. радиационных технологий;
- клинические исследования и др.

Руководство кафедры последовательно вело работу по созданию специальностей обучения студентов и аспирантов по данному направлению научной школы. За полтора десятилетия выпущено более сотни медицинских физиков, нашедших себе применение в Обнинске, Подмосковье и Москве, а также за рубежом. В рамках Школы защищено 14 диссертаций (в т.ч. докторская) по тематикам радиационной физики и ядерной медицины. Количество представленных (5) и защищённых диссертаций (5) в период 2012 — 2020 гг свидетельствует об эффективности работы Школы и в настоящее время. В частности, разработаны магистерские программы для медицинских физиков клинической квалификации, полностью соответствующие рекомендациям МАГАТЭ с преподаванием на английском языке. Работы участников школы широко публикуются в периодике, выпущено более десяти монографий в России и в иностранных издательствах. На конференциях в стране и за рубежом представлено несколько сотен докладов. Принципиальная новизна некоторых достижений Школы: a) в практику расчётов впервые в РФ внедрены воксельные модели; b) для протяжённых реакторных каналов разработаны комбинированные вычислительные технологии; c) для задач радионуклидной диагностики и терапии внедрены параллельные расчёты детерминистическими и стохастическими методами; d) для задач нейтронозахватной терапии исследованы возможности подкритических систем, а также ускорителей, генерирующих фотонейтроны; e) экспериментально и теоретически обоснован новый метод лечения метастатических повреждений позвоночника — радионуклидная вертебропластика; f) современные расчётные технологии (алгоритмы и программы) применены для решения задач радиобиологии и радиоэкологии. Состав участников школы достаточно сбалансирован: на пять докторов наук приходится девять аспирантов.

SCIENTIFIC SCHOOL ON MEDICAL PHYSICS AND NUCLEAR MEDICINE AT THE INPE NRNU MEPHI

Kurachenko Yu.A. [1,*], Matusevich Eu.S.[2], Grudzevich O.T.[3], Klyopov A.N.[4], Alexandrova O.P. [2]
[1]Russian Institute of Radiology and Agroecology Kievskoe Rd., 109 km, 249032 Obninsk, Kaluga region, Russia
[2]Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, NRNU «MEPhI»
1 Studgorodok, Obninsk, Kaluga reg., 249040 Russia
[3]JSC «SSC RF-IPPE» 1 Bondarenko sq., Obninsk, Kaluga reg., 249033 Russia
[4]SPE «DIONIS»
96 Marx avenue, 182, Obninsk, Kaluga reg., 249039 Russia
*e-mail: kurachenko@mail.ru

The author describes the emergence and formation history of one of the first scientific schools in the country on medical physics and nuclear medicine, mentions some achievements and its current state

Keywords: medical physics, nuclear medicine, scientific school, one of the first in the country, precision calculations raduation of specialists

ФАРМАКОКИНЕТИКА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ГАЛЛИЯ-68 НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ: ОПТИМИЗАЦИЯ ЗА СЧЁТ ВВЕДЕНИЯ В СТРУКТУРУ ФРАГМЕНТА HIS-GLU

Ларенков А.А. [1,2,*], Рахимов М.Г. [1], Лунёва К.А.[1], Жукова М.В.[1], Марук А.Я.[1], Мачулкин А.Э.[2]
[1]ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, Москва, Ул. Живописная, дом 46
[2]МГУ им. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, ГСП-1
*e-mail: anton.larenkov@gmail.com

В данной работе представлены результаты по изучению биораспределения нового потенциально радиофармацевтического препарата для диагностики фолат-положительных новообразований методом позитрон-эмиссионной томографии — [^{68}Ga]Ga-NODAGA-[Lys-(HE)$_2$]-фолиевая кислота с улучшенным фармакокинетическим профилем. При одинаково высокой величине специфического накопления в опухолях, новое соединение имеет накопление в почках (критическом органе) в 2-4 раза меньше по сравнению с немодифицированными аналогами, что позволит существенно снизить дозовую нагрузку и увеличить контрастность визуализации.

Ключевые слова: галлий-68, фолаты, фолиевая кислота, радионуклидная диагностика, радиофармацевтический препарат, позитрон-эмиссионная томография, фармакокинетика, опухоль, почки, неспецифическое накопление.

Рецепторы к фолатам, сверхэкспрессирумые клетками ряда злокачественных опухолей (включая опухоли яичников, шейки матки, эндометрия, легких, почек и т.д.), являются перспективной мишенью для создания радиофармпрепаратов (РФП). Основной недостаток данного типа соединений заключается в их высоком накоплении в почках [1], поскольку единственной здоровой тканью, где наблюдается сверхэкспрессия рецепторов к фолатам, являются проксимальные канальцы почек. Данный факт является основным лимитирующим фактором активного внедрения РФП на основе фолатов в клиническую практику. Известно, что введение фрагмента (His-Glu)$_{1-3}$ в структуру молекул РФП в ряде случаев [2] позволяет снизить неспецифическое накопление в почках, не оказывая существенного влияния на целевое накопление.

В ходе данной работы было синтезировано два соединения на основе фолиевой кислоты (FA-I, FA-II [3]). Первое соединение — NODAGA-1,4-бутилендиамин-фолиевая кислота (FA-I), — является ближайшим аналогом радиофармпрепаратов, описанных в литературе [1]. Вторая молекула — NODAGA-[Lys-(HE)$_2$]-фолиевая кислота (FA-II) была синтезирована впервые [3] и содержит в своей структуре фрагмент (His-Glu)$_2$. В обоих конъюгатах присутствует хелатирующая группа NODAGA для связывания позитрон-излучающего радионуклида ^{68}Ga. Результаты экспериментов на крысах без моделей патологии показали, что [^{68}Ga]Ga-FA-I имеет высокое накопление в почках (15-20 %/г), что согласуется с литературными данными. При этом накопление [^{68}Ga]Ga-FA-II в почках снижается в 4-6 раз по сравнению с [^{68}Ga]Ga-FA-I. Накопление ^{68}Ga-II в остальных органах и тканях остается на том же уровне или снижается в 1,5-2 раза.

Результаты экспериментов на бестимусных мышах BALB/C-nude с перевитыми ксенографтами клеточной линии KB показали, что [^{68}Ga]Ga-FA-II накапливается в целевом очаге (гетеропическом опухолевом очаге) с коэффициентом дифференциального накопления 6-7 (~1,96 %/г — опухолевый очаг, ~0,28 %/г — интактная ткань) через 30 минут после внутривенного введения. Специфическое накопление [^{68}Ga]Ga-FA-II в очаге фолат(+)-опухоли не уступает таковому для немодифицированного аналога [^{68}Ga]Ga-FA-I, а на более поздних сроках после введения может и превышать его.

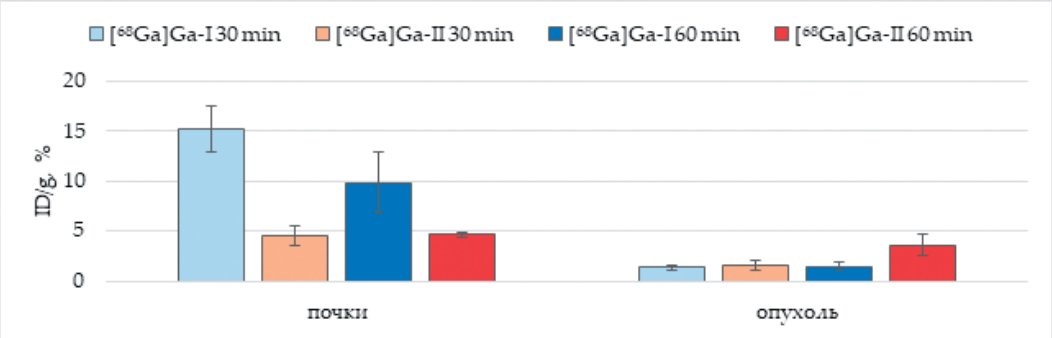


Рис. 1. Накопление препаратов [^{68}Ga]Ga-FA-I и [^{68}Ga]Ga-FA-II в почках и опухолевом очаге через 30 и 60 минут после введения.

Работы по оценке специфического накопления обоих соединений на различных моделях патологий и их сравнению ведутся в настоящее время.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-33-70048).

Литература

1. C. Müller, P. Guzik, K. Siwowska et al // Molecules 2018. V. 23. P. 1465.
2. A.C. Baranski, M. Schäfer, U. Bauder-Wüst et al. // Bioconjugate chemistry 2017. V. 28(9). P. 2485-2492.
3. А.А. Ларенков, А.Я. Марук, А.Э. Мачулкин, М.Г. Рахимов // Сб. тез. III межд. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов «РАДИОФАРМА-2019». С. 54.
4. K. Kettenbach, L.M. Reffert, H. Schieferstein et al. // Pharmaceuticals 2018, V. 11(30). doi:10.3390/ph11010030.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF GALLIUM-68 RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON FOLIC ACID: IMPROVEMENT USING HIS-GLU TAG

Larenkov A.A.[1,2*], Rakhimov M.G.[1], Lunyova K.A.[1], Zhukova M.V.[1], Maruk A.Ya.[1], Machulkin A.E. [2]
[1]Russian State Research Center –
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
123098, Moscow, Zhivopisnaya str., bld. 46
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
119991, Moscow, GSP-1, Leninskie Gory
*e-mail: anton.larenkov@gmail.com

This work presents the biodistribution study of new promising radiopharmaceutical for the diagnosis of folate-positive neoplasms by positron emission tomography — [^{68}Ga]Ga-NODAGA- [Lys-(HE)$_2$]-folic acid with an improved pharmacokinetic profile. With an equally high specific accumulation in tumors, the new tracer has an accumulation in the kidneys (critical organ) of 2-4 times lower compared to unmodified analogues, which will significantly reduce the absorbed dose and improve imaging quality.

Key words: gallium-68, folates, folic acid, radionuclide diagnostics, radiopharmaceutical, positron emission tomography, pharmacokinetics, tumor, kidney, non-specific accumulation.

СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТЕЛА ДЛЯ НУЖД ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

Логинова А.А. [1,2,*], Товмасян Д.А.[1,2], Черняев А.П.[2], Коконцев Д.А. [1], Кобызева Д.А. [1], Нечеснюк А.В. [1]
[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119191,Москва, Ленинские Горы, 1
*e-mail: aloginovaa@gmail.com

Современная парадигма развития технологий тотального облучения тела предполагает использование новейших методик лучевой терапии и требует квалифицированного физико-технического подхода для обеспечения высокого качества терапии. В данной работе представлен опыт разработки методов тотального облучения тела с использованием технологий лучевой терапии с модуляцией интенсивности, разработаны и предложены процедуры гарантии качества, необходимые для необходимые для обеспечения такого вида облучения.

Ключевые слова: тотальное облучение тела, лучевая терапия, модуляция интенсивности, гематология, линейный ускоритель, стыковка полей.

Тотальное облучение тела (ТОТ) является одним из важнейших этапов в лечении многих гематологических заболеваний у детей [1-3], однако на практике реализуется лишь в небольшом количестве клиник, тогда как потребность в процедуре ТОТ значительно превышает существующие возможности. Это означает, что значительная часть пациентов получает заведомо неоптимальное лечение.

Целью работы является разработка методов ТОТ, удовлетворяющих современным физико-техническим и клиническим требованиям, позволяющим снизить поглощенную дозу в органах риска до предписанных значений при сохранении максимально однородного облучения всего тела. Для достижения этой цели был решен ряд физических задач, включающих обеспечение равномерного распределения дозы в области стыковки полей излучения, задачи дозиметрической верификации планов облучения в композитной геометрии, измерения in-vivo с использованием радиохромных пленок EBT-2. На рис.1 представлены гистограммы доза-объем 22 планов ТОТ для линейного ускорителя Elekta.

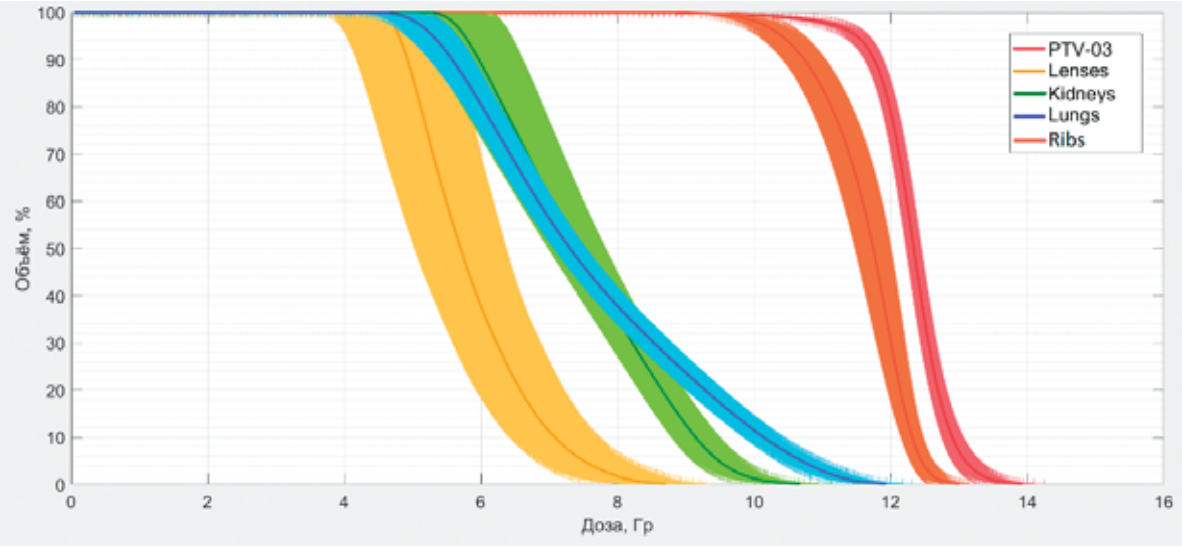


Рис.1. Графическое изображение усредненных гистограмм доза-объем для 22 планов ТОТ. Средние значения дозы и их стандартные отклонения в мишени- PTV-03, хрусталиках глаза –Lenses, почках- Kidneys, легких- Lungs, ребрах- Ribs.

Валидация разработанных методов ТОТ проводилась путем прямого измерения распределений поглощенной дозы в искомой плоскости. Была исследована угловая чувствительность используемого массива детекторов, предложено использование факторов угловой коррекции, повышена точность измерений.

Был разработан и внедрен оригинальный метод независимой проверки индивидуальных планов ТОТ, реализуемых на аппарате TomoTherapy. Метод позволяет обрабатывать выходные данные со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy, предназначенных для мегавольтной компьютерной томографии и сравнивать их с запланированной синограммой бинарного многолепесткового коллиматора, учитывая множество поправочных факторов.

Научно-обоснованные методические подходы к ТОТ с использованием модуляции интенсивности на медицинских линейных ускорителях Elekta и TomoTherapy являются оптимальными с точки зрения нагрузки на органы риска и однородности распределения дозы в облучаемой мишени, обеспечивают требуемую гомогенность распределения дозы в области стыковки полей, что подтверждается измерениями in-vivo. Важным преимуществом разработанных методов ТОТ является возможность их применения в условиях в условиях стандартно оборудованных отделений лучевой терапии.

Литература

1. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M., Clift R.A., Fefer A. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogenic bone marrow transplantation. Blood 1977; 49: 511–33.
2. Wong J. Y., Filippi A. R., Dabaja B. S., Yahalom J., & Specht L. Total body irradiation: guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2018; 101(3): 521-529.
3. Sarfaraz M., C. Yu, D.J. Chen, L. Der. A translational couch technique for total body irradiation. Journal of Applied Clinical Medical Physics 2001; 2(4): 201–9.

MODERN PARADIGM OF TOTAL BODY IRRADIATION DEVELOPMENT TECHNOLOGIES FOR PEDIATRIC'S HEMATOLOGY NEEDS

Loginova A.A.[1,2,*], Tovmasyan D.A.[1,2], Chernyaev A.P.[2], Kokontsev D.A.[1], Kobyzeva D.A.[1], Nechesnyuk A.V. [1]
[1]Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
117997, 1 Samory Mashela str, Moscow, Russian Federation
[2]Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University
119191, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, Russian Federation,
*e-mail: aloginovaa@gmail.com

The modern paradigm of total body irradiation technologies development involves the use of the latest methods of radiation therapy and requires a qualified physical and technical approach to ensure the high quality of therapy. This paper presents the experience of of total body irradiation development using intensity modulated radiation therapy techniques, quality assurance procedures developed and proposed to ensure this type of irradiation.

Key words: total body irradiation, radiation therapy, intensity modulation, hematology, linear accelerator, field junction.

РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСТРАВАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Лысак Ю.В.[1,*], Наркевич Б.Я.[2]
[1]ООО «Медскан» 119421, г. Москва, ул. Обручева, 21А
[2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23
*e-mail: lysakyulia@yandex.ru

При внутривенном введении терапевтических радиофармпрепаратов существует вероятность экстравазальной инъекции, что влечет за собой значительное локальное облучение мягких тканей и развитие радиационно-индуцированных поражений кожи. Методом Монте-Карло проведено моделирование внутреннего облучения дермального слоя кожи в месте экстравазации. Показано, что в зависимости от радиационно-физических характеристик радиофармпрепарата и характеристического времени резорбции очага, образовавшегося после инъекции, поглощенная доза внутреннего облучения кожи варьирует в диапазоне от 0,2 до 182 Гр. Клинические проявления лучевых осложнений в этом диапазоне доз могут проявляться от эритемы до лучевого некроза. Представлены рекомендации по устранению медицинских последствий и профилактике экстравазальных введений терапевтических радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: экстравазальное введение, радиационно-индуцированные поражения, терапевтические радиофармпрепараты, лучевые поражения кожи.

Экстравазальное введение (ЭВВ) радиофармпрепарата обусловливает потенциальный риск развития различных повреждений мягких тканей вблизи области введения РФП, как травматических, так и радиационно-индуцированных. Высокие дозы облучения кожи могут приводить к лучевым осложнениям различной степени тяжести от эритемы и шелушения до радиационного некроза тканей.

Для оценки лучевой нагрузки на область поражения проводилось дозиметрическое моделирование методом Монте-Карло. В программе MCNP4c2 была сформирована геометрия задачи, в которой распределенный источник излучения расположен в подкожном слое. Источник представляет собой цилиндр радиусом 4 см и высотой 1 мм. Такая геометрия сформирована из предположения ЭВВ терапевтического раствора объемом 5 мл. Кроме того, сделано допущение о равномерном распределении РФП в источнике излучения. Оценка поглощенной дозы проводилась в дермальном слое клеток радиусом 15 см. Толщины дермы и располагающегося над ней эпидермиса в зоне инъекции на сгибе локтя, согласно данным [1], составляют в среднем 1100 мкм и 50 мкм соответственно.

Элементный состав кожного слоя, необходимый для осуществления расчета методом Монте-Карло, был сформирован на основании данных Международной комиссии по радиологическим единицам и величинам (МКРЕ) [2]. В качестве материала источника для расчета была принята вода.

Результаты расчета в программе MCNP4c2 для некоторых применяемых в отделениях радионуклидной терапии РФП представлены в табл. 1.

Таблица 1

Исходные данные и результаты Монте-Карло-моделирования экстравазального введения терапевтических радиофармпрепаратов

РФП	Активность, ГБк	Эффективное время резорбции	Поглощенная доза, Гр
^{90}Y-ибритумомаб-тиуксетан	1,0	36 ч	182
^{131}I-МИБГ, ^{131}I-йодид натрия	12,0	120 мин	21,5
^{89}Y-хлорид	0,2	30 мин	0,5

К наиболее серьезным повреждениям кожного покрова (некротическая язва) может привести ЭВВ ^{90}Y- ибритумомаб-тиуксетана, что связано с низкой скоростью резорбции инфильтрации ввиду крупного размера молекул вещества данного РФП. В этом случае особенно важно осуществить наблюдение и контроль за пациентом, а также максимально снизить дозовую нагрузку в пораженном очаге.

Литература

1. ICRP Publication 89. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values. ICRP. 2002.
2. ICRU Report 44. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. ICRU. 1989.

RADIATION-HYGIENIC AND DOSIMETRIC ASPECTS OF EXTRAVASAL INTRODUCTION OF THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS.

Lysak Yu.V.[1], Narkevich B.Ya.[2]
[1]LLC «Medscan»
119421, Moscow, Obrucheva street, 21A
[2]FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
115478, Moscow, Kashirskoe highway, 23
*e-mail: lysakyulia@yandex.ru

One of the key problems during intravenous administration of therapeutic radiopharmaceuticals is the probability of extravasal injection, it causes significant local irradiation of soft tissues and radiation-induced skin lesions. We simulated internal irradiation of the dermal layer of the skin after extravasal administration using Monte Carlo method. It was shown that, depending on radiation-physical characteristics of radiopharmaceutical and characteristic time of resorption of the lesion, formed after injection, the absorbed dose of internal skin irradiation varies from 0.2 to 182 Gy. Clinical manifestations of radiation complications in this dose range can vary from erythema to radiation necrosis. We also prepared several recommendations for reducing the severity of medical complications and prevention of extravasal administration of therapeutic radiopharmaceuticals.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ФЛЭШ-ТЕРАПИИ НА УСКОРИТЕЛЕ ИЯИ РАН

Мартынова В.В. [1*], Акулиничев С.В.[1,2], Боженко В.К.[3], Васильев В.Н.[3], Гаврилов Ю.К.[1], Коконцев Д.А.[1,2], Кулинич Т.М.[3], Поженько Н.С.[2], Шишкин А.М.[3], Яковлев И.А.[1]
[1] ФГБУН ИЯИ РАН, 108840, г.Москва, г.Троицк , ул. Физическая 27
[2] ФГБУЗ Больница РАН (г. Троицк), 108840, г.Москва г. Троицк, Октябрьский пр., 3
[3] ФГБУ РНЦРР Минздрав России, 117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86
e-mail: donvaleriia@gmail.com

На сегодняшний день протонная терапия является перспективным методом лечения для многих онкологических пациентов. Физические свойства протонов позволяют добиться высокой конформности облучения. С другой стороны, облучение короткими мощными импульсами в режиме флэш терапии приводит к преимущественному разрушению опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками. В конце 2019 года был поставлен эксперимент по облучению клеток в разных флэш режимах и конвенциональном режиме и был проведен анализ реакции клеток на облучение.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, флэш терапия, МТТ-тест

Протонная флэш-терапия находится сейчас в центре внимания ученых во многих научных центрах, поскольку она, как ожидается, может позволить существенно повысить качество лучевой терапии новообразований за счет преимущественного разрушения опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками [1]. Это ожидание опирается на установленный факт, что эффективность лучевой терапии зависит не только от величины поглощенной дозы, но и от мощности подведения дозы [2]. Линейный ускоритель протонов ИЯИ РАН занимает особое положение среди ускорителей протонов средних энергий поскольку позволяет облучать с рекордно высокой мощностью дозы. Например, в конце 2019 года в сеансе облучения некоторых культур клеток была зарегистрирована средняя мощность дозы протонов до 300 КГр/с при облучении мишеней массой более 100г. Для сравнения, достигнутая средняя мощность дозы в режиме протонной флэш-терапии на известных циклотронах VARIAN и IBA составляет лишь порядка 100 Гр/с для мишеней такой же массы. Заранее не очевидно, открывает или нет ультра-флэш-терапия с мощностью дозы во многие тысячи грей в секунду новые возможности для повышения эффективности лучевой терапии. Но в любом случае уже обнаруженные эффекты флэш-терапии делают оправданным радиобиологические исследования и в об-

ласти мощностей дозы ускорителя ИЯИ РАН. Используя возможности данного ускорительного комплекса, в декабре 2019 года Лаборатория медицинской физики ИЯИ РАН совместно с РНЦРР Минздрав России и Больницей РАН (г. Троицк) провела ряд опытов по облучению опухолевых клеток (аденокарцинома толстой кишки человека HT-29 и меланома человека Mel-x) в режимах флэш и конвенциальном режиме. Проведено сравнение эффектов на опухолевые клетки и неизмененные лимфоциты человека. В качестве одного из методов был выбран МТТ-тест, который включен в большинство протоколов молекулярной биологии и медицины для оценки цитотоксичности. В качестве красителя использовался желтый тетразол. По результатам эксперимента был определенен процент выживаемости каждого вида опухолевых клеток в зависимости от подведенной дозы и режима облучения. Настоящая работа является частью большой серии экспериментов по протонной флэш терапии *in vitro* на базе линейного ускорителя протонов ИЯИ РАН, которые направлены на изучение реакции различных клеток на облучение протонами со сверхвысокими мощностями дозы.

Литература

[1] Vozenin, M.C., Hendry, J.H., Limoli, C.L. Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: sleeping beauty awoken. Clinical Oncology, 31p. 407–415(2019)
[2] Symonds, P. et al., FLASH Radiotherapy: The Next Technological Advance in Radiation Therapy. Clinical Oncology,31 p. 405 — 406 (2019).

RESULTS OF FIRST BIOLOGICAL EXPERIMENTS ON FLASH THERAPY AT THE INR RAS ACCELERATOR

Martynova V.V.*[1], Akulinichev S.V[1,2]., Bozhenko V.K.[3], Vasiliev V.N.[3], Gavrilov Yu.K.[1], Kokontsev D.A.[1,2], Kulinich T.M.[3], Pozhenko N.S.[2], Shishkin A.M.[3], Yakovlev I.A.[1]
[1]INR RAS 117312, 27 Fizicheskaya st., Moscow Troitsk
[2]Hospital RAS 117312, 3Oktyabrskiy st., Moscow Troitsk
[3]RSCRR 117997, Profsoyuznaya st., 86, Moscow
e-mail: donvaleriia@gmail.com

Today, proton therapy is a promising treatment method for many cancer patients. The physical properties of protons make it possible to achieve high conformity of irradiation. On the other hand, irradiation with short powerful pulses in flash therapy mode leads to preferential destruction of tumor cells compared to normal cells. At the end of 2019, an experiment was performed on irradiating cells in different flash modes and conventional mode, and the reaction of cells to radiation was analyzed.
Key words: proton radiotherapy, flash therapy, MTT assay

ПРИЛОЖЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ

Масленникова А.В.[1,*], Киселева Е.Б.[1], Игнатьева Н.Ю.[5], Захаркина О.Л.[3], Стрельцова О.С.[1], Дуденкова В.В.[1], Сергеева Е.А.[2], Кочуева М.В.[1], Котова С.Л.[3], Сироткина М.А.[1], Моисеев А.А.[2], Седова Е.С.[1], Ксенофонтов С.Ю.[2], Геликонов Г.В.[2], Матвеев Л.А.[2], Зайцев В.Ю.[2], Виткин А.[4]
[1]ФГОУ ВО ПИМУ Минздрава России
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
[2] ФИЦ Институт прикладной физики Российской академии наук
603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46
[3]ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН
119333, г. Москва, Ленинский проспект, д. 59
[4]University of Toronto, University Ave., Toronto, Ontario, Canada
[5]МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: maslennikova.anna@gmail.com

Представлены результаты изучения радиационно-индуцированных повреждений соединительнотканного матрикса нормальных тканей с помощью оптических и физических методов. Исследование проводилось методом дифференциальной сканирующей калориметрии и атомной силовой микроскопии (наношкала), методом атомной силовой микроскопии и нелинейной микроскопии (микрошкала), кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (общая архитектоника органа). Основным субстратом радиационных изменений на уровне наношкалы оказалось увеличение общей площади «дырок» коллагеновой сети, выявленное на АСМ-изображениях, на уровне микрошкалы — снижение интегральной интенсивности сигнала генерации второй гармоники коллагена, на уровне общей архитектоники органа — снижение интегральной интенсивности сигнала на КП-ОКТ-изображениях.

Ключевые слова: лучевая терапия, побочные эффекты облучения, коллаген, дифференциальная сканирующая калориметрия, атомная силовая микроскопия, нелинейная микроскопия, генерация второй гармоники коллагена, кросс-поляризационная оптическая когерентная томография, снижение интенсивности сигнала ГВГ, снижение интенсивности сигнала КП-ОКТ изображений.

Несмотря на развитие методов конформного облучения, изменения нормальных тканей, возникающие после проведения лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований, до сих пор остаются нерешенной проблемой современной радиационной онкологии. К поздним относят лучевые повреждения, которые появляются в сроки более 100 дней после окончания облучения, часто спустя многие годы после лучевой терапии [1]. Их выраженность может варьировать от относительно незначительных функциональных нарушений до тяжелых осложнений, оказывающих влияние на качество и в некоторых случаях угрожающих жизни пациентов [2]. До настоящего времени информация об изменениях соединительнотканного матрикса нормальных тканей в различные сроки после проведения лучевой терапии была ограничена данными стандартного гистологического исследования. Появление новых оптических и физических методов исследования позволило по-новому взглянуть на проблему и изучить изменения, возникающие в экстрацеллюлярном матриксе нормальных тканей после воздействия ионизирующего излучения на всех уровнях его иерархической организации.

На первом этапе работы было проведено изучение состояния коллагена под воздействием клинически релевантных доз ионизирующего излучения на модельной среде (сухожилия хвостов крыс).

Сухожилия представляют собой высокоорганизованную упорядоченную структуру коллагена, изменения которой могут быть интерпретированы однозначно. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии было показано, что основным механизмом ремоделирования коллагена на молекулярном уровне является формирование разрывов и сшивок. На уровне пучков радиационное повреждение проявлялось в виде расщепления структур, возникающего, по всей видимости, в результате формирующегося отека. На уровне общей архитектоники сухожилия в ранние сроки после облучения было продемонстрировано расширение интерференционных полос на КП-ОКТ изображениях сухожилия. Состояние коллагена возвращалось к исходному через месяц после воздействия на всех трех уровнях.

Далее был проведен количественный анализ дозо-временных зависимостей радиационных изменений коллагена внутренних органов экспериментальных животных. Проводился анализ интенсивности сигнала генерации второй гармоники коллагена (волокна и пучки) и интенсивности сигнала обратного рассеяния на ОКТ-изображениях. Основным проявлением радиационного повреждения ткани оказалось снижение соответствующих показателей на ОКТ-изображениях и изображениях, полученных методом нелинейной микроскопии. Была выявлена сильная положительная корреляция между интенсивностью сигнала ГВГ на микроскопических изображениях и интенсивностью ОКТ-сигнала от стенки внутренних органов. Таким образом, ОКТ может быть использована как метод “оптической биопсии” с целью оценки степени радиационного повреждения коллагена внутренних органов.

Литература

1. Dörr W. Radiation effect in normal tissue — principles of damage and protection. // Nuklear-medizin 2010.V. 49(Suppl 1): S. 53–S58.
2. Yarnold J., Brotons M.C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. // Radiother Oncol 2010. V. 97. № 1. P.149–161.

APPLICATIONS OF MODERN OPTICAL METHODS IN RADIATION ONCOLOGY

Maslennikova A.V.[1*], Kiseleva E.B.[1], Ignatieva N.Yu.[5], Zakharkina O.L.[3], Streltsova O.S.[1], Dudenkova V.V.[1], Sergeeva E.A.[2], Kochueva M.V.[1], Kotova S.L.[3], Sirotkina M.A.[1], Moiseev A.A.[2], Sedova E.S.[1], Ksenofontov S.Yu.[2], Gelikonov G.V.[2], Matveev L.A.[2], Zaitsev V.Yu.[2], Vitkin A.[4]

[1]Privolzhky Research Medical University 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo Sq., 10/1
[2] FRC Institute of Applied Physics Russian Academy of Science 603950, Nizhny Novgorod, Uljanova St., 46
[3] FRC ”Crystallography and Photonics” Russian Academy of Science 119333, Moskow, Leninsky Av., 59
[4]University of Toronto, University Ave., Toronto, Ontario, Canada
[5]Moscow State University, 1 Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russia
*e-mail: maslennikova.anna@gmail.com

The results of the study of radiation-induced damage to the connective tissue matrix of normal tissues using optical and physical methods are presented. The study was carried out by differential scanning calorimetry and atomic force microscopy (nanoscale), atomic force microscopy and nonlinear microscopy (microcale), cross-polarization optical coherence tomography (general organ architectonics). The main substrate of radiation changes at the nanoscale level was an increase in the total area of “holes” of the collagen network, revealed in AFM images, at the microscale level — a decrease in the integral intensity of the collagen second harmonic generation signal, at the level of the general organ architectonics — a decrease in the integral signal intensity on CP-OCT-images.

Key words: radiation therapy, radiation changes in normal tissues, collagen, differential scanning calorimetry, atomic force microscopy, nonlinear microscopy, collagen second harmonic generation, cross-polarization optical coherence tomography, second harmonic generation signal intensity reduction, signal intensity reduction of CP-OCT images.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ БЛОКИ ИЗ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ КРОШКИ ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЭЛЕКТРОНАМИ

Моисеев А.Н.[1,2,*], Русецкий С.С.[1,3], Лысак Ю.В.[1,3], Кузнецов М.А.[1], Голуб С.В.[1]
[1]ООО «Медскан», 119421, Москва, ул. Обручева, д. 21А
[2]ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 125124, Москва, ул. Расковой, д. 16/26 стр.1
[3]ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
*e-mail: moiseev@medscannet.ru

Предложен новый метод формирования индивидуальных блоков для проведения дистанционной радиотерапии пучками электронов. Блоки изготавливаются из металлической крошки и эпоксидной смолы в качестве связующего. Отверстие формируется из пенопласта, заблаговременно изготовленного на терморежущем станке. Блок из свинцовой крошки при этом обладает достаточным для всего диапазона энергий электронов ослаблением. Предложенный метод дёшев, удобен и безопасен, что делает его хорошей альтернативой другим методам изготовления.

Ключевые слова: электроны, дистанционная радиотерапия, индивидуальные блоки, металлическая крошка, эпоксидная смола

При лечении поверхностных новообразований на медицинском линейном ускорителе электронов зачастую используют непосредственно электронные пучки. Это связано с небольшими пробегами электронов в тканях человека по сравнению с фотонным излучением. При корректном подборе энергии пучка резкое падение процентной глубинной дозы дает ощутимый выигрыш в нагрузке на ткани, расположенные глубже мишени.

Несмотря на сравнительно малое использование электронных пучков, существенным остаётся вопрос формирования индивидуализированного поля излучения. Методик формирования необходимой формы пучка электронов существует несколько. Основой выступает использование квадратных, круглых и прямоугольных электронных аппликаторов нескольких размеров, которые обычно входят в комплектацию ЛУЭ. Совместно с аппликаторами можно использовать индивидуальные блоки, что позволяет сформировать поле в соответствии с контуром мишени в проекции, перпендикулярной оси пучка. Такие блоки изготавливаются из различных материалов, таких как сплав Вуда (олово, свинец, висмут и кадмий) или Розе (олово, свинец, висмут), имеющих низкую температуру плавления (60-95 ºС). Однако эти сплавы дороги, токсичны, их использование требует отдельного помещения и спецоборудования.

Несколько групп исследователей предложили альтернативные варианты формирования индивидуальных электронных полей, к примеру:

а) пластиковый блок, распечатанный на 3D-принтере [1];

б) полая пластиковая подставка под блок (англ. *tray*), распечатанная на 3D-принтере и заполненная шариками из материала с высоким атомным номером *Z* (например, вольфрам) [2];

в) лепестки фотонного многолепесткового коллиматора (МЛК) [3],

г) специализированные МЛК для электронов, которые крепятся на голову гантри [4].

Авторы данной работы исследовали новый способ создания индивидуальных блоков для полей электронов, а именно из металлической (стальной/свинцовой) крошки и эпоксидной смолы. Для формирования перед заливкой проёма в материале блока используется пенопласт, который заранее изготавливается на ручном терморежущем станке под конкретного пациента.

Основным параметром, характеризующим блок, является его коэффициент пропускания, то есть отношение прошедшего через блок излучения к падающему. При этом измерения данной величины осложняются тем, что блок смещает глубинную дозовую кривую ближе к поверхности, то есть работает как компенсатор, а также в нём происходит генерация вторичного тормозного излучение как в тормозной мишени. Принимая это во внимание, авторы измерили отношение дозы на глубине 1 мм за полностью закрытым полем к дозе на глубине максимума, доза измерялась в соответствии с протоколом МАГАТЭ [5]. Результаты измерений приведены в табл. 1.

Таблица 1. Факторы пропускания блоков для различных энергий электронного пучка

Максимальная энергия пучка E, МэВ		6	9	12	16	18
Фактор пропускания блока, %	Железо	0,7	1,2	2,6	9,3	17,7
	Свинец	0,6	1,0	1,8	4,0	5,5

Следует отметить, что относительно высокое пропускание блока из свинцовой дроби при большой энергии электронов связано с вторичным тормозным излучением, а не самими электронами, что было подтверждено отдельными измерениями.

Таким образом, авторам удалось создать простой и недорогой метод изготовления индивидуальных блоков для дистанционной лучевой терапии пучками электронов в используемом практически диапазоне энергий. Данный метод рутинно используется в клинике «Медскан».

Литература
1. Miloichikova I., Krasnykh A., Danilova I. et al. Formation of electron beam fields with 3D printed filters // AIP Conference Proceedings 1772:1
2. Skinner L., Fahimian B.P., Yu A.S. Tungsten filled 3D printed field shaping devices for electron beam radiation therapy // PLoS One. 2019
3. Klein E.E., Mamalui-Hunter M., Low D. a. Delivery of modulated electron beams with conventional photon multi-leaf collimators. // Phys. Med. Biol. 2009 Vol. 54, № 2 P. 327–339.
4. Lee M.C., Jiang S.B., Ma C.-M.M. et al. Monte Carlo and experimental investigations of multileaf collimated electron beams for modulated electron radiation therapy. // Med. Phys. 2000 Vol. 27, № 12 P. 2708–2718.
5. Серия технических докладов No. 398 // МАГАТЭ, 2004

CUSTOM BLOCKS MADE OF METAL CRUMB FOR ELECTRON EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY

Moiseev A.N.[1,2,*], Rusetskiy S.S.[1,3], Lysak Yu.V.[1,3], Kuznetsov M.A.[1], Golub S.V.[1]
[1]Medscan LLC 119421, Moscow, Obrucheva str., 21A
[2]Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies
125124, Moscow, Raskovoy str., 16/26 bld. 1
[3]Russian Scientific Center of Roentgenoradiology
117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86
*e-mail: moiseev@medscannet.ru

New method of custom blocks creation proposed for external beam radiotherapy with electrons. Blocks are made of metal crumb and epoxy resin as a glue. Aperture is formed by plastic foam, created on thermocutter in advance. In this case lead crumb block has enough attenuation for whole range of electron energies. Proposed method is cheap, handy and safe, thus it's a good alternative for different technologies.

Key words: electrons, external beam radiotherapy, custom blocks, metal crumb, epoxy resin.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕНЕРАТОРА НЕЙТРОНОВ НГ-24 ДЛЯ терапевтическоГО использованиЯ

Морозов В.Н.[1,2,*], Моисеев А.Н.[3,4], Холомов И.А.[1], Зверев В.И.[1]
[1]ВНИИА им. Н.Л. Духова, 127055, Москва, Сущевская ул., д.22
[2]ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
[3]ООО «Медскан», 119421, Москва, ул. Обручева, д. 21А
[4]АО «НИИТФА», 115230, Москва, Варшавское шоссе, д.46
*e-mail: morozov.v.n@mail.ru

В настоящей работе с помощью метода Монте-Карло построена компьютерная модель установки для дистанционной лучевой терапии быстрыми нейтронами на основе генератора нейтронов НГ-24. Модель позволила оценить применимость плёночной дозиметрии для измерения потока нейтронов в титан-тритиевой мишени генератора, а также оценить насколько дозиметрические параметры нейтронного пучка отличаются при использовании различных фантомных материалов.

Ключевые слова: генератор нейтронов, терапия быстрыми нейтронами, пленочная дозиметрия, метод Монте-Карло, MCNP.

Источники нейтронов представляют интерес для использования в лучевой терапии злокачественных новообразований, поскольку их излучение значительно превосходит фотоны по биологической эффективности. Одно из возможных направлений развития нейтронной терапии — использование малогабаритных нейтронных генераторов, в которых для получения нейтронов используется реакция дейтерий-тритий (D-T): $D + T \rightarrow {}^4He + n + 14{,}1$ МэВ. Генератор быстрых нейтронов НГ-24, разработанный во ВНИИА им. Н.Л. Духова, представляет собой компактное (420 × 1100 мм, 140 кг),

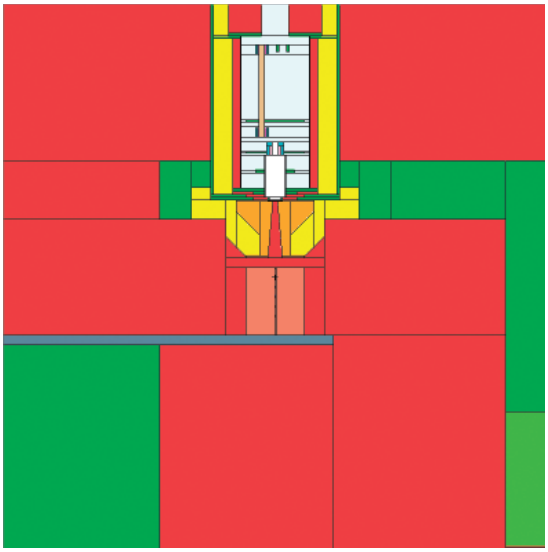


Рис. 1. Схема установки в разрезе, цвета соответствуют разным материалам.

переносное и безопасное устройство с мощностью (~ 1×10^{11} нейтронов/с) достаточной для индуцирования гибели опухолевых клеток [1]. Массогабаритные характеристики НГ-24 позволяют расположить его на разрабатываемом в АО НИИТФА С-образном манипуляторе (гантри), аналогичном классическим медицинским линейным ускорителям электронов.

Поскольку на коллимацию нейтронного пучка, подходы к обеспечению радиационной безопасности и тактику дозиметрических измерений во многом влияют параметры установки, в настоящей работе было проведено моделирование комплекса нейтронной терапии методом Монте-Карло в программном коде MCNP [2]. Схема компьютерной симуляции представлена на рис. 1. Часть первичных данных для создания модели НГ-24 взята из [3].

По результатам компьютерных вычислений была оценена возможность использования дозиметрических плёнок для измерения пространственного распределения потока нейтронов в плоскости титан-тритиевой мишени генератора. Этот параметр крайне важен для оптимизации геометрии системы коллимации пучка и расчетов дозовых распределений при планировании облучения. Полученные данные свидетельствуют об адекватности использования дозиметрических пленок для такой оценки, а для подтверждения запланирована экспериментальная верификация. Кроме того, оценивалась возможность использования пластиков в качестве фантомных материалов для измерения абсолютной дозы смешанного нейтрон-фотонного излучения, а также пространственного распределения поглощённой дозы. Расчёты в различных фантомных материалах (вода, акрил и пластик RW3) [4] позволили определить преимущества и недостатки каждого из материалов при использовании для клинической дозиметрии терапевтического пучка нейтронов.

Литература

1. Юрков Д.И., Сыромуков С.В., Татарский В.В. и др. // Acta Naturae. 2019. Т. 11. № 3. С. 99.
2. MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 4C. Ed. by J.F. Briesmeister (Los Alamos National Laboratory), 2000.
3. Борисов А.А., Дерябина Н.А., Марковский Д.В. // Вопросы атомной науки и техники. Серия Термоядерный синтез. 2016, Т. 39. № 2. С. 44.
4. Cameron M., Cornelius I., Cutajar D., et al. // Journal of Synchrotron Radiation. 2017. V. 24. P. 866.

INVESTIGATION OF DOSIMETRIC CHARACTERISTICS OF NG-24 NEUTRON GENERATOR FOR THERAPEUTIC USAGE

Morozov V.N.[1,2]*, Moiseev A.N.[3,4], Kholomov I.A.[1], Zverev V.I.[1]
[1]N.L. Dukhov All-Russia Research Institute of Automatics 127055, Moscow, Sushchevskaya Str., 22
[2]A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center 123098, Moscow, Marshala Novikova str., 23
[3]Medscan LLC 119421, Obrucheva str., 21A
[4]NIITFA JSC 115230, Moscow, Varshavskoe shosse, 46
*e-mail: morozov.v.n@mail.ru

In the present paper a computer model of a neutron radiotherapy facility based on the generator NG-24 was constructed using the Monte Carlo method. The model allowed to evaluate the applicability of film dosimetry for measuring the neutron flux in a titanium-tritium target of the generator, and to assess how much the dosimetric parameters of the neutron beam differ when using various phantom materials.

Key words: neutron generator, fast neutron therapy, film dosimetry, Monte-Carlo method, MCNP.

ПРИМЕНЕНИЕ МОЩНОГО ЭЛЕКТРОННОГО УСКОРИТЕЛЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ РАДИОИЗОТОПОВ И ФОТОНЕЙТРОНОВ

Онищук Е.А.[1,3,*], Кураченко Ю.А.[2], Матусевич Е.С.[3]
[1]АНО ДПО «Техническая академия Росатома» 249031, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Курчатова, 21
[2]ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии»
249032 Россия, Калужская область, г. Обнинск, Киевское шоссе, 109 км
[3]Обнинский институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ
249040, Калужская область, г. Обнинск, Студгородок, д. 1
*email: EAOnishchuk@rosatomtech.ru

Настоящая работа посвящена вопросу изучения возможности использования имеющихся линейных ускорителей электронов, таких как как ускоритель MEVEX (средний электронный ток 4 мА при моноэнергетическом пучке электронов 35 МэВ) для производства радиоизотопов медицинского назначения и нейтронной терапии. Для таких путей использования линейных ускорителей проведены расчеты плотностей потока нейтронов и гамма-квантов. Проведен-

ный анализ показал, что производство фотонейтронов и радиоизотопов эффективно при использовании тормозного излучения, генерируемого в гигантском дипольном резонансе тяжелой металлической мишенью.

Ключевые слова: электронный ускоритель, применение для медицины, уникальные характеристики пучка, фотонейтроны, нейтронозахватная терапия, модернизация пучка, высокая плотность потока, производство радиоизотопов, реакция (γ,n), наработка ^{100}Mo, компактная установка для клиники.

Ключевым вопросом при производстве радиоизотопов и генерации нейтронов при использовании линейных ускорителей электронов является необходимость обеспечения охлаждения применяемой мишени. Одним из предъявляемых требования к системе охлаждения мишени является возможность размещения такой мишени на территории клиники, то есть обеспечение ее компактности. Для формирования компактной мишени в проводимом исследовании рассматривался расплав тяжелого металла, одновременно являющегося как материалом самой мишени, так и материалом теплоносителя. Использование такого металла позволяет достичь как высоких характеристик с точки зрения термогидравлики, так и максимизации производительности тормозного излучения и фотонейтронов [1].

В рамках выполнения настоящей работы проводилась расчеты по оптимизации мишеней с точки зрения их геометрии, состава материала, оптимизация конфигурации блока вывода фотонейтронов для нейтронозахватной терапии (НЗТ) и схемы генерации тормозного излучения для получения радионуклидов [2,3]. Такие расчеты были проведены с использованием признанных международным научным сообществом прецизионных кодов, предназначенных для решения задач переноса излучения и термогидравлики.

Проведенные расчеты показали, что рассматриваемая в рамках работы система для производства фотонейтронов позволяет обеспечить приемлемое качество пучка для НЗТ с рекордным значением плотности потока нейтронов на выходе (~ $2 \cdot 10^{10}$ см$^{-2}$с$^{-1}$), которое на порядок или более превосходит значения на выходе существующих и проектируемых реакторных пучков [3]. Такая интенсивность на выходе пучка позволит во многих случаях исключить фракционированное облучение. Дополнительно в части производства радиоизотопов показано, что при использовании оптимального канала реакции (γ, n) возможно производство до 43 радионуклидов для 5 групп применения. Например, на реакции ^{100}Mo(γ,n)^{99}Mo → ^{99m}Tc показана возможность получения ключевого диагностического радионуклида ^{99m}Tc с удельной активностью ~ 6 Ки/г посредством облучения в течение 1 суток мишени массой 311 г. на основе ^{100}Mo.

Таким образом, было показано, что предложенные схемы генерации и вывода нейтронов и тормозного излучения имеют ряд безусловных преимуществ перед традиционными методами. Так, например, ускоритель с мишенью, блок вывода пучка с необходимым оборудованием и оснасткой не требует дополнительных отдельно стоящих зданий и могут быть размещены в помещениях самой клиники. Рассматриваемая в рамках настоящей работы мишень для производства фотонейтронов на основе жидкого галлия, также выполняющего функцию теплоносителя, является «экологически чистой». Активность такой мишени спадает до уровня естественного фона в течение 4-х дней.

Литература

1. Кураченко Ю.А., Вознесенский Н.К., Говердовский А.А., Рачков В.И. Новый интенсивный источник нейтронов для медицинских приложений // Медицинская физика. — 2012. — №2. — С. 29-38.
2. Кураченко Ю.А., Забарянский Ю.Г., Онищук Е.А. // Оптимизация мишени для производства фотонейтронов. Известия вузов. Ядерная энергетика. — 2016. — №3. — С. 150-162.
3. Кураченко Ю.А., Забарянский Ю.Г., Онищук Е.А. // Применение фотонейтронов для лучевой терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2017. — №3. — С. 33-42.
4. High Power Linacs for Isotope Production. MEVEX: The accelerator technology company. Адрес http://www.mevex.com/Brochures/Brochure_High_Energy.pdf.

APPLICATION OF A POWERFUL ELECTRON ACCELERATOR FOR THE PRODUCTION OF MEDICAL RADIOISOTOPES AND PHOTONEUTRONS

Onischuk H.A.[1,3,*], Kurachenko Yu.A.[2], Matusevich Eu.S.[3]
[1]Rosatom Technical Academy, 21 Kurchatov street, Obninsk, Kaluga reg., 249031 Russia
[2]Russian Institute of Radiology and Agroecology, RIRAE 109th km of Kiev highway, Obninsk, Kaluga reg., 249032 Russia
[3]Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, NRNU «MEPhI» 1 Studgorodok, Obninsk, Kaluga reg., 249033 Russia
[*] email: EAOnishchuk@rosatomtech.ru

This work is aimed at studying the binary possibility of using the available linear electron accelerators, such as the MEVEX accelerator (average electron current 4 mA with a monoenergetic electron beam of 35 MeV) for radioisotopes production and the neutron therapy. For such ways of using linear accelerators, neutron and gamma-ray flux densities were calculated. The analysis showed that the production of photoneutrons and radioisotopes is effective when using bremsstrahlung radiation generated in a giant dipole resonance by a heavy metal target.

Key words: electronic accelerator, medical application, unique beam characteristics, photoneutrons, neutron capture therapy, beam modernization, high flux density, production of radioisotopes, reaction (γ, n), ^{100}Mo production, compact facility for the clinic.

КОНЦЕПЦИЯ КОМПАКТНОГО ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ ПРОТОНОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Парамонов В.В.*, Акулиничев С.В., Дуркин А.П., Коломиец А.А., Кравчук Л.В.
ФГБУН ИЯИ РАН, 108840, г.Москва, г.Троицк , ул. Физическая 27
e-mail: paramono@inr.ru

Сформулирована концепция и основные требования к новому компактному российскому линейному ускорителю протонов для лучевой терапии, отвечающему современным требованиям медицины.

Ключевые слова: протонная терапия, линейные ускорители

В последнее время большое внимание специалистов уделяется перспективам использования для терапии компактного линейного ускорителя протонов типа ускорителя LIGHT [1], заявляемые преимущества которого хорошо известны. Опираясь на многолетний опыт создания и эксплуатации ускорителей протонов, в настоящее время разрабатывается проект российского компактного импульсного линейного ускорителя протонов с максимальной энергией ~230 МэВ, предназначенного для решения полного круга задач протонной терапии. Необходимым условием является начальное формирование карандашного пучка с малым продольным и поперечным эмиттансом сгустков и предотвращение существенного роста эмиттанса пучка при ускорении протонов. Анализируется и обосновывается выбор общей схемы ускорителя и его ускоряющих и фокусирующих частей, выбор рабочих частот. Особое внимание уделяется обеспечению необходимых характеристик при умеренных, апробированных в долговременной эксплуатации режимов работы систем, сбалансированности и надежности предлагаемых решений, доступности и практической реализуемости элементов ускорителя на отечественной производственной базе.

Литература

[1] Advanced Oncotherapy: https://www.avoplc.com/.

CONCEPT OF A COMPACT LINEAR PROTON ACCELERATOR FOR MEDICINE

Paramonov V.V., Akulinichev S.V., Durkin A.P., Kolomiets A.A., Kravchuk L.V.
INR RAS, 108840, Moscow, Troitsk, Fizicheskaya 27
e-mail: paramono@inr.ru

The concept and main requirements for a new compact Russian linear proton accelerator for radiation therapy that meets modern medical requirements are formulated.

Keywords: proton therapy, linear accelerators

ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМОЙ ПРИ СИЛЬНОТОЧНОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ВЗРЫВЕ ПРОВОДНИКОВ В ВАКУУМЕ, НА ПРОРАСТАНИЕ СЕМЯН ЛАТУКА (LACTUCA SATIVA)

Пилиа Н.Д.[1,*], Пряхин Е.А.[2]
[1] ООО «ГНУ-СФТИ» АНА Государственное научное учреждение «Сухумский-физико-технический институт» Академии Наук Абхазии
384914, Абхазия, г. Сухум, Кодорское шоссе 665
[2]ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России»
454076, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 68А
*e-mail: nika85_85@mail.ru

Представлены результаты экспериментов по оценке факторов (световое излучение, импульсное магнитное поле, проникающее излучение), возникающих при сильноточном электрическом взрыве вольфрамовой проволочки в вакууме, на скорость прорастания семян латука. Установлено, что световая вспышка и импульсное магнитное поле не оказывают статистически значимого влияния на прорастание семян. Тем не менее, выявлено статистически значимое снижение длины проростка семян латука под воздействием электровзрыва. С помощью многофакторного анализа показано, что на рост проростка семян латука наиболее значимое влияние оказывает проникающее излучение, не относящееся ни к одному из известных нам видов ионизирующих излучений.

Ключевые слова: электровзрыв, вольфрамовая проволочка, плазма, проникающее излучение, низкотемпературная плазма, семена латука, проросток.

Электровзрыв металлических микропроводников интенсивно исследуется с начала 60-х гг. прошлого века. Несмотря на столь длительную историю исследования электровзрыва, интерес к этому явлению сохраняется до настоящего

времени, что обусловлено его широким применением как в технике, так и в фундаментальных научных исследованиях. Относительно недавно было осознано, что физические факторы, возникающие при электровзрыве металлических микропроводников (сверхсильные магнитные поля, плотная неидеальная низкотемпературная плазма), могут влиять на вероятности протекания процессов β-распада ядер химических элементов. Эксперименты показали, что влияние внешних факторов приводит к заметным изменениям вероятностей протекания слабых ядерных процессов, которые могут быть зарегистрированы экспериментально.

Электрический взрыв проволочки сопровождается несколькими физическими факторами, способными оказывать биологическое действие: вспышка света, электромагнитный импульс и ионизирующее излучение. Кроме того, в работах было показано, что электрический взрыв может сопровождаться «странным» излучением, которое не является рентгеновским излучением или другим типом ионизирующего излучения. Данное обстоятельство стимулировало проведение пилотных исследований взаимодействия излучения, связанного с сильноточным взрывом проводников в вакууме, на биологические системы. Использование биологических систем в качестве детекторов является оправданным, когда природа воздействующего физического фактора не вполне ясна. Целью настоящей работы являлась оценка влияния факторов, связанных с сильноточным взрывом вольфрамовой проволочки в вакууме на семена латука (Lactuca sativa).

Для выяснения роли каждого из трех перечисленных физических факторов в индукции биологических эффектов использовали различные виды экранирования семян во время взрыва. Семена без экранирования подвергались воздействию всего комплекса факторов. Экранирование черной фото непроницаемой бумагой устраняло действие видимого и ультрафиолетового световых излучений. Экранирование с использованием алюминиевой фольги, пластины из бериллия, свинцовой фольги устраняло воздействие излучений видимого и ультрафиолетового спектров, а также воздействие импульсного магнитного поля.

Контейнеры с семенами располагали с внешней стороны разрядно-взрывной камеры вплотную к кварцевой стенке, экранированной стороной по направлению к вольфрамовой проволочке. Исследования проводились на экспериментальной установке «Гелиос». После экспозиции сухие семена укладывали в одноразовые пластиковые чашки Петри. На 5-е сутки подсчитывали количество проросших семян, измеряли длину корня, длину ростка и длину всего проростка (сумма длины корня и ростка).

Результаты: Сильноточный электровзрыв вольфрамовой проволочки сопровождается следующими факторами, способными оказывать биологическое действие: световой вспышкой (освещенность 10^9 лк); импульсным магнитным полем (модуль векторов в момент выстрела не превышает $\lesssim 10$ Гс); проникающим излучением неизвестной природы, способным оставлять специфические треки на фотоэмульсиях и других материалах; экспозиция семян латука (Lactuca sativa) во время электровзрыва приводит к статистически значимому снижению длины проростка семян латука, преимущественно за счет торможения роста ростка; применение различных материалов экранирования (черная светонепроницаемая бумага, алюминиевая фольга, пластина из бериллия, свинцовая фольга) и проведение многофакторного анализа позволило определить, что биологическое действие факторов, связанных с сильноточным взрывом вольфрамовой проволочки, определяется действием проникающего излучения неизвестной природы и не зависит от влияния световой вспышки и импульсного магнитного поля; результаты анализа треков на рентгеновских пленках, установленных в месте расположения биологических объектов, указывают на то, что излучением, оказывающим биологическое действие, является проникающее излучение неизвестной природы.

Работа была выполнена в рамках проекта Россия — Абхазия по гранту № 19-52-40003 при финансовой поддержке: РФФИ и Академии Наук Абхазии.

EVALUATION OF EFFECTS OF FACTORS ASSOCIATED WITH A LOW-TEMPERATURE PLASMA AT A HIGH-CURRENT ELECTRIC EXPLOSION OF CONDUCTORS IN VACUUM ON GERMINATION OF LETTUCE (LACTUCA SATIVA) SEEDS

Pilia N.D.[1,*], Priakhin E.A.[2]

[1] Sukhum Institute of Physics and Technology of the Abkhazian Academy of Sciences
384914, Sukhum, Sukhum Institute of Physics and Technology
of the Abkhazian Academy of Sciences, Kodori highway 665
[2]Urals Research Center for Radiation Medicine of FMBA of Russia
454076, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky St, 68–A
*e-mail: nika85_85@mail.ru

Annotation. The results of experiments on the assessment of factors (light radiation, pulsed magnet-ic field, penetrating radiation) arising from a high-current electric explosion of a tungsten wire in a vacuum on the germination rate of lettuce seeds are presented. It was established that a light flash and a pulsed magnetic field do not exert a statistically significant effect on seed germination. Using TLD dosimetry methods, ionizing γ-radiation was not detected at the location of biological objects. Nevertheless, a statistically significant decrease in the length of the seedling of lettuce was revealed under the influence of electric explosion. Using multivariate analysis, it was shown that penetrating radiation, which does not belong to any of the

known types of ionizing radiation, has the most sig-nificant effect on the growth of seedling of lettuce. The results of the analysis of tracks on x-ray films installed at the location of biological objects indicate that the radiation having a biological ef-fect is penetrating radiation of an unknown nature.

Key words: electric explosion, tungsten wire, plasma, penetrating radiation, low-temperature plasma, lettuce seeds, seedling.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СВЕРХНИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР В ХОДЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДАМИ ОПТИЧЕСКОЙ, АТОМНО-СИЛОВОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Платонова В.А.[1,*], Мамаева С.Н.[1], Антонов С.Р.[1], Семенова М.Н.[1,4], Алексеев Р.З.[2], Максимов Г.В.[3]
[1] Северо-Восточный федеральный университет 677003, Якутск, ул. Кулаковского 48
[2]Якутский научный центр комплексных медицинских проблем 677018, Якутск, ул. Кулаковского 6
[3]Московский государственный университет 119991, Москва, Ленинские горы 1, корп. 12
[4]Якутский республиканский онкологический диспансер г. Якутск, ул. Стадухина 81 корп. 1
*e-mail: vicafedorova@mail.ru

В данной работе на основе результатов ранее проведенных исследований сравнения морфологии эритроцитов под влиянием воздействия сверхнизких температур на образцы крови при различных заболеваниях [1] и морфологии эритроцитов пациентов с раком шейки матки во время лучевой терапии [2] проводится изучение эритроцитов крови под воздействием сверхнизкой температуры пациентов с раком шейки матки для выявления особенностей их морфологии в оценке степени эффекта лучевой терапии. По мнению авторов, полученные результаты могут служить основой для формирования новых подходов в оценке состояния пациента и прогнозе в ходе и после лучевой терапии.

Ключевые слова: Морфология эритроцитов, оптическая, атомно-силовая и электронная микроскопия, гематурия, лучевая терапия, низкие температуры, рак шейки матки.

Целью данной работы является исследование особенностей изменения поверхности эритроцитов крови пациентов с раком шейки матки (РШМ), проходящих лучевую терапию (ЛТ), под воздействием сверхнизких температур (шоковая заморозка) с помощью оптической, атомно-силовой и растровой электронной микроскопии.

В работе авторов [1] были проведены исследования морфологии эритроцитов под воздействием жидкого азота. Исследовали эритроциты крови у детей с заболеваниями почек с макрогематурией, а также для сравнения эритроциты крови пациентов с другой патологией, а именно с РШМ. В результате воздействия сверхнизкой температуры были выявлены существенные отличия в эритроцитах в норме и патологии и в зависимости от заболевания: характерные повреждения поверхности эритроцитов у больных с гематурией и образования неизвестной природы на поверхности эритроцитов пациентов с РШМ, отсутствие изменений поверхности эритроцитов у контрольной группы.

И на основе полученных данных [1-2], в предположении, что эритроциты крови больных в большей степени подвержены поверхностным повреждениям и нарушениям, а характер этих повреждений зависит, скорее всего, от вида и степени заболевания, в данной работе исследуются сухие мазки венозной крови пациентов с РШМ, проходящих поэтапную терапию в радиотерапевтическом отделении Якутского республиканского онкологического диспансера: сначала дистанционную ЛТ с использованием ускорителя Elekta Synergy (Великобритания, внешняя лучевая терапия, 6-18 МэВ) и затем брахитерапию с использованием MultiSource HDR (Германия, брахитерапия с источником Co-60). На первом этапе ЛТ проводятся на линейном ускорителе в режиме работы с электронами с энергией 6 МэВ. Забор образцов крови осуществляется в начале, середине и конце дистанционной терапии, затем в середине и в конце контактной ЛТ.

При мгновенной (шоковой) заморозке мазки крови на стеклянной подложке выдерживаются в жидком азоте при температуре — 196 ºС, и сразу после выравнивания температуры объекта и охлаждающей жидкости (на что указывает остановка интенсивного кипения азота) извлекаются из жидкого азота и далее выдерживаются в камере под определенным углом при комнатной температуре 18-20 ºС.

Морфология эритроцитов мазков крови исследуется с помощью оптических микроскопов Olympus BH-2 и Eclipse LV100 Nikon, атомно-силового микроскопа Solver Next фирмы NT-MDT в полуконтактном режиме со скоростью сканирования 0,5 Гц, 0,25 Гц, значения которых были выбраны из-за неоднородностей и с регистрацией АСМ-изображений при помощи программных обеспечений Nova и ImageAnalysis фирмы NT-MDT, а также растрового электронного микроскопа JOEL JSM-7800F (РЭМ) с разрешением 1.2 нм при 1 кВ для рабочего отрезка примерно 10-20 мм с применением компьютерной программы JMicroVision v1. 2. 7 для проведения оценки характера и размеров поверхностных нарушений эритроцитов.

Полученные в ходе данной работы изображения эритроцитов на различных микроскопах, особенности в изменениях их поверхности в зависимости от ЛТ и их анализ могут лечь в основу нового метода оценки эффективности и адекватности лучевой терапии, а также прогноза состояния у больных с РШМ, а в дальнейшем и у больных с другими видами онкологических заболеваний.

Литература

1. Мамаева С.Н., Максимов Г.В., Антонов С.Р., Платонова В.А., Гольдерова А.С., Кононова И.В., Мунхалова Я.А., Николаева Н.А., Лебедева Т.М. Изучение действия низких температур на морфологию эритроцитов крови детей с гематурией методами оптической и электронной микроскопии.//Ж. Медицинская физика. 2019. №3 (83). С. 75-83.
2. Мамаева С.Н., Максимов Г.В., Кононова И.В., Никифоров П.В., Десяткина Л.Е. «Исследование морфологии эритроцитов крови больных раком шейки матки методами медицинской физики» //Ж. Медицинская физика, №1 (81), Материалы II Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия», 15-16 февраля 2019 г. С-43.

THE STUDY OF THE MORPHOLOGY OF RED BLOOD CELLS UNDER THE INFLUENCE OF ULTRA-LOW TEMPERATURES DURING RADIATION THERAPY USING OPTICAL, ATOMIC FORCE AND ELECTRON MICROSCOPY

Platonova V.A.[1], Mamaeva S.N.[1], Antonov S.R.[1], Semenova M.N.[1,2], Alekseev R.Z.[2], Maximov G.V.[3]

[1] Northeastern Federal University 677003, Yakutsk, 48 Kulakovsky str.

[2]Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems 677018, Yakutsk, 6 Kulakovsky str.

[3]Moscow State University 119991, Moscow, Lenin Hills 1,

[4] Yakut Republican Oncology Center Yakutsk, 81 Stadukhina str. Bldg. 1

* Email: vicafedorova@mail.ru

In this paper, on the basis of the results of previous studies comparing the morphology of erythrocytes under the influence of the impact of cryogenic temperatures on samples of blood in various diseases [1] and morphology of erythrocytes of patients with cervical cancer during radiotherapy [2] is the study of blood erythrocytes under the influence of ultralow temperature of patients with cervical cancer to identify features of their morphology in the assessment of the effect of radiation therapy. According to the authors, the results obtained can serve as a basis for the formation of new approaches to assessing the patient's condition and prognosis during and after radiation therapy.

Key words: erythrocyte morphology, optical and electron microscopy, hematuria, radiation therapy, low temperatures.

ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ МНОГОЛЕПЕСТКОВОГО КОЛЛИМАТОРА МЕДИЦИНСКОГО УСКОРИТЕЛЯ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПУЧКОВ ЭЛЕКТРОНОВ

Русецкий С.С.[1,*], Васильев В.Н.[2], Смыслов А.Ю.[2]

[1] ООО «Медскан», 119421, г. Москва, ул. Обручева, 21А

[2] ФГБУ РНЦРР, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

* e-mail: rusetskiy.s@gmail.com

Существует целый ряд локализаций, при лучевой терапии которых, преимущества пучков электронов превалируют над недостатками этого вида излучения. Одним из таких недостатков является трудоемкость технологии создания необходимой формы пучка. В докладе рассмотрено моделирование пучка электронов, сформированного с помощью фотонного многолепесткового коллиматора, методом Монте-Карло. Представлены результаты дозиметрической валидации модели с помощью ионизационной камеры, диода и радиохромной пленки. Показана разница основных параметров пучка для двух методов формирования: многолепестковым фотонным коллиматором и шторками основного коллиматора.

Ключевые слова: лучевая терапия электронами, метод Монте-Карло, многолепестковый коллиматор.

В лучевой терапии существует целый ряд локализаций [1], при лечении которых есть выраженное преимущество применения пучков электронов в сравнении с пучками фотонов. Несмотря на ограничения метода ЛТ электронами, дозовое распределение в тканях человека, и особенно достаточно резкое падение процентной глубинной дозы при наличии плато дают выигрыш в покрытии мишеней, находящихся на поверхности и ощутимое снижение дозы на критические органы.

Основным недостатком лучевой терапии электронами можно считать трудоемкость формирования пучка электронов по форме мишени. Для изменения формы пучка, применяются индивидуальные блоки, которые создаются из различных сплавов (сплав Вуда, сплав Розе). Это требует специального помещения для изготовления таких блоков, т.к. при плавлении выделяются различные токсичные вещества. Некоторые исследователи предлагают другие варианты изготовления таких блоков [2, 3], которые, тем не менее, также являются достаточно трудоемкими.

В данном докладе представлены результаты моделирования методом Монте-Карло пучков электронов медицинского ускорителя, сформированных фотонным многолепестковым коллиматором при уменьшенном до 70 см РИП. Модель ускорителя TrueBeam (Varian, США) создавалась в ПО EGSnrc [4] с помощью средств модуля BEAMnrc, в

качестве источника частиц использовались фазовые пространства, предоставленные компанией Varian (расположение — непосредственно над шторками основного коллиматора). С помощью BEAMnrc были смоделированы шторки основного коллиматора и лепестки многолепесткового коллиматора, формирующих поле. Расчет дозы в водном фантоме осуществлялся в модуле DOSXYZnrc. Были смоделированы квадратные поля 2×2, 5×5 см и круглое поле диаметром 5 см (здесь и далее даны размеры полей в проекции на изоцентр) с энергиями электронов 6, 12 и 18 МэВ.

Результаты моделирования сравнивались с результатами, полученными при формировании поля только шторками основного фотонного коллиматора. Сравнение показало существенное уменьшение полутени пучков, а также меньшую разницу между профилями по X и по Y, что вызвано расположением Y-шторки основного коллиматора выше X-шторки. Дополнительно был исследован эффект влияния на профиль пучка формы лепестков с торца (скругленные лепестки) и на боковых гранях («tongue-and-groove»).

Дозиметрическая валидация модели проводилась с помощью камеры, диода в водном фантоме, а также радиохромной пленки в пластинчатом водно-эквивалентном фантоме. Измеренные и рассчитанные профили дозы, глубинные распределения дозы и планарные распределения дозы сравнивались между собой методом анализа γ-индекса. Результаты валидации можно считать удовлетворительными, что позволяет использовать модель в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Klein E.E. // Electron-Beam Therapy: Dosimetry, Planning, and Techniques в кн.: E.C. Halperin, C.A. Perez, L.W. Brady (ed.): Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th. edition, 2008
2. Miloichikova I., Krasnykh A., Danilova I. et al. // Formation of electron beam fields with 3D printed filters. AIP Conference Proceedings 1772, 060018, 2016.
3. Skinner L., Fahimian B.P., Yu A.S. // Tungsten filled 3D printed field shaping devices for electron beam radiation therapy. PLOS ONE 14(6): e0217757, 2019.
4. Kawrakow I., Mainegra-Hing E., Rogers D.W.O. et al // The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. NRCC Report PIRS-701, Ottawa, Canada, 2020.

FEATURES OF THE MONTE-CARLO SIMULATION OF LINAC ELECTRON BEAMS SHAPED BY A MULTILEAF COLLIMATOR

Rusetskiy S.S.[1],*, Vasiliev V.N.[2], Smyslov A.Yu.[2]
[1] LLC "Medscan"
119421, Moscow, Obrucheva str. 21A
[2] RCCRR
117997, Moscow, Profsoyuznaya str. 86
** e-mail: rusetskiy.s@gmail.com*

There are several tumor localizations where advantages of electron beams usage outweigh its drawbacks that may accompany this treatment modality. One of its disadvantages, is the complexity of beam shaping methods and technical procedures. Our report considers the Monte Carlo simulation of an electron beam shaped by a photon multileaf collimator. Results of dosimetric validation of the model using an ionization chamber, a diode, and a radiochromic film are presented. Our report also shows the difference of main parameters of the beam for two shaping methods: by photon multileaf collimator and by jaws of the main collimator.

Key words: electron beam radiotherapy, Monte-Carlo method, multileaf collimator.

ПОПРАВОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ВЫХОДА МИКРО-ИОНИЗАЦИОННЫХ КАМЕР ПРИ ДОЗИМЕТРИИ МАЛЫХ ПОЛЕЙ, СОЗДАВАЕМЫХ ТОРМОЗНЫМИ ПУЧКАМИ С МАКСИМАЛЬНОЙ ЭНЕРГИЕЙ 18 МЭВ

Серикбекова З.К.[2],*, Климанов В.А.[1,2], Кирпичев Ю.С.[3], Колыванова М.А.[1], Смирнова Ж.Ж.[1]
[1]Федеральный медико-физический центр им. А.И. Бурнязяна 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
[2]Научно-исследовательский ядерный университет МИФИ 115409, Москва, Каширское ш., 31
[3]Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина 115478, г. Москва, Каширское ш., 23
**e-mail: zarina_lg5@mail.ru*

При использовании в дозиметрии малых полей ионизационных камер возникают проблемы, связанные с отсутствием в малых полях электронного равновесия, возмущением, вносимом в поле присутствием детектора, и влиянием конечности размеров детектора на его показания. В работе определены поправочные коэффициенты детекторов, для ряда небольших ионизационных камер, предназначенных для дозиметрии малых полей.

Ключевые слова: малые поля, поправочные факторы выхода, микро-ионизационные камеры, тормозное излучение, метод Монте-Карло.

Поправочные коэффициенты определены для тормозных пучков 18 МВ спектра, создаваемых медицинскими ускорителями типа Varian, с помощью расчетов методом Монте-Карло и экспериментально на ускорителе Trilogy. Для расчетов применялся код EGSnrc. На первом этапе с помощью подпрограммы Beamnrc формировались файлы фазового пространства для разных поперечных размеров квадратных полей, в том числе для референсного поля 10x10 см^2. Геометрия головки ускорителя при этом полностью соответствовала описанию геометрии, полученному от компании Varian. На втором этапе эти файлы использовались для определения показаний детекторов при их расположении в водном фантоме на оси пучков на глубине 10 см. Расчеты на этом этапе проводились по подпрограмме dosrznrc. Для уменьшения статистической неопределенности результатов применялись методы уменьшения дисперсии, имеющиеся в коде EGSnrc, в частности направленное расщепление (DBS), увеличение сечений взаимодействия тормозных фотонов в выделенных областях (BCSE), русская рулетка (RR) и ограничение пробегов электронов (range rejection). Параметры, необходимые для настройки этих методов подбирались опытным путем. В качестве референсного детектора была взята дозиметрическая пленка EBT3. Значения поправочного коэффициента выхода для конкретного детектора, в предположении, что его показания пропорциональны поглощенной дозе в чувствительном объеме детектора, определялись из расчетов методом Монте-Карло по формуле:

$$k_{Q_{clin},Q_{ref}}^{f_{clin},f_{ref}} = \frac{D_{w,Q_{clin}}^{f_{clin}} \Big/ M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{D_{w,Q_{ref}}^{f_{ref}} \Big/ M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}} \approx \frac{D_{w,Q_{clin}}^{f_{clin}} \Big/ D_{\mathrm{det},Q_{clin}}^{f_{clin}}}{D_{w,Q_{clin}}^{f_{ref}} \Big/ D_{\mathrm{det},Q_{ref}}^{f_{ref}}},$$

где $D_{w,Q_{clin}}^{f_{clin}}$ и $D_{w,Q_{ref}}^{f_{ref}}$ – дозы в небольшом объеме воды;

$M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}$ и $M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}$ – показания детектора в воде;

$D_{\mathrm{det},Q_{clin}}^{f_{clin}}$ и $D_{\mathrm{det},Q_{ref}}^{f_{ref}}$ – дозы в чувствительном объеме детектора для клинического и референсного полей на референсной глубине в водном фантоме [1].

Экспериментально эта величина находилась на основе использования референсного детектора («свободного» от поправок), в качестве которого была взяты дозиметрическая пленка EBT3 и алмазный детектор. Определение $k_{Q_{clin},Q_{ref}}^{f_{clin},f_{ref}}$ в этом случае проводилось по формуле:

$$k_{Q_{clin},Q_{ref}}^{f_{clin},f_{ref}} \approx \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(\mathrm{ref}) \Big/ M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(\mathrm{ref}) \Big/ M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}}, \qquad (2)$$

где $M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}(\mathrm{ref})$ и $M_{Q_{ref}}^{f_{ref}}(\mathrm{ref})$ – показания референсного детектора в клиническом и референсном полях.

Заключение

В работе получены конкретные значения поправочных факторов выхода для микро-ионизационных камер PTW31010, PTW31015 и PTW31016 для тормозных пучков 18 МВ спектра, создающих на поверхности фантома квадратные поля размером 1x1, 2x2, 3x3 и 4x4 см^2. Результаты расчетов и экспериментов согласуются между собой.

Полученные результаты позволят повысить точность дозиметрии малых полей в области высокоэнергетического тормозного излучения. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА в рамках научного проекта № 18-52-3408.

Литература

1. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination // IAEA TRS 483, Vienna, 2017.Lario D., Kallenrode M.B., Decker R.B. et al. // Astrophys. J. 2006. V. 653. P. 1531.

CORRECTIVE FACTORS OF THE OUTPUT OF MICRO-IONIZATION CHAMBERS AT DOSIMETRY OF SMALL FIELDS CREATED BY BRAKE BEAMS WITH A MAXIMUM ENERGY OF 18 MEV

Serikbekova Z.K. [2],*, Klimanov V.A.[1,2], Kirpichev Yu.S.[3], Kolyvanova M.A.[1], Smirnova J.J.[1]
[1]Federal Medical Physics Center A.I. Burnyazyan 123098, Moscow, st. Marshal Novikov, 23
[2]National Research Nuclear University MEPhI 115409, Moscow, Kashirskoe sh., 31
[3]Russian Cancer Research Center. N.N. Blokhin 115478, Moscow, Kashirskoe sh., 23
** e-mail: zarina_lg5@mail.ru*

When ionization chambers are used in small fields in dosimetry, problems arise associated with the absence of electronic equilibrium in small fields, the disturbance introduced into the field by the presence of the detector, and the influence of the finiteness of the detector's dimensions on its readings. In the work, the correction factors of detectors are determined for a number of small ionization chambers intended for dosimetry of small fields.

Key words: small fields, output correction factors, micro-ionization chambers, bremsstrahlung, Monte Carlo method.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АННИГИЛЯЦИОННЫХ ФОТОНОВ КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ПУЧКАХ ФОТОНОВ И ПОЗИТРОНОВ

Синельников А.Г.*, Черняев А.П., Морозова Е.П.
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
e-mail: sinelnikov1995@gmail.com

Лучевая терапия занимает значительное место в лечении онкологических заболеваний. В последние годы стали внедряться радиотерапевтические методики, которые позволяют контролировать положение опухоли непосредственно в процессе облучения, сокращая время процедуры и минимизируя негативное воздействие на пациента. Примером совмещения диагностики и лучевой терапии является установка «Томотерапия», в которой пучок ионизирующего излучения с высочайшей точностью направляется на опухоль, а встроенный компьютерный томограф определяет форму, размер и положение опухоли за считанные секунды до начала сеанса.

Ключевые слова: тормозные фотоны, аннигиляционные фотоны, поглощенная доза, моделирование методом Монте-Карло

В работе предлагается метод, который может стать способом оценки распределения дозы в теле пациента при облучении. Метод использует идеологию, на которой основана ПЭТ-томография, и построен на регистрации аннигиляционных фотонов. Рождение электрон-позитронных пар является одним из процессов, который происходит при взаимодействии с веществом фотонов с энергией более 1,22 МэВ. Возникшие позитроны в дальнейшем аннигилируют с образованием фотонов. Регистрируя такие фотоны, можно получить информацию, которая, после соответствующей обработки, позволит сделать вывод о распределении дозы.

Для исследования предлагаемого метода был выполнен компьютерный эксперимент с использованием пакета GEANT4 [1], основанного на методе Монте-Карло. В рамках выполненной работы была оценена корреляция между распределением поглощенной дозы фотонного и позитронного излучения и распределением мест аннигиляции позитронов, проанализированы энергетические спектры тормозных и аннигиляционных фотонов.

В результате были получены глубинные распределения поглощенной дозы и числа аннигиляций, получена функция пересчета, позволяющая по распределению числа аннигиляций получить глубинное распределение поглощенной дозы.

Проводится обсуждение полученных данных.

Литература

1. Allison J., Amako K., Apostolakis J. et al. Recent developments in GEANT4 // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A.: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 835, 186–225

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR CONTROL OF DOSE DISTRIBUTION IN RADIATION THERAPY ON PHOTON BEAMS

Sinelnikov A.G.*, Chernyaev A.P., Morozova E.P.
Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, Moscow, Russia
e-mail: sinelnikov1995@gmail.com

Radiation therapy occupies a significant place in the treatment of cancer. In recent years, radiotherapeutic techniques have begun to be introduced, which allow to control the position of the tumor directly during irradiation, reducing the procedure

time and minimizing the negative impact on the patient. The Tomotherapy is an example of combining diagnostics and radiation therapy, in which a beam of ionizing radiation is sent to the tumor with the highest accuracy, and the built-in computer tomograph determines the shape, size and position of the tumor a few seconds before the session begins.

Key words: bremsstrahlung photons, annihilation photons, absorbed dose, Monte-Carlo modeling

ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСОВ МОЩНОГО ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК

Ситников Д.С.[1,*], Ильина И.В.[1] Ревкова В.А.[2], Коноплянников М.А.[2], Кальсин В.А.[2], Баклаушев В.П.[2]
[1]ФГБУН Обьединенный институт высоких температур Российской академии наук
125412, г. Москва, ул. Ижорская, д.13, стр.2
[2]Федеральный научно-клинический центр ФМБА России 115682, Москва, Ореховый бульвар 28
*e-mail: Sitnik.ds@gmail.com

В докладе представлены новые экспериментальные данные о влиянии импульсного терагерцового излучения высокой мощности на монослой клеток. Созданный экспериментальный стенд позволяет осуществлять продолжительное воздействие (до 90 мин.) на клеточную культуру интенсивными (до 32 ГВт/см^2) широкополосными (0,2 — 3 ТГц) импульсами терагерцового излучения (частота повторения 100 Гц). В работе проведены исследования влияния излучения на пролиферативную активность первичных мезенхимальных стволовых клеток из плаценты человека, а также метаболических нарушений и анализ выживаемости клеток фибробластов кожи.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, мезенхимальные стволовые клетки, фибробласты, пролиферативная активность, выживаемость.

Появление новых эффективных источников и приемников терагерцового излучения и последующее широкое распространение терагерцовых технологий в самые разные сферы деятельности человека стимулировали интерес к вопросу безопасности данного вида излучения. К настоящему времени накоплен значительный опыт в постановке экспериментов по воздействию терагерцового излучения на живые биологические системы с учетом особенностей данного типа излучения. В зависимости от параметров терагерцового воздействия может быть оказано как угнетающее, так и стимулирующее действие на клетку. Причем зачастую удавалось выявить не только потенциальную опасность, исходящую от его воздействия (например, инициация процессов апоптоза [1] или двухцепочечных разрывов ДНК [2]), но и получить противоположные результаты, в частности, наблюдать стимуляцию клеточного роста нейритов сенсорных ганглиев [3] или терапевтическое действие маломощного излучения низкочастотной области (0.129–0.150 ТГц) терагерцового диапазона [4]. Особый интерес представляет потенциальная возможность применения мощных импульсов терагерцового излучения для нормализации экспрессии генов, связанных с воспалительными и онкологическими заболеваниями кожи, обозначенная в [5].

В настоящей работе представлены результаты исследования воздействия мощных импульсов терагерцового излучения на монослой клеток. В качестве источника генерации терагерцового излучения был использован нелинейный органический кристалл OH1, накачка которого осуществлялась фемтосекундными лазерными импульсами (100 фс, 1240 нм, ~1 мДж, 100 Гц). Высокая эффективность преобразования (~ 2%) позволила получить ТГц импульс с энергией 18 мкДж, а короткая длительность (~0,5 пс) импульса и дифракционно-ограниченный диаметр сфокусированного ТГц пучка — высокую пиковую интенсивность (32 ГВт/см^2) и напряженность электрического поля до 3.5 МВ/см на объекте исследования. Отличительной особенностью оказываемого воздействия на клетки является сочетание высокой пиковой мощности ТГц импульса с низкой средней мощностью. Это позволяет минимизировать оказываемое термическое воздействие, обусловленное сильным поглощением ТГц излучения в водной среде.

Были проведены исследования выживаемости мезенхимальных стволовых клеток из плаценты человека с помощью метода проточной цитометрии. Облучение клеток осуществлялось в течение 90 минут в режиме сканирования. По сравнению с группой параллельного контроля, содержащей 11,6% мертвых клеток, количество мертвых клеток в экспериментальной группе увеличилось незначительно (до 15,5%).

Исследование метаболических нарушений и снижения выживаемости клеток фибробласт в результате воздействия ТГц излучения проводили на основе иммуноцитохимического анализа количества ферментов апоптоза и оценке морфологии митохондрий. В результате воздействия в течение 90 минут наблюдалось незначительное увеличение количества ферментов апоптоза после облучения (каспаза 3), спустя 0,5 и 2 часа по сравнению с группой параллельного контроля. Наиболее ярко активирующее действие терагерцового излучения на ферменты апоптоза было выражено в клетках, зафиксированных спустя 24 часа после проведения эксперимента. Однако, анализ клеток показал отсутствие изменений в морфологии как самих клеток (ни клетки, ни их ядра не разрушены), так и их митохондрий с помощью маркера human Mito (форма, размер и количество митохондрий остались без существенных изменений).

Таким образом, проведенные исследования показали отсутствие гибели выбранных линий клеток, а также существенно выраженных эффектов снижения выживаемости (за исключением активации ферментов апоптоза в фибробластах) при облучении различных клеточных культур даже при экстремальных параметрах воздействия.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-02-00762.

Литература
1. Borovkova M., Serebriakova M., Fedorov V. et al. // Biomed. Opt. Express. 2017. V. 8, № 1. P. 273.
2. Titova L.V., Ayesheshim A.K., Golubov A. et al. // Biomed. Opt. Express 2013. V. 4, № 4. P. 559.
3. Tsurkan M.V., Smolyanskaya O.A., Bespalov, V.G., et al. // Proc. SPIE. 2012. V. 8261. P. 190.
4. Eremenko K.U.E., Aleksandrova N.N., Kirichuk, V.F., et al. // J. Ophthalmic Surg. 2017. № 3. P. 61.
5. Titova L.V, Ayesheshim A.K., Golubov A. et al. // Proc. SPIE. 2013. V. 8585. P. 117.

INFLUENCE OF HIGH-POWER PULSES OF TERAHERTZ RADIATION ON CELL VIABILITY

Sitnikov D.S.[1,*], Ilina I.V.[1], Revkova V.A. [2], Konoplyannikov M.A.[2], Kalsin V.A.[2], Baklaushev V.P.[2]
[1]Joint Institute for High Temperatures of the Russian Academy of Sciences 125412, Moscow, Izhorskaya 13 Bldg 2
[2]Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia 115682, Moscow, Orekhovy blvd 28
*e-mail: Sitnik.ds@gmail.com

Abstract. We present new experimental data on the effect of high-power pulses of terahertz radiation on cell monolayer. The created experimental set-up allows us to carry out continuous exposure (up to 90 minutes) of cell culture with intense (up to 32 GW/cm^2) broadband (0.2 — 3 THz) pulses of terahertz radiation (with repetition rate of 100 Hz). In this work, we studied the effects of terahertz radiation on the proliferation of primary mesenchymal stem cells from human placenta, as well as metabolic disorders and analysis of the viability of skin fibroblasts are reported.

Key words: terahertz radiation, mesenchymal stem cells, fibroblasts, cell proliferation, cell viability.

РАДИАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ИМПУЛЬСНОГО ПРОТОННОГО ПУЧКА

Скоркин В.М.*, Акулиничев С.В., Гаврилов Ю.К., Коконцев Д.А., Яковлев И.А.
ФГБУН Институт ядерных исследований Российской академии наук 117312,Москва, проспект 60-летия октября 7а
*e-mail: skorkin@inr.ru

Исследована возможность мониторинга поглощенной дозы импульсного пучка протонов при облучении клеток с помощью регистрации фотонного и нейтронного радиационного излучения. Показано, что доза облучения клеток протонами коррелирует с измеренной дозой радиационного излучений от взаимодействия пучка с биологическим материалом. Радиационное излучение можно использовать для on-line контроля поглощенной дозы при импульсном облучении клеток и исследования эффективности протонной флэш терапии.

Ключевые слова: поглощенная доза, пучок протонов, импульсный ток, флэш терапия, радиационное излучение, нейтрон, фотон, опухолевые клетки.

В настоящее время разрабатываются системы клинической in vivo верификации доз терапевтических протонных пучков с использованием спектрометрических и дозиметрических методов регистрации вторичного радиационного излучения [1-3]. Регистрация мгновенных фотонов и нейтронов от взаимодействия пучка протонов с биологической тканью может использоваться как один из методов измерения и контроля клинической поглощенной дозы [4-6].

В работе исследована возможность радиационного мониторинга поглощенной дозы импульсного протонного пучка при облучении культур клеток для исследования эффективности флэш терапии короткими мощными импульсами протонов. Проведено облучение водного фантома с клетками импульсным пучком протонов длительностью 20-120 мкс и током 4-9 мА. Поглощенная клетками доза в модифицированном пике Брега измерялась с помощью радиохромной плёнки Gafchromic EBT2. Мониторинг радиационного излучения от взаимодействия протонов с фантомом осуществлялся в режиме реального времени с помощью детекторов быстрых нейтронов БДН-02Р и гамма детекторов БДМГ-41. Поглощенная клетками доза пучка протонов и доза нейтронного и гамма излучений приведены на рис. 1.

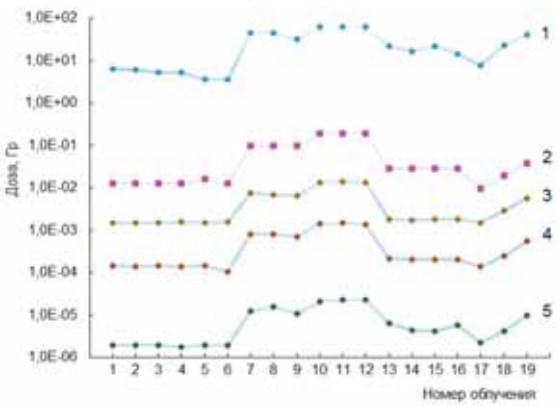


Рис. 1. Поглощенная доза протонов в биологических клетках (1) и водном фантоме (2) при облучении импульсным пучком разной длительности и мощности, дозы нейтронного излучения (3- перед фантомом, 4-за фантомом) и гамма излучения (5).

На рис. 1 приведена также оцененная по импульсному току и длительности пучка протонов доза облучения фантома (кривая 2). Как следует из приведенных результатов, поглощенная доза протонов в пике Брегга коррелирует с дозой нейтронного и гамма излучений. Таким образом, измеряя дозу радиационного излучения можно контролировать поглощённую дозу пучка протонов при облучении биологических образцов. Поглощенную дозу протонов можно определять, как $D_{abs} = D_{rad} \times K$, где D_{abs} — поглощенная доза пучка протонов при облучении биологических образцов, а D_{rad} — измеренная доза радиационного излучения. К — калибровочный коэффициент, который зависит от условий облучения клеток и детектирования излучения.

Литература

1. Hueso-González F., Rabe M., Ruggieri T. et al. // Phys. Med. Biol. 2018. V. 63. p. 185019.
2. Xie Y., Bentefour E.H., Janssens G. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. V. 99. p. 210.
3. Marcatili S., Collot J., Curtoni S. et al. // arXiv:2001.01470v1 [physics.med-ph] 6 Jan. 2020. Phys Med Biol 2020 Feb 26[Online ahead of print].
4. Kelleter L., Wronska A., Besuglow J. et al. // J. Physica Medica. 2017. V. 34. p. 7.
5. Skorkin V. // Proceedings of RuPAC'2014. p. 262.
6. Sterpin E., Janssens G., Smeets J. et al. // Phys. Med. Biol. 2015. V. 60. p. 4915.

RADIATION MONITORING OF THE ABSORBED DOSE OF PROTON PULSED BEAM

Skorkin V. M.*, Akulinichev S. V., Gavrilov Yu. K., Kokontsev D. A., Yakovlev I. A.

Institute for Nuclear Research of the Russian Academy of Sciences

117312, Moscow, prospekt 60-letiya Oktyabrya 7a

*e-mail: skorkin@inr.ru

The possibility of monitoring the absorbed dose of a proton pulsed beam during irradiation of cells by registering secondary photon and neutron irradiation is investigated. It is shown that the dose of proton irradiation of cells correlates with the measured exposure of secondary radiation due to the interaction of the beam with biological material. This radiation can be used for online monitoring of the absorbed dose of proton pulsed irradiation of cells and to study the effectiveness of proton flash therapy.

Keywords: absorbed dose, proton beam, pulse current, flash therapy, radiation, neutron, photon, tumor cells.

ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОТОННОГО КОМПЛЕКСА «ПРОМЕТЕУС» С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ФИЗИКА

Соловьев А.Н.*, Гулидов И.А., Корякин С.Н.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

**e-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru*

В докладе рассматриваются вопросы, связанные с актуальным состоянием отечественного протонного комплекса «Прометеус», функционирующего на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Представлены этапы развития планирующей системы протонного комплекса. Показаны основные точки осуществления дозиметрии пучка, обеспечивающие гарантии качества лучевой терапии, в частности пациенто-специфичной дозиметрии. Приводятся эксплуатационные характеристики комплекса. Рассматриваются вопросы оптимизации процедуры лечения. Также обобщены подходы к устройству на базе комплекса радиобиологического стенда.

Ключевые слова: протонная терапия, медицинская физика, лучевая терапия, система планирования, дозиметрия, гарантии качества лучевой терапии

В Обнинском центре МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2016 года функционирует первый и единственный комплекс протонной терапии, получивший название «Прометеус» [1], созданный на базе компактного, менее 5 м в диаметре, синхротрона полностью Российского производства, ЗАО «Протом». Синхротрон осуществляет вывод любой энергии в диапазоне 30-300 МэВ с погрешностью 0.2%, что позволяет подводить и формировать конформное дозное распределение в облучаемом объеме на глубинах от 8 мм до 35 см, а также, в перспективе, использовать его для протонной томографии. Комплекс оснащён системой сканирующего вывода пучка, размеры пучка варьируются от 2 до 7 мм в зависимости от выводимой энергии. В настоящее время облучение ведётся в сидячем положении, что позволяет эффективно облучать опухоли локализация «голова-шея». Ведутся работы по клиническому внедрению системы «стол», что позволит расширить число локализаций.

В комплектацию протонного ускорителя «Прометеус» входит программный комплекс собственной разработки ЗАО «Протом», обеспечивающий планирование пациентов. Это современная комплексная система планирования, реализующая метод Монте-Карло и функционирующая с применением технологий высокопроизводительных вычислений на видеокартах на базе технологии CUDA. В 2019 году была введена в эксплуатацию дополнительная серверная расчётная станция с 4 независимыми видеоплатами, в дополнение к существующим рабочим станциям.

Работы регламентного обслуживания включают в себя ежедневные, ежемесячные, годовые процедуры, а также еженедельные процедуры проверки модельных планов пациентов, которые будут проходить последующие сеансы лечения. Ежедневные работы включают в себя процедуры проверки энергии и коррекции фокусировки сканирующих магнитов, осуществляемые по люминисцентному экрану в раструбе установки. Ежемесячные работы предусматривают дополнительный контроль размеров и положения пучка в точке усадки пациента по люминофорному экрану. Годовой регламент предусматривает ряд дополнительных процедур, включая контроль качества пучка и выводимых энергий. Еженедельные проверки модельных планов осуществляются с помощью ионизационной камеры и дозиметрической системы из водного фантома.

За 2017-2019 год пролечено 279 пациентов, большинство (30) с глиобластомой в различных локализациях. Далее следует менингиома (22 случая) и глиома (12 случаев). Строгое выполнение регламентных процедур контроля качества пучка является гарантией осуществления правильного и эффективного лечения.

Помимо регулярных работ по облучению пациентов на комплексе проводятся иные работы. Сюда можно отнести облучение расширенным пиком Брэгга биологических структур (клеточные культуры в форме монослоёв и суспензий) и плановые облучения мелких животных-опухоленосителей (крысы, мыши). Создаётся прецизионный радиобиологический стенд. Также ускоритель получил сертификат ВНИИФТРИ как установка-стенд для облучения микроэлектронных компонент и радиоэлектронных изделий; эти работы также регулярно проводятся на пучке.

В целом, можно заключить, что функционирование протонного комплекса — это вид творческой деятельности разнородных и разноплановых специалистов [2]: физиков, медиков, биологов, инженеров, каждый из которых осуществляет специализированные работы в соответствие со своими требованиями. Комплекс за время своей эксплуатации показал достаточную эффективность в выполнении поставленных задач.

Литература

1. Каприн А.Д., Ульяненко С.Е. Адронная терапия — точки развития // Медицина: целевые проекты. 2016. № 23. С. 56-59
2. Соловьев А.Н, Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., и др. Современные тенденции в мире частиц. Краткие итоги конференции PTCOG56 // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 5. С. 548-550

CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES OF DOMESTIC PROTON FACILITY “PROMETHEUS” FROM THE MEDICAL PHYSICIST VIEWPOINT

Solovev A.N.*, Gulidov I.A., Koryakin S.N.
A. Tsyb MRRC 249031, Obninsk, Zhukov st., 10
*e-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru

The key question regarding the functioning of domestic radiotherapeutic proton facility “Prometheus”, installed at A. Tsyb MRRC, are discussed. The key steps of development of radiotherapy treatment planning system are presented. The essential points of dosimetry and supplementary quality assurance procedures are shown, including patient-specific dosimetry. The operational issues of the complex are given. The treatment planning optimization questions are proposed. Also the brief summary on the radiobiological stand is present.

Key words: proton therapy, medical physics, radiotherapy, treatment planning system, dosimetry, quality assurance

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКОВОГО СЕНСОРА HYPER ПРИ ДЕЙСТВИИ БЕТА-ИЗЛУЧЕНИЯ

Сороко С.С.*, Брилкина А.А., Балалаева И.В., Воденеев В.А., Шилягина Н.Ю.
ННГУ им. Н. И. Лобачевского, 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23;
*e-mail: kastarashan@gmail.com

В настоящее время среди методов противоопухолевой терапии все большую популярность набирает радионуклидная терапия с применением альфа- и бета-источников. Основной вклад в радиационное повреждение клетки вносят активные формы кислорода, которые могут не только непосредственно влиять на основные молекулы-мишени, но и участвовать в сигнальных путях клетки. В данной работе проведен анализ радиочувствительности опухо-

левых клеток и выполнена оценка динамики содержания пероксида водорода с помощью флуоресцентного сенсора HyPer при действии бета-источника Sr-Y-90.

Ключевые слова: пероксид водорода, HyPer, бета-излучение, радионуклидная терапия, активные формы кислорода, радиочувствительность.

На сегодняшний день одним из самых популярных методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия. Наряду с традиционными методами дистанционной лучевой терапии онкологических заболеваний с применением гамма-излучения, все большее распространение получают методы радионуклидной терапии с использованием альфа- и бета-источников, характеризующихся высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом частиц в биологических тканях [1]. Показано, что основной вклад в радиационное повреждение клетки при действии ионизирующего излучения вносят активные формы кислорода (АФК) [2], которые не только повреждают основные молекулы-мишени клетки, но и активно участвуют в сигнальных механизмах [3]. Среди АФК с этой точки зрения особый интерес представляет пероксид водорода как одна из наиболее долгоживущих форм [4]. Понимание механизмов генерации пероксида водорода и анализ его роли в «судьбе» облученной клетки являются важными этапами в разработке стратегии модификации радиочувствительности в отношении опухолевых (радиосенсибилизации) и нормальных тканей (радиопротекции).

В связи с этим целью нашей работы являлась оценка динамики содержания пероксида водорода при действии бета-излучения в опухолевых клетках, трансфицированных флуоресцентным белковым сенсором HyPer, чувствительным к изменению концентрации пероксида водорода.

Эксперименты проводились на клеточной линии эпидермоидной карциномы кожи человека А431 и полученной нами производной линии А431-HyPer cyto, характеризующейся экспрессией пероксид-чувствительного сенсора HyPer (Евроген, Россия) в цитоплазме. Данный белок имеет в своем составе тиольные группы, окисляющиеся пероксидом водорода с образованием дисульфидной связи. Восстановленная и окисленная формы имеют разные спектры возбуждения флуоресценции с пиками 420 и 500 нм соответственно. Изменение формы спектра возбуждения HyPer, вызванное взаимодействием с молекулой пероксида водорода, позволяет реализовать ратиометрический подход и, соответственно, проводить измерения в сложной внутриклеточной среде при отсутствии информации о концентрации сенсора [5].

На первом этапе нами был осуществлен подбор условий для определения диапазона радиочувствительности исследуемых клеточных линий. Для этого клетки высаживали в лунки 96-луночного планшета в различной концентрации и каждые сутки в течение 120 часов проводили количественную оценку клеток. На основании полученных данных строили кривые роста клеточных линий, по которым определяли продолжительность лаг– и лог–фазы, а также период удвоения. На втором этапе оценивали диапазон радиочувствительности исследуемых клеточных линий. В качестве источников ионизирующего излучения использовали закрытые источники бета-излучения Sr-Y-90 ($T_{1/2}$=29 лет, E_{max}=2,28 МэВ, А= 0,1–6 МБк). Источники размещали под лункой 96-луночного культурального планшета. Дозу контролировали с помощью бета-источников различной мощности дозы. Время облучения составляло 24 часа. Через 96 часов после установки источника, т.е. фазе экспоненциального роста клеточной культуры, определяли количество клеток методом МТТ-теста в опытных и контрольных лунках. На основании полученных зависимостей доза-эффект определяли значения LD_{50} и LD_{37}.

Нами были зарегистрированы характерные времена лаг- и лог-фазы для каждой из использованных клеточных линий. Для клеточной линии А431 продолжительность лаг-фазы составила менее 12 часов, лог-фаза длилась более 120 часов период удвоения составил около 25 часов. Для клеточной линии А431, трансфицированной флуоресцентным белком HyPer, период удвоения составил более 30 часов. Также нами были определены диапазоны радиочувствительности исследуемых опухолевых линий, которые составили от 1 до 72 Гр.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 20-34-70124 Стабильность.

Литература

1. Gudkov S.V., Shilyagina N.Y., Vodeneev V.A., Zvyagin A.V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors // Int J Mol Sci. 2015. V. 17, № 1. 19p.
2. Zou Z., Chang H., Li H., Wang S. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy // Apoptosis. 2017. V.22, №11. P.1321-1335.
3. Halliwell B., Gutteridge J.M. Free radicals in biology and medicine. 4th Edn. Oxford: Oxford University Press, 2007. P. 960.
4. Yahyapour R., Motevaseli E., Rezaeyan A., Abdollahi H., Farhood B., Cheki M., Rezapoor S., Shabeeb D., Musa A.E., Najafi M., Villa V. Reduction–oxidation (redox) system in radiation-induced normal tissue injury: molecular mechanisms and implications in radiation therapeutics // Clinical and Translational Oncology. 2018. V.20, №8. P.975-988.
5. Билан Д.С. Генетически кодируемые флуоресцентные сенсоры окислительновосстановительных процессов в живых системах // Биоорганическая химия. 2015. Т.41. №3. С.259- 259.

ESTIMATION OF THE DYNAMICS OF THE CONTENT OF HYDROGEN PEROXIDE IN TUMOR CELLS USING HYPER FLUORESCENT PROTEIN SENSOR UNDER THE ACTION OF BETA RADIATION

Soroko S.S. *, Brilkina A.A., Balalaeva I.V., Vodeneev V.A., Shilyagina N.Yu.
NNSU n/a N. I. Lobachevsky, 603950, Nizhny Novgorod, 23 Gagarin Ave.
e-mail: kastarashan@gmail.com

Currently, among the methods of anticancer therapy, radionuclide therapy using alpha and beta sources is gaining more and more popularity. The main contribution to radiation damage to the cell is made by active forms of oxygen, which can not only directly affect the main target molecules, but also participate in the signaling pathways of the cell. In this work, we analyzed the radiosensitivity of tumor cells and estimated the dynamics of the content of hydrogen peroxide using a HyPer fluorescent sensor under the action of the beta source Sr-Y-90.

Key words: hydrogen peroxide, HyPer, beta radiation, radionuclide therapy, reactive oxygen species, radiosensitivity.

ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕРИФИКАЦИИ ПЛАНОВ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Сухих Л.Г.[1,*], Сухих Е.С.[1,2], Вертинский А.В.[1,2]
[1]Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, проспект Ленина 30
[2]Томский областной онкологический диспансер
634050, г. Томск, проспект Ленина 115
*e-mail: sukhikh@tpu.ru

Возможности современного дозиметрического оборудования позволяют перейти к верификации планов стереотаксического лечения на основе анализа радиобиологической эквивалентности, используя критерии TCP / NTCP, с учётом индивидуальных особенностей пациента и возможностей оборудования для лучевой терапии. В рамках данного исследования представлены результаты анализа физической и радиобиологической эквивалентности трёхмерных дозовых распределений, полученных при планировании гипофракционированного стереотаксического облучения предстательной железы.

Ключевые слова: 3D гамма — анализ, гистограмма доза-объем, вероятность контроля опухоли, вероятность лучевых повреждений нормальных тканей.

До недавнего времени одним из основных подходов к верификации распределения дозы для высокоградиентных планов с модуляцией интенсивности (флюенса) пучка (IMRT и VMAT) являлось двумерное сравнение абсолютного и относительного распределения дозы в плоскости фантома на основе критериев гамма-индекса. Увеличение сложности планов привело к тому, что критерии гамма-индекса, установленные рекомендациями AAPM TG-119, оказались недостаточными для оценки приемлемости плана. Развитие трехмерных дозиметров привело к появлению и внедрению трехмерных методов верификации дозиметрических планов. Рекомендации AAPM TG-218 и ряд других научных исследований предлагают использовать методы трехмерной верификации для VMAT планов и оценивать их по трехмерному гамма-индексу. Трехмерные фантомы, например, такие как ArcCHECK, дополнительно позволяют получить распределение дозы не только во всем объеме, но и в каждой из оконтуренных структур в отдельности на основе набора снимков, использованных при планировании [2-3]. Результаты измерения распределений поглощенной дозы в отдельных структурах представляются в виде гистограмм доза-объем (ГДО), что позволяет оценить ожидаемый биологический эффект и определить клинически значимое совпадение или несовпадение планов и верификации. Для сравнения рассчитанных и измеренных ГДО необходимы метрики (критерии), на основе которых можно признать расхождение приемлемым или неприемлемым и, соответственно, принять или не принять план для лечения. В качестве второй метрики можно использовать концепцию вероятности контроля над опухолью без осложнений (Uncomplicated Tumour Control Probability — UTCP), которая описывается как произведение вероятности локального контроля (Tumour Control Probability — TCP) и обратной вероятности осложнений для критических органов (Normal Tissue Complication Probability — NTCP) [4].

Исследования проводились для 12 пациентов с диагнозом карцинома предстательной железы, стадия T2N0M0 с низким риском. Всем пациентам была проведена стереотаксическая лучевая терапия с объемно-модулированным облучением (VMAT) в режиме облучения РОД 7,25 Гр за 5 фракций (СОД= 36,25 Гр) при энергии фотонного излучения 10 МВ. Для всех планов лечения была проведена верификация с применением дозиметрического фантома ArcCHECK. В рамках верификации измерялось трехмерное распределение дозы в фантоме, которое обрабатывалось при помощи программного обеспечения 3DVH компании SunNuclear Corp., позволяющего рассчитывать значение трехмерного гамма-индекса (AAPM TG-218) и ГДО в рамках каждой оконтуренной структуры. Для анализа TCP и NTCP использовались рассчитанные и измеренные ГДО в контурах мишени (PTV) и органов риска. Для расчёта параметров TCP и NTCP использовался подход A. Niemierko, основанный на концепции равномерной однородной дозы (equivalent uniform dose, EUD).

Верификация рассчитанных планов лечения для 12 пациентов была основана на 3D-дозиметре ArcCHECK и проведена в соответствии с рекомендациями TG-218 по критерию γ(3%, 2 mm, l). Использование программного обеспечения 3DVH позволило более детально проанализировать различия между рассчитанным и измеренным распределениями доз. Выявлено, что ускоритель доставляет немного более высокую дозу в контур PTV и переднюю стенку прямой кишки, чем первоначально ожидалось при использовании системы планирования. Тем не менее, с учетом представленной разницы все же есть возможность использовать рассчитанные планы, поскольку значения TCP / NTCP, основанные на измеренных DVH, показывают приемлемый ожидаемый результат покрытия мишени и лучевой нагрузки на критические органы. На основе критериев TCP / NTCP как для рассчитанных, так и для измеренных дифференциальных ГДО, можно рассмотреть подход к верификации планов и перейти к принятию решений на основе ожидаемого радиобиологического эффекта, а не физического совпадения рассчитанных и измеренных доз.

Литература

1. Вертинский А.В., Сухих Е.С., Сухих Л.Г. Верификация терапевтических планов с объёмной модуляцией интенсивности излучения. // Медицинская физика. — 2018. — № 2. — Том 78. Стр. 12-20.
2. Nelms B.E., Chan M.F., Jarry G. et. al. Evaluating IMRT and VMAT dose accuracy: Practical examples of failure to detect systematic errors when applying a commonly used metric and action levels. Med. Phys, 2013, 40 (XI): 111722. doi: 10.1118/1.4826166
3. Zhen H., Nelms B.E., Tomé W.A. Moving from gamma passing rates to patient DVH-based QA metricsin pretreatment dose QA. Med. Phys, 2011, 38 (X): 5477-5489.
4. Sumida I., Yamaguchi H., Kizaki H. Novell Radiological Gamma Index for Evaluation of 3-Dimentional Predicted Dose Distribution. Int J of Radiation Oncol Biol Phys, 92 (IV): 779-86, 2015. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.041

PHYSICAL-BIOLOGICAL APPROACHES FOR VERIFICATION OF STEREOTACTIC RADIOTHERAPY PLANS

Sukhikh L.G.[1,*], Sukhikh E.S. [1,2], Vertinsky A.V.[1,2]

[1]National Research Tomsk Polytechnic University 634050, Tomsk, Lenin avenue 30

[2]Tomsk Regional Oncology Center 634050, Tomsk, Lenin avenue 115

*e-mail: sukhikh@tpu.ru

The capabilities of modern dosimetric equipment allow us to proceed to the verification of stereotactic treatment plans based on the analysis of radiobiological equivalence based on TCP / NTCP criteria, taking into account the individual characteristics of the patient and the capabilities of radiation therapy equipment. This study presents the results of analyzing the physical and radiobiological equivalence of three-dimensional dose distributions obtained when planning hypofractionated stereotactic radiation of the prostate.

Key words: 3D gamma analysis, dose-volume histogram, tumor control probability, normal tissue complication probability.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ АЛЬФА- И БЕТА-ИЗЛУЧАЮЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ

Чувилин Д.Ю.[1], Демченко А.Г. [1], Егорова Б.В. [2], Коков К.В.[1], Люндуп А.В.[1], Перминов Ю.А.[1], Прошин М.А.[1], Решетов И.В.[1]

[1] НИЦ «Курчатовский институт», Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

[2] Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские горы 1-3

e-mail: chuvilin_dy@nrcki.ru

Мишенная альфа-терапия в настоящее время является одним из наиболее многообещающих и динамично развивающихся методов лечения онкологических заболеваний. Определенный интерес для радионуклидной терапии представляет бета-эмиттер ^{212}Pb, дочерние нуклиды (^{212}Bi и ^{212}Po) которого подвергаются α-распаду, благодаря чему ^{212}Pb рассматривается как *in vivo* генератор альфа-частиц.

В связи с этим был разработан и реализован новый метод производства радионуклида ^{212}Pb. Также был реализован метод синтеза меченого ^{212}Pb комплекса на основе синтетического пептида Tyr^3-октреотат, конъюгированного с бифункциональным хелатирующим агентом DOTA (DOTATATE). Данное соединение специфично к рецепторам соматостатина типа SSTR2, сверхэкспрессия которых наблюдается в клетках ряда опухолей.

Радионуклид ^{212}Pb получали с помощью генератора ^{228}Th/^{212}Pb, принцип работы которого основан на удалении из объема с ^{228}Th-содержащей ионообменной смолой потоком воздуха газообразного ^{220}Rn в удаленный объем-нако-

питель. После распада ^{220}Rn образуется ^{212}Pb, который вымывается из накопителя раствором 0,1 М HCl. Благодаря такому разделению фаз обеспечивается высокая радионуклидная чистота препарата, что играет важную роль при применении в ядерной медицине.

Исследована зависимость выхода реакции мечения DOTATATE изотопом ^{212}Pb в случае различных масс пептида в реакционной смеси. Представлена зависимость эффективности мечения комплекса ^{212}Pb-DOTATATE от времени синтеза и величины pH. В частности, в случае низких удельных активностей высокий выход реакции мечения (>95%) достигается при температуре синтеза 90^{0}C, времени синтеза от 30 мин и значениях pH 6,0-6,5.

Проведены исследования на предмет диссоциативной стабильности синтезированного препарата в изотоническом растворе. Показано, что целостность комплекса сохраняется на уровне более чем 90% на протяжении всего периода полураспада ^{212}Pb (10,64 ч). Вместе с этим проведены эксперименты по определению устойчивости комплекса в сыворотке крови человека. Эксперименты показали, что на протяжении времени вплоть до 10 ч устойчивость составляет величину на уровне 80-85%.

Проведены исследования цитотоксичности комплекса ^{212}Pb-DOTATATE на клетках рака поджелудочной железы (клеточная линия Rin-m5F) с использованием МТТ-теста. Планируются исследования специфичности связывания комплекса с рецепторами. В долгосрочной перспективе планируется проведение исследований по биораспределению препарата, а также других доклинических испытаний.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГОЛОВКИ МЕДИЦИНСКОГО ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ

Щербаков А.А. *, Лыкова Е.Н., Черняев А.П., Желтоножская М.В.
МГУ имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д.1 к.2
*e-mail: sherbakov.aa15@physics.msu.ru

В работе рассматривается моделирование медицинского линейного ускорителя электронов с граничной энергией тормозных фотонов 20 МэВ. Для оценки достоверности модели проводится сравнение полученного при моделировании глубинного дозового распределения с экспериментально полученными данными. Проводится обсуждение результатов.

Ключевые слова: ускорители, вторичные нейтроны, моделирование.

Для лечения онкологических заболеваний активно применяются медицинские линейные ускорители электронов. При взаимодействии пучка тормозных фотонов с энергией выше 8 МэВ с конструкционными элементами ускорителя, протекают фотоядерные реакции, в результате которых образуются фотонейтроны. Вклад фотонейтронного излучения в дозу в процессе лучевого лечения не оценивается и не учитывается как на стадии планирования, так и во время проведения гарантии качества.

Вторичные нейтроны несут серьезную радиобиологическую опасность. Даже сравнительно небольшой вклад фотонейтронов в поток излучения ведёт к существенному увеличению дозы в облучаемых тканях, за счет относительной биологической эффективности.

Для оценки вклада данного излучения в поглощённую дозу было использовано компьютерное моделирование. Однако многие параметры головки ускорителя являются коммерческой тайной.

В данной работе разрабатывается модель головки медицинского линейного ускорителя электронов с граничной энергией тормозных фотонов 20 МэВ. Моделируются следующие конструкционные детали: тормозная мишень, коллиматоры, сглаживающий фильтр, ионизационная камера. Для оценки модели головки ускорителя производится сравнение полученного при моделировании глубинного дозового распределения в водном фантоме, расположенном на расстоянии 100 см от тормозной мишени, с экспериментально полученным глубинным дозовым распределением медицинского линейного ускорителя Varian Trilogy с граничной энергией 20 МэВ.

Проводится обсуждение полученных результатов.

Литература

1. Carrillo HR, Almaraz BH, Dávila VM, Hernández AO. Neutron spectrum and doses in a 18 MV Linac. // Radioanal Nucl Chem J. 2010. 283:261-5.
2. Zanini A, Durisi E, Fasolo F, Ongaro C, et al. Monte Carlo simulation of the photoneutron field in linac radiotherapy treatments with different collimation systems // PhysMed Biol J. 2004. 49:571-82.
3. Nedaie HA, Darestani H, Banaee N, Shagholi N. et al. Neutron dose measurements of Varian and Elekta linacs by TLD600 and TLD700 dosimeters and comparison with MCNP calculations // Med Phys J. 2014. 39:10-7.

THE HEAD OF MEDICAL LINEAR ACCELERATOR SIMULATION

Shcherbakov A.A.[1,*], Lykova E. N.[1], Chernyaev A. P.[1], Zheltonozhskaya M. V.[1]
[1]Lomonosov Moscow State University
Moscow, Leninskiye gori, 1corp2
*e-mail: sherbakov.aa15@physics.msu.ru

The paper considers the simulation of a medical linear electron accelerator with a limiting energy of bremsstrahlung photons of 20 MeV. To assess the reliability of the model, the depth dose distribution obtained in the simulation is compared with experimentally obtained data. The results are discussed.

Key words: accelerators, secondary neutrons, simulation

ОБРАБОТКА РАДИОХРОМНЫХ ПЛЁНОК В ЭКСПЕРИМЕНТАХ ПО ОБЛУЧЕНИЮ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

Яковлев И.А.[1,*], Акулиничев С.В.[1], Васильев В.Н.[2], Коконцев Д.А.[1], Мартынова В.В.[1]
[1]ФГБУН ИЯИ РАН 108840 г. Москва, г. Троицк, ул. Физическая 27
[2]ФГБУ РНЦРР Минздрав России, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
*e-mail: yakovlev@med.inr.ru

Одной из актуальных задач протонной терапии является изучение влияния на выживаемость культур клеток протонного излучения при различных значениях мощности дозы. Контроль дозы, выделяемой в лабораторных планшетах с образцами клеток, осуществлялся с использованием радиохромных плёнок GafChromic. Мы представляем разработанный метод обработки пленок для получения соответствия координат лунок в планшетах с распределениями дозы на плёнках и графического представления распределений дозы с оценкой средней дозы, подводимой к лункам планшетов.

Ключевые слова: протонная терапия, дозиметрия, GafChromic, обработка изображений.

Одним из актуальных направлений развития протонной терапии является исследование влияния излучения с высокой мощностью дозы на выживаемость клеток и определение закономерностей так называемого флэш-эффекта [1] в случае протонной терапии.

При исследовании флэш-эффекта особо важную роль играет контроль дозы, подводимой к образцам клеток. Поскольку очень высокая мощность дозы не позволяет работать с традиционными ионизационными камерами, в данных условиях для получения дозных распределений целесообразно использовать радиохромные плёнки типа GafChromic, локально изменяющие цвет в зависимости от поглощенной дозы. Такие пленки позволяют фиксировать значение поглощенной дозы в широком диапазоне доз, однако требуют строгой привязки к координатам исследуемых образцов. Вариантом решения этой задачи является фотографическая фиксация положения пленки на планшете и дальнейшее совмещение изображения с графическими результатами обработки радиохромной плёнки. В рамках данной работы составлен алгоритм обработки файлов, содержащих информацию с уже оцифрованной плёнки. Алгоритм позволяет определять контуры изодозных кривых, и ставить их в соответствие фотографическим изображениям планшетов. На рисунке 1 представлен пример наложения контуров изодозных кривых в единицах Гр на изображение планшета.

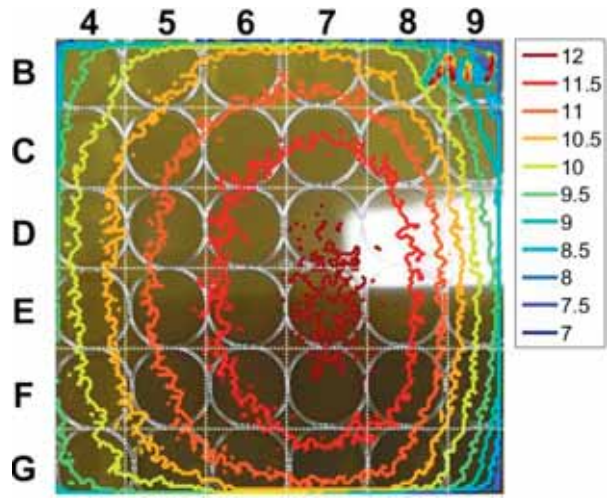


Рис. 1. Изодозные кривые дозы (цифры в Гр), наложенные на изображение планшета

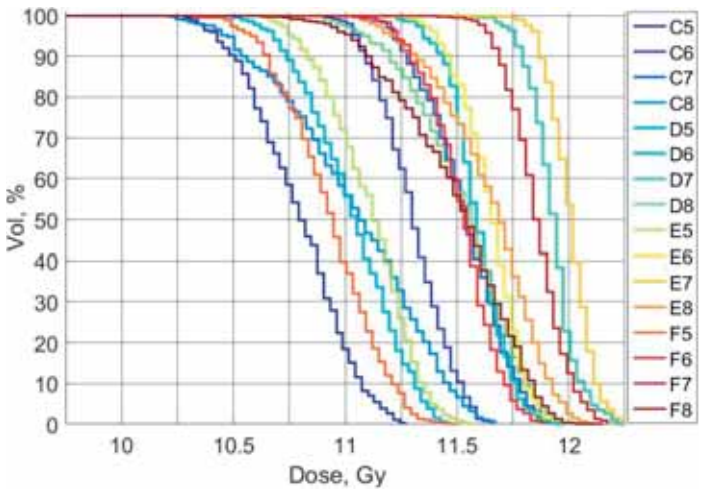


Рис. 2. Гистограммы доза-объем по отдельным лункам стандартного 96-луночного планшета, заполненным клеточным материалом

На рисунке четко видны границы лунок, размещенных в пронумерованных ячейках. Это позволяет определять средние значения поглощенной дозы в каждой лунке, а также строить гистограммы доза-объем по заданным областям. Анализ распределения доз по отдельным лункам в виде гистограмм доза-объем представлен на рисунке 2. Гистограммы позволяют оценить равномерность подводимой дозы, а также ее среднее значение

Литература

1. Favaudon, V., Caplier, L., Monceau, V. et al, Ultrahigh dose-rate flash irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. Sci.Transl Med. 2014.

PROCESSING OF RADIOCHROMIC FILMS IN EXPERIMENTS ON IRRADIATION OF CELL CULTURES

Yakovlev I.A.[1,*], Akulinichev S.V.[1], Vasiliev V.N.[2], Kokontsev D.A.[1], Martynova V.V.[1]
[1]INR RAS, 108840 Moscow, Troitsk, Fizicheskaya 27
[2] RSCRR, 117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86
*e-mail: yakovlev@med.inr.ru

One of the most relevant tasks of modern proton therapy is to study effects on the survival of cell cultures under proton radiation at different dose rates. Control of the dose released in laboratory tablets with cell samples was performed using GafChromic films. We present a developed method for processing films to obtain a correspondence of the coordinates of wells in tablets with the dose distributions on the films and a graphical representation of the dose distributions with an estimate of the average dose applied to the wells of tablets.

Keywords: proton therapy, dosimetry, GafChromic, image processing.

СИМПОЗИУМ «ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ МРТ ДЛЯ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ»

THERMO-ACOUSTIC DETECTION OF ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE BY RECOMBINATION HEAT RELEASE

Anisimov O.A.*
Institute of Chemical Kinetics and Combustion in Novosibirsk
*e-mail: anisimov@academ.org

The results of the first year of the project aimed at implementing a new method for detecting the EPR spectra of spin-correlated pairs of paramagnetic particles by the heat release accompanying their recombination, modulated by a resonant microwave field are presented. A significant increase in detection sensitivity is expected compared to the conventional EPR method. At the same time, the new method significantly expands the range of objects suitable for indirect detection. Among such objects are polaron pairs in organic semiconductor mixtures that are used in organic electronics. The expected result is the creation of a workable setup for the thermo-acoustic detection of the EPR spectra of spin-correlated radical pairs generated by vacuum ultraviolet radiation. During the reporting period, in accordance with the plan of the first stage of the project, design preparation and production of key elements of the installation were carried out. New ideas are proposed that simplify the creation of the installation and improve its capabilities. Experiments were carried out to confirm the proposed ideas. In particular, it is possible to use a sample of a metallized film of a piezo- and pyro-active polymer of polyvinylidene fluoride (PVDF) as a thermal sensor and an intermediate substrate. The performance of the sensor inside the EPR resonator is confirmed by observing the EPR spectra from thin polystyrene samples doped with a stable nitroxyl radical applied to its metallized surface. On the basis of these experiments and computer calculations, the optimal orientation of the sensor and sample inside the resonator was selected. The nonresonant absorption of the microwave field by the sensor, which leads to its parasitic heating, has been studied. A method for suppressing parasitic heating using an original design that prevents the penetration of microwave radiation into the PVDF film has been proposed and experimentally tested. In accordance with the plan, a stand for simulation measurements was made, used to measure the sensitivity of the thermo-sensor used in the installation. As a result of the measurements carried out at the bench, it was concluded that the obtained sensitivity is sufficient to detect the EPR signal of charge pairs generated by the used VUV (Hamamatsu L7293-50 deuterium lamp) with a homemade optical system.

RFBR project No. 19-29-10020.

ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАРАВОДОРОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИЯ ЯДЕРНЫХ СПИНОВ В ГОМОГЕННЫХ И ГЕТЕРОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ ГИДРИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРИЛОЖЕНИЙ МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Коптюг И.В.[1,2,*], Буруева Д.Б.[1,2], Ковтунов К.В.[1,2], Кононенко Е.С.[1,2], Покочуева Е.В.[1,2], Сальников О.Г.[1,2], Святова А.И.[1,2], Сковпин И.В.[1,2], Чуканов И.В.[1,2]

[1]Международный томографический центр СО РАН 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская 3А

[2]Новосибирский государственный университет 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова 2

*e-mail: koptyug@tomo.nsc.ru

В работе выполнено сравнительное исследование эффектов индуцированной параводородом поляризации ядер для гомогенных и гетерогенных катализаторов гидрирования непредельных соединений с целью создания эффективных методов усиления сигнала в ЯМР и МРТ для широкого круга фундаментальных и практических приложений.

Ключевые слова: ЯМР, МРТ, усиление сигнала, гомогенный катализ, гетерогенный катализ, гидрирование, индуцированная параводородом поляризация ядер

В настоящее время значительное внимание в магнитном резонансе уделяется развитию методов повышения чувствительности за счет создания неравновесной заселенности спиновых подуровней энергии. В частности, метод индуцированной параводородом поляризации ядер (ИППЯ) и его разновидности рассматриваются как очень перспективный подход для усиления сигнала в ЯМР и МРТ. Метод основан на использовании параводорода в реакциях гидрирования с превращением исходной корреляции ядерных спинов молекулы параводорода в неравновесную поляризацию спинов продуктов реакции. Эффекты ИППЯ возможны при использовании как гомогенных, так и гетерогенных катализаторов гидрирования. При этом оба типа катализаторов имеют преимущества и недостатки. Так, ИППЯ в гетерогенных реакциях представляет значительный интерес как в плане применения метода для изучения механизмов практически важных каталитических процессов, так и для получения чистых гиперполяризованных контрастных агентов для биомедицинской МРТ. Поэтому в работе большое внимание уделено сопоставлению эффективности гомогенных и гетерогенных катализаторов и процессов для усиления сигнала в ЯМР и МРТ [1,2].

Детально исследованы факторы, влияющие на активность и селективность ряда гетерогенных катализаторов в реакции гидрирования непредельных соединений параводородом. Одним из наиболее эффективных для формирования эффектов ИППЯ гетерогенных катализаторов является Rh/TiO_2, для которого, в частности, установлено, что оптимальное содержание родия составляет 4 мас. %. На основе этого выполнено сравнительное исследование гомогенного и гетерогенного гидрирования параводородом эфиров ацетата и пирувата с ненасыщенной боковой цепью. В гетерогенных процессах достигнуты усиления сигнала в 130-160 раз для ядер ^{1}H и ^{13}C, причем усиление в водной среде не уступает существенно усилениям, полученным в метаноле. В гомогенных процессах для тех же соединений уровни поляризации выше примерно на порядок величины. Однако очевидным преимуществом гетерогенных катализаторов является легкость их удаления из реакционной среды после проведения реакции для получения чистых поляризованных соединений, а также возможность получения непрерывных потоков гиперполяризованных жидкостей и газов.

С целью развития перспективных направлений применения ИППЯ для исследования механизмов и кинетики каталитических реакций исследованы процессы гомогенного гидрирования эфиров ацетилендикарбоксилата, малеата и фумарата на катионном комплексе родия. При гидрировании ацетилендикарбоксилата происходит образование диметилмалеата (цис-изомер) и мезо-изомера диметилсукцината, что было установлено благодаря особенностям метода ИППЯ. Впервые для исследования такого двухстадийного гидрирования ненасыщенной молекулы-предшественника параводородом использован метод ЯМР в нулевом магнитном поле [3]. Уникальность такого подхода состоит в продемонстрированной возможности регистрировать спектры ЯМР высокого разрешения для неоднородного образца (например, при барботировании параводорода), а также исследовать процессы в металлическом контейнере, что невозможно в высоких магнитных полях современных спектрометров ЯМР. Полученные результаты представляют собой важный шаг на пути развития эффективных и практичных методов усиления сигнала в ЯМР и МРТ для широкого круга фундаментальных и практических междисциплинарных приложений [4-6], от исследования процессов транспорта и химических превращений веществ в различных неживых системах, до визуализации ферментативных процессов в живых организмах и культурах клеток.

Исследования выполнены при поддержке РФФИ (грант 19-29-10003_мк)

Литература

1. Kovtunov K.V., Salnikov O.G., Skovpin I.V., Chukanov N.V., Burueva D.B., Koptyug I.V. // Pure & Appl. Chem. 2020. V. 92. P. 1029.
2. Burueva D.B., Smirnov A.A., Bulavchenko O.A., Prosvirin I.P., Gerasimov E.Y., Yakovlev V.A., Kovtunov K.V., Koptyug I.V. // Topics in Catalysis 2020. V. 63. P. 2.
3. Burueva D.B., Eills J., Blanchard J.W., Garcon A., Picazo-Frutos R., Kovtunov K.V., Koptyug I.V., Budker D. // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P. 17026.
4. Salnikov O.G., Svyatova A., Kovtunova L.M., Chukanov N.V., Bukhtiyarov V.I., Kovtunov K.V., Chekmenev E.Y., Koptyug I.V. // Chem. Eur. J. 2020. DOI: 10.1002/chem.202003638
5. Birchall J.R., Kabir M.S.H., Salnikov O.G., Chukanov N.V., Svyatova A., Kovtunov K.V., Koptyug I.V., Gelovani J.G., Goodson B.M., Pham W., Chekmenev E.Y. // Chem. Commun. 2020. V. 56. P. 9098.
6. Kovtunov K.V., Koptyug I.V., Fekete M., Duckett S.B., Theis T., Joalland B., Chekmenev E.Y. // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P. 17788.

PARAHYDROGEN-INDUCED POLARIZATION OF NUCLEAR SPINS IN HOMOGENEOUS AND HETEROGENEOUS HYDROGENATION PROCESSES FOR APPLICATIONS OF MAGNETIC RESONANCE

Koptyug I. V.[1,2,*], Burueva D. B.[1,2], Kovtunov K. V.[1,2], Kononenko E. S.[1,2], Pokochueva E. V.[1,2], Salnikov O. G.[1,2], Svyatova A. I.[1,2], Skovpin I. V.[1,2], Chukanov N. V.[1,2]

[1]*International Tomography Center, SB RAS 630090, Novosibirsk, Institutskaya st. 3A*

[2]*Novosibirsk State University 630090, Novosibirsk, Pirogova st. 2*

*e-mail: koptyug@tomo.nsc.ru

A comparative study of the effects of parahydrogen-induced nuclear polarization for homogeneous and heterogeneous hydrogenation catalysts was carried out to advance the efficient methods of signal amplification in NMR and MRI for a wide range of fundamental and practical applications.

Key words: NMR, MRI, signal amplification, homogeneous catalysis, heterogeneous catalysis, hydrogenation, parahydrogen-induced polarization of nuclei.

МУЛЬТИЯДЕРНЫЕ МЕТОДЫ МРТ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Пирогов Ю.А.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова Физический факультет

ул. Колмогорова, 1, стр.2, Москва, 119991, Россия

e-mail: yupi937@gmail.com

В отличие от традиционных подходов в МРТ, основанных на формировании ЯМР отклика протонов, имеется острая необходимость визуализации тканей и вводимых в организм фармпрепаратов, не содержащих протоны, но знание о локализации которых требуется для решения диагностических и терапетических целей. В докладе сообщается о современных методах визуализации лекарственных препаратов, содержащих ядра фтора-19, натрия-23, фосфора-31, благородных газов в гиперполяризованных состояниях и т.п. Демонстрируются новые применения мультиядерной МРТ в диагностике онкологических заболеваний, коронавирусной пневмонии, сердечно-сосудистых патологий, функциональной деятельности организма и др.

Ключевые слова: мультиядерная МРТ, фторсодержащие препараты, фтор-19, натрий-23, фосфор-31, гиперполяризация, локальная ЯМР спектроскопия, МРТ диагностика COVID-19.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) получает все более широкое распространение среди методов радиологической (лучевой) медицинской диагностики. МРТ является неинвазивным, полностью безопасным для здоровья методом интроскопии с высоким пространственным разрешением, с особой достоверностью передающим морфологические признаки мягких тканей [1]. Однако невысокое отношение сигнала к шуму приводит к необходимости длительного накопления данных до уровня, формирующего контрастное изображение. Вместе с тем в последнее время появились новые физические подходы, существенно (иногда на несколько порядков) повышающие МРТ сигналы.

Радикальным средством повышения сигналов МРТ является гиперполяризация наблюдаемых ядер. Особенно важен этот подход при регистрации сигнала от тяжелых ядер, т.е. более тяжелых нежели протоны. Такая необходимость появляется при слежении за продвижением внутри организма лекарственных препаратов, молекулярный состав которых не содержит протоны. Так, кровезаменитель Перфторан® основан на фторсодержащих молекулах, ряд фотодинамических лекарств содержат атомы углерода 13C, газовые маркеры внутренних очертаний легочных тканей имеют в своем составе ядра гелия 3He, ксенона 129Xe, криптона 83Kr и т.п. В обычных условиях при комнатной температуре эти ядра обеспечивают весьма слабый сигнал, который в гиперполяризованном состоянии может оказаться на 4-5 порядков более высоким [2]. Для приготовления гиперполяризованного состояния применяются в основном три метода — лазерной накачки, динамической поляризации ядер в твердых телах и параводородная гиперполяризация. Недостатком гиперполяризационных приемов является малое время сохранения возбужденного состояния, обычно не более нескольких минут. Правда, за это время удается произвести все медицинские процедуры инъекции гиперполяризованного препарата в организм пациента и осуществить регистрацию интенсивного МРТ сигнала — в результате быстродействие такой методики составляет всего десятые-сотые доли секунды. К тому же в настоящее время обнаруживаются возможности значительного увеличения времени релаксации гиперполяризованного состояния — например, гиперполяризация в микрочастицах кремния-29 сохраняется до 30 минут, позволяя отчетливо наблюдать морфологию раковых опухолей [3]. Однако следует все же заметить, что процедуры приготовления гиперполяризованного состояния технологически сложны и дорогостоящи, поэтому одновременно идут поиски других эффективных способов МРТ визуализации, не требующих регистрации столь высоких как гиперполяризованные сигналов.

Например, в случае визуализации дыхательных путей альтернативой гиеропляризационному подходу является использование фторсодержащих газов — при настройке на ларморову частоту фтора-19 можно уверенно регистрировать сигналы от газов гексафторида серы, перфторциклобутана [4] или октафторциклобутана [5]. Никаких

подготовительных процедур, кроме подачи дыхательной смеси фторсодержащего газа с кислородом, осуществлять при этом не требуется. При возникновении пандемического распространения инфекции COVID-19 и необходимости многократного контроля коронавирусной пневмонии легких стало особенно важным использовать МРТ на ядрах фтора взамен рентгеновской КТ, систематическое применение которой противопоказано.

Фторсодержащие препараты можно использовать также в качестве контрастирующих МРТ изображения маркеров, сопровождающих продвижение лекарств по кровеносным сосудам или желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). Впечатляющим является эксперимент по МРТ наблюдению продвигающейся по ЖКТ капсулы, содержащей фтористый маркер и лекарственный препарат, который следует экстрагировать из капсулы в месте формирования патологии внутри ЖКТ [6].

Мощным методом, который развивается в области МРТ и на протонах и на тяжелых ядрах, является локальная ЯМР спектроскопия. Она представляет собой комбинацию МРТ и спектроскопического измерений и позволяет определять молекулярную структуру выделенного градиентными магнитными полями малого объема (воксела) сканируемого объекта. Этот метод позволяет осуществлять неинвазивное, т.е. без хирургического вмешательства, измерение молекулярных характеристик ткани в пределах выделенного воксела и судить о ее нормальном или патологическом состоянии.

Таким образом, локальная ЯМР спектроскопия представляет собой неинвазивный аналог медицинской биопсии, позволяющий в динамике отслеживать проявления патологии, определять степень ее развития, находить метастазированные образования и т.п. И хотя обычно медицинские томографы сориентированы на определение тканей, содержащих ядра атомов водорода, т.е. протоны, существуют многие задачи обнаружения тканей и введенных в организм фармпрепаратов, в которых протоны отсутствуют. Поэтому проблема настройки МРТ сканеров на отличные от протонов тяжелые ядра становится не менее важной, чем протонная настройка на традиционное медицинское обследование — кроме упомянутых фторных проблем существуют многие аналогичные задачи, связанные с обнаружением в организме молекул, содержащих ядра дейтерия, углерода, хлора, натрия, бора, фосфора и других значимых для биомедицины элементов [7]. Одной из таких поставленных перед локальной ЯМР спектроскопией и МРТ визуализацией задач является обнаружение в организме ядер натрия-23, который определяет метаболические процессы солевого обмена и при его нарушении инициирует такие патологии, как диабет, гипертонические проявления, почечную недостаточность, задержки в восстановлении травматических повреждений и др. [8].

Мультиядерные 19F- и 23Na-МРТ исследования были проведены в ЦМТС МГУ на оборудовании ЦКП и комплекса УНУ «Биоспектротомография» при поддержке грантами РФФИ и Лондонского Королевского Общества 19-29-10015мк и 20-52-10004\20.

Литература

1. Анисимов Н.В., Батова С.С., Пирогов Ю.А. Магнитно-резонансная томография: управление контрастом и междисциплиарные приложения / Под ред. проф. Ю.А.Пирогова.- М.: МАКС Пресс, 2013. 244 с.
2. СуперМРТ // Сборник презентаций участников российско-британского семинара «Перспективы гиперполяризационной МРТ в прецизионной медицине».- М.: МГУ имени М.В.Ломоносова. 6-9 сентября 2018 г. 117 с.
3. Cassidy M.C., ChanY.R., Ross B.D. et al.// Nature Nanotechnology. 2013. V. 8. P. 363.
4. Павлова О.С., Волков Д.В,, Гуляев М.В. и др. // Медицинская физика. 2017. №4. С.59.
5. Pavlova O.S., Anisimov N.V., Gervits L.L. et al. // Magnetic Resonance in Medicine, 2020; 00:1-7. DOI: 10.1002/mrm.28270.
6. Volkov D.V., Gulyaev M.V., Kosenkov A.V. et al. // Applied Magnetic Resonance. 2017. V.49. No.1. P.71.
7. Анисимов Н.В., Агафонникова А.Г., Косенков А.В., Пирогов Ю.А. // Биомедицинская радиоэлектроника, 2019. № 2. С.38.
8. Sadykhov E.G., Pirogov Yu.A., Anisimov N.V. et al. // Applied Magnetic Resonance. 2018. V.49. P.925-957.

MULTINUCLEAR METHODS OF MRI AT BIOMEDICAL INVESTIGATIONS

Pirogov Yury A.
Lomonosov Moscow State University, Kolmogorov street, 1, bldg.2, Faculty of Physics
Moscow, 119991, Russia
e-mail: yupi937@gmail.com

Abstract. In contrast to traditional approaches in MRI based on the formation of the NMR response of protons, there is an urgent need to visualize tissues and pharmaceuticals introduced into the body that do not contain protons, but knowledge of the localization of which is required for solving diagnostic and therapeutic purposes. The report reports on modern methods of visualization of drugs containing nuclei of fluorine-19, sodium-23, phosphorus-31, noble gases in hyperpolarized states, etc. New applications of multinuclear MRI are demonstrated in the diagnosis of oncological diseases, coronavirus pneumonia, cardiovascular pathologies, functional activity of the body, etc.

Key words: multinuclear MRI, fluorine-containing drugs, fluorine-19, sodium-23, phosphorus-31, hyperpolarization, local NMR spectroscopy, MRI diagnostics of COVID-19.

СПИНОВАЯ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ В ПЕРЕКЛЮЧАЕМЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЯХ

Юрковская А.В.
Международный томографический центр СО РАН
e-mail: yurk@tomo.nsc.ru

За первый год выполнения проекта была проведена работа, направленная на оптимизацию условий генерации, переноса и сохранения ядерной спиновой гиперполяризации, создаваемой в реакции обратимого связывания ряда биологически важных субстратов с каталитическим комплексом SABRE и параводородом. Оптимизация включала изучение зависимости поляризации гетероспинов от магнитного поля в диапазоне магнитных полей от 5 нанотесла 10 микротесла, и ее зависимости от температуры и давления газа. Исследования проводились на уникальной установке с быстрым переключением поля и регистрацией спектров ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, созданной исполнителями проекта в МТЦ СО РАН. Для ряда карбонилсодержащих соединений было показано, что при использовании диметилсульфоксида в качестве ко-субстрата в аксиальном положении иридиевого каталитического комплекса может быть получена ядерная поляризация карбонильных атомов углерода на естественном содержании изотопа 13C и измерена ее зависиомость от магнитного поля.

Для создания долгоживущей ядерной поляризации спинов азота ^{15}N азобензола была создана поляризация для *цис*-изомера методом SABRE и разработана методика проведения контролируемой фото-изомеризации этого субстрата в *транс*-изомер. Для решения этой задачи для этой установки с быстрым переключением магнитного поля был создан модуль, позволяющий проводить фото-переключение с сохранением спиновой гиперполяризации SABRE для ^{15}N-азобензола. Фото-переключение проводили посредством облучения образца светом 440 нм от восьми фотодиодов в ультаслабом магнитном поле внутри магнитного экрана непосредственно в ходе создания спиновой поляризации в реакции обратимого обмена SABRE с помощью параводорода. Показано, что вид зависимости поляризации N15 SABRE азобензола от магнитного поля для цис и транс изомеров совпадает. Это доказывает, что источником поляризации транс изомера является исключительно цис-изомер после его фото-изомеризации. Существенное различие времен релаксации между цис и транс изомерами (около 20 раз) позволяет быстро создавать ядерную поляризацию *цис* изомера за несколько секунд и эффективно сохранять эту поляризации ядер азота N15 в *транс*-азобензоле с длинным временем продольной спиновой релаксации, составляющей 170 секунд в ультраслабом поле.

Исследован процесс когерентного переноса поляризации между ядрами C13 при радиочастотном подавлении их взаимодействия с протонами в слабом магнитном поле для изотопно-обогащенных ^{13}C и ^{15}N аминокислотах лейцине и лизине. Проведено теоретическое исследование индуцированной ортодейтерием ядерной поляризации в реакциях гидрирования различных субстратов. Продемонстрирована возможность повышения сигнала ЯМР и управления спиновой системой на основе алгоритмического охлаждения спинов с помощью адиабатических перемещений населенностей между антипересечениями спиновых уровней энергии. Подана заявка на изобретение метода получения корреляционных спектров ЯМР протонов и гетероядер на основе спиновой эволюции в ультраслабом магнитном поле.

Проект РФФИ 19-29-10028.

Литература

1. V.P. Kozinenko, A.S. Kiryutin, S. Knecht, G. Buntkowsky, H.-M. Vieth, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Spin dynamics in experiments on orthodeuterium induced polarization (ODIP), The Journal of Chemical Physics 153 (2020) 114202.
2. B.A. Rodin, C. Bengs, A.S. Kiryutin, K.F. Sheberstov, L.J. Brown, R.C.D. Brown, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, M.H. Levitt, Algorithmic cooling of nuclear spins using long-lived singlet order, The Journal of Chemical Physics 152 (2020) 164201.
3. Riese Stefan, Brand Jessica S., Mims David, Holzapfel Marco, Lukzen Nikita N., Steiner Ulrich E., Lambert Christoph Giant magnetic field effects in donor–acceptor triads: On the charge separation and recombination dynamics in triarylamine–naphthalenediimide triads with bis-diyprrinato-palladium(II), porphodimethenato-palladium(II), and palladium(II)–porphyrin photosensitizers Journal of Chemical Physics153 (5) 054306 http://aip.scitation.org/doi/10.1063/5.0013941
4. Zhukov I. V., Kiryutin, A. S., Wang, Z., Zachrdla, M., Yurkovskaya, A. V., Ivanov, K. L., and Ferrage, F. Surprising absence of strong homonuclear coupling at low magnetic field explored by two-field NMR spectroscopy принято к печать в специальный выпуск журнала Magnetic Resonance, посвящённый профессору Дж. Боленхаузену, новый журнал открытого доступа под эгидой международного общества AMPERE https://doi.org/10.5194/mr-2020-14
5. Заявка на патент «Способ получения 2D спектров ЯМР полной корреляции химических сдвигов ядер с различными гиромагнитными отношениями» Метод ZULF-TOCSY (от английского Zero and Ultra Low Field Total Correlated Spectroscopy) может быть использован в качестве метода идентификации веществ в составе многокомпонентных растворов, установления различий между конформациями одного и того же вещества в растворе, при проведении научных исследований в области химии, биологии, и медицины. Завка подана на основе статьи I.V. Zhukov, A.S. Kiryutin, F. Ferrage, G. Buntkowsky, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Total Correlation Spectroscopy across All NMR-Active Nuclei by Mixing at Zero Field, J. Phys. Chem. Lett. 11 (2020) 7291-7296.

POST-DEADLINE ДОКЛАДЫ

АСМ-ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЯХ

Голованова А.В. [1,2,3]*, **Аржанов А.И.** [1,2], **Домнина М.А.**[2], **Еремчев И.Ю.** [1,2], **Каримуллин К.Р.** [1,2], **Наумов А.В.** [1,2]

[1] *Институт спектроскопии Российской академии наук, Москва 108840, Россия*

[2] *Московский педагогический государственный университет, Москва 119435, Россия*

[3] *Гимназия им. Н.В. Пушкова, Москва 108840, Россия*

e-mail: golovanova@isan.troitsk.ru

Аннотация. Методом атомно-силовой микроскопии исследованы пористые трековые мембраны. Подобраны оптимальные параметры сканирования образцов. Построены топограммы поверхности мембран и установлены параметры пор (размеры, координаты центров, статистика распределения плотности, минимальное расстояние между порами, дефектность). Проведено математическое моделирование распределения пор для различной топологии мембран.

Ключевые слова: трековые мембраны, атомно-силовая микроскопия, математическое моделирование, критерий дефектности.

Пористые материалы, в частности, различного рода мембраны, приобретают всё большее значение в различных областях науки, в т.ч. в медицинской физике (методы фильтрации и ультрафильтрации, доставка лекарств, синтез биосовместимых композитных материалов). Перспективным направлением является изготовление метаповерхностей для различных сенсорных приложений, в т.ч. SERS-активных подложек [1].

Среди различных пористых материалов в настоящее время широкое распространение получили трековые мембраны (ТМ) [2]. Для производства ТМ тонкие полимерные пленки подвергаются бомбардировке высокоэнергетическими ионами инертных газов. Ионы высокой энергии преодолевают полимер с образованием скрытых треков, после обработки которых химическими (травление) и физическими (УФ-облучение) методами получается пористая структура с заданными параметрами. Таким образом, можно получить ТМ с параметрами, зависящими от условий синтеза: диаметр пор от 3 нм до 10 мкм, поверхностная плотность пор от 10^{-5} до 10^{-10} см$^{-2}$.

Одной из актуальных задач при работе с ТМ является разработка методов скоростной неразрушающей диагностики их структуры и поверхности: оптическая микроскопия, зондовая флуоресцентная наноскопия [3], электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия (АСМ). В данной работе техника АСМ развивалась применительно к задаче диагностики ТМ. Топографирование поверхностей ТМ осуществлялось с помощью атомно-силового микроскопа NTEGRA PRIMA (NT-MDT). Прибор снабжен оптической приставкой для получения изображений образцов, активной виброзащитой и двумя сменными измерительными головками, одна из которых имеет большую зону сканирования – 100×100 мкм. Для точных измерений использовали приставку SMENA SFC050PRO (сканирование зондом), позволяющую получать топограммы в пределах области размером 100×100 мкм, с предельно низким уровнем шума по Z (СКО = 0,05 нм). Перед измерением проводилась калибровка с использованием шаблонной периодической структуры.

Объектами исследования были полипропиленовые пленки “Torayfan” типа T2372 (Toray, Japan) толщиной 10мкм, облученные ускоренными ионами ксенона с энергией 125 МэВ на ускорителе У-300 лаборатории ядерных реакций им. Г.Н. Флерова ОИЯИ (Дубна). Пленки обрабатывали раствором хромового ангидрида (250 г/л) в 40 %-ной серной кислоте при температуре 80 оС для формирования пор диаметром 240 нм.

В качестве зондов использовались прерывисто-контактные кремниевые кантилеверы серии NSG-10 с типичным радиусом закругления 6-10 нм. Для получения карты высот образцов измерения проводили в полуконтактном режиме сканирования. Экспериментально были определены оптимальные режимы сканирования во избежание появления различных артефактов (смазанность, шумы), возникающих при неправильно подобранном коэффициенте обратной связи, слишком близком подведении зонда к образцам, а также при высоких скоростях сканирования.

Для изучения статистики распределения плотности пор (минимального расстояния между ближайшими соседними порами) измерения проводили в области сканирования 20×20 мкм с разрешением 256×265 точек с шагом 80 нм и частотой сканирования 0,5 Гц на один срез. Точные измерения параметров пор проводили на меньших областях сканирования (от 5 до 10 мкм) с разрешением 512×512 точек и частотой сканирования 0,5 Гц на один срез. Для нахождения координат центров и диаметров пор использовали инструменты графического программирования LabView (National Instruments) и библиотеки распознавания изображений. Пример полученного АСМ-изображения трековой мембраны показан на рис. 1 слева. На рис. 1 справа показан пример обработки такого изображения для нахождения координат центров пор.

Используемый алгоритм обработки АСМ-изображений (пример реализации алгоритма см. в [4]) дал дополнительную возможность исключить дефектные поры, а также определить их процентное содержание в образце относительно общего числа пор. Основные критерии дефектности пор – их большой диаметр (отклонение более чем на σ от

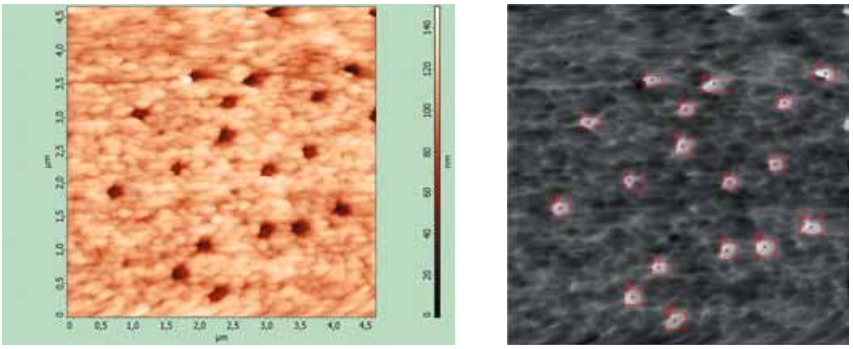


Рис. 1. АСМ изображение трековой мембраны (слева).
Пример обработки АСМ-изображения образца для определения координат центров пор (справа)

среднего размера пор в распределении) и расстояние между ближайшими соседними порами, сравнимое с величиной шага сканирования. Эти данные могут быть получены из статистики распределения минимальных расстояний и диаметров пор.

Методами численного моделирования были реализованы и исследованы три модельных распределения пор в мембранах (равномерное распределение, когда ближайшие друг к другу поры находятся на одинаковом расстоянии, случайное распределение и пространственно-ориентированное распределение пор, когда для первой поры ближайшей является вторая пора, для второй поры – третья и т.д.). Параметры моделирования: размер образца 1000×1000 у.е., количество пор – 10000, диаметр поры – 1 у.е. Для каждого случая были построены гистограммы расстояний между ближайшими парами и векторов направления пор.

Установлено, что при случайном распределении пор гистограмма векторов направления имеет ярко выраженную симметрию при значениях углов, отличающихся на 180°. Это обосновывается формированием большого количества пар элементов, являющихся друг для друга ближайшими. В случае распределения ориентаций появляются выделенные направления, что объясняется преобладанием цепной связи между отдельными элементами. По виду распределения векторов направления можно установить наличие (отсутствие) выделенного направления пор в образце. Анализ изображения исследованных образцов трековых мембран позволил сделать вывод об отсутствии какого-либо выделенного направления расположения пор.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-02-00871.)

Литература

1. Е.П. Кожина, С.Н. Андреев, В.П. Тараканов, С.А. Бедин, И.М. Долуденко, А.В. Наумов // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. Т. 84. № 12. С. 1725.
2. P.Y. Apel // Radiat. Meas. 1995. V. 25. No. 1-4. P. 667.
3. S.I. Kulik, I.Yu. Eremchev, P.Yu. Apel, D.L. Zagorski, A.V. Naumov // J. Appl. Spectrosc. 2018. V. 85. P. 916.
4. A.V. Naumov, A.A. Gorshelev, M.G. Gladush, T.A. Anikushina, A.V. Golovanova, J. Köhler, L. Kador // Nano Lett. 2018. V. 18. No. 10. P. 6129.

AFM CHARACTERIZATION OF POROUS MATERIALS PROMISING FOR USE IN BIOMEDICAL APPLICATIONS

Golovanova A.V. [1,2,3] *, Arzhanov A.I. [1,2], Domnina M.A. [2], Eremchev I.Yu. [1,2], Karimullin K.R. [1,2], Naumov A.V. [1,2]
[1] Institute of Spectroscopy, Russian Academy of Sciences, Moscow 108840, Russia
[2] Moscow State Pedagogical University, Moscow 119435, Russia
[3] Gymnasium n.a. N.V. Pushkov, Moscow 108840, Russia
e-mail: golovanova@isan.troitsk.ru

Abstract. Porous track membranes are studied by atomic force microscopy. The optimal parameters for scanning samples have been selected. Topograms of the membrane surface were constructed and the pore parameters were established (sizes, coordinates of centers, statistics of density distribution, minimum distance between pores, defectiveness). Mathematical modeling of the pore distribution for various membrane topologies has been carried out.

Key words: track membranes, atomic force microscopy, mathematical modeling, defectiveness criterion.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Akhadov T. 17, 230
Akovantseva A.A. 181
Akulinichev S.V. 282
Alekseeva A.I. 18
Andreeva V.A. 96
Anisimov O.A. 282
Arkhipova V.A. 96
Artyushenko V. 97
Avetisov K.S. 181
Avetisov S.E. 181

Bakhchieva N.A. 181
Basova M.A. 227
Basova M.A. 98
Bayir H. 5
Becker W. 100
Belikhin M.A. 229
Beshplav S.-I.T. 18
Bikmulina P.Y. 179
Borisov A.V. 14
Bragina N.A. 101
Budylin G.S. 16

Cheng C.-L. 67
Cherkasova O.P. 15, 18
Chernomyrdin N.V. 18
Chernyaev A.P. 229
Chia-Liang Cheng (鄭嘉良) 44
Choe C. 99

Darvin M.E. 14
Darvin M.E. 99
Davydov D. A. 16
De Jongh F. 229
DeJongh E. 229
Dolganova N.V. 18
Durante M. 4

Efremov Yu.M. 180, 181
Ermolinskiy P. 13

Fadeev V.V. 16
Farr J. 5
Frolova A.A. 181

Gavdush A.A. 18
Gavrilova P. 15
Gogvadze V.G. 179
Gurfinkel Y.I., 16

Ivantsova A.V. 101

Kabashin A.V. 68
Kagan V.E. 5
Karmenyan A. 67
Kazimierczuk K. 65
Khlebtsov N.G. 65
Kinnunen M. 67
Kistenev Yu.V. 14
Knyazkova A.I. 14
Kokontsev D.A. 282
Komandin G.A. 18
Kon E. 6
Konnikova M. 15
Kononova Yu.A. 15
Korolev D.V. 15
Kosheleva N.V. 179
Kotova S.L. 180, 181
Kurachenko Yu.A. 98, 227
Kuznetsov S.M. 14
Lademann J. 14, 99
Larina I.V. 7
Larionov I.A. 96
Lee K. 13
Lugovtsov A. 13
Lykina A.A. 15

Manzhurtsev A. 17, 230
Martynova V.V. 282
Medzhidov I.M. 98, 227
Menshchikov P. 17
Mikhalchik E.V. 182
Mironov A.F. 101
Mironov V. 181

Nazarov M.M. 15
Nikitin P.V. 18
Nikolaev V.V. 14
Nikolaeva G.Yu. 14
Novikov I.A. 181
Novikov V.S. 14

Panchenko V. 96
Peng Y. 60

Perevedentseva E. 67
Petriev V.M. 68
Polikarpov M. 96
Potapov A.A. 18
Presnyakova V.S. 182
Priezzhev A. 13
Prokhorov K.A. 14
Pryanichnikov A.A. 229

Reshetov I.V. 18
Rochev Y.A. 179
Rykalin V. 229
Rykunov S. 96

Sagitova E.A. 14
Samarinova A.A. 14
Schleusener J. 99
Selvam N. Ali 67
Semenova N. 17, 230
Shavkuta B.S. 181
Shcheslavskiy V.I. 100
Shemyakov A.E. 229
Shirshin E.A. 16
Shkurinov A.P. 15
Shpichka A.I. 179, 182
Skiba V.E. 14
Smolyanskaya O.A. 15
Suleimanov S.K. 182

Timashev P.S. 179, 180, 181, 182
Trukhin V.N. 15
Tuchin V.V. 7, 18

Ublinskiy M. 17, 230
Ustinin M. 96
Ustynyuk L.Yu. 14

Vanio S. 67
Vasiliev V.N. 282
Vladimirov G.K. 182
Vlasova I.I. 182
Vosough M. 8
Vyal'ba F.Yu. 101

Wagner C. 13
Wu K.-T. 67

Yakimov B.P. 16
Yakovlev A. 17, 230
Yakovlev I.A. 282
Yaroslavsky I.V. 96
Yartsev S. 230
Yaya F. 13
Yurenya A. 96
Yusupov V.I. 179

Zavestovskaya I.N. 68
Zaytsev K.I. 18
Zhdanova K.A. 101
Zhogolev P.B. 229

Абакумов М.А. 69, 132
Абубакиров Т.Э. 174
Абушкин И.А. 102
Абушкина В.Г. 102
Адамович Т.В. 22
Адарова А.И. 231
Акасов Р.А. 223
Акишев Ю.С. 129, 220
Акопова Т.А. 146, 176, 184, 186, 201, 210
Аксененко А.В. 189
Акулиничев С.В. 189
Алдибекова А.Е. 104
Алейник Д.Я. 185, 203
Александров А.И. 186
Александрова О.П. 234, 236, 237, 254
Александровская Ю.А. 19, 221
Александровская Ю.М. 21
Алексеев Р.З. 268
Алексеев Ю.В. 20, 35
Ананьев Л.Ю. 20
Антипина Н.А. 245
Антипов А.А. 105
Антонов Е.Н. 147, 166
Антонов С.Р. 268
Антонова Л.В. 188
Апанасевич В.И. 191
Арефьева Е.С. 239
Арешидзе Д.А. 93
Аржанов А.И. 287
Арлазаров В.В. 173
Артемов С.А. 56
Архарова Н.А. 84
Архипов В.А. 69
Астафьев А.А. 44
Астрелина Т.А. 189
Афонин И.С. 191
Ачкасова К.А. 106

Бабиков В.Ю. 240
Бажанов И.А. 198
Бакаева З.В. 210
Баклаушев В.П. 192, 226, 273
Балалаева И.В. 211, 276
Балеев М.С. 138
Баранова Н.В. 217
Барбараш Л.С. 188
Бардакова К.Н. 107, 210
Барышева Е.В. 240
Басалова Н.А. 193
Басок Ю.Б. 195, 199
Батунина И.В. 114, 128
Баум О.И. 19, 21, 80, 221
Бахметьева М.И. 250
Бедерина Е.Л. 138
Белик А.Ю. 109
Белов В.Ю. 218
Беловолов М.И. 215
Беловолов М.М. 215
Белодедов М.В. 135
Беляев А.Н. 56
Берловская Е.Е. 22
Бирдибекова А.В. 110, 146, 176
Бирюкова Е.А. 70
Близнюк У.А. 11, 111
Бобров М.А. 42
Бобров Н.В. 213
Богачев В.Ю. 137
Богданов А.П. 167
Богова О.Т. 119
Богомазов Ю.К. 167
Боженко В.К. 259
Болдырева А.В. 70
Бонарцев А.П. 196
Бондарев Д.П. 116
Бородина Т.Н. 71, 72
Борщеговская П.Ю. 11, 111
Бояркин Д.П. 210
Брилкина А.А. 276
Брунчуков В.А. 189
Брянцев А.В. 114, 128
Будылин Г.С. 159
Букреева Т.В. 71, 72
Бурдуковский В.Ф. 220
Бурмистров И.А. 71
Бурова А.С. 72
Буруева Д.Б. 283
Бушукина О.С. 56

Вагапова Н.Н. 161
Вараксин А.Н. 22
Варзарь С.М. 246
Васильев В.Н. 242, 251, 259, 269, 281
Ващенко С.В. 89
Введенский В.Л. 113
Вдовина Н.В. 213, 214
Веселов М.М. 71
Виткин А. 260
Воденеев В.А. 276
Воробьева Н.Н. 220, 224
Воронцов А.Ю. 120
Воронцов Д.А. 120
Воротеляк Е.А. 205

Габашвили А.Н. 132
Габбасов Р.Р. 73
Гаврилов Ю.К. 231, 259, 274
Гаврина А.И. 24
Гапеев А.Б. 63
Гапоненко С.В. 89
Гаршев А.В. 212
Гасанова Э.Н. 114, 128
Гатилов С.Б. 22
Гафарова Э.Р. 198
Геликонов В.М. 174
Геликонов Г.В. 116, 174, 260
Генералова А.Н. 165
Герасимов Ю.В. 220, 224
Герасимова Ю.В. 81
Гержик А.А. 25
Гильман А.Б. 146
Гиневский Д.А. 243
Гладкова Н.Д. 106
Глазков А.А. 27, 117, 140
Глазкова П.А. 27, 117, 140
Голанов А.В. 245
Голованова А.В. 287
Голуб С.В. 262
ГончуковС.А. 8
Горбатова Н.Е. 114, 128
Гордонова И.К. 111
Горлачев Г.Е. 245
Горячев Н.С. 109
Горячковская Т.Н. 57
Готье С.В. 217
Гращенкова А.Н. 119
Гребеник Е.А. 210
Гребенкин А.П. 113

Григорьев А.М. 195, 199
Григорьева О.А. 193
Грошева А.Г. 220, 224
Грудзевич О.Т. 254
Губарькова Е.В. 120
Гулидов И.А. 275
Гуляев Ю.В. 149
Гурфинкель Ю.И. 121

Давыдов В.А. 74
Давыдов Е.В. 20
Далечина А.В. 245
Дашевский И.Н. 75, 122
Дашинимаев Э.Б. 205
Демин С.А. 210
Демина Т.С. 208
Демченко А.Г. 279
Денисова Э.Н. 126
Державин С.И. 33
Держиев В.И. 33
Дмитриев А.К. 221
Долганова И.Н. 202
Домнина М.А. 287
Дорофеев А.Г. 128
Дружкова И.Н. 30
Дубров В.Э. 212
Дуванский В.А. 20, 28, 55
Дуденкова В.В. 24, 30, 213, 260
Дулясова А.А. 176
Дуркин А.П. 266
Дуров О.В. 192
Дъяченко П.А. 41
Дюкина А.Р. 31

Евдокимов П.В. 212
Евдокимов Ю.М. 246
Егорихина М.Н. 185, 203
Егорова Б.В. 279
Елагин В.В. 205, 206
Елисеенко В.И. 28
Епифанов Е.О. 131
Еремчев И.Ю. 287
Ермолаева С.А. 129, 220
Ермолинский П.Б. 49
Ефименко А.Ю. 193

Жаркова И.И. 196
Желтоножская М.В. 11, 246, 280
Жигарьков В.С. 32
Жиленков А.В. 93
Жукова Е.С. 63
Жукова М.В. 255

Завьялов Е.Л. 60
Загайнов В.Е. 213
Загайнова Е.В. 24, 30, 205, 206, 213
Зазымкина Д.А. 8, 77
Зайцев В.Б. 71
Зайцев В.В. 248
Зайцев В.Ю. 19, 80, 120, 260
Зайцев И.Л. 193
Зайцев К.И. 202
Заичкина С.И. 31,
Захаркина О.Л. 34, 36, 260
Захаров Ю.И. 197
Зверев В.И. 263
Здражевский Р.А. 131
Зеленова Е.Е. 24
Зимняков Д.А. 131, 170
Зинченко Ю.П. 246
Зиньковская И. 78
Золотов С.А. 114, 128
Зотов А.К. 202
Зубова С.Ю. 142

Иванов А.В. 35
Иванов Ю.В. 226
Иванова А.В. 132
Ивановская Н.А. 84
Ивлиева А.Л. 78
Ивукина Е.А. 198
Игнатова Н.И. 30, 61
Игнатьева Н.Ю. 34, 36, 260
Ижевский П.В. 243
Ильина И.В. 133, 273
Иншаков Ю.М. 224
Иомдина Е.Н. 36
Ионин А.А. 8, 77
Ипатова В.С. 111
Исайчев Е.С. 22
Исайчев С.А. 22
Истранова Е.В. 110
Ичкитидзе Л.П. 135
Ищенко А.А. 90
Ищенко Р.В. 226

Йылдыз О.З. 245

Казакова М.В. 220
Казначеева Е.В. 42
Калабушева Е.П. 205
Калинин А.В. 38
Кальсин В.А. 192, 273
Капериз К.А. 137
Капков А.А. 39
Капомба Б.С. 198
Карабут М.М. 206
Караштин Д.А. 161
Каримов Д.Н. 84
Каримуллин К.Р. 287
Карменян А.В. 44
Карпова Т.К. 163
Касьяненко Е.М. 80
Каширина А.С. 205
Кедрова А.Г. 226
Ким С.В. 192
Кириллова А.Д. 195, 199
Кирпичев Ю.С. 245, 270
Кирсанова Л.А. 195, 199, 217
Киселева Е.Б. 106, 120, 138, 260
Кисун Ли 49
Кленов Г.И. 249
Клёпов А.Н. 234, 236, 254
Климанов В.А. 270
Климашина Е.С. 212
Клинов Д.В. 140
Клячко Н.Л. 71
Кобзева И.В. 189
Кобызева Д.А. 256
Ковалева Т.Ф. 24
Ковалева Ю.А. 117, 140
Коваленко А.Ю. 250
Коваленко Н.В. 163
Ковтунов К.В. 283
Ковязина М.С. 246
Козлов А.В. 27, 109
Козлова К.А. 117, 140
Козьмин Г.В. 126
Коков К.В. 279
Коконцев А.А. 251, 252
Коконцев Д.А. 281, 231, 233, 252, 256, 259, 274
Коленчукова О.А. 70
Коломиец А.А. 266
Колыванова М.А. 270
Комина А.В. 81
Компанец В.О. 159
Конникова М.Р. 41, 45, 60
Конобеев И.А. 83
Кононенко Е.С. 283
Коноплянников М.А. 192, 273
Коптюг И.В. 283
Корякин С.Н. 275
Костин С.В. 56
Костюк С.В. 107
Котельников А.И. 109
Котельникова Р.А. 93
Котова С.Л. 215, 260
Кочуева М.В. 260, 283
Кошелев А.В. 84
Кравчук Л.В. 231, 233
Краевая О.А. 109
Красильникова И.А. 210
Крашенинников В.Н. 38, 39
Кривкина Е.О. 188
Кривохарченко А.С. 44
Кривошапкин А.Л. 226
Крутицкий С.С. 188
Крутяк Н.Р. 169
Крымов В.А. 149
Ксенофонтов С.Ю. 174, 260
Кудряшов С.И. 8, 77
Кузнецов М.А. 262
Кузнецов С.С. 120
Кузнецова Д.С. 206, 213
Кузнецова И.А. 161
Кузьмин Г.П. 114
Куимова М.К. 61
Кулакович О.С. 89
Кулебякин К.Ю. 193
Куликов Д.А. 27, 42, 117, 140
Кулинич Т.М. 231, 232, 259
Куралесова А.И. 224
Кураченко Ю.А. 126, 254, 264
Куренков Н.И. 22
Курлов В.Н. 202
Курьянова А.С. 176, 198
Куяров А.С. 142

Ладыгина В.П. 70
Лажко А.Э. 198
Лазарева Е.Н. 41
Лазебник Д.Б. 231
Лапаева Л.Г. 167
Лапитан Д.Г. 117, 143
Ларенков А.А. 239, 255

Ларюшкин Д.П. 31
Ласачко В.А. 145
Латыпов Р.Р. 123, 156
Лебедев Г.С. 153
Леонтьев В.А. 111
Лизунова А.А. 210
Лизунова Н.В. 89
Лобаков А.И. 55, 167
Логинова А.А. 256
Лошкарева М.В. 70
Луговцов А.Е. 49
Лукина М.М. 30, 61
Лукьянов К.А. 24
Лунёв И.В. 146
Лунёва К.А. 255
Лыкова Е.Н. 11, 246, 280
Лысак Ю.В. 258, 262
Люндуп А.В. 279
Ляпин А.А. 56

Макаров В.В. 143
Макматов-Рысь М.Б. 27, 42
Максимов Г.В. 268
Макуренков А.М. 22
Малкова А.П. 199
Малышко В.В. 86
Мамаева С.Н. 47, 268
Мамонов Д.Н. 233
Мариянац А.О. 147, 223
Мартиросян Д.Ю. 44
Мартынова В.В. 231, 233, 259, 281
Марук А.Я. 255
Масленников Ю.В. 149
Масленникова А.В. 260
Масляницына А.И. 49
Матвеев А.Л. 19
Матвеев Л.А. 19, 260
Матвейчук И.В. 111, 177, 214
Маткивский В.А. 174
Матусевич Е.С. 254, 264
Мачулкин А.Э. 255
Машковский Д.А. 233
Мелешина А.В. 205
Меньших К.А. 196
Мещерякова И.А. 57
Милосердов И.А. 217
Минаев В.П. 137, 150
Минаев Н.В. 31, 32, 107, 131, 137, 152, 176, 201, 206, 208, 210
Минаева Е.Д. 176, 201, 208
Минаева С.А. 110, 176, 208
Миронов А.В. 188
Михайлова Н.В. 155
Мишин А.А. 186
Мишина Е.С. 224
Моисеев А.А. 106, 120, 138, 161, 174, 260
Моисеев А.Н. 262, 263
Молви М.А. 142
Морозов В.Н. 263
Морозова Е.П. 272
Морохотов В.А. 55
Мосальская Д.В. 42
Москвина И.Л. 224
Мошнин М.В. 145
Мунхалова Я.А. 47
Муравицкая А.О. 89

Надточенко В.А. 44
Назаров М.М. 41, 45, 60
Наркевич Б.Я. 258
Настулявичус А.А. 8, 77
Наумов А.В. 287
Наурзаков С.П. 113
Немец Е.А. 195, 199, 218
Нетёсов С.В. 10
Нечеснюк А.В. 256
Никитин А.А. 69, 132
Никитина В.А. 189
Никитина З.К. 111
Николаев Д.П. 173
Николаева Н.А. 1113, 214
Нисимов С.У. 11
Новак В.Д. 155
Новожилов А.А. 174

Ожередов И.А. 22, 46
Ольховка С.В. 233
Омельченко А.И. 80, 87
Онищук Е.А. 264
Орлинская Н.Ю. 185
Орлов Ю.Л. 153
Осипов А.В. 105
Острейко О.В. 155
Осыченко А.А. 44

Павлов А.Н. 47
Панищев О.Ю. 123, 125, 156
Панищева С.Н. 156

Панкина А.П. 218
Панфилов В.А. 38
Панченко В.Я. 73, 94, 95, 113
Парамонов В.В. 266
Пельтек С.Е. 57
Перминов Ю.А. 279
Петрицкая Е.Н. 78
Петричук С.В. 226
Петряков А.В. 129, 220
Пилиа Н.Д. 266
Пинелис В.Г. 210
Пирогов Ю.А. 284
Пискарев М.С. 146
Пискун Ю.А. 107
Платонова В.А. 268
Плеханов А.А. 120
Поженько Н.С. 259
Покочуева Е.В. 283
Поликарпов М.А. 73, 95, 113
Пономарев А.В. 226
Пономарева А.С. 217
Попенко В.И. 246
Попик В.М. 57
Попов В.К. 131, 147, 166, 223
Попов В.С. 193
Попырина Т.Н. 146
Поспелов А.Д. 211
Потапов А.Л. 161
Приезжев А.В. 49
Прошин М.А. 279
Пряхин Е.А. 104, 157, 266
Пузин С.Н. 119
Путилов А.Г. 105
Путляев В.И. 212

Разницына И.А. 25, 42, 51
Рассказова Е.И. 246
Расторгуева А.А. 189
Рахимов М.Г. 255, 256
Ревкова В.А. 273
Резвова М.А. 188
Реунов Д.Г. 205
Решетов И.В. 196, 246, 279
Ровнягина Н.Р. 159
Рогаткин Д.А. 27, 42, 51, 52, 58, 78, 117, 143
Родимова С.А. 205, 206, 213
Розанов В.В. 11, 111, 177, 214
Розанова О.М. 31
Романенко А.А. 89
Романова Ю.М. 8, 77
Рубекина А.А. 54
Рубцова Ю.П. 185, 203
Руденко А.А. 77
Румянцева В.Д. 35
Русецкий С.С. 262, 369
Ручьева О.А. 248
Рыбалтовский А.О. 90
Рыбкин А.Ю. 109
Рыкунов С.Д. 95
Рябков М.Г. 138
Рябов М.В. 55
Рябочкина П.А. 56
Рябушкин О.А. 163
Рясик И.О. 160

Саввинова Л.Н. 214
Савельев А.Г. 165, 223
Сагарадзе Г.Д. 193
Сальников О.Г. 283
Салянов В.И. 246
Самойлов А.А. 189
Самойлова С.И. 196
Сараева И.Н. 8
Сафонов И.К. 161
Сафонова Т.Н. 46
Сафронова Т.В. 212
Свиридов А.П. 90
Свистушкин В.М. 21, 215
Свистушкин М.В. 215
Святова А.И. 283
Святославов Д.С. 196
Севастьянов В.И. 195, 199, 217, 218
Седова Е.С. 260
Сейхюн Шин 49
Секирин А.Б. 42
Селищев С.В. 135
Семенов А.Н. 49
Семёнов Д.Ю. 167
Семенов С.И. 246
Семенова М.Н. 268
Сергеева Е.А. 36, 260
Сердюков Д.С. 57
Сережникова Н.Б. 34
Серикбекова З.К. 270
Сидорук К.В. 220
Сикач Е.И. 46
Синельников А.Г. 272
Синько А.С. 60

Сироткин А.А. 114
Сироткина М.А. 120, 138, 161, 260
Ситников Д.С. 273, 133
Сковпин И.В. 283
Скоркин В.М. 92, 274
Скуридин С.Г. 246
Славнецков И.О. 170
Слобина Е.Л. 251
Слободчиков В.Ю. 149
Смирнов А.В. 163
Смирнов Н.А. 8
Смирнова Е.Н. 31
Смирнова Ж.Ж. 270
Смыслов А.Ю. 242, 251, 252, 269
Советский А.А. 19, 120
Солдатова Ю.В. 93
Соловьев А.Н. 231, 275
Солянкин П.М. 60
Сорокина Е.Г. 210
Сорокина С.С. 31
Сороко С.С. 276
Соснина Л.Н. 185
Сочилина А.В. 165, 223
Спасский Д.А. 169
Старостина С.В. 215
Столяр С.В. 70, 81
Странадко Е.Ф. 55
Стрельцова О.С. 142, 260
Студеникин Ф.Р. 11, 111
Стяжкина Е.В. 104, 157
Сургученко В.А. 218
Сурин А.М. 210
Сырчина М.С. 44
Сысолятина Е.В. 129, 220
Сячина М.А. 166

Тараканов П.А. 109
Тарасов А.П. 52, 58
Таратынова А.Д. 56
Терентьев А.А. 109
Терещенко С.Г. 167
Терпелов Д.А. 174
Терпигорев С.А. 27
Тертычный А.С. 128
Тимашев П.С. 107, 110, 176, 184, 198, 201, 206, 208, 210, 215, 220
Тимашев С.Ф. 123, 215
Тимофеева В.А. 215
Титаева А.А. 167
Тифлова О.А. 221
Тихоневич О.В. 114
Товмасян Д.А. 256
Толордава Э.Р. 8, 77
Точило У.А. 44
Трифанова Е.М. 223
Троицкий А.В. 192
Трошин П.А. 93, 109
Трушина Д.Б. 71
Тучин В.В. 41

Удут В.В. 240
Уруцкоев Л.И. 104, 157
Усов В.Ю. 240, 250
Устинин М.Н. 95
Усупжанова Д.Ю. 189
Уханова А.О. 169
Ушакова Е.В. 131, 170
Ушакова О.В. 131

Фалетров Я.В. 107
Федоров А.Л. 47
Федулова В.А. 171
Филатов М.А. 109, 133
Филатова Н.В. 109
Филиппов Я.Ю. 212
Фисенко А.Ю. 240
Фролова А.А. 110, 215
Фролова И.Г. 240

Хайдуков Е.В. 84, 94, 165, 223
Хачиянц В.И. 224
Холомов И.А. 263
Храмова Ю.В. 133
Хрущалина С.А. 56

Чайлахян Р.К. 220, 224
Чарыкова И.Н. 185, 203
Черепанов В.М. 73
Черкасова Е.И. 211
Черкасова О.П. 22, 41, 45, 60
Черненок Т.В. 176
Черноризов А.М. 22
Чернуха А.Е. 231
Черняев А.П. 11, 111, 214, 246, 256, 272, 280
Чиковани Н.З. 104
Чувилин Д.Ю. 279
Чудновский В.М. 102

Чуев М.А. 73
Чукалина М.В. 173
Чуканов И.В. 283
Чурбанов С.Н. 198

Шабаев А.Р. 188
Шавкута Б.С. 110
Шадеркин И.А. 153
Шайтан К.В. 196
Шарипов Р.Р. 210
Шаронова Н.В. 90
Шахов А.М. 44
Шахов А.В. 174
Шевченко В.Г. 186
Шейно И.Н. 83, 243
Шемяков А.Е. 31
Шепелев А.Е. 105
Шехтер А.Б. 34, 215
Шехян Г.Г. 27
Шикунова И.А. 202
Шилко Р.С. 246
Шилов И.П. 35
Шилягин П.А. 174
Шилягина Н.Ю. 276
Шимолина Л.Е. 61
Шин Е.Ф. 28
Ширманова М.В. 30, 61, 24
Ширшин Е.А. 54, 121, 159
Шишкин А.М. 259
Шкуринов А.П. 22, 41, 45, 60
Шолина Н.В. 223
Шпичка А.И. 206
Шубин В.К. 167
Шутеев С.А. 177

Щербаков А.А. 280
Щербаков И.М. 212
Щербатюк Т.Г. 63
Щукина Е.В. 117

Южаков А.В. 171
Юнусов В.А. 125
Юреня А.Ю. 73, 95
Юрковская А.В. 286
Юров Д.С. 111
Юсубалиева Г.М. 226
Юсупов В.И. 31, 32, 137, 208

Ягудаева Е.Ю. 90
Якимов Б.П. 54, 121
Яковлев И.А. 231, 259, 274, 281
Ярославцев Р.Н. 70, 81
Ярошевский С.П. 250
Яшин К.С. 106

СОДЕРЖАНИЕ

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ 4

Durante M.
RECENT ADVANCES IN PARTICLE THERAPY 4

Farr J.
A LINAC FOR PROTON THERAPY: ADVANTAGES AND PROJECT UPDATE 5

Kagan V.E., Bayir H.
THIS BEAUTIFUL, GREASY AND RUSTY LIFE: REDOX LIPIDOMICS
OF CELL PROGRAMS FOR ELIMINATION OF THE UNNECESSARY 5

Kon E.
SCAFFOLDS FOR JOINT RECONSTRUCTION: FROM BENCH TO BEDSIDE 6

Larina I.V.
OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, NON-LINEAR MICROSCOPY, AND OPTOGENETIC
CONTROL FOR MECHANISTIC INVESTIGATION OF EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT 7

Tuchin V.V.
A NEW CONCEPT OF MULTIMODAL MEDICAL IMAGING BASED ON TISSUE OPTICAL CLEARING IN A
BROAD WAVELENGTH RANGE 7

Vosough M.
TLIVER ORGANOIDS USING TISSUE-SPECIFIC MICROPARTICLES 8

*Ионин А.А., ГончуковС.А., Зазымкина Д.А, Кириченко А.Н., Кудряшов С.И.,
Настулявичус А.А., Романова Ю.М., Сараева И.Н., Смирнов Н.А., Толордава Э.Р.*
ГИБРИДНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ БОРЬБЫ
С РЕЗИСТЕНТНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ БИОПЛЕНКАМИ 8

Нетёсов С.В.
КОРОНАВИРУС SARS-COV-2:
СИТУАЦИЯ В МИРЕ И РОССИИ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА,
ЛЕЧЕБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И МЕТОДЫ С ДОКАЗАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ 10

*Черняев А.П., Варзарь С.М., Борщеговская П.Ю., Лыкова Е.Н.,
Желтоножская М.В., Близнюк У.А., Студеникин Ф.Р., Розанов В.В., Нисимов С.У.*
РАДИАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ 11

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ФОТОНИКА 13

Ermolinskiy P., Yaya F., Lugovtsov A., Lee K., Priezzhev A., Wagner C.
THE EFFECT OF RBC AGE ON THEIR AGGREGATION PROPERTIES 13

Kistenev Yu.V., Knyazkova A.I., Samarinova A.A., Borisov A.V., Nikolaev V.V., Skiba V.E.
MOLECULAR THZ AND IR IMAGING OF CANCER TISSUES EMBEDDED IN PARAFFIN 14

*Prokhorov K.A., Novikov V.S., Kuznetsov S.M., Ustynyuk L.Yu.,
Darvin M.E., Lademann J., Sagitova E.A., Nikolaeva G.Yu.*
RAMAN DIAGNOSTICS OF CAROTENOIDS: EXPERIMENT AND DFT COMPUTATION 14

*Smolyanskaya O.A., Lykina A.A., Nazarov M.M., Konnikova M., Trukhin V.N.,
Gavrilova P., Kononova Yu.A., Korolev D.V., Cherkasova O.P., Shkurinov A.P.*
THZ SPECTROSCOPY FOR DIAGNOSTICS OF DRY PELLETS OF HUMAN BLOOD PLASMA 15

Yakimov B.P., Davydov D. A., Budylin G.S., Fadeev V.V., Gurfinkel Y.I., Shirshin E.A.
OPTICAL APPROACHES FOR MEASURING HYDRATION AND KINETICS
OF WATER CONTENT IN TISSUES 16

Yakovlev A., Manzhurtsev A., Menshchikov P., Ublinskiy M., Akhadov T., Semenova N.
MEASUREMENT OF GABA+, GABA- AND MM IN RESPONSE TO VISUAL STIMULATION 17

*Zaytsev K.I., Chernomyrdin N.V., Dolganova N.V.,
Gavdush A.A., Beshplav S.-I.T., Nikitin P.V.,
Alekseeva A.I., Komandin G.A., Cherkasova O.P.,
Potapov A.A., Reshetov I.V., Tuchin V.V.*
THZ DIELECTRIC SPECTROSCOPY OF HUMAN BRAIN GLIOMAS FEATURING
WHO GRADE I—IV AND THZ MICROSCOPY OF GLIOMA MODEL 101.8:
A POTENTIAL OF INTRAOPERATIVE THZ NEURODIGNOSIS AND ORIGIN OF CONTRAST 18

Александровская Ю.М.., Баум О.И., Советский А.А.,
Матвеев Л.А., Матвеев А.Л., Зайцев В.Ю
ДИАГНОСТИКА МЕДЛЕННЫХ ДЕФОРМАЦИЙ В ХРЯЩЕВЫХ ИМПЛАНТАТАХ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ 19

Алексеев Ю.В.,, Давыдов Е.В., Ананьев Л.Ю.., Дуванский В.А.
ПРИМЕНЕНИЕ СВЕТОКИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ФИБРОСАРКОМЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 1264±5 НМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ 20

Баум О.И. , Александровская Ю.М. , Свистушкин В. М.
НОВЫЙ ЛАЗЕРНЫЙ МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ СТЕНОЗЕ ГОРТАНИ 21

Берловская Е.Е., Черкасова О.П. , Ожередов И.А., Адамович Т.В., Исайчев С.А.,
Исайчев Е.С., Макуренков А.М., Вараксин А.Н., Гатилов С.Б.,
Куренков Н.И., Черноризов А.М., Шкуринов А.П.
АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В ИК-ТГЦ ДИАПАЗОНЕ ЧАСТОТ КАК НОВЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА 22

Гаврина А.И., Ширманова М.В., Ковалева Т.Ф.,
Зеленова Е.Е., Дуденкова В.В., Лукьянов К.А., Загайнова Е.В.
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА РАКОВЫХ КЛЕТОК ПРИ АПОПТОЗЕ С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВРЕМЯ-РАЗРЕШЕННОЙ МИКРОСКОПИИ 24

Гержик А.А. , Разницына И.А.
АНАЛИЗ RGB ИЗОБРАЖЕНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ БИОТКАНИ 25

Глазкова П.А., Рогаткин Д.А., Глазков А.А., Шехян Г.Г.,
Куликов Д.А., Козлова К.А., Макматов-Рысь М.Б., Терпигорев С.А.
МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ТОНУСА МИКРОСОСУДОВ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 27

Дуванский В.А., Шин Е.Ф., Елисеенко В.И.
ОПЫТ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАН С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ, КОМПЛЕКСИРОВАННЫМ С АМФИФИЛЬНЫМИ ПОЛИМЕРАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 28

Дуденкова В.В., Лукина М.М., Дружкова И.Н.,
Игнатова Н.И., Ширманова М.В., Загайнова Е.В.
АНАЛИЗ ОПТИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КОЛЛАГЕНА МЕТОДОМ ГВГ МИКРОСКОПИИ В 3D ОПУХОЛЕВЫХ МОДЕЛЯХ *IN VITRO* И ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ *IN VIVO* 30

Дюкина А.Р., Заичкина С.И., Юсупов В.И., Минаев Н.В.,
Розанова О.М., Сорокина С.С., Смирнова Е.Н., Ларюшкин Д.П., Шемяков А.Е.
ДЕЙСТВИЕ ГИПЕРНИЗКИХ ДОЗ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 525 НМ НА ТКАНИ МЫШЕЙ *IN VIVO* *31*

Жигарьков В.С., Минаев Н.В., Юсупов В.И.
ОПТОАКУСТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ ЛАЗЕРНОЙ БИОПЕЧАТИ 32

Захаркина О.Л., Сережникова Н.Б., Шехтер А.Б., Игнатьева Н.Ю.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРОИНДУЦИРОВАННОЙ МОДИФИКАЦИИ ХРЯЩА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДВУХСЛОЙНОЙ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ 34

Иванов А.В., Шилов И.П., Румянцева В.Д., Алексеев Ю.В.
ИТТЕРБИЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОРФИРИНОВ В ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАНОСТИКЕ РАКА 35

Игнатьева Н.Ю., Захаркина О.Л., Сергеева Е.А., Иомдина Е.Н.
УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОНИЦАЕМРОСТИ СКЛЕРЫ ПОСЛЕ ИК ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ 36

Калинин А.В., Крашенинников В.Н., Панфилов В.А.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРАНС-ЖИРОВ С ПОМОЩЬЮ ПОРТАТИВНОГО СПЕКТРОМЕТРА И МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ РЕГРЕССИИ 38

Капков А.А.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭРИТРОЦИТОВ С КРЕМНИЕВЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ 39

Конникова М.Р., Назаров М.М., Черкасова О.П., Лазарева Е.Н., Дъяченко П.А., Тучин В.В., Шкуринов А.П.
ВЛИЯНИЕ СВЯЗАННОЙ ВОДЫ НА ДИЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
СЫВОРОТКИ КРОВИ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ
В ТЕРАГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ ЧАСТОТ 41

Макматов-Рысь М.Б., Разницына И.А., Куликов Д.А., Мосальская Д.В.,
Бобров М.А., Казначеева Е.В., Секирин А.Б., Рогаткин Д.А.
ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ИЗУЧЕНИИ УЛЬТАФИОЛЕТ-ИНДУЦИРОВАННОГО
ПОВРЕЖЕНИЯ КОЖИ IN VIVO 42

Надточенко В.А., Осыченко А.А., Мартиросян Д.Ю., Точило У.А.,
Сырчина М.С., Астафьев А.А., Шахов А. М., Кривохарченко А.С.,
Карменян А.В., Chia-Liang Cheng (鄭嘉良)
ФЕМТОСЕКУНДНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МАЛОИНВАЗИВНОЙ
НАНОХИРУРГИИ КЛЕТОК И ЭМБРИОНОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ 44

Назаров М.М., Черкасова О.П., Конникова М.Р., Шкуринов А.П.
ПЕРСПЕКТИВЫ И АРТЕФАКТЫ ТГЦ ИМПУЛЬСНОЙ
СПЕКТРОСКОПИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ 45

Ожередов И.А., Сафонова Т.Н., Сикач Е.И.
ТЕРАГЕРЦОВАЯ РЕФЛЕКТОМЕТРИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАБИЛЬНОСТИ СЛЕЗНОЙ ПЛЕНКИ 46

Павлов А.Н., Мамаева С.Н., Мунхалова Я.А., Федоров А.Л.
ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И МОЧИ ДЕТЕЙ
С СИНДРОМОМ МАКРОГЕМАТУРИИ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ 47

Приезжев А.В., Семенов А.Н., Луговцов А.Е., Ермолинский П.Б., Масляницына А.И., Кисун Ли, Сейхюн Шин
ОПТИЧЕСКИЕ ПИНЦЕТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 49

Разницына И.А., Рогаткин Д.А.
СПОСОБ РАСЧЕТА КОНЦЕНТРАЦИИ ФЛЮОРОФОРА
В БИОТКАНЯХ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ IN VIVO 51

Рогаткин Д.А., Тарасов А.П.
ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ МЕТОД МОНТЕ КАРЛО ТОЧНЫМ
В ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ЗАДАЧАХ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ОПТИКИ? 52

Рубекина А.А., Якимов Б.П., Ширшин Е.А.
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ГЕТЕРОГЕННЫХ СИСТЕМ ФЛУОРОФОРОВ И ИХ РОЛЬ В ОПТИКЕ БИОТКАНЕЙ 54

Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Дуванский В.А., Лобаков А.И., Морохотов В.А., Рябов М.В.
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ФАТЕРОВА СОСКА
И ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ 55

Рябочкина П.А., Артемов С.А., Беляев А.Н., Бушукина О.С.,
Костин С.В., Ляпин А.А., Таратынова А.Д., Хрущалина С.А.
ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХМИКРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
ДЛЯ ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ 56

Сердюков Д.С., Мещерякова И.А., Горячковская Т.Н., Попик В.М., Пельтек С.Е.
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ E. COLI БИОСЕНСОРОВ 57

Тарасов А.П., Рогаткин Д.А.
СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПОДХОДОВ К УЧЕТУ ПОГЛОЩЕНИЯ
В МОДЕЛИРОВАНИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ СВЕТА В БИОТКАНЯХ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО 58

Черкасова О.П., Конникова М.Р., Назаров М.М., Солянкин П.М.,
Синько А.С., Завьялов Е.Л., Peng Y., Шкуринов А.П.
ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАГЕРЦОВОЙ ИМПУЛЬСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
В ДИАГНОСТИКЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ГЛИОМ 60

Шимолина Л.Е., Ширманова М.В., Куимова М.К., Лукина М.М., Игнатова Н.И., Загайнова Е.В.
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОВЯЗКОСТИ МЕМБРАН
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ
МОЛЕКУЛЯРНЫХ РОТОРОВ И МИКРОСКОПИИ FLIM В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ 61

Щербатюк Т.Г., Гапеев А.Б., Жукова Е.С.
ОЗОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ 63

СЕКЦИЯ «НАНОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ» 65

Kazimierczuk K.
NON-CONVENTIONAL APPROACHES TO SIGNAL ACQUISITION, PROCESSING AND ANALYSIS IN NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE 65

Khlebtsov N.G.
GOLD AND HYBRID PLASMONIC NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS 65

Perevedentseva E., Selvam N. Ali, Wu K.-T., Karmenyan A., Vanio S., Kinnunen M., Cheng C.-L.
PERSPECTIVES FOR MULTIFUNCTIONAL BIOMEDICAL APPLICATIONS OF NANODIAMONDS WITH ADDED MAGNETIC PROPERTIES 67

Zavestovskaya I.N., Kabashin A.V., Petriev V.M.
ADVANCED NANOTECHNOLOGIES FOR NUCLEAR NANOMEDICINE 68

Архипов В.А., Никитин А.А., Абакумов М.А.
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ РЕАКЦИИ НА ФОРМУ И РАЗМЕР ПОЛУЧАЕМЫХ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ 69

Болдырева А.В., Столяр С.В., Коленчукова О.А., Ладыгина В.П., Ярославцев Р.Н., Bairmani M.Sh., Лошкарева М.В., Бирюкова Е.А.
БИОГЕННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ФЕРРИГИДРИТА: ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕСТИРОВАНИЕ *IN VIVO* ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ 70

Бурмистров И.А., Трушина Д.Б., Бородина Т.Н., Веселов М.М., Клячко Н.Л., Зайцев В.Б., González-Alfaro Y., Букреева Т.В.
УПРАВЛЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ МИКРОКАПСУЛ ПРИ ПОМОЩИ НИЗКОЧАСТОТНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ 71

Бурова А.С., González-Alfaro Y., Букреева Т.В., Бородина Т.Н.
ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ ГИДРОФОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ ОБОЛОЧКИ 72

Габбасов Р.Р., Юреня А.Ю., Черепанов В.М., Чуев М.А., Поликарпов М.А., Панченко В.Я.
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ БРОУНОВСКОЙ ДИФУЗИИ НА МЕССБАУЭРОВСКИЕ СПЕКТРЫ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В МОДЕЛЬНОЙ СРЕДЕ КЛЕТОЧНОЙ ЦИТОПЛАЗМЫ 73

Давыдов В.А.
ВЫСОКИЕ ДАВЛЕНИЯ В СИНТЕЗЕ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ НАНОБИОТЕХНОЛОГИЙ 74

Дашевский И.Н.
AB INITIO РАСЧЕТЫ ЭНЕРГИИ СВЯЗЕЙ (АДГЕЗИОННОЙ ПРОЧНОСТИ) МЕЖДУ ТИТАНОМ И ФРАГМЕНТАМИ БИОАКТИВНЫХ ПОКРЫТИЙ 75

Зазымкина Д.А., Кудряшов С.И., Настулявичус А.А., Толордава Э.Р., Руденко А.А., Романова Ю.М., Ионин А.А.
ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПРЯМОЙ ПЕРЕНОС (LIFT) КАК СПОСОБ БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ БИОПЛЕНКАМИ 77

Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Зиньковская И., Рогаткин Д.А.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ МЫШЕЙ И ИХ ПОТОМСТВА 78

Касьяненко Е.М., Омельченко А.И., Зайцев В.Ю., Баум О.И.
ФОТОУПРУГИЕ ДЕФОРМАЦИИ ФАНТОМОВ И ТКАНЕЙ, ПРОПИТАННЫХ НАНОЧАСТИЦАМИ 80

Комина А.В., Ярославцев Р.Н., Герасимова Ю.В., Столяр С.В.
МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ИЗ КЛЕТОК КРОВИ 81

Конобеев И.А., Шейно И.Н.
РАСЧЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ КЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА, ПРИ ОБЛУЧЕНИИ С УЧЕТОМ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА 83

Кошелев А.В., Ивановская Н.А., Архарова Н.А., Каримов Д.Н., Хайдуков Е.В.
ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОЧАСТИЦ $NaYF_4:Yb^{3+}$, Er^{3+} 84

Малышко В.В.
ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОЙ ОБРАБОТКИ НА СОРБЦИЮ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА ПОВЕРХНОСТИ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА 86

Омельченко А.И.
БИОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ МОДИФИКАЦИИ И ТЕРАПИИ ХРЯЩЕВЫХ ТКАНЕЙ 87

Романенко А.А., Ващенко С.В., Кулакович О.С., Муравицкая А.О., Лизунова А.А., Гапоненко С.В.
ПЛАЗМОН-УСИЛЕННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ С ПОМОЩЬЮ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ДЛЯ ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА 89

Свиридов А.П., Рыбалтовский А.О., Ягудаева Е.Ю., Шаронова Н.В., Ищенко А.А.
ФОТОЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ КРЕМНИЯ ТИПА “ЯДРО-ОБОЛОЧКА” КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАТЕРИАЛ 90

Скоркин В.М.
РЕНТГЕНОВСКОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОСТРУКТУРАХ С МЕТАЛЛАМИ 92

Солдатова Ю.В., Жиленков А.В., Арешидзе Д.А., Трошин П.А., Котельникова Р.А.
АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНТАМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА С60 93

Хайдуков Е.В., Панченко В.Я.
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АПКОНВЕРТИРУЮЩИХ НАНОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ 94

Юреня А.Ю., Поликарпов М.А., Устинин М.Н., Рыкунов С.Д., Панченко В.Я.
ИССЛЕДОВАНИЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОБЪЕМА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОКАНАЛЬНОГО МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО УСТРОЙСТВА БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО НАМАГНИЧИВАНИЯ 95

СЕКЦИЯ «НОВЫЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ МЕТОДЫ, ПРИБОРЫ И МАТЕРИАЛЫ » 96

Arkhipova V.A., Larionov I.A., Andreeva V.A., Yaroslavsky I.V.
EVALUATION OF A NOVEL MID-IR LASER FOR SOFT TISSUE ABLATION 96

Yurenya A., Polikarpov M., Ustinin M., Rykunov S., Panchenko V.
INVESTIGATION AND VISUALIZATION OF THE VOLUME WITH MAGNETIC NANOPARTICLES WITHOUT APPLYING A MAGNETIC FIELD USING A MULTI-CHANNEL MAGNETO-ENCEPHALOGRAPHIC DEVICE 96

Artyushenko V.
ADVANCED FIBER SOLUTIONS IN 0.3-16μm RANGE FOR MEDICAL APPLICATIONS 97

Basova M.A., Medzhidov I.M., Kurachenko Yu.A.
DOSE ESTIMATION FOR APOLLO MISSION ASTRONAUTS WHEN CROSSING THE EARTH RADIATION BELTS 98

Darvin M.E., Schleusener J., Choe C., Lademann J.
DEPTH-DEPENDENT DETERMINATION OF SKIN BARRIER RELATED PARAMETERS OF THE HUMAN STRATUM CORNEUM USING *IN VIVO* CONFOCAL RAMAN MICROSCOPY 99

Shcheslavskiy V.I., Becker W.
METABOLIC IMAGING WITH HYBRID ULTRAFAST DETECTORS 100

Zhdanova K.A., Ivantsova A.V., Vyal'ba F.Yu., Mironov A.F., Bragina N.A.
CONJUGATES OF AMPHIPHILIC TETRAPHENYLPORPHYRINS WITH 4'-(4-METHYLPHENYL)-2,2':6'2"TERPIRIDINE DERIVATIVES FOR FLUORESCENCE DIAGNOSTICS 101

Абушкин И.А., Чудновский В.М., Абушкина В.Г.
ТЕХНОЛОГИЯ 1,9 μm ЛАЗЕР-ИНДУЦИРОВАННОГО КИПЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЯГКОТКАННЫХ КИСТ И СВИЩЕЙ 102

Алдибекова А.Е., Стяжкина Е.В., Уруцкоев Л.И., Чиковани Н.З., Пряхин Е.А.
ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С СИЛЬНОТОЧНЫМ ЭЛЕКТРОВЗРЫВОМ ПРОВОДНИКОВ В ВАКУУМЕ С ПОМОЩЬЮ АЛЛИУМ-ТЕСТА 104

Антипов А.А., Путилов А.Г., Осипов А.В., Шепелев А.Е.
УЗКОПОЛОСНЫЙ ПЕРЕСТРАИВАЕМЫЙ ЛАЗЕР ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕТОДЕ СПИН-ОБМЕННОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НАКАЧКИ 105

Ачкасова К.А., Киселева Е.Б., Яшин К.С., Моисеев А.А., Гладкова Н.Д.
КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ
ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ НАВИГАЦИИ В НЕЙРОХИРУРГИИ 106

Бардакова К.Н., Минаев Н.В., Пискун Ю.А., Фалетров Я.В., Костюк С.В., Тимашев П.С.
ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ЗВЕЗДООБРАЗНЫЕ ПОЛИЛАКТИДЫ:
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА
И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ТРЕХМЕРНЫХ МАТРИКСОВ НА ИХ ОСНОВЕ 107

Белик А.Ю., Рыбкин А.Ю., Филатова Н.В., Краевая О.А., Козлов А.В.,
Тараканов П.А., Горячев Н.С., Трошин П.А., Терентьев А.А., Котельников А.И.
ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФОТОХИМИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ДИАД ФУЛЛЕРЕН-ХЛОРИН 109

Бирдибекова А.В., Шинкарева М.В., Фролова А.А., Шавкута Б.С.,
Минаева С.А., Демина Т.С., Истранова Е.В., Тимашев П.С.
БИСЛОЙНЫЕ ПЛЕНКИПОЛИЛАКТИД/КОЛЛАГЕН:
ОБРАБОТКА В НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЕ 110

Близнюк У.А., Черняев А.П., Розанов В.В., Борщеговская П.Ю.,
Матвейчук И.В., Ипатова В.С., Леонтьев В.А., Никитина З.К.,
Гордонова И.К., Николаева Н.А., Студеникин Ф.Р., Юров Д.С.
ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ОБРАБОТКИ БИООБЪЕКТОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ 111

Введенский В.Л., Бондарев Д.П., Гребенкин А.П.,
Наурзаков С.П., Поликарпов М.А., Панченко В.Я.
РАССЕИВАНИЕ В КОРЕ ОТКЛИКОВ МОЗГА
НА НЕПРЕРЫВНУЮ РИТМИЧЕСКУЮ ЗРИТЕЛЬНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ 113

Гасанова Э.Н., Горбатова Н.Е., Золотов С.А., Брянцев А.В.,
Батунина И.В., Сироткин А.А., Кузьмин Г.П., Тихоневич О.В.
СЕЛЕКТИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФОТОДЕСТРУКЦИЯ ЗЕЛЕНЫМ
ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ
КАПИЛЯРНОЙ АНГИОДИСПЛАЗИИ И ТЕЛЕАНГИОЭКТАЗИИ КОЖИ У ДЕТЕЙ 114

Гладкова Н.Д., Геликонов Г.В.
СМОЖЕТ ЛИ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ЗАНЯТЬ НАДЕЖНОЕ МЕСТО
В НЕОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ? 116

Глазков А.А., Куликов Д.А., Глазкова П.А., Лапитан Д.Г.,
Ковалёва Ю.А., Козлова К.А., Щукина Е.В., Рогаткин Д.А.
НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ
ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 117

Гращенкова А.Н., Пузин С.Н., Богова О.Т.
ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО
ИНФАРКТА МИОКАРДА МЕТОДОМ СКАНДИНАВСКОЙ ХОДЬБЫ И ЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ 119

Губарькова Е.В., Советский А.А., Моисеев А.А., Воронцов Д.А., Плеханов А.А.,
Сироткина М.А. 1, Киселева Е.Б., Кузнецов С.С., Воронцов А.Ю., Зайцев В.Ю., Гладкова Н.Д.
КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ ОКТ И ОКТ-ЭЛАСТОГРАФИЯ
ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОСТРУКТУРЫ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 120

Гурфинкель Ю.И., Ширшин Е.А., Якимов Б.П.
НОВЫЕ ФОТОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ
ОТЕЧНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 121

Дашевский И.Н.
БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ ПЛАНИРОВАНИИ
ДЕНТАЛЬНЫХ РЕСТАВРАЦИЙ НА ИМПЛАНТАТАХ 122

Демин С.А., Панищев О.Ю., Тимашев С.Ф., Латыпов Р.Р.
ИССЛЕДОВАНИЕ КОРРЕЛЯЦИЙ ИНТЕРИКТАЛЬНЫХ
ЭЭГ СИГНАЛОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ 123

Демин С.А., Юнусов В.А., Панищев О.Ю.
РАЗРАБОТКА СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ
МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МОЗГОВОЙ АКТИВНОСТИ 125

Денисова Э.Н., Кураченко Ю.А., Козьмин Г.В.
ВНУТРЕННЕЕ ОБЛУЧЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ГРЫЗУНОВ «ГОРЯЧИМИ» РАДИОАКТИВНЫМИ ЧАСТИЦАМИ ПРИ ЯДЕРНЫХ АВАРИЯХ 126

Дорофеев А.Г., Горбатова Н.Е., Батунина И.В., Гасанова Э.Н., Золотов С.А., Брянцев А.В., Тертычный А.С.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО–КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОДЕСТРУКЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЧАГОВЫХ ФОРМ ГЕМАНГИОМ У ДЕТЕЙ 128

Ермолаева С.А., Акишев Ю.С., Сысолятина Е.В., Петряков А.В.
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМЫ АТМОСФЕРНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРОТИВ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПАРАЗИТОВ 129

Зимняков Д.А., Здражевский Р.А., Ушакова Е.В., Ушакова О.В., Минаев Н.В., Епифанов Е.О., Попов В.К.
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СИНТЕЗА ВЫСОКОПОРИСТЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 131

Иванова А.В., Никитин А.А., Габашвили А.Н., Абакумов М.А.
ВИЗУАЛИЗАЦИИ МАКРОМОЛЕКУЛ МЕТОДОМ ПРОСВЕЧИВАЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ, КОМБИНИРОВАННОЙ С ЭЛЕМЕНТНЫМ АНАЛИЗОМ 132

Ильина И.В., Храмова Ю.В., Филатов М.А., Ситников Д.С.
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО СКАЛЬПЕЛЯ ДЛЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ 133

Ичкитидзе Л.П., Белодедов М.В., Селищев С.В.
ДАТЧИК МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ОСНОВЕ ДЖОЗЕФСОНОВСКОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ОБОРУДОВАНИИ 135

Капериз К.А., Минаев В.П., Богачев В.Ю., Минаев Н.В., Юсупов В.И.
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭВЛК (ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ) НА 1.94 МКМ С ПЛАЗМОЙ КРОВИ 137

Киселева Е.Б., Рябков М.Г., Балеев М.С., Бедерина Е.Л., Моисеев А.А., Сироткина М.А., Гладкова Н.Д.
КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ ОКТ И ОКТ-АНГИОГРАФИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЕЁ ОСТРОЙ ИШЕМИИ 138

Клинов Д.В.
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ МИКРОФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ 140

Козлова К.А., Ковалева Ю.А., Глазков А.А., Глазкова П.А., Куликов Д.А.
МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ 140

Куяров А.С., Стрельцова О.С., Молви М.А., Зубова С.Ю.
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В УРЕТРЕ ПРИ УРЕТРАЛЬНОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У ЖЕНЩИН 142

Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А., Макаров В.В.
УСТРОЙСТВО ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ 143

Ласачко В.А., Мошнин М.В.
АППАРАТ ЛАЗЕРНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ “УЗОРМЕД — Б — 2К” ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ПУВА-ТЕРАПИИ ТРУДНОДОСТУПНЫХ УЧАСТКОВ ТЕЛА 145

Лунёв И.В., Бирдибекова А.В., Попырина Т.Н., Пискарев М.С., Демина Т.С., Гильман А.Б., Акопова Т.А.
ВЛИЯНИЕ ТЕРМООБРАБОТКИ И МОДИФИЦИРОВАНИЯ В ПЛАЗМЕ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЛЁНОК ИЗ ХИТОЗАНА И ЕГО СОПОЛИМЕРА С ОЛИГОЛАКТИДОМ И КОЛЛАГЕНОМ 146

Мариянац А.О., Антонов Е.Н., Попов В.К.
КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДЫ 147

Масленников Ю.В., Слободчиков В.Ю., Крымов В.А., Гуляев Ю.В.
МАГНИТОМЕТРИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И МЕТОДЫ ТОНКИХ МАГНИТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ 149

Минаев В.П.
НОВОЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКЕ И ТЕХНОЛОГИЯХ, ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 150

Минаев Н.В.
BIOPRINTING AND SCAFFOLDING VIA ADVANCED LASER TECHNOLOGIES 152

Орлов Ю.Л., Шадеркин И.А., Лебедев Г.С.
ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЗАДАЧ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 153

Острейко О.В., Михайлова Н.В., Новак В.Д.
МАЛОИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕРМОХИРУРГИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ 155

Панищев О.Ю., Демин С.А., Панищева С.Н., Латыпов Р.Р.
ЧАСТОТНО-ФАЗОВАЯ СИНХРОНИЗАЦИЯ ЭЭГ СИГНАЛОВ ПРИ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ 156

Пряхин Е.А., Стяжкина Е.В., Уруцкоев Л.И.
ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С СИЛЬНОТОЧНЫМ ЭЛЕКТРОВЗРЫВОМ ПРОВОДНИКОВ В ВАКУУМЕ, НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ 157

Ровнягина Н.Р., Будылин Г.С., Ширшин Е.А., Компанец В.О.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ДЕТЕКТИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ ФИБРИЛЛООБРАЗОВАНИЯ 159

Рясик И.О.
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 160

Сироткина М.А., Потапов А.Л., Вагапова Н.Н., Сафонов И.К., Караштин Д.А., Моисеев А.А., Кузнецова И.А., Гладкова Н.Д.
ОКТ-ЛИМФАНГИОГРАФИЯ И ОКТ-АНГИОГРАФИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ВУЛЬВЫ 161

Смирнов А.В., Коваленко Н.В., Карпова Т.К., Рябушкин О.А.
РЕГИСТРАЦИЯ ОТРАЖЕННОГО ПОВЕРХНОСТЬЮ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ ИЗЛУЧЕНИЯ, УЛАВЛИВАЕМОГО ОБОЛОЧКОЙ ОДНОМОДОВОГО КВАРЦЕВОГО СВЕТОВОДА 163

Сочилина А.В., Савельев А.Г., Генералова А.Н., Хайдуков Е.В.
СПОСОБНЫЕ К ФОТОИНДУЦИРУЕМОЙ КРОСС-СШИВКЕ ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК МАТЕРИАЛ МАТРИЦЫ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 165

Сячина М.А., Антонов Е.Н., Попов В.К.
ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГЕНТАМИЦИНА ИЗ СФОРМИРОВАННЫХ СКФ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ 166

Титаева А.А., Семёнов Д.Ю., Лобаков А.И., Шубин В.К., Богомазов Ю.К., Морохотов В.А., Захаров Ю.И., Терещенко С.Г., Лапаева Л.Г., Богданов А.П.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ ПРОКТИТЕ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В КАЧЕСТВЕ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОГО ЭТАПА К РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ 167

Уханова А.О., Крутяк Н.Р., Спасский Д.А.
ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ОПТИЧЕСКИЕ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА КРИСТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ GAGG:Ce 169

Ушакова Е.В., Славнецков И.О., Зимняков Д.А.
НИЗКОКОГЕРЕНТНАЯ РЕФЛЕКТОМЕТРИЯ ВЫСОКОПОРИСТЫХ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ МАТРИЦ, СИНТЕЗИРУЕМЫХ ПУТЕМ ВСПЕНИВАНИЯ ПОЛИЛАКТИДА В АТМОСФЕРЕ СУБ-/СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ДИОКСИДА УГЛЕРОДА 170

Федулова В.А., Южаков А.В.
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕПЛОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РОГОВИЦУ ГЛАЗА МЕТОДОМ СПЕКЛ-ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ 171

Чукалина М.В., Арлазаров В.В., Николаев Д.П.
ПРОБЛЕМЫ ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СЕРЫХ ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ: АНАЛИЗ ПРИЧИН И ПУТИ РЕШЕНИЯ 173

Шилягин П.А., Новожилов А.А., Абубакиров Т.Э., Моисеев А.А., Ксенофонтов С.Ю., Терпелов Д.А., Маткивский В.А., Геликонов Г.В., Шахов А.В., Геликонов В.М.
ОПТИЧЕСКИЙ КОГЕРЕНТНЫЙ ТОМОГРАФ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДНЕГО УХА ЧЕЛОВЕКА 174

Шинкарева М.В., Демина Т.С., Бирдибекова А.В., Курьянова А.С., Дулясова А.А., Черненок Т.В., Минаева Е.Д., Минаева С.А., Минаев Н.В., Акопова Т.А., Тимашев П.С.
МАТЕРИАЛЫ ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И ИХ МОДИФИЦИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ 176

Шутеев С.А., Розанов В.В., Матвейчук И.В.
МОДЕЛЬ ТЕМПЕРАТУРНОГО ПОЛЯ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ИХ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕЗКЕ 177

СЕКЦИЯ «РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ» 179

Bikmulina P.Y., Kosheleva N.V., Shpichka A.I., Yusupov V.I., Gogvadze V.G., Rochev Y.A., Timashev P.S.
PHOTOBIOMODULATION OF CELL METABOLISM WITHIN 3D TISSUE-ENGINEERED STRUCTURES 179

Efremov Yu.M., Kotova S.L., Timashev P.S.
COMBINING ATOMIC FORCE AND OPTICAL MICROSCOPY FOR NANOMECHANICAL MAPPING OF CELLS 180

Mironov V.
IN SITU BIOPRINTING 181

Shavkuta B.S., Efremov Yu.M., Frolova A.A., Kotova S.L., Bakhchieva N.A., Avetisov K.S., Novikov I.A., Akovantseva A.A., Avetisov S.E., Timashev P.S.
BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE HUMAN LENS CAPSULE ASSESSED WITH AFM AND NANOINDENTER IN RELATION TO HUMAN AGE, DISEASE AND DYE STRAINING 181

Suleimanov S.K., Vladimirov G.K., Presnyakova V.S., Mikhalchik E.V., Shpichka A.I., Vlasova I.I., Timashev P.S.
LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESENCE REVEALED NEURTOPHIL ACTIVATION IN BLOOD SAMPLES EXPOSED TO PERICARDIAL DECELLULARIZED SCAFFOLDS 182

Акопова Т.А., Тимашев П.С.
НЕТКАНЫЕ ВОЛОКНИСТЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ТВЕРДОФАЗНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ 184

Алейник Д.Я., Егорихина М.Н., Чарыкова И.Н., Рубцова Ю.П., Соснина Л.Н., Орлинская Н.Ю.
БМКП ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОЖИ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. 185

Александров А.И., Мишин А.А., Шевченко В.Г., Демина Т.С., Акопова Т.А.
ГИБРИДНЫЙ БИОСОВМЕСТИМЫЙ НАНОКОМПОЗИТ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА 186

Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Резвова М.А., Крутицкий С.С., Барбараш Л.С.
ТЕСТИРОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ НА МОДЕЛИ КРУПНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ: 5 СТАДИЙ ПРИНЯТИЯ НЕИЗБЕЖНОГО 188

Астрелина Т.А., Аксененко А.В., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Никитина В.А., Усупжанова Д.Ю., Расторгуева А.А., Самойлов А.А.
ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ГЛУБОКИХ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ И МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ 189

Афонин И.С., Апанасевич В.И.
ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ СИНТЕЗИРОВАННЫМ БИОКОМПОЗИТОМ 191

Баклаушев В.П., Дуров О.В., Кальсин В.А., Ким С.В., Коноплянников М.А., Троицкий А.В.
К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЕ 192

Басалова Н.А., Сагарадзе Г.Д., Григорьева О.А., Кулебякин К.Ю., Зайцев И.Л., Попов В.С., Ефименко А.Ю.
ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК КЛЮЧЕВЫЕ МЕДИАТОРЫ АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ОТВЕТА МСК IN VITRO И IN VIVO 193

Басок Ю.Б., Григорьев А.М., Кирсанова Л.А., Кириллова А.Д.,Немец Е.А., Севастьянов В.И.
КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРНОГО ГИДРОГЕЛЕВОГО И ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО МАТРИКСОВ 195

Бонарцев А.П., Меньших К.А., Жаркова И.И., Самойлова С.И., Святославов Д.С., Решетов И.В., Шайтан К.В.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ РОСТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА ПОЛИМЕРНЫХ МИКРОСФЕРАХ 196

Гафарова Э.Р., Ивукина Е.А., Лажко А.Э., Курьянова А.С., Капомба Б.С., Бажанов И.А., Чурбанов С.Н., Тимашев П.С.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ В СРЕДЕ СКСО$_2$ 198

Григорьев А.М., Басок Ю.Б., Кирсанова Л.А., Кириллова А.Д., Немец Е.А., Малкова А.П., Севастьянов В.И.
КСЕНОГЕННАЯ ТКАНЬ ПЕЧЕНИ КАК МАТРИКС ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА 199

Демина Т.С., Минаев Н.В., Минаева Е.Д., Акопова Т.А., Тимашев П.С.
МИКРОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ 3D МАТЕРИАЛОВ МЕТОДОМ ПОВЕРХНОСТНО-СЕЛЕКТИВНОГО ЛАЗЕРНОГО СПЕКАНИЯ 201

Долганова И.Н., Шикунова И.А., Зотов А.К., Зайцев К.И., Курлов В.Н.
ПРОФИЛИРОВАННЫЕ КРИСТАЛЛЫ САПФИРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ 202

Егорихина М.Н., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н.
МОДЕЛЬ ГОМОЛОГИЧНОГО БМКП 203

Каширина А.С., Мелешина А.В., Родимова С.А., Реунов Д.Г., Елагин В.В., Калабушева Е.П., Дашинимаев Э.Б., Воротеляк Е.А., Загайнова Е.В.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 205

Кузнецова Д.С., Елагин В.В., Родимова С.А., Минаев Н.В., Шпичка А.И., Карабут М.М.1, Загайнова Е.В., Тимашев П.С.
МЕТАБОЛИЗМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ГЕТЕРОГЕННЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЯХ 206

Минаева Е.Д., Минаева С.А., Демина Т.С., Юсупов В.И., Тимашев П.С., Минаев Н.В.
АНАЛИЗ ПРОЦЕССА ФОРМИРОВАНИЯ трехмерных структур МЕТОДОМ ПОВЕРХНОСТНО-СЕЛЕКТИВНОГО ЛАЗЕРНОГО СПЕКАНИЯ ИЗ полимерных ПОРОШКОВЫХ МАТЕРИАЛОВ 208

Пинелис В.Г., Гребеник Е.А., Бакаева З.В., Бардакова К.Н., Демина Т.С., Минаев Н.В., Сорокина Е.Г., Красильникова И.А., Лизунова Н.В., Бояркин Д.П., Шарипов Р.Р., Акопова Т.А., Сурин А.М., Тимашев П.С.
МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИИ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО В МОДЕЛИ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ 210

Поспелов А.Д., Черкасова Е.И., Балалаева И.В.
ОСОБЕННОСТИ РОСТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕПОПУЛЯЦИИ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ОРГАННЫХ МАТРИКСОВ 211

Путляев В.И., Евдокимов П.В., Гаршев А.В., Климашина Е.С., Сафронова Т.В., Филиппов Я.Ю., Щербаков И.М., Дубров В.Э.
ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРЕОЛИТОГРАФИЧЕСКОЙ 3D-ПЕЧАТИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СКАФФОЛДОВ СО СЛОЖНОЙ ВНУТРЕННЕЙ АРХИТЕКТУРОЙ 212

Родимова С.А., Кузнецова Д.С., Дуденкова В.В., Бобров Н.В., Вдовина Н.В., Загайнов В.Е., Загайнова Е.В.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИМИДЖИНГ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В ПРОЦЕССЕ НОРМАЛЬНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ 213

Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П.,
Николаева Н.А., Саввинова Л.Н.
ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ КАЧЕСТВА
КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ НАУКОЁМКИХ ТЕХНОЛОГИЙ 214

Свистушкин М.В., Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Старостина С.В.,
Шехтер А.Б., Котова С.Л., Фролова А.А., Беловолов М.И.,
Беловолов М.М., Тимофеева В.А., Тимашев С.Ф.
ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ
БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГОЛОСОВЫХ СКЛАДОК
ПРИ РУБЦОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 215

Севастьянов В.И., Баранова Н.В., Пономарева А.С.,
Кирсанова Л.А., Милосердов И.А., Готье С.В.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ
БИОИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 217

Сургученко В.А., Белов В.Ю., Немец Е.А.,
Панкина А.П., Севастьянов В.И.
КОМПОЗИТНЫЙ ПОРИСТЫЙ ТРУБЧАТЫЙ БИОПОЛИМЕРНЫЙ МАТРИКС
ДЛЯ СОЗДАНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА 218

Сысолятина Е.В., Чайлахян Р.К., Грошева А.Г.1, Герасимов Ю.В.,
Воробьева Н.Н., Ермолаева С.А., Казакова М.В., Акишев Ю.С.,
Петряков А.В., Сидорук К.В., Бурдуковский В.Ф., Тимашев П.С.
ЭФФЕКТ НЕТЕРМИЧЕСКОЙ ГАЗОВОЙ ПЛАЗМЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ
И АДГЕЗИЮ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК
К МАТРИКСАМ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ 220

Тифлова О.А., Дмитриев А.К., Баум О.И., Александровская Ю.А.
ЛАЗЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОПРЯЖЕННОЙ С ЦИТОГЛОБИНОМ
СИГНАЛЬНОЙ СЕТИ В ХОНДРОЦИТАХ 221

Трифанова Е.М., Акасов Р.А., Мариянац А.О., Савельев А.Г.,
Сочилина А.В., Шолина Н.В., Хайдуков Е.В., Попов В.К.
СМАРТ-СКАФФОЛДЫ С АПКОНВЕРТИРУЮЩИМИ
НАНОФОСФОРАМИ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ 223

Чайлахян Р.К., Мишина Е.С., Грошева А.Г., Воробьева Н.Н.,
Хачиянц В.И., Иншаков Ю.М., Герасимов Ю.В., Куралесова А.И., Москвина И.Л.
ПОТЕНЦИАЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ СЕКРЕТОМА СТВОЛОВЫХ
СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И КЕРАТАНА ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН 224

Юсубалиева Г.М., Петричук С.В., Кривошапкин А.Л., Пономарев А.В.,
Иванов Ю.В., Кедрова А.Г., Ищенко Р.В., Баклаушев В.П.
АДОПТИВНАЯ КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ
С ПОМОЩЬЮ ОПУХОЛЬ ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ 226

СЕКЦИЯ «ЯДЕРНАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ» 227

Medzhidov I.M., Basova M.A., Kurachenko Yu.A.
MONTE CARLO CALCULATIONS OF THE RADIATION DOSE
FOR THE ORNL PHANTOM WHEN CROSSING THE EARTH RADIATION BELTS 227

Pryanichnikov A.A., Zhogolev P.B., Shemyakov A.E., Belikhin M.A.,
Chernyaev A.P., DeJongh E., De Jongh F., Rykalin V.
POSSIBILITY OF REALIZATION OF THE PROTON TOMOGRAPHY SYSTEM
AS A PART OF PROTON THERAPIC COMPLEXES BASED ON PROTOM SYNCHRONS 229

Ublinskiy M., Semenova N.A., Manzhurtsev A., Yakovlev A., Akhadov T.
THE EFFECT OF PGH SYNTHETASE INHIBITORS ON THE INTENSITY OF BOLD
SIGNAL IN THE BRAIN VISUAL CORTEX DURING VIDEO STIMULATION. FUNCTIONAL MRI 230

Yartsev S.
NEW IDEAS IN RADIATION THERAPY 230

Адарова А.И., Чернуха А.Е., Соловьев А.Н.
ОЦЕНКИ РАДИАЦИОННЫХ ПОЛЕЙ В ГРАНИЦАХ КАНЬОНА
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА БАЗЕ НЕЙТРОННОГО ГЕНЕРАТОРА 231

Акулиничев С.В., Гаврилов Ю.К., Коконцев Д.А., Кравчук Л.В., Лазебник Д.Б., Мартынова В.В., Яковлев И.А.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ ФЛЭШ-ТЕРАПИИ НА УСКОРИТЕЛЕ ИЯИ РАН 231

Акулиничев С.В.
ИССЛЕДОВАНИЕ СОЧЕТАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ 232

Акулиничев С.В., Державин С.И., Держиев В.И., Коконцев Д.А., Мамонов Д.Н., Мартынова В.В., Машковский Д.А., Ольховка С.В.
СТЕНД ДЛЯ СОЧЕТАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ КЛЕТОК..... 233

Александрова О.П., Клёпов А.Н.
ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ТИРЕОТОКСИКОЗА С УЧЁТОМ РЕДУКЦИИ МАССЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 234

Александрова О.П., Клёпов А.Н.
ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ БОЛЬШИМИ АКТИВНОСТЯМИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ 153Sm 236

Александрова О.П., Клёпов А.Н.
МОДЕЛИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ — ЛУЧЕВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ 237

Арефьева Е.С., Ларенков А.А.
ВЛИЯНИЕ БУФЕРНОГО АГЕНТА НА СООТНОШЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ФОРМ ГАЛЛИЯ-68 В ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ 239

Бабиков В.Ю., Фисенко А.Ю., Барышева Е.В., Удут В.В., Фролова И.Г., Усов В.Ю.
СОВМЕЩЕННЫЕ ОФЭКТ-МРТ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ МРТ И ОФЭКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО..... 240

Васильев В.Н., Смыслов А.Ю.
ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ УСКОРИТЕЛЯ TrueBeam..... 242

Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Шейно И.Н.
ОПТИМИЗАЦИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С УЧЁТОМ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЦИСПЛАТИНА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ 243

Голанов А.В., Антипина Н.А.
ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЭПОХУ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОТЕРАПИИ..... 245

Горлачев Г.Е., Далечина А.В., Кирпичев Ю.С., Йылдыз О.З.
ВАЛИДАЦИЯ МОНТЕ-КАРЛО КОДА ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ И ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ MC 245

Евдокимов Ю.М., Салянов В.И., Попенко В.И., Скуридин С.Г., Семенов С.И., Акулиничев С.В., Решетов И.В.
«ТВЕРДЫЕ» (ГЕЛЬ-ПОДОБНЫЕ) ЧАСТИЦЫ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ДИСПЕРСИИ ДНК КАК НОВЫЙ ТИП НОСИТЕЛЯ ГАДОЛИНИЯ ДЛЯ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ..... 246

Зинченко Ю.П., Рассказова Е.И., Шилко Р.С., Ковязина М.С., Черняев А.П., Варзарь С.М., Желтоножская М.В., Лыкова Е.Н.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОй ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА 246

Зайцев В.В. 1, Ручьева О.А.
ВЕРОЯТНОСТНЫЙ ПОДХОД В СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ ДЕЙСТВИЯ АЛЬФА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ..... 248

Кленов Г.И.
РАЗВИТИЕ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В МИРЕ И В РОССИИ..... 249

Коваленко А.Ю.,, Ярошевский С.П., Бахметьева М.И., Усов В.Ю.
ДИНАМИЧЕСКАЯ МРТ С ПОЛИАЦЕТАТНЫМИ КОМПЛЕКСАМИ Gd В ОЦЕНКЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОМИОКАРДИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ДЛЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА 250

Коконцев А.А. , Васильев В.Н., Смыслов А.Ю., Слобина Е.Л.
ПРОБЛЕМЫ ВЕРИФИКАЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПЛАНОВ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПО ТЕХНОЛОГИИ VMAT 251

Коконцев Д.А., Коконцев А.А., Смыслов А.Ю.
ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОХРОМНОЙ ПЛЕНКИ И МЕТОДА ГАММА-АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОГРЕШНОСТИ АЛГОРИТМА РАСЧЕТА ДОЗНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТИ СЛОЖНОГО РЕЛЬЕФА В БЛИЗКОФОКУСНОЙ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ 252

Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., Грудзевич О.Т., Клёпов А.Н., Александрова О.П.
НАУЧНАЯ ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКЕ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ В ИАТЭ НИЯУ МИФИ 254

Ларенков А.А., Рахимов М.Г., Лунёва К.А., Жукова М.В., Марук А.Я., Мачулкин А.Э.
ФАРМАКОКИНЕТИКА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ГАЛЛИЯ-68 НА ОСНОВЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ: ОПТИМИЗАЦИЯ ЗА СЧЁТ ВВЕДЕНИЯ В СТРУКТУРУ ФРАГМЕНТА HIS-GLU 255

Логинова А.А., Товмасян Д.А., Черняев А.П., Коконцев Д.А., Кобызева Д.А., Нечеснюк А.В.
СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТЕЛА ДЛЯ НУЖД ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ. 256

Лысак Ю.В., Наркевич Б.Я.
РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСТРАВАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ 258

Мартынова В.В., Акулиничев С.В., Боженко В.К., Васильев В.Н., Гаврилов Ю.К., Коконцев Д.А., Кулинич Т.М., Поженько Н.С., Шишкин А.М., Яковлев И.А.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ФЛЭШ-ТЕРАПИИ НА УСКОРИТЕЛЕ ИЯИ РАН 259

Масленникова А.В., Киселева Е.Б., Игнатьева Н.Ю., Захаркина О.Л., Стрельцова О.С., Дуденкова В.В., Сергеева Е.А., Кочуева М.В., Котова С.Л., Сироткина М.А., Моисеев А.А., Седова Е.С., Ксенофонтов С.Ю., Геликонов Г.В., Матвеев Л.А., Зайцев В.Ю., Виткин А.
ПРИЛОЖЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ 260

Моисеев А.Н., Русецкий С.С., Лысак Ю.В., Кузнецов М.А., Голуб С.В.
ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ БЛОКИ ИЗ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ КРОШКИ ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЭЛЕКТРОНАМИ 262

Морозов В.Н., Моисеев А.Н., Холомов И.А., Зверев В.И.
ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕНЕРАТОРА НЕЙТРОНОВ НГ-24 ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 263

Онищук Е.А., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С.
ПРИМЕНЕНИЕ МОЩНОГО ЭЛЕКТРОННОГО УСКОРИТЕЛЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ РАДИОИЗОТОПОВ И ФОТОНЕЙТРОНОВ 264

Парамонов В.В., Акулиничев С.В., Дуркин А.П., Коломиец А.А., Кравчук Л.В.
КОНЦЕПЦИЯ КОМПАКТНОГО ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ ПРОТОНОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ 266

Пилиа Н.Д., Пряхин Е.А.
ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ ПЛАЗМОЙ ПРИ СИЛЬНОТОЧНОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ВЗРЫВЕ ПРОВОДНИКОВ В ВАКУУМЕ, НА ПРОРАСТАНИЕ СЕМЯН ЛАТУКА (LACTUCA SATIVA) 266

Платонова В.А., Мамаева С.Н., Антонов С.Р., Семенова М.Н., Алексеев Р.З., Максимов Г.В.
ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СВЕРХНИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР В ХОДЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДАМИ ОПТИЧЕСКОЙ, АТОМНО-СИЛОВОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ 268

Русецкий С.С.,, Васильев В.Н., Смыслов А.Ю.
ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ МНОГОЛЕПЕСТКОВОГО КОЛЛИМАТОРА МЕДИЦИНСКОГО УСКОРИТЕЛЯ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПУЧКОВ ЭЛЕКТРОНОВ 269

Серикбекова З.К., Климанов В.А., Кирпичев Ю.С., Колыванова М.А., Смирнова Ж.Ж.
ПОПРАВОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ВЫХОДА МИКРО-ИОНИЗАЦИОННЫХ КАМЕР ПРИ ДОЗИМЕТРИИ МАЛЫХ ПОЛЕЙ, СОЗДАВАЕМЫХ ТОРМОЗНЫМИ ПУЧКАМИ С МАКСИМАЛЬНОЙ ЭНЕРГИЕЙ 18 МЭВ 270

Синельников А.Г., Черняев А.П., Морозова Е.П.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АННИГИЛЯЦИОННЫХ ФОТОНОВ КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ПУЧКАХ ФОТОНОВ И ПОЗИТРОНОВ 272

Ситников Д.С., Ильина И.В., Ревкова В.А., Коноплянников М.А., Кальсин В.А., Баклаушев В.П.
ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСОВ МОЩНОГО ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК 273

Скоркин В.М., Акулиничев С.В., Гаврилов Ю.К., Коконцев Д.А., Яковлев И.А.
РАДИАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ИМПУЛЬСНОГО ПРОТОННОГО ПУЧКА..... 274

Соловьев А.Н., Гулидов И.А., Корякин С.Н.
ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОТОННОГО КОМПЛЕКСА «ПРОМЕТЕУС» С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ФИЗИКА..... 275

Сороко С.С., Брилкина А.А., Балалаева И.В., Воденеев В.А., Шилягина Н.Ю.
ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКОВОГО СЕНСОРА HYPER ПРИ ДЕЙСТВИИ БЕТА-ИЗЛУЧЕНИЯ..... 276

Чувилин Д.Ю., Демченко А.Г., Егорова Б.В., Коков К.В., Люндуп А.В., Перминов Ю.А., Прошин М.А., Решетов И.В.
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ АЛЬФА- И БЕТА-ИЗЛУЧАЮЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ..... 279

Щербаков А.А., Лыкова Е.Н., Черняев А.П., Желтоножская М.В.
МОДЕЛИРОВАНИЕ ГОЛОВКИ МЕДИЦИНСКОГО ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ 280

Яковлев И.А., Акулиничев С.В., Васильев В.Н., Коконцев Д.А., Мартынова В.В.
ОБРАБОТКА РАДИОХРОМНЫХ ПЛЁНОК В ЭКСПЕРИМЕНТАХ ПО ОБЛУЧЕНИЮ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР 281

СИМПОЗИУМ «ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ МРТ ДЛЯ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ» 282

Anisimov O.A.
THERMO-ACOUSTIC DETECTION OF ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE BY RECOMBINATION HEAT RELEASE..... 282

Yakovlev I.A., Akulinichev S.V., Vasiliev V.N., Kokontsev D.A., Martynova V.V.
PROCESSING OF RADIOCHROMIC FILMS IN EXPERIMENTS ON IRRADIATION OF CELL CULTURES..... 282

Коптюг И.В., Буруева Д.Б., Ковтунов К.В., Кононенко Е.С., Покочуева Е.В., Сальников О.Г., Святова А.И., Сковпин И.В., Чуканов И.В.
ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАРАВОДОРОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИЯ ЯДЕРНЫХ СПИНОВ В ГОМОГЕННЫХ И ГЕТЕРОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ ГИДРИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРИЛОЖЕНИЙ МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА 283

Пирогов Ю.А.
МУЛЬТИЯДЕРНЫЕ МЕТОДЫ МРТ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ..... 284

Юрковская А.В.
СПИНОВАЯ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ В ПЕРЕКЛЮЧАЕМЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЯХ..... 286

POST-DEADLINE ДОКЛАДЫ 287

Голованова А.В., Аржанов А.И., Домнина М.А., Еремчев И.Ю., Каримуллин К.Р., Наумов А.В.
АСМ-ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЯ..... 286

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ.....289

Научное издание

VII Троицкая конференция с международным участием
«Медицинская физика»

Сборник тезисов

г. Троицк, г. Москва
19-21 октября 2020 г.

Все материалы в сборнике опубликованы в редакции авторов.
Тираж 150 шт.

Издательство Сеченовского Университета,
г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2.
Тел.: +7 (499) 766-44-28
Официальный сайт: www.sechenov.ru

ISBN 978-5-6045848-1-1

www.medphys.troitsk.ru

ISBN 978-5-6045848-1-1