

ФИЗИКА – НАУКАМ О ЖИЗНИ

Третья
международная
конференция
со школой
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Санкт-Петербург, 14–18 октября 2019

ТЕЗИСЫ
ДОКЛАДОВ



ФИЗИКА – НАУКАМ О ЖИЗНИ

Третья
международная
конференция
со школой
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

14–18 октября 2019

ТЕЗИСЫ
ДОКЛАДОВ

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе
Санкт-Петербург, 2019

УДК 53, 57, 60, 61, 63
ББК 22.3, 28, 40

Тезисы докладов Третьей международной конференции со школой молодых ученых
«Физика — наукам о жизни». — СПб.: ФТИ им. А.Ф. Иоффе, 2019. —с. 218, 66 ил.

ISBN 978-5-93634-062-8

Издание осуществлено на основе MS Word файлов, представленных авторами докладов. В процессе верстки исправлены только ошибки стилового оформления.

Составители и технические редакторы: Е.А. Ефремова, И.М. Фишер, В.А. Залкинд
Дизайн и верстка: Н.Г. Всесветский

Отдел научно-технической информации ФТИ им. А.Ф. Иоффе
Политехническая 26, Санкт-Петербург, 194021
Телефон: (812) 297 2617
Факс: (812) 297 1017
Эл. почта: Ekaterina.Efremova@mail.ioffe.ru

Организаторы

ФТИ им. А.Ф. Иоффе

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»
при содействии

ООО «Альтернатива-тур»

Спонсоры

Российский научный фонд (Номер гранта на проведение школы молодых ученых 19-73-30003)

Российский фонд фундаментальных исследований (Номер гранта 19-02-20093)

ООО «Серния Инжиниринг»

Программный комитет

А.Г. Забродский, *со-председатель* (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

Н.Н. Никольский, *со-председатель* (Институт цитологии РАН)

А.В. Нащекин, *ученый секретарь* (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

М.В. Архипов (Агрофизический научно-исследовательский институт)

Н.Т. Баграев (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

П.Г. Баранов (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

О.С. Васютинский (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

Л.Н. Галль (ИАП РАН)

Н.Р. Галль (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

В.Г. Голубев (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

Б.С. Гуткин (НИУ ВШЭ)

В.А. Драгавцев (ФГБНУ АФИ)

Е.Н. Имянитов (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)

Н.А. Касьяненко (СПбГУ)

А.Н. Коваленко (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

С.В. Козырев (СПбПУ Петра Великого)

Е.С. Корнилова (Институт цитологии РАН)

К.М. Лебединский (СЗГМУ им. И.И. Мечникова)

С.Г. Лушников (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

С.В. Медведев (ИМЧ РАН)

Б.С. Мельник (Институт белка РАН)

В.М. Моисеенко (СПб Клинический НПЦ СВМП (онкологический))

Ю.Н. Орлов (СПбПУ Петра Великого)

Р.З. Сагдеев (Институт МТЦ СО РАН)

А.П. Соколов (Университет Теннесси и Окриджская национальная лаборатория)

Т.Е. Суханова (ИВС РАН)

М.Л. Фирсов (ИЭФБ РАН)

А.В. Чижов (ФТИ им. А.Ф. Иоффе)

Организационный комитет

А.Г. Забродский, *председатель*

С.Г. Лушников, *заместитель председателя*

Е.А. Ефремова, *секретарь*

Л.Ф. Гребеновская

А.В. Нащекин

С.А. Поняев

И.М. Фишер

Предисловие

В сборнике представлены тезисы 181 доклада, включенных в программу конференции, по следующим разделам:

1. Наноматериалы в биологии и медицине
2. Радиоспектроскопические методы в науках о жизни
3. Технологии медицинского мониторинга и визуализации
4. Динамика биополимеров
5. Математические методы моделирования в клеточной нейрофизиологии
6. Нанодиагностика и зондовые технологии в биологии и медицине
7. Масс-спектрометрические методы для биомедицинских задач
8. Физические методы в агро- и генетико-селекционных технологиях
9. Физические методы в фотобиологии
10. Полимерные материалы для биомедицины
11. Взаимодействие слабых электромагнитных полей с живыми клетками и организмами

На школе молодых ученых будут представлены десять лекций, тезисы которых выделены в отдельный раздел сборника. На пленарном заседании конференции будут представлены три доклада, тезисы которых также выделены в отдельный раздел сборника. Другие приглашенные доклады, отобранные Программным комитетом для устного представления, распределены по тематическим заседаниям.

Этим докладам присвоены коды, построенные по следующему формату:

⟨День недели⟩-⟨Номер заседания⟩.⟨Номер доклада⟩⟨Статус доклада⟩

Статусы докладов: **пл** — пленарный, **п** — приглашенный, **у** — устный.

В соответствии с этим форматом код **Ср-А-1.1п** означает **приглашенный** доклад, представляемый в **среду**, 16 октября на **1-м** заседании **1-м** по счету.

Тематики заседаний и их коды

Наноматериалы в биологии и медицине – I	Вт-А-2
Нанодиагностика и зондовые технологии в биологии и медицине – I	Вт-А-3
Наноматериалы в биологии и медицине – II	Вт-А-4
Технологии медицинского мониторинга и визуализации – I	Вт-Б-1
Технологии медицинского мониторинга и визуализации – II	Вт-Б-2
Физические методы в фотобиологии – I	Ср-А-1
Наноматериалы в биологии и медицине – III	Ср-А-2
Нанодиагностика и зондовые технологии в биологии и медицине – II	Ср-А-3
Физические методы в фотобиологии – II	Ср-А-4
Радиоспектроскопические методы в науках о жизни – I	Ср-Б-1
Динамика биополимеров – I	Ср-Б-2
Математические методы моделирования в клеточной нейрофизиологии – II	Ср-Б-3
Масс-спектрометрические методы для биомедицинских задач	Ср-Б-4
Математические методы моделирования в клеточной нейрофизиологии – I	Ср-В-1
Физические методы в фотобиологии – III	Чт-А-1
Полимерные материалы для биомедицины – I	Чт-А-2
Полимерные материалы для биомедицины – II	Чт-А-3
Радиоспектроскопические методы в науках о жизни – II	Чт-Б-1
Взаимодействие слабых электромагнитных полей с живыми клетками и организмами – I	Чт-Б-2

Физические методы в агро- и генетико-селекционных технологиях – I	Чт-Б-3
Взаимодействие слабых электромагнитных полей (ЭМП) с живыми клетками и организмами – II	Пт-А-1
Межсекционная сессия	Пт-А-2
Физические методы в агро- и генетико-селекционных технологиях – II	Пт-Б-1

Стендовые сообщения будут представлены на одной сессии. Названия разделов вынесены в колонтитулы и оглавление.

Коды стендовых сообщений образованы на основе следующего формата:

⟨День недели⟩-⟨Номер секции⟩.⟨Номер доклада⟩⟨Статус доклада⟩

Здесь код **Чт-1.1с** обозначает **стендовое** сообщение, представляемое в **четверг**, 17 октября, по разделу **1** с условным номером **1**.

Для каждой работы в правом верхнем углу страницы приведен код в программе и идентификатор, присвоенный при загрузке.

Лекции школы молодых ученых

Лазерные методы диагностики биомолекул и клеток

О.С. Васютинский

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт Петербург

Исследование онкологических и других социально-значимых заболеваний с целью их ранней диагностики и разработки эффективных методов лечения является приоритетным направлением развития многих отраслей науки. В настоящее время большое распространение получили лазерные методы диагностики биомолекул и клеток, преимуществами которых являются: неинвазивность (т.е. практически полное отсутствие возмущения исследуемых объектов лазерным излучением), очень высокое пространственное и временное разрешение и огромная информативность ввиду большого разнообразия взаимодополняющих лазерных методов.

В настоящее время ведется активное изучение механизмов фотодинамической терапии (ФДТ). Важную роль в процессах ФДТ играет синглетный кислород, который образуется при взаимодействии с молекулами фотосенсибилизатора, что приводит к запуску различных процессов, инициирующих смерть клетки. В настоящей лекции дан обзор нескольких взаимодополняющих направлений исследований в этой области, активно развиваемых в настоящее время в Лазерном центре ФТИ им. А.Ф. Иоффе. К этим направлениям относятся:

Разработка и применение высокочувствительной время-корреляционной спектроскопии в режиме счета фотонов для изучения динамики фотодинамической генерации синглетного кислорода в биологических средах и клетках [1]. Эти направление исследований в основном направлено на фундаментальное изучение процессов, происходящих при фотодинамическом воздействии и на усовершенствование методов фотодинамической терапии. Кроме того, важной частью этих исследований является исследование эффективности новых типов фотосенсибилизаторов.

Разработка и применение новых методов многофотонной флуоресцентной и pump-probe спектроскопии при возбуждении фемтосекундными лазерными импульсами молекулярных зондов, таких как: аминокислоты, азотистые основания и коэнзимы [2]. Целью этих исследований является анализ структуры и динамики белков, исследование окислительно-восстановительных реакций в клетках, а также каналов передачи энергии с высоким пространственным (доли микрона) и временным (пикосекунды) разрешением. Развиваемые методы могут привести к существенному прогрессу в понимании биохимических процессов в клетке и к разработке методов ранней диагностики социально-значимых заболеваний.

Развитие и использование методов цифровой голографической микроскопии для исследования динамики живых клеток при фотодинамическом воздействии [3]. Уникальная особенность этих методов заключается в том, что анализ регистрируемых голограмм позволяет определить целый ряд клеточных параметров: объем клеток, площадь проекции и мембраны, а также оптическую толщину клетки. Было обнаружено, что изменение фазового запаздывания зависит от типа клеточной гибели, что позволяет оценить эффективность различных методов лечения онкологических заболеваний. Кроме того, эти методы могут привести к созданию автоматизированного метода диагностики онкологических заболеваний.

Литература

- [1] V.P. Belik, I.M. Gadzhiev, I.V. Semenova, O.S. Vasyutinskii, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2017. 178. 181–184.
- [2] M.E. Sasin, A.G. Smolin, K.-H. Gericke, E. Tokunaga, O.S. Vasyutinskii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018. 20. 19922–19931.
- [3] A.A. Zhikhoreva, A.V. Belashov, V.G. Beshpalov, A.L. Semenov, I.V. Semenova, G.V. Tochilnikov, N.T. Zhilinskaya, O.S. Vasyutinskii, *Biomedical Optics Express*. 2018. 9. 5817–5827.

Ультразвуковая тераностика: от физики к медицине

А.Е. Беркович, Н.Ю. Быков, С.В. Козырев, П.П. Якуцени

СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: *cas@spbcas.ru*

Воздействие ультразвука на биологическую ткань является сложным физическим феноменом [1–3]. К механизмам действия ультразвукового излучения умеренной и высокой интенсивности на биологический объект традиционно относят механическое (в том числе кавитацию), тепловое и химическое воздействия. Построение наиболее полной многоуровневой модели влияния ультразвука на биологическую ткань, с учетом взаимосвязи различных механизмов воздействия и инициированных процессов является важной задачей современной физики. Ее решение позволит расширить область применения ультразвука для таких медицинских приложений как сонодинамическая терапия, гипертермия, химиотерапия, генная трансфекция, остановка кровотечений, удаление/разрушение опухолей различной природы, литотрипсия.

В работе представлены результаты исследований воздействия фокусированного ультразвука высокой интенсивности на биообъекты. Проанализированы закономерности макроскопического процесса теплопереноса и тепловой абляции тканей в ходе облучения объекта серией ультразвуковых импульсов высокой интенсивности. Численные расчеты основаны на решении уравнения теплопроводности, описывающего трехмерный нестационарный процесс распространения тепла в биотканях с учетом перфузии. Рассматриваются возможные варианты моделирования распределения интенсивности ультразвукового излучения в ткани [4]. Для рассмотрения микромасштабных процессов представлены результаты расчетов квантовой и молекулярной механики атомно-молекулярных систем различных размеров. Обсуждаются понятия локального давления и температуры в микрообъемах.

Полученные результаты использованы в Центре перспективных исследований СПбПУ при проектировании ультразвуковых медицинских комплексов, сочетающих возможности диагностики и терапевтического вмешательства [5, 6]. Такой подход получил название «тераностика».

Среди новых технологий, разработанных в лаборатории ультразвуковых технологий ЦПИ, технологии оперативного контроля степени воздействия фокусированного ультразвука высокой интенсивности на биологические ткани; технология электронного перемещения фокальной области терапевтического воздействия. Конечным результатом является передача опытных образцов изделий и конструкторской документации промышленным партнерам для серийного производства. Совместно с ведущими медицинскими центрами разрабатываются новые методики высокотехнологичной медицинской помощи населению, в том числе, предлагаются решения для телемедицины.

Проект реализован при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Уникальный идентификатор – RFMEFI57818X0263.

Литература

- [1] Z. Izadifar, P. Babyn, D. Chapman. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2017. 43 [6]. 1085–1104.
- [2] A. K. W. Wood, C. M. Sehgal. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2015. 41 [4]. 905–928.
- [3] Гаврилов Л.Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: Фазис, 2013. 656с.
- [4] Andreeva T.A., Berkovich A.E., Bykov N.Y., Kozurev S.V., Lukin A. Ya. Heating and destruction of biological tissue by high-intensity focused ultrasound //International Summer School-Conference “Advanced Problems in Mechanics” June 24-29, 2019, St. Petersburg, Russia. Book of Abstracts. P13.
- [5] А.Е. Беркович, А.А. Бурсиан, К.Ю. Сенчик, Н.Н. Петрищев, и др. *Медицинская техника.* 2016. 2. 16–19.
- [6] Н.Н. Петрищев, А.Ю. Цибин, Д.Ю. Семенов, А.Е. Беркович, Г.Ю. Юкина, Н.М. Блюм, А.Н. Ефимов, А.А. Бурсиан, К.Ю. Сенчик. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016. 60 [1]. 89–93.

Физические аспекты ядерной магнитнорезонансной томографии

В.В. Фролов

СПбГУ, Санкт-Петербург, 194021, Ульяновская ул., 3

эл. почта: *vfrolovv@bk.ru*

Магнитнорезонансная томография (МРТ) как радиоспектроскопический метод принципиально отличается от лучевых методов диагностики. Длина волны электромагнитного излучения даже в самых сильных применяемых в МРТ магнитных полях превосходит размеры исследуемого объекта, так что МРТ не является лучевым методом. Способы извлечения пространственной информации из принимаемых от объекта сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) основаны на соотношении Лармора между частотой ЯМР ω и магнитным полем B : $\omega = \gamma B$, где γ - отношение магнитного момента ядра к механическому. Связь между частотой и координатами достигается использованием магнитного поля, линейно зависящего от координат (поля, имеющего постоянный градиент) [1, 2]. Включение градиента во время действия радиочастотного (РЧ) импульса позволяет ограничить исследуемый объем некоторым слоем («срезом»), а пространственная информация в пределах слоя достигается так называемым пространственным кодированием (частотным и фазовым) [3]. Важной положительной особенностью МРТ является возможность усиления контраста между различными тканями или подавления сигнала от определенных тканей путем выбора условий эксперимента, без введения в организм каких-либо препаратов, усиливающих контраст изображения [4]. Другой возможностью является чувствительность к движению жидкости, что позволяет получать изображения кровеносных сосудов (магнитнорезонансная ангиография) [5].

В лекции рассматриваются различные последовательности радиочастотных и градиентных импульсов, позволяющие целенаправленно формировать изображения: спиновое и градиентное эхо, прогрессивное насыщение с малым углом поворота равновесной намагниченности. Рассматриваются также различные конструктивные варианты: использование метаматериалов, параллельный прием и т.п.

Литература

- [1] Ю.В. Богачев, М.Н. Князев, Я.Ю. Марченко, А.Н. Наумова, К.В. Тютюкин, В.А. Фокин, В.В. Фролов, Ю.С. Черненко. Диагностический магнитный резонанс. – СПб., Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2013., 240 с. ISBN 978-5-7629-1002-6.
- [2] V.I. Chizhik, Y.S. Chernyshev, A.V. Donets, V. Frolov, A. Komolkin, M.G. Shelyapina. Magnetic Resonance and Its Applications. Springer.—2014, XX, 782 p. 234 illus.— ISBN 978-3-319-05298-4, ISBN 978-3-319-05299-1 (eBook), DOI 10.1007/978-3-319-05299-1. Chap. 2.3.
- [3] Kuperman V. Magnetic Resonance Imaging. Academic Press, 2000. 182 p.
- [4] Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А., Губский Л.В., Гладун В.В. Управление контрастом и информационные технологии в магнитно-резонансной томографии. М.: Физический ф-т МГУ им. Ломоносова, 2005. 144 с.
- [5] Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. М.: Гэотар-Мед., 2003, 248 с.

The X-factor - A reality competition to discover what is behind the *in vitro* behaviour of calcium phosphates

Monika Šupová¹, Tomáš Suchý^{1,2}, Zbyněk Sucharda¹, Elena Filová³, Marie Steinerová³, Lucie Bačáková³, Gražyna Simha Martynková⁴

¹ Department of Composites and Carbon Materials, Institute of Rock Structure and Mechanics, v.v.i., The Czech Academy of Sciences, V Holešovičkách 41, Prague, 182 09, Czech Republic

² Department of Mechanics, Biomechanics and Mechatronics, Faculty of Mechanical Engineering, Czech Technical University in Prague, Technická 4, Prague 6, 166 07, Czech Republic

³ Department of Biomaterials and Tissue Engineering, Institute of Physiology, v.v.i., The Czech Academy of Sciences, Vídeňská 1083, Prague, 142 00, Czech Republic

⁴ Nanotechnology Centre, VŠB-Technical University of Ostrava, 17. listopadu 15/2172, Ostrava-Poruba, 708 33, Czech Republic

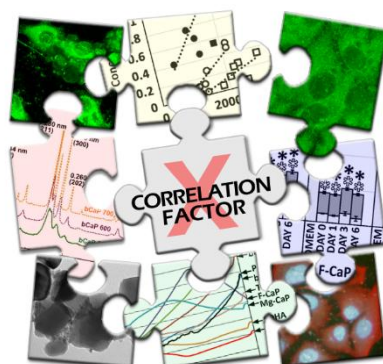
e-mail: supova@irsm.cas.cz

Abstract

Eight different calcium phosphate nanoparticles, namely bovine bone bioapatite calcined at 500°C, 600°C and 700°C, Mg-doped brushite, fluorinated calcium phosphate, Ca-deficient hydroxyapatite, hydroxyapatite and tricalcium phosphate, were characterised employing physico-chemical methods. Their cytocompatibility was evaluated under human osteoblast-like cell line MG-63 culture conditions in elution media and *via* the direct interaction of cells with calcium phosphate nanoparticles. The main objective was to determine the correlation of the cell indices with the differently determined physical and chemical parameters of the calcium phosphates.

Chemical composition, which contributes towards pH changes, and the calcium ion concentration in the medium appear to make up particularly significant factors; moreover, it was proved that the number of material types represents a further important aspect. In the case of a large number of material types, almost no correlation was determined between the analysed parameters; however, in the case of a small number of apatite types, several positive correlations were found. It can be concluded that it is not possible to identify any monitored parameters that had a major impact on cell behaviour or, at least, such an effect which can be generalised. It appears more likely that cell behaviour is affected by the interplay of various parameters.

Acknowledgement



We gratefully acknowledge the financial support provided for our work by the long-term conceptual development research organisation under project no. RVO: 67985891

Reference

M. Šupová et al., *Journal of the American Ceramics Society* 102 (2019) 2882–2904.

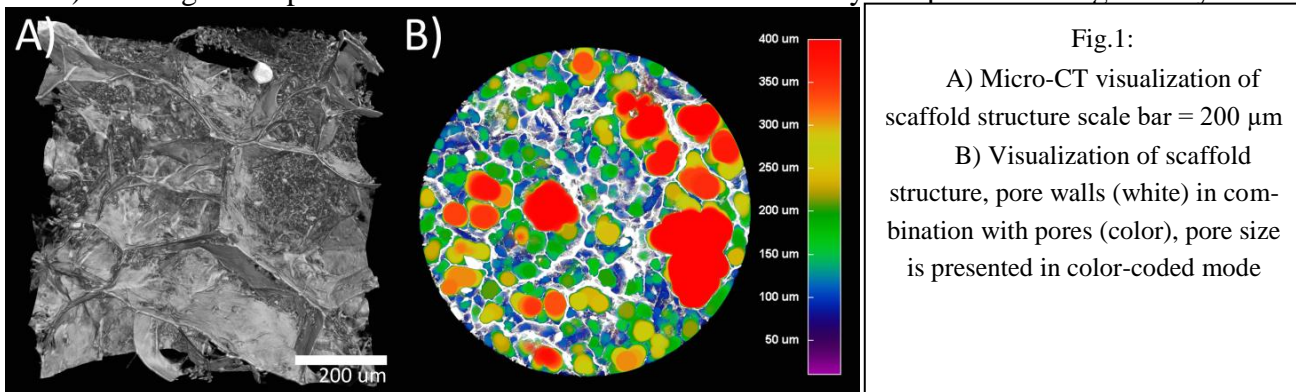
Micro-CT application in collagen-based porous tissue engineering scaffolds

Martin Bartoš¹, Tomáš Suchý², Michal Španko¹, René Foltán¹

¹ Institute of Dental Medicine and Institute of Anatomy, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Czech Republic

² Department of Composites and Carbon Materials, Institute of Rock Structure and Mechanics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Czech Republic

- 1. Introduction.** Collagen based scaffolds are frequently used in tissue engineering. There is a consensus on importance of scaffold structure for application. However, its evaluation is complicated by structures crossing the scales, low X-ray density and non-standardized methodology. Micro-CT (X-ray based pre-clinical imaging method) offers promising option of 3D visualization and structural analysis. This presentation will discuss the main topics and problems within this field, with special focus on bone scaffolds applied in our research projects.
- 2. Range of application and benefits.** Micro-CT may be employed in the whole process from scaffold fabrication (e.g. selection of promising types based on evaluation of 3D structure) to its implantation into the host tissue (e.g. assessment of tissue healing and scaffold degradation *in-vivo* or *ex-vivo*). The most important benefits are visualization, direct 3D analysis, non-destructivity and time efficacy. Generally there are no special needs of specimen treatment prior to micro-CT scanning. Scanned specimens can be subjected to further analysis (e.g. histological examination).
- 3. Limitations.** Certain limitations must be considered in micro-CT application. Sufficient X-ray contrast is necessary. There are always CT artifacts and image noise in both projection and reconstructed images, which may negatively influence the outcomes. Image resolution is always limited in acquired data so as a consequence some parts of specimen may not be detected. Image processing (e.g. binarization procedure) have a great impact on the results and the bias introduced by this procedure is generally unknown.



References

- [1] Billström et al.: Application of scaffolds for bone regeneration strategies: Current trends and future directions. *Injury, Int. J. Care Injured* 44 (2013) S1, S28–S33.
- [2] Polo-Corrales, L., Latorre-Esteves, M., Ramirez-Vick, J.E.: Scaffold Design for Bone Regeneration. *J Nanosci Nanotechnol.* (2014) Jan; 14(1): 15–56.
- [3] Bartos et al.: Micro-CT in tissue engineering scaffolds designed for bone regeneration: Principles and application. *Ceramics silikaty* (2018), *Ceramics Silikaty* 62(2):1–9.
- [4] Suchy T et al.: Dry versus hydrated collagen scaffolds: are dry states representative of hydrated states? *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* 2018 (29): 1–14.

Acknowledgement

Supported by Grant Agency of Charles University (GA UK no. 507018). Micro-CT is supported by project reg.no. CZ.1.05/41.00/16.0346, supported by the RDIOP, ERDF and the state budget of the Czech Republic.

Искусственное зрение: современные достижения и пути дальнейшего развития

М.М. Лобанова^{1,2}, Д.Д. Ступин^{2,3}

¹ ГБУЗ «Диагностический центр №7» (глазной), г. Санкт-Петербург, 191028, Моховая ул., 38

² СПбНИУ ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Кронверкский пр., 49

³ СПБАУ РАН, Академический университет, Санкт-Петербург, 194021, ул. Хлопина, 8

эл. почта: antaryo@gmail.com; Stu87@ya.ru

Слепота и слабовидение являются одними из самых актуальных проблем современной медицины. Тем не менее, благодаря симбиозу последних достижений интегральной микро- и нанoeлектроники и фотоники [1, 2], нейрофизиологии и микрохирургии стало возможно восстанавливать полностью утраченное зрение с помощью зрительных протезов — оптоэлектронных устройств, которые могут частично или полностью заменить функции органа зрения человека [3–5]. В частности, в настоящее время активно развивается концепция «искусственной сетчатки», основная идея которой заключается в стимуляции пораженной сетчатки с помощью массива микроэлектродов, выполняющего функции погибших фоторецепторов. Данный тип протезирования применяется при некоторых дегенеративных заболеваниях сетчатки, таких как: пигментный ретинит, врожденный амавроз Лебера, атрофическая форма возрастной макулодистрофии. Однако, несмотря на большое количество публикаций по данной тематике в зарубежных журналах, в отечественной литературе технологии искусственного зрения описаны недостаточно широко. Таким образом, целью данной работы является освещение основных достижений и перспектив в области искусственного зрения для российских ученых.

В настоящем обзорном докладе подробно рассматриваются с точек зрения технической реализации, медицинских аспектов и опыта клинических испытаний как наиболее успешные коммерчески доступные разработки — импланты Argus II (Second Sight, США) и Alpha AMS (Retinal Implant, Германия) — так и находящиеся на стадии клинических и доклинических испытаний прототипы зрительных протезов: Intelligent Medical Implant, Artificial Silicon Retina, Photovoltaic Retinal Prosthesis, Epi-Ret, Boston Retina Implant Project, Bionic Vision Australia и Semichronic Suprachoroidal Transretinal Prosthesis. Также особое внимание уделяется актуальным инженерным проблемам искусственного зрения и перспективным направлениям в данной области.

Завершается доклад обсуждением дальнейшего развития технологий искусственного зрения, которое, очевидно, должно быть направлено на улучшение восприятия зрительной сцены (разрешение, цветоощущение), на внедрение новых износостойких биосовместимых материалов и на совершенствование техник микрохирургии глаза. Безусловно, на пути создания полноценного искусственного зрения еще стоит множество задач, для решения которых потребуются совместная работа врачей, физиков, математиков, программистов, технологов и инженеров.

Литература

- [1] Алфёров Ж.И. Двойные гетероструктуры: концепция и применения в физике, электронике и технологии. *УФН* 172.9 (2002): 1068.
- [2] Бойл У.С. ПЗС—расширение человеческого зрения. *УФН* 180.12 (2010): 1348–1349.
- [3] Gabel V. P. (ed.). *Artificial Vision: A Clinical Guide*. Springer. 2016. 225.
- [4] Yue L., Weiland J.D., Roska B. et al. Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2016. 53. 21–47.
- [5] Нероев В.В., Астахов Ю.С. с соавт. Искусственное зрение: успехи, проблемы, перспективы. *Российский офтальмологический журнал*. 2018. 11[5]. 3–27.

Новые фотосенсибилизаторы на основе тетрапиррольных соединений

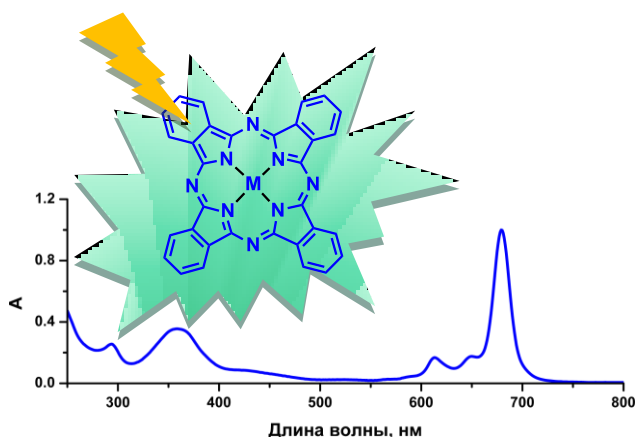
Ю.Г. Горбунова^{1,2}

¹ Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Россия, Москва, 119071, Ленинский пр-т, д. 31, корп.4

² Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Россия, Москва, 119071, Ленинский пр-т, д. 31

эл. почта: yulia@igic.ras.ru

Разработка новых типов фотосенсибилизаторов и детальное изучение механизмов их действия является одной из актуальнейших областей исследований в связи с решением целого ряда медицинских и экологических задач, таких как ранняя диагностика и терапия кожных онкологических заболеваний, в том числе стоматологических, заболеваний внутренних органов, а также для создания бактерицидных материалов.



На настоящий момент в мировой клинической практике используется целый ряд фотосенсибилизаторов на основе тетрапиррольных соединений. Однако, ни один из них не удовлетворяет всем требованиям, необходимым для наиболее эффективной реализации фотодинамической активности. В докладе приводится обзор современных данных по направленному синтезу, фотофизическим свойствам и возможностям применения тетрапиррольных соединений и гибридных материалов на их основе с целью получения фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии, противораковых

препаратов, новых типов материалов для преобразования энергии. Особое внимание будет уделено методам пост-синтетической модификации макроциклов и настраивания их свойств с помощью внешних факторов. В докладе будут использованы как данные, полученные в научной группе автора доклада [1–6], так и материалы ведущих научных групп из различных стран, работающих в данной области исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ 19-13-00410.

Литература

- [1] I.N. Meshkov, V. Bulach, Yu.G. Gorbunova, F.E. Gostev, V.A. Nadochenko, A.Yu. Tsivadze and M.W. Hosseini. *Chem. Commun.* 2017. 53. 9918–9921.
- [2] A.N. Konstantinova, V.S. Sokolov, I. Jiménez-Munguía, O.A. Finogenova, Yu.G. Gorbunova. *J. of Photochem. and Photobiol. B.* 2018. 189. 74–80.
- [3] V.S. Sokolov, O.V. Batishchev, S.A. Akimov, T.R. Galimzyanov, A.N. Konstantinova, E. Malingriaux, Yu.G. Gorbunova, D.G. Knyazev, P. Pohl. *Scientific Reports.* 2018. 8. Article number: 14000.
- [4] E.A. Safonova, I.N. Meshkov, M.A. Polovkova, M.V. Volostnykh, A.Yu. Tsivadze, Yu.G. Gorbunova. *Mend. Commun.*, 2018. 28. [3]. 275–277.
- [5] E.A. Safonova, A.G. Martynov, M.A. Polovkova, Yu.G. Gorbunova, A.Yu. Tsivadze. *Dalton Trans.* 2018. 47. [42]. 15226–15231.
- [6] A.G. Martynov, E.A. Safonova, A.Yu. Tsivadze, Yu.G. Gorbunova. *Coord.Chem.Rev.* 2019. 387, 325–347.

Возможности широкопольной флуоресцентной микроскопии при визуализации клеток на различных матрицах-носителях

М.Н. Егорихина¹, Д.Я. Алейник¹, И.Н. Чарыкова¹, Ю.П. Рубцова¹, Р.С. Ковылин², В.Е. Юдин²

¹ ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

² ИМХ РАН, Нижний Новгород, 603137, ул. Тропинина, 49

эл. почта: egorihina.marfa@yandex.ru

Стремительное развитие регенеративной медицины неразрывно связано с поиском новых материалов для хирургии и регенеративной медицины. Новые материалы используются самостоятельно – в качестве медицинских изделий, или служат матрицей-носителем клеток в тканеинженерной конструкции подобной ткани или органу. Материалы играют ключевую роль, обеспечивая успешные клеточные события и интеграцию конструкции в организм пациента. Из накопленного за многие годы мирового опыта известно, что они должны обладать рядом свойств, позволяющих имитировать естественный внеклеточный матрикс, обеспечивая взаимодействия, как между клетками, так и между клетками и матриксом. В связи с этим, одним из наиболее остро стоящих вопросов на этапах разработки материала и доклинических исследований *in vitro*, является оценка его взаимодействия с клетками. В настоящее время существует ряд методик, позволяющих оценить цитотоксичность материала и сохранение функциональной активности клеток при взаимодействии с материалом. Однако, как правило, это косвенные методы, не позволяющие провести комплексную оценку основных необходимых характеристик.

Цель: Оценить возможности широкопольной флуоресцентной микроскопии при визуализации клеток на различных матрицах-носителях и выработать комплекс критериев оценки взаимодействия различных материалов с поверхностно зависимыми клетками (МСК) в системе *in vitro*.

Материалы и методы: Клеточный материал – мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани человека (3–4 пассаж). Жизнеспособность клеток перед высевом на образцы составляла 98–99%, иммунофенотип клеток был характерен для МСК. Для оценки взаимодействия клеток с образцами материала использовали методы широкопольной флуоресцентной микроскопии (имиджер Cyation 5, BioTek, USA). Прижизненное окрашивание ядер клеток проводили флуорохромом Hoechst 3334 (USA). Для оценки жизнеспособности и морфологической характеристики МСК использовали Calcein AM (USA), Lipophilic Tracers-DiO DiOC14(3) Hydroxyethanesulfonate (USA) и TO-PRO™3 Ready Flow™ Reagent (USA).

Результаты. При проведении комплексной оценки взаимодействия МСК с материалами различающихся по составу и физико-химическим характеристикам показано (сплавы титана, синтетические полимерные материалы, биополимерные материалы, материалы на основе депротенизированной костной ткани), что использование клеточного имиджинга, реализуемого методом широкопольной флуоресцентной микроскопии, позволяет оценить цитотоксичность материала и его адгезионные свойства в отношении поверхностно зависимых клеток, дать характеристику жизнеспособности, морфологии и пролиферативной активности клеток при взаимодействии с материалом. При исследовании пористых полимерных матриц-носителей широкопольная флуоресцентная микроскопия позволяет оценить распределение клеток относительно структуры материала, в том числе миграцию клеток в систему пор. Применение функции Z-stek дает возможность провести прямую количественную оценку клеток распределенных в структуре гидрогелей (Пат. РФ №2675376 от 17.07.2017).

Полимерные материалы и биокompозиты для клеточных технологий

Е.В. Зиновьев¹, В.Е. Юдин²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

² НИИ высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

эл. почта: ivanov@mail.ioffe.ru

В современной реконструктивной хирургии получили развитие методы органоспецифического замещения поврежденных структур с помощью биосовместимых материалов. Одной из ключевых и актуальных проблем является создание материалов с оптимальными биоинженерными свойствами. Достижения в области молекулярной и клеточной биологии демонстрируют принципиальную возможность восстановления поврежденных тканей и органов с помощью материалов, способных имитировать свойства замещаемых биологических структур. К одному из перспективных направлений использования биопластических материалов относится разработка 2D и 3D матриц искусственных органов в качестве структурной основы для тканеинженерных конструкций (ТИК). Разрабатываемые пластические материалы для клеточного культивирования становятся основой для создания ТИК, которые при сравнении с суспензионными клеточными трансплантатами обладают рядом преимуществ. В ТИК существенно повышается выживаемость и ограничивается миграция клеток в трансплантате. Клетки, прикрепленные к поверхности носителя, более активно пролиферируют и синтезируют межклеточное вещество, сигнальные молекулы, обеспечивая прорастание конструкции собственной соединительной тканью и кровеносными сосудами. Материал носителя выступает в качестве объемообразующего агента, а также в качестве матричной конструкции, содержащей рекомбинантные факторы роста и культуры стволовых/прогениторных клеток, являющихся активными индукторами ангиогенеза и репаративной регенерации. Все эти преимущества должны обеспечить высокую эффективность применения тканеинженерных конструкций в реконструктивной и восстановительной хирургии. Распространенными материалами для создания матриц являются такие природные и синтетические полимеры, как коллаген, альгиновые кислоты, хитин, полимолочная кислота, оксибутираты и гиалуроновая кислота. На основе этих веществ получают гидрогели, которые в комбинации со сшивающими катионами формируют инъекционные средства для сайт-специфической доставки клеток (стромальных клеток, хондроцитов) и некоторых ростовых факторов. Эти биополимеры, как правило, обладают свойствами биосовместимости с организмом и могут играть роль эффективных биостимуляторов. С учетом факта, что технологии получения комплексных биопластических материалов позволяют придавать им новые свойства (оптимальная структура, программированная биодеградация, высокая биосовместимость и т.д.) для эффективной стимуляции эндогенной регенерации, очевидно, что применение подобных пластических материалов в клинической практике будет сопровождаться разработкой новых технологий и методов ведения раневого процесса, материалы данной группы способны пролонгированно находиться в области раневого дефекта и стимулировать процессы регенерации подлежащих тканей.

Культивирование и использование микроводорослей *Chlorella sorokiniana*

Ю.А. Смятская

СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: Makarovayulia169@mail.ru

Культивирование микроводоросли *Chlorella sorokiniana* в лабораторных условиях проводят в фотобиореакторах (Рис. 1), специальная конструкция позволяет выращивать биомассу с максимальной скоростью.

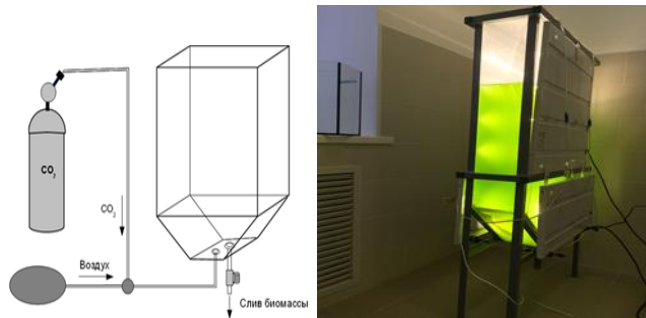


Рис. 1 Фотобиореактор для выращивания микроводоросли *Chlorella sorokiniana*

Подобраны оптимальные условия для экстракции липидного комплекса (система растворителей, время экстракции и др). Выход липидов составляет $20,30 \pm 1,00$ %. Газожидкостной анализ липидного комплекса показал, что в состав входит полиненасыщенная жирная кислота Омега-3.

После извлечения ценных компонентов остается остаточная биомасса, которая используется в качестве сорбционного материала для очистки сточных вод от ионов тяжелых металлов. В статье [3] описана методика покапельного гранулирования, в результате которой, были получены пористые биополимерные материалы в виде гранул, где в качестве связующего использовали биополимер хитозан. Результаты исследования представлены в Табл. 1.

Табл. 1. Сорбционная емкость ИТМ биополимером из микроводорослей

ИТМ	Zn	Cd	Cu
А, мг/г	182,3	64,0	49,3

Исследования проводились в рамках реализации федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» по теме проекта: «Разработка и внедрение инновационных биотехнологий переработки микроводорослей *Chlorella sorokiniana* и ряски *Lemna minor*» (СОГЛАШЕНИЕ № 14.587.21.0038, от 17 июля 2017 г.)

Уникальный идентификатор проекта RFMEFI58717X0038.

Литература

- [1] Politaeva N.A., Kuznetsova T.A., Smyatskaya Y.A., Trukhina E.V., Atamanyuk I. Energy Production from *Chlorella* Algae Biomass Under St. Petersburg Climatic Conditions. *Chemical and Petroleum Engineering*. 2018, 53 (11–12). 801–805.
- [2] Politaeva N., Kuznetsova T., Smyatskaya Y., Atamaniuk I., Trukhina E. *Chlorella* Microalga Biomass Cultivation for Obtaining Energy in Climatic Conditions of St. Petersburg. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2018. 692. 555–562
- [3] Taranovskaya E.A., Sobgaida N.A., Markina D.V. Technology for obtaining and using granulated absorbents based on chitosan. *Chemical and Petroleum Engineering*. 2016. 5. 1–5.

Пленарные доклады

Локальная и системная фотодинамическая терапия в лечении больных с диссеминированными опухолевыми заболеваниями

М.Л. Гельфонд

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Песочный-2, 197758, ул. Ленинградская, 68

эл. почта: mark.gelfond@gmail.com

В структуре онкологической заболеваемости в России рак молочной железы занимает первое место, что составляет 21,0%, а по частоте внутрикожного метастазирования он уступает лишь меланоме. Метастазы в 30–40% случаев распространяются по коже передней грудной стенки, в 20–30% локализируются в области послеоперационного рубца, в меньшем проценте случаев поражают противоположную молочную железу, кожу спины, брюшной стенки, шеи и лица. Малая эффективность традиционных методов лечения побудила к поиску альтернативных и более результативных способов лечения распространенного диссеминированного процесса, чем химио-гормоно-лучевая терапия. Одним из таких методов по праву стала фотодинамическая терапия (ФДТ). Эта технология относится к методам локального воздействия.

Воздействие же на циркулирующую кровь пациента световыми квантами называется фотомодификацией крови (ФМК). Этот вид ФДТ относится к системной фотодинамической терапии.

В последние годы, расширяя показания к ФДТ у больных с распространенными опухолевыми процессами, мы заинтересовались эффективностью ФМК фотосенсибилизированной крови у больных, получающих полихимиотерапию при различных злокачественных новообразованиях.

Цель работы. Целью работы явилось сравнение эффективности ФДТ, а именно частоты объективного ответа, при облучении пораженной метастазами поверхности грудной клетки с помощью матричного излучателя на сверхъярких диодах в группе пациенток, которым во время проведения сеансов ФДТ проводилось системное противоопухолевое лечение, и в группе, не получавших специализированного лечения.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациенток с морфологически верифицированным раком молочной железы и патоморфологически подтвержденными внутрикожными метастазами первичной опухоли. После проведения необходимого количества сеансов ФДТ была выполнена оценка эффективности лечения в виде объективного ответа по системе RECIST.

В группу больных по изучению терапевтической ценности ФМК при злокачественных новообразованиях IV стадии включено 10 человек. При этом локализация отдаленных метастазов была различной: метастазы в печени, мягких тканях, легких, лимфатических узлах, надпочечниках, костях.

Результаты. Частота объективных ответов на ФДТ в группе женщин, получавших химиогормонотерапию, существенно превышала таковую в контрольной группе и сопровождалась заметным уменьшением болевого синдрома и улучшением общего состояния.

ФМК после внутривенного введения фотосенсибилизатора в половине случаев повысила эффективность лечения диссеминированных злокачественных опухолей при развившейся в ходе предшествующей терапии химиорезистентности первичной опухоли и ее метастазов.

Выводы. Локальная и системная ФДТ является эффективным компонентом комбинированного лечения и даже у больных в IV стадии опухолевого процесса способна значительно повысить эффективность проводимой терапии.

Nanomotion based antibiotic sensitivity test

S. Kasas^{1,2}

¹ Laboratoire de Physique de la Matière Vivante, EPFL, CH-1015 Lausanne, Switzerland

² Unité Facultaire d'Anatomie et de Morphologie, CUMRL, Université de Lausanne, Switzerland

e-mail: Sandor.kasas@epfl.ch

Five years ago we noticed that attaching living organisms onto an atomic force microscope (AFM) cantilever permits to detect oscillations that can be used to assess the organism metabolic state or its life-death transitions in a label free manner. The technique relies on the fact that all living organisms oscillate at a nanometric scale as long they are alive and stop these movements as soon they die. The oscillations are easily detected with commercially available AFMs or with homemade dedicated instruments. Typical experiment consist in attaching the organism of interest onto an AFM cantilevers and inserting it into the analysis chamber of the instrument. A dedicated electronics monitors the oscillations of the lever for about 15 minutes and eventually a drug that modifies the organism's metabolism is injected into the analysis chamber. The modifications occurring in the oscillation pattern before and after the injection assess the action of the drug. We successfully tested the technique on bacteria, yeast, vegetal and animal cells. We are therefore confident that AFM based nanomotion detection offers novel avenues to explore living organisms in a label free and chemistry independent manner. During the presentation, numerous examples of nanomotion detection will be presented and the potential applications of the technique in microbiology, medicine and astrobiology will be discussed.

Mathematical models of motivation physiology: from neurodynamics of dopamine to behavior

B.S. Gutkin

ENS, 29 rue d'Ulm 75005, Paris, France

e-mail: boris.gutkin@ens.fr

What motivates us? How do we choose among multiple choices that we are motivated to choose? How is our motivation high-jacked by addictive drugs? These are some of the most thorny and central questions for modern neuroscience. These can be asked from cognitive/behavioral to network to cellular levels. Particularly ample data has shown that the neuromodulator dopamine plays a key role in signaling motivation in the brain and to provide signals that drive motivation-based learning. This role of dopamine aligns well with the theory of reinforcement learning. How is the activity of the neurons that produce dopamine structured has a defining impact on the dopamine release and its end effect. In this talk I will expose how mathematical modelling can be used to understand the dynamics of dopamine-neuron firing patterns and its connection to the dynamics of dopamine release and its relationship to the learning signals. I will then show a new theory for how the individuals internal state can impact the motivational signals and learned behavior. I will expand on modelling pathological effects of addictive drugs at the cellular level and the end impact on the structure of the motivated behavior.

Тематические сессии

Магнитные наночастицы для медицинской *in vitro* диагностики и доставки лекарственных препаратов *in vivo*

П.И. Никитин

ИОФ им. А.М. Прохорова, РАН, Москва, 119991, Вавилова, 38

эл. почта: nikitin@kapella.gpi.ru

Магнитные наночастицы (МЧ), обладая рядом уникальных свойств, чрезвычайно перспективны для биомедицинских применений. Эти агенты уже допущены во многих ведущих странах для внутривенных инъекций человеку. Для метрологического обеспечения разработок различных применений МЧ автором впервые предложены высокочувствительные методы детекции МЧ по нелинейному перемагничиванию. Разработаны регистраторы МЧ, имеющие чрезвычайно широкий линейный динамический диапазон 7 порядков и рекордные пределы обнаружения - 0,4 нг наночастиц или 39 пг дисков с вихревой намагниченностью [1]. Показано, что устройства способны регистрировать МЧ на основе радиоизотопов ^{59}Fe на уровне чувствительности детекторов по γ -излучению, что позволяет заменить радиоактивные метки в ряде областей на удобные и широко доступные МЧ.

На основе разработанных магнитных методов предложены оригинальные способы высокочувствительных и мультиплексных иммуно- и ДНК-анализов с применением МЧ в качестве меток биореакций. Устройства протестированы для измерения концентраций малых молекул, олигонуклеотидов, маркеров онко- и кардиозаболеваний [2]. В частности, продемонстрирована регистрация маркера инфаркта миокарда — кардиального тропонина I — в плазме крови человека на уровне от 12 пг/мл и динамическом диапазоне 3 порядка [2]. Достигнутый уровень соответствует критерию «99 перцентиля» - обнаружению ультранизких фоновых концентраций тропонина у 99% здорового населения. Разработан быстрый и ультрачувствительный метод измерения низких концентраций малых молекул (гаптенев). На примере измерения концентраций гормона щитовидной железы - тироксина в сыворотке крови человека показано, что порог детекции составляет рекордную величину — 16 фг/мл, динамический диапазон — 3 порядка при времени анализа менее 30 минут [3].

Разработаны методы синтеза МЧ с пористой метал-органической оболочкой для заполнения лекарственными препаратами [4] и контрастирования МРТ изображений. Для регистрации МЧ внутри живого организма (на глубине 15–20 мм) разработаны выносные индукционные зонды. Предложены неинвазивные методики регистрации динамики МЧ в кровотоке крыс и мышей, биodeградации МЧ, а также способы изучения выведения частиц из кровотока [5] и комбинированной доставки лекарственных препаратов. В частности, впервые показано, что с помощью транспортировки МЧ на поверхности эритроцитов можно увеличивать доставку наночастиц в легкие мышей *in vivo* вплоть до рекордных величин — в 120 раз [6]. Впервые продемонстрировано, что опосредованное эритроцитами перенаправление МЧ, несущих на своей поверхности лекарственные препараты, в легкие животных может использоваться для подавления метастазов агрессивной меланомы B16-F1, использованных в опытах в качестве примера агрессивного типа рака легких [6].

Созданные прототипы приборов успешно использованы также для разработки нового направления самосборки «умных» программируемых наноструктур, способных автономно выполнять логические операции и предназначенных для биомедицинских применений [7].

Литература

- [1] M.P. Nikitin, A.V. Orlov, I.L. Sokolov et al. *Nanoscale*. 2018. 10. 11642–11650.
- [2] M.P. Nikitin, A.V. Orlov, S.L. Znoyko et al. *J. Magn. Magn. Mat.* 2018. 459. 260–264.
- [3] S.L. Znoyko, A.V. Orlov, A.V. Pushkarev et al. *Anal. Chim. Acta*. 2018. 1034. 161–167.
- [4] A.A. Tregubov, I.L. Sokolov, A.V. Babenyshev et al. *J. Magn. Magn. Mat.* 2018. 449. 590–596.
- [5] I.V. Zelepukin, A.V. Yaremenko, E.V. Petersen et al. *Nanotechnology*. 2019. 30. 105101.
- [6] I.V. Zelepukin, A.V. Yaremenko, V.O. Shipunova et al. *Nanoscale*. 2019. 11. 1636–1646.
- [7] A.A. Tregubov, P.I. Nikitin, M.P. Nikitin. *Chemical Reviews*. 2018. 118. 10294–10348.

Магнитные нанокomпозиты на основе полисахаридов для создания биоматериалов направленного внутриклеточного действия

С.В. Столяр^{1,2,3}, Ю.В. Герасимова^{1,2}, В.П. Ладыгина³, О.А. Баюков¹, Р.Н. Ярославцев^{1,2,3}, А.В. Болдырева³, О.А. Бакалдина², А.М. Дынина²

¹ ИФ СО РАН – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, 660036, Академгородок, 50/38

² Сибирский федеральный университет, Красноярск, 660041, Свободный пр., 79

³ Красноярский научный центр СО РАН», Россия, Красноярск, 660036, Академгородок, 50

эл. почта: jul@iph.krasn.ru

Развитие методов синтеза различных типов наноматериалов для биомедицины с широким спектром бактерицидных, проводящих и магнитных свойств — сложная задача и важное направление исследований. Одним из перспективных направлений в этой области - это использование природных полисахаридов в качестве стабилизирующих и восстанавливающих агентов, при изготовлении магнитных наночастиц. Научная новизна данной работы заключается в изготовлении нанокomпозитов обладающих сочетанием свойств стабилизирующей полисахаридной матрицы и магнитной сердцевины. Микроорганизмы *Klebsiella oxytoca* синтезируют биогенные наночастицы полисахарид-ферригидрит, известные как Fe (III) -эксполисахарид (Fe-EPS) [1,2]. *Klebsiella oxytoca* была выделена из сопределя озера Боровое в Красноярском крае, наращивается в периодическом режиме без аэрации и перемешивания на минерально-солевой среде. В качестве источника углерода и энергии используются глюкоза, бензойная кислота, цитрат железа и калия. Для приготовления золь магнитных наночастиц полученные осадки бактериальных культур, содержащие наночастицы, разрушают ультразвуком, отмывают сначала водой, потом отмывают ацетоном и обрабатывают 20 % NaOH. Функциональные группы биомассы определяли методом ИК-Фурье спектроскопии в области 380-7000 см⁻¹. В ИК-спектре самыми интенсивными являются полосы соответствующие валентным колебаниям групп O–H и C–O. Наличие двух основных полос поглощения — амида I (1658 см⁻¹) и амида II (1554 см⁻¹), говорят о том, что в анализируемой пробе есть полипептид или белок. В области ниже 700 см⁻¹ имеются моды, которые мы приписываем изгибным колебаниям O-Fe-O, модам растяжения Fe-O. Таким образом, основное участие в образовании связей между ядром и оболочкой наночастицы играют гидроксильные группы полисахаридов. Полученные образцы были исследованы методами малоуглового рентгеновского рассеяния, мессбауэровской спектроскопии и просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности в рамках научного проекта № 18-43-243003. Работа поддержана специальной программой Министерства образования и науки РФ для Сибирского федерального университета.

Литература

- [1] S. Kianpour, A. Ebrahiminezhad, M. Mohkam, A.M. Tamaddon, A. Dehshahri, R. Heidari, et al., *J. Basic Microbiol.* 2017. 57. 132–140.
- [2] G. Gallo, F. Baldi, G. Renzone, M. Gallo, A. Cordaro, A. Scalon, et al., *Microb. Cell Fact.* 2012. 11. 152.

Физический метод макроскопической локализации действия переменного магнитного поля на магнитные наночастицы в рамках концепции наномагнитомеханической акутации

Ю.И. Головин^{1,2}, А.О. Жигачев², Н.Л. Клячко^{1,3}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1, стр. 3.

² Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, 392000, Тамбов, Интернациональная, 33.

³ Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», 119991, Москва, Ленинский просп., 4.

эл. почта: *sashazhig@gmail.com*

В последнее десятилетие активно развивается нано-магнито-механический подход [1] (НММП) к стимуляции биохимических систем в рамках наномедицины. Этот подход основан на локальном селективном деформировании макромолекул с помощью функционализированных магнитных наночастиц (ф-МНЧ), приводимых во вращение негреющим (менее 1 кГц) низкочастотным (НЧ) переменным магнитным полем (ПМП).

К настоящему моменту в работе [2] и ряде других представлена теоретическая база, позволяющая оптимизировать параметры магнитного поля и МНЧ различной формы: сферических, стержнеобразных, Янус-МНЧ для создания наибольшего силового воздействия на связанные макромолекулярные структуры. Однако безопасность применения НММП является слабо исследованной областью. В то время как химические векторы не обеспечивают абсолютную избирательность доставки ф-МНЧ в целевую ткань, и некоторая доля частиц всегда обнаруживается в почках, печени, реже в сердце и легких, физические методы макроскопической локализации воздействия МНЧ на клетки и ткани совершенно не развиты.

В работе [3] представлен метод макроскопической локализации действия негреющего НЧ переменного магнитного поля, позволяющий ограничить область действия ПМП на МНЧ в объеме размерами $\sim 4 \times 4 \times 2$ мм². Предложенный способ основан на применении дополнительного градиентного магнитного поля с точкой с нулевой напряженностью, такое поле может быть создано парой электромагнитных катушек с противоположными направлениями токов или постоянных магнитов выставленных одноименными полюсами навстречу друг другу. Градиентное поле с нулевой точкой «замораживает» колебания МНЧ вне небольшой области вокруг точки нулевого поля, в которой амплитуда активирующего колебания МНЧ переменного магнитного поля не превышает величину постоянного градиентного поля. Такая техника в числе прочего позволяет производить сканирование заданной области объекта воздействия, изменяя положение точки нулевого поля.

Представленный метод локализации действия НЧ ПМП на МНЧ позволяет ограничить объем обрабатываемой области и снизить риск возникновения побочных эффектов в здоровых тканях, таким образом, повышая общую безопасность НММП.

Литература

[1] Golovin YI, Gribanovsky SL, Golovin DY, Klyachko NL, Majouga AG, Master AM, Sokolsky M, Kabanov AV (2015) Towards nanomedicines of the future: remote magneto-mechanical actuation of nanomedicines by alternating magnetic fields. *J Control Release* 219:43–60.

[2] Golovin YI, Gribanovsky SL, Golovin DY, Zhigachev AO, Klyachko NL, Majouga AG, Sokolsky M, Kabanov AV (2017) The dynamics of magnetic nanoparticles exposed to non-heating alternating magnetic field in biochemical applications: theoretical study. *J Nanopart Res* 19:59.

[3] Zhigachev AO, Golovin YI, Klyachko NL (2018) A New Physical Method of Localization of Nanomechanical Action of Magnetic Nanoparticles Controlled by Low-Frequency Magnetic Field on Mechanically Sensitive Biochemical Systems. *Advanced Materials & Technologies*. 2018:3.

Фотофизика комплексов полупроводниковых квантоворазмерных нанокристаллов с тетрапиррольными соединениями

А.О. Орлова

Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Кронверкский пр.,49

эл. почта: a.o.orlova@gmail.com

Полупроводниковые квантоворазмерные нанокристаллы (НК), в частности квантовые точки и квантовые стержни, занимают одну из лидирующих позиций среди неорганических люминофоров. Наличие эффекта размерного квантования электронной подсистемы НК позволяет легко настраивать их оптические свойства в результате изменения формы и размеров. В сочетании с высокой поглощательной способностью НК в широком спектральном диапазоне, высоким квантовым выходом люминесценции, высокой химической и фотостабильностью, а также возможностью постсинтезной модификации их поверхности НК успешно конкурируют с традиционными органическими люминофорами в качестве источников излучения [1] и люминесцентных меток [2].

Уникальные оптические свойства НК [3] в сочетании с большой площадью их поверхности позволяют конструировать на их основе различные гибридные наноструктуры. Как правило, в гибридных наноструктурах НК используются в качестве донора энергии или заряда, а функциональные свойства структур и, соответственно, область их применения определяются вторым компонентом.

Сочетание в одной структуре высокой поглощательной способности НК и высокого квантового выхода генерации синглетного кислорода тетрапиррольными соединениями позволяет рассматривать такие структуры в качестве потенциального прототипа лекарственного препарата нового поколения для тераностики онкологических заболеваний. В данного типа структурах НК выступают в качестве донора энергии, а тетрапиррольный компонент – в качестве акцептора энергии и генератора синглетного кислорода.

В работе рассмотрены подходы к формированию гибридных структур на основе НК и тетрапиррольных соединений [4], проанализированы зависимости квантового выхода люминесценции тетрапиррольного компонента и эффективности переноса энергии от условий формирования и стехиометрии структур [5]. Показано, что спектроскопия кругового дихроизма может вступать в качестве чувствительного метода для детектирования состояния хирального тетрапиррольного компонента в составе структур [6].

Литература

- [1] E. Talha and V. D. Hilmi. *Nanophotonics*. 2016. 5 (1). 74–95.
- [2] G. Villaverde and A. Baeza. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2019. 10. 168–181.
- [3] D. Mo, L. Hu, G. Zeng et al. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017. 101. 2713.
- [4] V. Maslov, A. Orlova, A. Baranov. *Combination Therapy: Complexing of QDs with tetrapyrrolys and other dyes in Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*. Springer. 2012. 351-389. ISBN 9789048138708.
- [5] I.V.Martynenko, A.O. Orlova et al. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2016. 7. 1018-1027.
- [6] A.K. Vishratina, A.O. Orlova et al. *Journal of Materials Chemistry C*. 2018. 6 (7). 1759-1766.

Экспериментальные возможности бионаноскопии в решении практических задач биологии и медицины

И.В. Яминский^{1,2,3}

¹ Физический и химический факультеты МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, 199991, Ленинские горы, 1-2

² ООО НПП «Центр перспективных технологий», Москва, 119311, Строителей ул., 4-5-47

³ ООО «Энергоэффективные технологии», Москва, 119234, Ленинские горы, 1-75Г

эл. почта: yaminsky@nanoscopy.ru

Сканирующая зондовая микроскопия стала эффективным инструментом для визуализации биомолекул, бактерий, живых клеток и тканей в условиях естественной среды с беспрецедентным пространственным разрешением. Информативная сканирующая зондовая микроскопия находится в стадии постоянного развития. Сканирующая зондовая микроскопия делает успешные шаги в разработке методов молекулярной диагностики для персонализированной медицины, в частности, для раннего выявления биологических агентов и маркеров различных заболеваний. Методы сканирующей зондовой микроскопии продемонстрировали обнаружение отдельной бактерии, вируса [1], белка и даже одного атома [2]. Эффективный способ быстрого выявления устойчивости бактерий к антибиотикам был разработан и продемонстрирован в [3]. Высокочувствительное обнаружение вирусных частиц при низких концентрациях в жидких растворах показано в работе [4].

В последнее время активно развивается сканирующая капиллярная микроскопия. Капиллярный зонд может выступать также в качестве устройства для доставки лекарств, электрохимического датчика, рН-биосенсора, тест-системы для обнаружения ионов металлов и многих других. Капилляры с двумя и более каналами позволяют осуществлять направленный массоперенос веществ, биомолекул (пептидов, белков, нуклеиновых кислот и т.д.) на поверхность биообъектов или внутрь их объема. Сканирующая капиллярная микроскопия успешно применяется для направленной модификации поверхности и 3D-печати.

Современная сканирующая зондовая микроскопия продолжает активно развиваться. Важная тенденция – это увеличение скорости и объема данных. В этом направлении успешно работают многие научные группы и компании. В настоящее время нами реализована система сбора данных на базе 18-20 разрядных ЦАП и АЦП на рабочей частоте в 1 МГц. При этом кадр размером 1000x1000 точек снимается за 1 сек. Однако, это далеко не предел для зондовой микроскопии. В настоящее время ведутся разработки, в том числе в нашей группе, с применением многоканальных электронных систем сбора данных, работающих на частоте 100 МГц – 1 ГГц.

К новым перспективным методикам зондовой микроскопии следует отнести проведение химического анализа поверхности за счет регистрации поглощения инфракрасного излучения с помощью зондового микроскопа. В этом методе можно различить химически неоднородные области на биологических объектах с разрешением до 10 нм.

Важную роль в развитие сканирующей зондовой микроскопии играет программное обеспечение, которое позволяет не только получать данные, но, что и очень важно, оперативно и эффективно обрабатывать данные, представлять их в наглядном и удобном виде. Эти функции во многом выполняет программное обеспечение ФемтоСкан Онлайн.

Автор выражает благодарность за финансовую поддержку Российскому фонду фундаментальных исследований (проекты № 17-52-560001 и 16-29-06290) и Фонду содействия инновациям (договор 422ГРНТИС/44715).

Литература

[1] A. Gupta, D. Akin, R. Bashir. *Appl. Phys. Lett.*, 2004, 84, 11, 1976.

[2] K. Jensen, Kwanpyo Kim, A. Zettl. *Nature Nanotechnology*, 2008 3, 533.

[3] G. Longo, L. Alonso-Sarduy, L. Marques Rio, et al. *Nature Nanotechnology*, 2013, 8, 522.

[4] Gorelkin P.V., Erofeev A.S., Kiselev G.A., et al. *Analyst*, 2015, 140, 6131.

Селективная микроскопия клеточных структур

М.В. Жуков^{1,2}, И.Д. Сапожников^{1,2}, В.И. Чубинской-Надеждин³, А.О. Голубок^{1,2}

¹ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Кронверкский проспект, д.49

² Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, 198095, Ивана Черных, 33

³ Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий просп., 4

эл. почта: cloudjyk@yandex.ru

Классическая оптическая микроскопия широко используется в биологии и медицине, позволяя исследовать 2D морфологию нативных клеток и клеточных структур. Очевидно, что интерес представляет также 3D визуализация клеток, а также исследование пространственного распределения их механических и электрофизических характеристик. Поэтому в последнее время развивается селективная визуализация живых биологических объектов, включающая целый спектр измерений клеточных характеристик [1–3].

В данной работе демонстрируется селективная визуализация клеточной культуры СНО (Chinese Hamster Ovary) методами оптической микроскопии, атомно-силовой микроскопии (АСМ) и сканирующей микроскопии ионной проводимости (СМИП).

Режимы АСМ и СМИП были реализованы на базе зондового микроскопа NanoTutor (НТ-СПб, Россия). В АСМ измерениях использовались пьезорезонансные сенсоры с W иглой или Si пьезорезистивные кантилеверы. В СМИП измерениях использовались капилляры из боросиликатного стекла с электродом AgCl. Для одновременной визуализации клеток с помощью оптического и АСМ методов [4] АСМ модуль закреплялся на объективе оптического микроскопа Микромед (Россия).

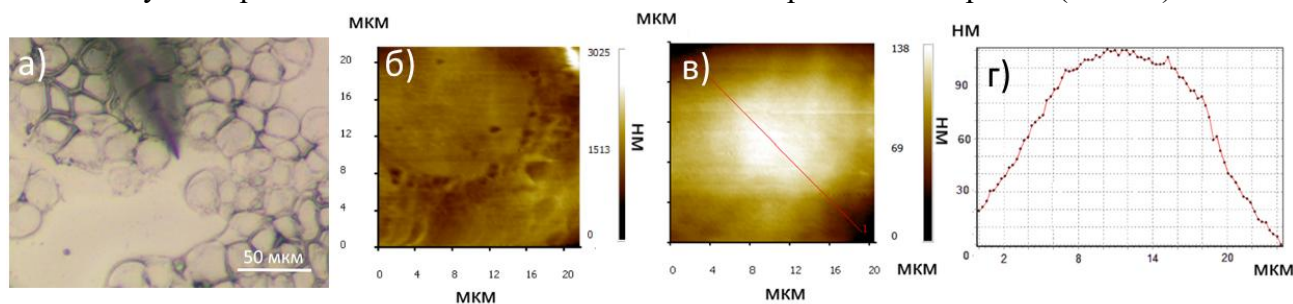


Рис. 1. Клетки СНО: а – оптическое изображение, б – АСМ-изображение, в – СМИП-изображение, г – сечение СМИП-изображения.

На рис. 1 приведены селективные изображения культуры СНО, полученные методами оптической микроскопии, АСМ и СМИП. Для получения оптических и АСМ изображений клетки СНО высевались на покровное стекло за день до подготовки препарата. Стекло с клетками промывалось дистиллированной водой и высушивалось при 37 °С в течение 5–10 минут. В СМИП режиме исследовались нативные клетки.

В АСМ режиме с помощью W иглы визуализирована 3D nano-размерная структура клеточной мембраны. В СМИП режиме с помощью зонда-пипетки получено изображение нативной клетки в жидкости и его поперечное сечение. Также показана возможность получения АСМ изображений с помощью зонда-пипетки при закреплении на торце пипетки сферических наночастиц SiO₂. Такой зонд в принципе позволит совместить АСМ и СМИП режимы измерений. В целом наблюдается корреляция изображений, полученных разными методами.

Литература

- [1] Meghan Hauser, Michal Wojcik, Doory Kim, Morteza Mahmoudi, et al. *Chem. Rev.* 2017. 7428-7456.
- [2] Jack R. Staunton, Bryant L. Doss, Stuart Lindsay, Robert Ros. *Scientific Reports.* 2016. 19686.
- [3] Takayuki Umakoshia, Shingo Fukudab, Ryota Iinoc, et al. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2019. In press.
- [4] I.D. Sapozhnikov, O.M. Gorbenko, M.L. Felshtyn, M.V. Zhukov, A.O. Golubok *AIP Conf. Proc.* 2019. 020003.

Кельвин-зонд микроскопия для исследования биологически активных систем с наночастицами различной природы

М.П. Темиряева¹, Т.Е. Суханова^{2,3}, А.Г. Темиряев¹

¹ ФирЭ им. В.А. Котельникова РАН, Фрязино, 141190, пл. Введенского, 1

² ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр. В.О., 31

³ ФГУП «Научно-исследовательский институт синтетического каучука имени академика С.В. Лебедева», Санкт-Петербург, 198035, ул. Гапсальская, 1

эл. почта: mtemiryazeva@gmail.com

Кельвин-зонд микроскопия (КМ) является методикой атомно-силовой микроскопии, позволяющей исследовать распределение потенциала поверхности. КМ дает возможность выявить неоднородность состава образца даже в том случае, когда анализ топографии поверхности методом АСМ не позволяет это сделать (рис.1) [1]. В докладе будут представлены примеры использования КМ для исследования биологически активных систем на основе наночастиц различной природы, стабилизированных полимерами и полиэлектролитными комплексами [1–3].

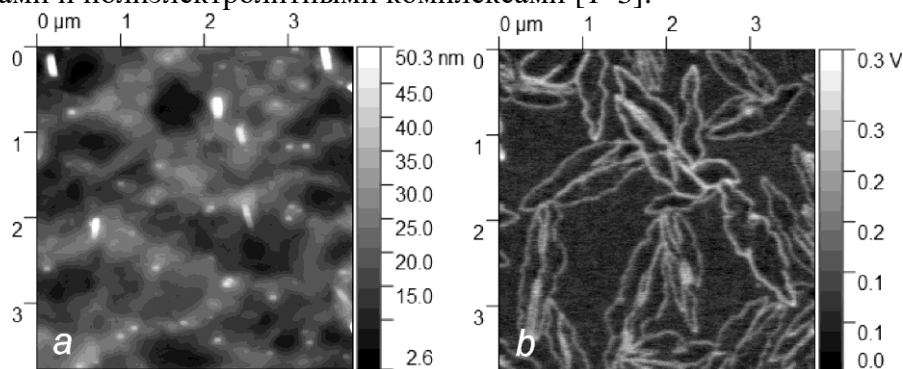


Рис. 1. Топография (а) и распределение потенциала поверхности (б).

Следует отметить некоторые методические особенности Кельвин-зонд микроскопии. Под этим термином обычно понимают общий принцип измерения потенциала, основанный на электростатическом взаимодействии зонда с поверхностью. Существует целый ряд различных реализаций КМ. В некоторых из них регистрируется сила взаимодействия, в других — градиент этой силы. Часто измерения проводятся, используя двухпроходную методику, когда на первом проходе регистрируется профиль поверхности, а на втором — потенциал. В других реализациях КМ все измерения проводятся одновременно на одном проходе. Мы проведем сравнительный анализ этих методик, рассмотрим их преимущества и недостатки.

Литература

- [1] Суханова Т.Е., Валуева С.В., Темиряева М.П., Темиряев А.Г., Соколова М.П., Кутин А.А., Матвеева Г.Н., Вылегжанина М.Э. АСМ и Кельвин-зонд микроскопия биогенных селеносодержащих наносистем. *Труды XVIII Международного симпозиума «Нанопластика и нанопластика»*. 2014. Т.1. С. 271–272. (Нижегород, 10–14 марта)
- [2] Sukhanova T.E., Temiryazeva M.P., Valueva S.V., Vylegzhanina M.E., Volkov A.Ya., Kutin A.A., Temiryazev A.G. AFM, Kelvin Probe Force microscopy and DLS study of Biogenic Selenium-containing Nanosystems Based on Polyelectrolyte Complexes. *Proc. International Summer School «Polyelectrolyte Systems», Lomonosov Moscow State University*. 2017. p. 31. (Moscow, June 14-16)
- [3] Sukhanova T.E., Temiryazeva M.P., Vylegzhanina M.E., S.V. Valueva, A.Ya. Volkov, A.A. Kutin, A.G. Temiryazev. Examination of Biogenic Selenium-containing Nanosystems Based on Polyelectrolyte Complexes by Atomic Force, Kelvin Probe Force and Electron Microscopy Methods. State-of-the-art trends of scientific research of artificial and natural nanoobjects, STRANN 2016. AIP Conf. Proc. 2016. Vol. 1748. P. 020003-1–020003-7.

Биофизические принципы обнаружения вирусов, бактерий и биомакромолекул с помощью пьезокерамических биосенсоров

А.И. Ахметова^{1,2}, И.В. Яминский^{1,2}

¹ МГУ имени М.В.Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы 1

² ООО НПП «Центр перспективных технологий», 119311, Москва, ул. Строителей, 4-5-47

эл. почта: akhmetova@nanoscopy.ru

Метод основывается на измерении резонансной частоты, схожая система используется в электронной схеме зондового микроскопа [1]. При подаче на пьезоэлектрический кантилевер переменного электрического напряжения начинают происходить механические колебания кантилевера и, если частота переменного тока совпадает с частотой механических колебаний, то появляется резонанс — резкое увеличение амплитуды колебаний кантилевера. Кантилевер помещается в проточную жидкостную ячейку, в которой циркулирует биологическая жидкость. Жидкость во время проведения измерений циркулирует через проточную ячейку благодаря перистальтическому насосу. Создание потока в проточной жидкостной ячейке увеличивает вероятность попадания бактерий или вирусов на поверхность биочипа, что в конечном итоге увеличивает чувствительность обнаружения патогенов и

уменьшает время проведения анализа. Сигналом для обнаружения патогена является сдвиг резонансной частоты биочипа при попадании патогена или белка на поверхность пьезоэлектрического кантилевера (биочипа). Сигнал регистрируется в виде кривой связывания, которая отображается в ПО, и указывает концентрацию обнаруженных частиц. В качестве сенсорного слоя биосенсора выступают рецепторные молекулы, например, антитела, отвечающие за биоспецифическое связывание, и вспомогательные молекулы, обеспечивающие надёжную фиксацию и правильное расположение рецепторов. Для создания сенсорного слоя часто используются монослои на основе

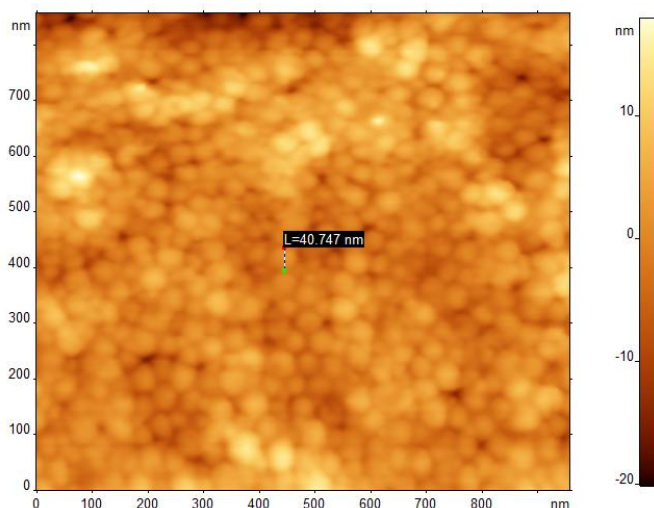


Рис. 1. Изображение вируса клещевого энцефалита, контактный метод. Диаметр вириона 47 нм.

тиолов, которые наносят после напыления золота на пьезокерамический диск. Использование симметричной конструкции биочипа существенно снижает влияние медленных процессов на границе раздела поверхность биочипа/жидкость на регистрируемый сигнал. Сканирующая зондовая микроскопия позволяет осуществлять пробоподготовку, контролировать количество и физические свойства обнаруживаемых мишеней. В частности, для работы с вирусом клещевого энцефалита измерялась упругость вирусных частиц и их концентрация в пробе. Преимущество пьезокерамического биосенсора заключается в проведении прямого анализа без введения дополнительных меток, что позволяет максимально упростить процедуру пробоподготовки.

Исследование вируса клещевого энцефалита проведено совместно с Федеральным научным центром исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН.

Литература

[1] А. М. Ломоносов, И. В. Яминский, А. И. Ахметова. *Медицина и высокие технологии*. 2018. 2. 14–20.

Физиологические и физические аспекты медицинского мониторинга

К.М. Лебединский¹, А.Н. Коваленко²

¹ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, 193015, Кирочная, 41

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: mail@lebedinski.com, ras-kan@mail.ru

Развитие клиники, прежде всего медицины критических состояний, уже в начале XX века породило мониторинг – отображение физиологических параметров пациента в реальном времени. Мониторинг классифицируют по объекту (дыхания, гемодинамики, метаболизма и др.), физической природе физиологического сигнала (оптический, механический, электрофизиологический и др.) и его характеру (спонтанный или вызванный), особенностям его обработки (органолептический, компьютерный, запись трендов и др.), по степени инвазивности. Одна из основных тенденций – переход от высокоинвазивных процедур (например, катетеризация легочной артерии) к мало- (чрезпищеводная эхокардиография) и неинвазивным аналогам (фотоплетизмография). Требования к мониторингу идентичны таковым к разведке (целеустремленность, непрерывность, активность, достоверность, точность), исключая замену ее «скрытности» неинвазивностью [1]. Главные проблемы мониторинга – помехи и артефакты, физиологическая интерпретация данных, понимание физической и владение технической сторонами методики, информационная перегрузка оператора [2].

По мере углубления в детали отдельных функций (известно свыше 3000 параметров состояния органов и систем!) [3], мы все больше упускаем из вида функциональное состояние организма как целого. Между тем в практике – от операционной и отделения реанимации до спорта высоких достижений! – нередко наиболее адекватной оказывается именно интегральная оценка. Один из подходов – предложенный авторами энтропийно-фрактальный on-line анализ интегрального состояния организма по интенсивности его регуляторных воздействий на метаболизм, отражаемых в варибельности стандартных сигналов физиологических ритмов (ЭКГ, ЭЭГ и др.) [4]. Компьютерная обработка поступающей информации в удобном для врача виде делает переход к наблюдению за динамикой обобщенных показателей еще нагляднее.

Парадокс в том, что все более совершенные аппаратные средства съема, передачи, цифровой обработки (фильтрации) и представления (интерпретации) физиологических сигналов и управления физиологическими функциями или их прямого протезирования пока не привели к внедрению АСУ, систем «замкнутой петли» (*closed loop*) обратной связи по физиологическим параметрам. Основной барьер здесь – психологический: принято считать, что изменить режим искусственной вентиляции легких или скорость введения препарата может только врач, доверять это автомату нельзя. В то же время уже 30–40 лет никого не удивляет, что жизни 200–500 авиапассажиров можно доверить автопилоту, включая взлет и посадку. Более того, в авиакомпаниях появилась практика запрета на штурвальный режим в рейсовых полетах, что детренирует пилотов.

Существуют и физико-технические проблемы создания таких АСУ. Например, подбор коэффициентов ПИД-регулятора [5] требует знания таких параметров объекта управления, как собственная частота колебаний и постоянная времени τ . Между тем даже просто объяснить врачу, например, что такое « τ среднего артериального давления при введении болюса нитроглицерина», окажется трудной когнитивной проблемой.

Литература

[1] Поповских П.Я., Кукушкин А.В. Подготовка войскового разведчика. М. Воениздат. 1991. 336 с.

[2] Кровообращение и анестезия. 2-е изд. п/ред. Лебединского К.М. СПб. Человек. 2015. 1976 с.

[3] Человек. Медико-биологические данные. – М. Медицина. 1977. 496 с.

[4] Лебединский К.М., Носырев С.П., Коваленко А.Н. Физические и физиологические основания интегральной оценки критических состояний человека. *Сб. докладов Первой российской конференции «Физика – наукам о жизни»* ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН, СПб, 2016, с. 33.

[5] Гусев А.Н. Системы автоматического управления самолетом. Самара. СГАКУ. 2004. 138 с.

Мобильный прибор психофизиологической экспресс-диагностики

А.В. Аладов¹, Д.Н. Берлов², В.П. Валюхов¹, Л.П. Павлова³, А.Э. Фотиади⁴, А.Е. Черняков¹

¹ НТЦ микроэлектроники РАН, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² РГПУ им. А.И. Герцена, 191186, наб. р. Мойки, 48

³ СПбГУ, Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7–9

⁴ СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: aaladov@mail.ioffe.ru

Основу представленного нами нового прибора психофизиологической экспресс-диагностики функционального состояния мозга человека (ПЭДФС) составила модификация стандартного метода измерения критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) – методика ДГМ–КЧСМ, позволяющая впервые измерять возбудимость и резерв физиологической лабильности во время доминирования левого и правого полушария, а также провести измерение КЧСМ на разных уровнях интенсивности цветового (красного и зеленого) импульсного воздействия [1–3]. В рассматриваемом ПЭДФС дополнительно используются дигаллоскопическая методика восприятия информативного материала (ДГМ–ИМ) и бимануальные сенсомоторные методики (рефлексометрия и теппинг-тест) для исследования функциональной асимметрии мозга по доминантно-субдоминантному межполушарному взаимодействию. ПЭДФС включает в себя задающее устройство (ЗУ) – управляющий пульт с автономным источником питания, модулем ввода-вывода информации, платой управления с микроконтроллером, модулем беспроводной связи Wi-Fi и преобразования видеосигнала, картой памяти и программным обеспечением. Бинокулярная зрительная стимуляция осуществляется с помощью исполнительного устройства (ИУ), выполненного в виде очков виртуальной реальности с оптическими элементами (линзами), в состав которых входят: два независимых полупроводниковых светодиодных OLED источника с модулем визуализации, плата управления с микроконтроллером, модуль беспроводной связи Wi-Fi, два модуля регистрации реакций (манипуляторы с кнопками), элемент питания. Беспроводная связь между ЗУ и ИУ выбрана по протоколу Wi-Fi из-за необходимости экономии питания и повышении надежности, безопасности и достоверности передаваемых данных (протокол Wi-Fi Direct, стандарт IEEE 802.11i). Преимущества ПЭДФС — портативность, простота, компактность и адаптированность к исследованию функциональных состояний, в частности, динамики функциональной асимметрии мозга, определению когнитивных способностей, работоспособности и степени утомления за короткий период времени. Апробация используемых в составе ПЭДФС методик показала эффективность её применения не только в условиях кабинетов для экспресс-диагностики функциональных состояний, но и в реальных условиях труда — школах, вузах, в ряде производств, и в полевых условиях [2,3]. Портативность прибора и управление от смартфона позволяет переносить и устанавливать его практически в любом месте.

Литература

[1] Патент РФ №2141244 от 20.11.1999.

[2] Павлова Л.П., Ноздрачев А.Д. Физиологическая лабильность и доминанта А.А. Ухтомского. Вестн.С.-Петерб. Ун-та. Сер.3. Вып.2, 2005. С.91–107.

[3] Павлова Л.П. Доминанты деятельного мозга человека. СПб. 2017. 428 с.

Диэлектрическое исследование сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом

Л.В. Плотникова¹, Ж.А. Сальникова¹, А.П. Смирнов², А.Д. Гарифуллин³, А.Ю. Кувшинов³, С.В. Волошин^{3,4,5}, А.М. Поляничко¹, Р.А. Кастро²

¹ СПбГУ, Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7–9

² РГПУ, Санкт-Петербург, 19118, наб. Мойки, 48

³ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, 191024, ул. 2-я Советская, 16

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

⁵ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — одно из наиболее распространённых онкогематологических заболеваний. Также, это наиболее частый вариант лейкоза среди представителей европеоидной расы. Значительные успехи в понимании роли различных биологических маркеров в развитии и течении ХЛЛ, привели к тому, что изучение природы этого заболевания становится все более актуальным и важным для врача [3–5]. Тем не менее, некоторые механизмы патогенеза ХЛЛ требуют дальнейшего изучения.

Возможность проведения исследований сыворотки крови позволяет изучать молекулярные механизмы возникновения и развития гематологических патологий, и ХЛЛ в частности, в условиях максимально приближенных к физиологическим условиям.

Целью данной работы явилось выявление особенностей процессов переноса заряда в образцах сыворотки крови (СК) больных ХЛЛ (пациентов) и здоровых доноров методом диэлектрической спектроскопии. Измерение составляющих комплексной проводимости было выполнено на спектрометре «Консерт-81» (*Novocontrol Technologies GmbH*, Германия) в диапазоне частот $f=10^6\text{Гц} \dots 10^9\text{Гц}$ микроволновым методом с использованием коаксальной системы, при температуре $T = 20\text{ }^\circ\text{C}$.

Частотная зависимость действительной части удельной проводимости в области высоких частот имеет вид $\sigma = A\omega^s$, что свидетельствует о существовании прыжкового механизма проводимости по локализованным состояниям. Электропроводность СК у доноров существенно выше, чем у пациентов, что может быть связано с тем, что в СК пациентов часть ионов сольватируются (связываются) с белковыми молекулами альбуминов и глобулинов. Обнаруженная корреляция между значениями показателя степени s и содержанием общего белка N (рис. 1) доноров и пациентов, может быть использована при диагностике ХЛЛ, как для констатирования наличия заболевания, так и для оценки эффективности лечения.

Литература

[1] Wolf M., Gulich R., Lunkenheimer P., Loidl A. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2011. 1810(8). P. 727–740.

[2] Chelidze T. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 305 (2002), P. 285–294.

[3] Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. *Blood*. 2008. Vol. 111, №12. P. 5446–5456

[4] Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. *Blood*. 2018. Vol. 131, №25. P. 2745–2760.

[5] Ghia P., Hallek M. *Haematologica*. 2014. Vol. 99. №6. P. 965–972

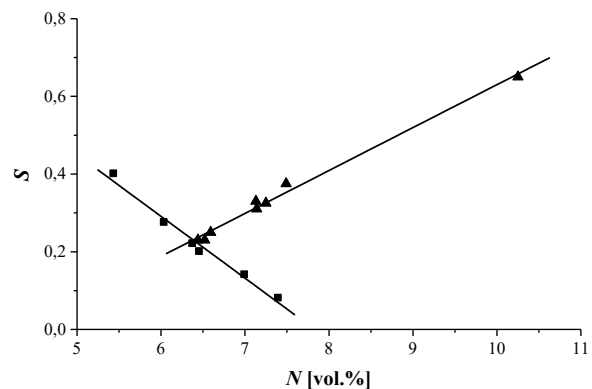


Рис. 1. Зависимость значения показателя степени s от содержания общего белка в сыворотке крови N доноров (квадраты) и пациентов (треугольники)

Урбанизация и сахарный диабет 1 типа

С.Г. Ястребов¹, Л.А. Сопрун²

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: lidas7@yandex.ru

По мере развития цивилизации, роста урбанизации и возрастания продолжительности жизни в структуре заболеваемости, растет и доля аутоиммунной патологии [1,2]. Несмотря на заметные успехи в понимании патогенеза множества аутоиммунных заболеваний [1,2], причинные факторы для значительного количества выделенных нозологических форм продолжают оставаться предметом дискуссии и изучения. Для исследования влияния последствий урбанизации на этиологию и патогенез сахарного диабета первого типа (СД1) применяется метод выделения главных компонент парных коэффициентов корреляций матрицы Пирсона (R) данных по заболеваемости сахарным диабетом в 76 регионах РФ. В таблицу исходных данных включены такие колонки как как 1 – число заболевших сахарным диабетом первого типа (1 – массив данных (колонка в таблице) «СД 1»), количество автобусных остановок (2 – массив данных (колонка в таблице) «Автобусы»), плотность дорог, имеющих твердое покрытие (3 – массив данных «Плотность Д»), количество сброшенных загрязненных вод (4 – массив данных «Сброс вод»), выбросы в атмосферу антропогенной природы (5 – массив данных «Выбросы в А»). В матрицу R были включены парные коэффициенты корреляции между упомянутыми массивами. С помощью анализа элементов матрицы R выявлены сравнительно высокие значения коэффициентов, между массивами данных СД1 и «Автобусы» (коэффициент корреляции порядка 0.3), а также между СД1 и «Выбросы в атмосферу» (коэффициент корреляции порядка 0.2). С использованием R рассчитаны собственные числа и вектора матрицы R, и, на основе этой информации рассчитаны нагрузки собственных векторов и счета для каждой строки таблицы первичных данных. С помощью графического построения собственных векторов матрицы и счетов оригинальных данных по 74 регионам РФ, выявлено влияние на заболеваемость сахарным диабетом первого типа одного латентного фактора.

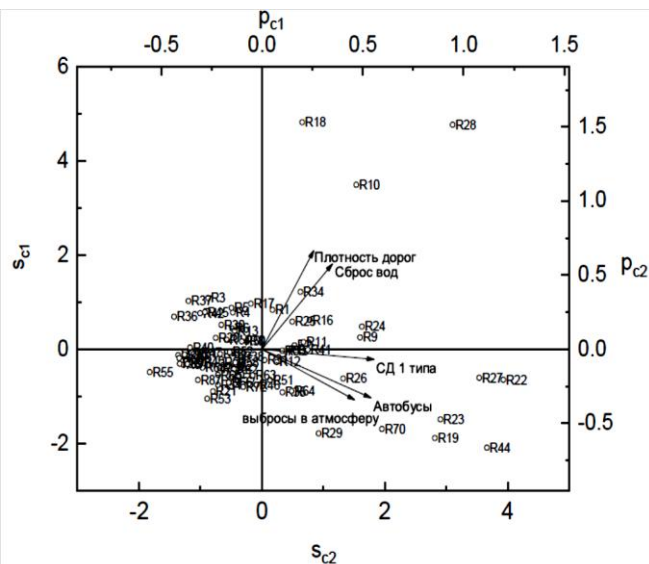
Предложена модель и сделан вывод о влиянии пылевых частиц и парниковых газов на увеличение поглощения и рассеяния ультрафиолетового диапазона солнечного спектра.

Выполненное исследование позволит выработать рекомендации для профилактики такого социально-значимого заболевания как сахарный диабет первого типа. Более того, в работе выявлен эффект кластеризации массива счетов, что означает в нашем случае, что наибольшее влияние урбанизации на рост заболеваемости проявляется в таких регионах как город Москва, город Санкт – Петербург, Московская область, Ростовская область, Вологодская область, Смоленская область, Курская область.

Литература

[1] Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова, пер. с англ. Л.П. Чурилова. – СПб: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. 416с. 2017.

[2] Шенфельд И., Агмон-Левин Н. «ASIA» — аутоиммунный/воспалительный синдром, вызванный адьювантами. Ж. Autoimmun. 2011; 36: 4–8.



Мальформации сосудов головного мозга: диагностика, моделирование, лечение

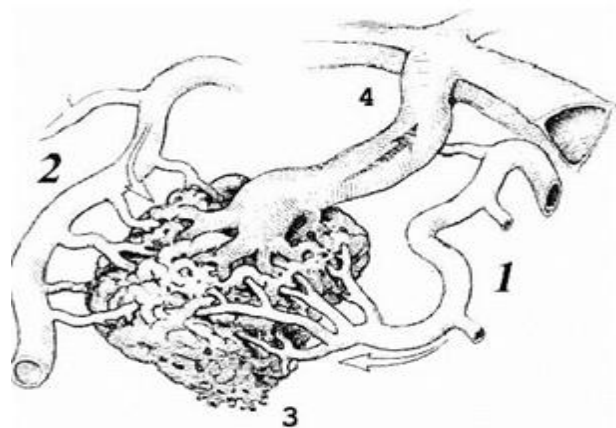
В.И. Антонов¹, П. Ефремов¹, В.Б. Семенютин²

¹ СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

² Нейрохирургический институт А.Л. Поленова, 191014, Маяковского, 12

эл. почта: antonovvi@mail.ru

На протяжении многих лет математики Политехнического университета работают с ведущими медицинскими центрами Санкт-Петербурга. Результатом этого сотрудничества является создание математических моделей, которые описывают реальные процессы в организме человека [1]. Регуляция мозгового кровообращения является идеальным физиологическим механизмом, направленным на обеспечение химического и физического гомеостаза мозга. Изучение этого явления обеспечивает концептуальную основу для внедрения методов управления системой регулирования в клиническую практику.



Артерио-венозная мальформация

1,2. – артерии; 3 – мальформация; 4 - вена

Выявление особенностей процесса играет важную роль в клинике, поскольку состояние регуляторных механизмов во многом определяет патогенный процесс при различных поражениях головного мозга: ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, артериовенозные мальформации и травмы головного мозга. Настоящая работа выполнена в сотрудничестве с лабораторией церебральной патологии Нейрохирургического института. Основной упор сделан на распознавании рисков, связанных с нарушениями в системе [2].

Артериовенозная мальформация головного мозга (АВМ) представляет собой клубок аномальных кровеносных сосудов, соединяющих артерии и вены в головном мозге. Артерии отвечают за доставку крови,

обогащенной кислородом, от сердца к мозгу. Вены несут истощенную кислородом кровь обратно в легкие и сердце. АВМ нарушает этот жизненно важный процесс.

Математическая модель мальформации построена на основе гидродинамического подхода. При этом кровь рассматривается как ньютоновская жидкость.

Литература

[1] V. Antonov, A. Zagaynov. Software Package for Calculating the Fractal and Cross Spectral Parameters of Cerebral Hemodynamic in a Real Time Mode. *New Trends in Stochastic Modeling and Data Analysis, ISAST 2015*, [440]. 339–345.

[2] Семенютин В.Б., Никитин П.И., Антонов В.И., Бухарев И.М, Возможности мониторинга внутричерепной гемодинамики при эндоваскулярном выключении из кровообращения артериовенозных мальформаций головного мозга. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2006. 19 [3]. 4–12.

Математическое моделирование нарушений перфузии миокарда, диагностируемых методом ОЭКТ

И.П. Колинко^{1,2}, Н.В. Денисова¹

1 ИТПМ им. С.А. Христиановича, Новосибирск, 630090, .Институтская,4/1

2 НГУ, Новосибирск, 630090, Пирогова, 1

эл. почта: *i.kolinko@g.nsu.ru*

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) является современным методом оценки клеточного кровоснабжения (перфузии) миокарда. При обследовании пациентов методом ОЭКТ оценивается распределение радиофармацевтического препарата (РФП) в тканях левого желудочка (ЛЖ) миокарда. Для визуальной оценки распределения РФП используется представление ЛЖ миокарда в полярной системе координат («бычий глаз»). Полярная диаграмма -- это стандартное двухмерное представление трехмерного изображения левого желудочка миокарда с целью полуколичественной оценки распределения РФП. В данной работе выполнено математическое моделирование процедуры обследования пациента методом ОЭКТ. Использовалась математическая модель торса (ММТ) с заданным поражением миокарда.

На Рис.1 представлена модель ММТ, область поражения указана стрелкой. Это поражение отображалось на полярной диаграмме. С использованием модели ММТ осуществлялся расчет проекционных данных, которые были верифицированы путем сравнения с клиническими измерениями. На основе рассчитанных данных была выполнена реконструкция модели ММТ, и реконструированное изображение ЛЖ миокарда было представлено в полярной диаграмме. Проведено сравнение точного и реконструированного изображений области поражения. Выполнена оценка точности реконструкции границ и размера дефекта.

Исследования выполнены при поддержке

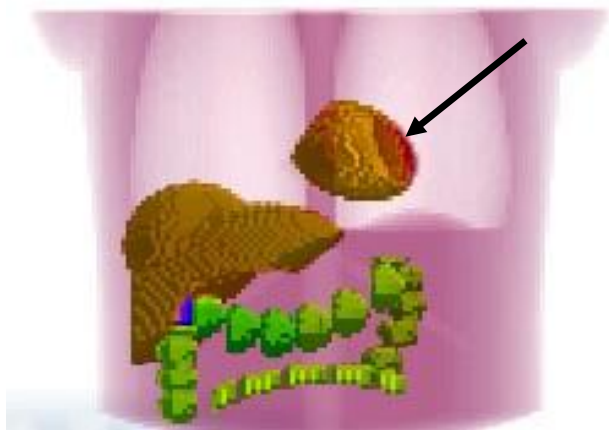


Рис. 1. Математическая модель распределения РФП.

гранта РФФИ №19-02-00244-а.

Литература

- [1] N V Denisova, I N Terekhov. A study of myocardial perfusion SPECT imaging with reduced radiation dose using maximum likelihood and entropy-based maximum a posteriori approaches Biomed. Phys. Eng. Express 2
- [2] Lin GS, Hines NH, Grant G, Taylor K, Ryals C. Automated quantification of myocardial ischemia and wall motion defects by use of cardiac SPECT polar mapping and 4-dimensional surface rendering. Nucl Med Technol 2006; 34:3–17

Факторный анализ интракраниометрических параметров при заболеваниях центральной нервной системы

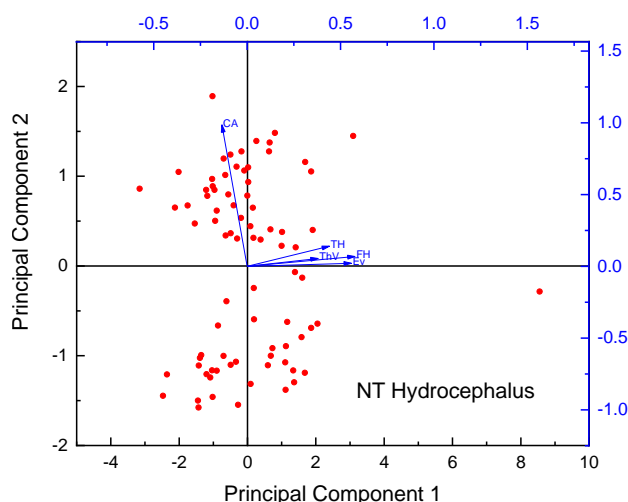
Г.В. Гаврилов¹, А.В. Станишевский¹, С.Г. Ястребов²

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая ул, 26

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

С целью диагностики и объективизации состояния пациентов, страдающих различными заболеваниями центральной нервной системы, на основе анализа изображений магнитно-резонансной томографии создана коллекция интракраниометрических параметров пациентов, страдающих нормотензивной гидроцефалией (80 человек), здоровых людей (78 человек), а также пациентов с болезнью Альцгеймера (61 человек) и другими нейродегенеративными заболеваниями (28 человек). В настоящей работе мы применяем метод главных компонент матрицы Пирсона (R-матрица) для анализа основных факторов, анализ которых оказывает решающее значение для диагностики пациентов нормотензивной гидроцефалией. Анализируется выборка из 80 пациентов. Для анализа факторов используются следующие интракраниометрические параметры: размер передних рогов (FH), индекс Эванса (Ev), размер III желудочка (ThV), размер височных рогов (TH), каллезный угол (CA). Результат анализа приведен на рисунке.

График счетов (точки) и нагрузок (вектора) для набора выбранных интракраниометрических параметров 80 пациентов с диагнозом нормотензивная гидроцефалия.



Из рисунка видно, что направление собственных векторов совпадает с направлением осей главных компонент матрицы R: вектора направлены в положительном направлении, что свидетельствует о связи векторов с направлением осей главных компонент. Из рисунка видно также, что вектора TH, ThV, GH и Ev практически вырождены в один вектор, в то время как вектор CA практически перпендикулярен им. Из этого следует, что в случае диагноза нормотензивной гидроцефалии для диагностики можно использовать пару параметров – каллезный угол и любой другой параметр из списка, приведенного выше, например, индекс Эванса.

Анализ зависимости каллезного угла от остальных параметров позволил выявить минимальные значения исследованных параметров, типичные для пациентов с диагнозом нормотензивная гидроцефалия. Приведено сравнение результатов с результатами факторного анализа здоровых людей, а также пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера и другими нейродегенеративными заболеваниями. Полученные результаты могут быть использованы для диагностики заболеваний центральной нервной системы.

Применение микрофокусной томографии при исследованиях биологических объектов

В.Б. Бессонов, А.В. Ободовский, И.А. Ларионов

СПбГЭТУ «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, 197376, ул. Профессора Попова, д. 5

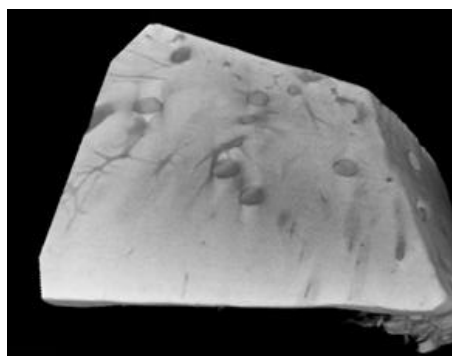
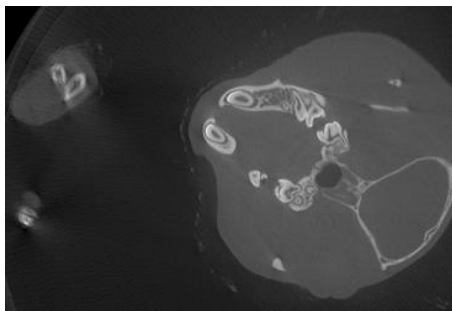
эл. почта: vbbessonov@yandex.ru

Одной из явно прослеживающихся тенденций в современной диагностике является использование томографических методов исследования, которые позволяют определить взаиморасположение внутренней структуры объектов исследования и получить о нем дополнительную информацию. При этом особое внимание следует уделить повышению разрешающей способности таких исследований, что позволяет сделать микрофокусная рентгенография, отличительной особенностью которой является использование схемы съемки с прямым геометрическим увеличением объектов исследования и источника излучения с фокусным пятном микронных размеров [1]. Существенный интерес представляет применение микрофокусной томографии при исследованиях биологических объектов.

Коллективом авторов был разработан программно-аппаратный комплекс для проведения микрофокусной рентгеновской томографии широкой номенклатуры объектов. Томографическая реконструкция выполняется на основе алгоритма обратного проецирования с фильтрацией сверткой. Вычисления выполняются на графическом сопроцессоре.

Исследования характеристик комплекса показали, что размер минимально различимых деталей при исследованиях биологических объектов составляет менее 5 мкм (при измерениях использовался ЛМА-тест).

На Рис. 1 показаны результаты томографических исследования лабораторной крысы и фрагмента челюсти с перфорацией.



Результаты микрофокусных томографических исследований указанных объектов могут быть использованы, например при детальной оценке доставки порошкообразных или других веществ в бронхо-легочный аппарат методом «сухой» инсуффляции [2], а также при оценке возможностей различных методов перфорации костных тканей с целью улучшения поступления питательных веществ. В целом – микрофокусная томография весьма перспективный метод исследований, существенно повышающий возможности диагностики.

Литература

[1] Блинов Н.Н., Васильев А.Ю., Грязнов А.Ю., Жамова К.К., Бессонов В.Б., Потрахов Е.Н., Потрахов Н.Н. Влияние размеров фокусного пятна рентгеновской трубки на разрешающую способность радиовизиографа. Медицинская техника. 2014. № 2. С. 2–4.

[2] Сырцова М.А., Оковитый С.В., Бессонов В.Б., Котова М.В. Рентгенологическая оценка доставки порошкообразных веществ в бронхо-легочный аппарат лабораторной крысы мето-

Рис. 1 Результаты томографических исследований
дом «сухой» инсуффляции. Биомедицина. 2016. №2. 15–21.

Высокоспецифичная доставка с помощью наночастиц на примере комплексов квантовых точек с эпидермальным фактором роста

Е.С. Корнилова

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194021, Тихорецкий пр., 4

эл. почта: *elena.kornilova@gmail.com*

Наночастицы (НЧ) различного состава привлекают внимание как средство доставки лекарственных средств (ЛС), в большинстве случаев – клеточных ядов, в опухолевые клетки. Относительно большая сравнительно с белками площадь поверхности НЧ и наличие активных групп на их внешней оболочке дает возможность присоединения не только ЛС, но так называемых адресных молекул, способных нацеливать НЧ на определенные клетки. В идеальном случае такие адресные молекулы должны узнавать мишени, присутствующие только на клетках опухоли, и отсутствующие на нормальных клетках организма. Однако, как правило, опухолевые клетки характеризуются не наличием неких эксклюзивных белков, а повышенным уровнем экспрессии присутствующих и на нормальных. Так, например, целый ряд эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта *оверэкспрессирует* рецептор эпидермального фактора роста (EGF), присутствующий на мембранах некоторых типов клеток в относительно небольших количествах. Связывание рецептора с EGF стимулирует как передачу внутриклеточного сигнала, так и эндоцитоз лиганд-рецепторных комплексов. Существующие противоопухолевые препараты на основе антител к рецептору или ингибиторов его сигнальной функции будут действовать не только на опухолевые, но и на нормальные клетки, вызывая серьезные побочные эффекты. В этой ситуации использование наночастиц, функционализированных ЭФР, может дать ряд преимуществ.

Мы исследовали взаимодействие с клетками квантовых точек, покрытых ПЭГ (QD), к которым через COOH-группы ПЭГ были пришиты молекулы стрептавидина (QD-Str). Biotin-EGF добавляли к QD-Str в разных концентрациях (0.5–12 нМ). Показано, что QD-EGF за 15 мин инкубации проникают в клетки исключительно с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. Была обнаружена зависимость эффективности интернализации комплексов QD-Str-biotin-EGF (QD-EGF) от того, при каких соотношениях $[QD] / [EGF]$ эти комплексы формировали и от количества рецепторов (т.е. их плотности) на клетку. Эксперименты по конкурентному связыванию показали, что *аффинность* комплексов QD-EGF к рецепторам гораздо ниже, чем у нативного лиганда. Учитывая, что необходимым требованием для эффективной интернализации рецепторов является формирование их димеров, а вероятность существования рецепторов в такой форме коррелирует с их плотностью на мембране, наши данные говорят о том, что при определенных условиях небольшая доля QD-EGF, благодаря соответствию размеров стрептавидина и внеклеточной части рецепторов, способна связываться с димерами и интернализироваться, но только в клетках, *оверэкспрессирующих* рецептор EGF. Кроме того, из-за стерических проблем интернализированные комплексы не рециклируют, а доставляются в лизосомы. При этом белковые компоненты комплексов деградируют, тогда как ярко светящиеся кластеры QD выявляются в клетках еще в течение нескольких суток, облегчая их детекцию с помощью эндоскопической техники.

В докладе также будут обсуждены проблемы токсичности наночастиц, и ее связи с составом QD, временем инкубации, их размерами, концентрацией и внутриклеточной локализацией, а также возможные стратегии оптимизации дизайна НЧ в зависимости от цели их применения.

Детекция стволовых клеток, содержащих интернализированные магнитные наночастицы *in vivo*, методом МРТ

Н.И. Енукашвили¹, В.В. Багаева³, К. Левчук², Д.С. Боголюбов¹, И.О. Боголюбова¹, М.В. Харченко¹, А.В. Котова^{3,2,1}, И.И. Масленникова², А. Артамонов⁵, Н.В. Марченко⁴, И.В. Миндукшев⁶, И.Е. Коткас²

¹ ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Покровский Банк стволовых клеток, Санкт-Петербург, Россия

⁴ НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова

эл. почта: nie@newmail.ru

Для крупных организмов таких, как человек, магнитно-резонансная томография (МРТ) представляется оптимальным методом визуализации введенных в организм клеток. Для их отслеживания методом МРТ необходимо введение в живые клетки контрастирующих агентов, например, суперпарамагнитных частиц (SPION) оксида железа Fe₃O₄.

Цель работы. Разработка протокола мечения клеток SPION для визуализации *in vivo* с помощью применяемых в клинике 1Т и 1,5Т МРТ-сканеров.

Материалы и методы. Размеры частиц оценивали с помощью методов динамического рассеивания света (DelsaMax Pro, Beckman Coulter) и лазерной дифракции (LASKA, Россия). Мезенхимные стромальные клетки (МСК) получали из периваскулярного пространства пупочной вены у новорожденных при наличии информированного согласия. Определяли иммунофенотип, дифференцировочный потенциал, способность к пролиферации, миграции и возможность криоконсервации меченых клеток. Ультроструктуру клеток исследовали методами электронной микроскопии (ЕМ). Внутриклеточный транспорт везикул исследовали методами иммуногистохимии.

Результаты. Начальный размер частиц после обработки ультразвуком составлял 100 нм. Через 2 мин. после остановки перемешивания SPION формировали агрегаты со средним диаметром 1 мкм, и далее размер агрегатов оставался без изменений. Оптимальная интенсивность мечения, при которой клетки легко визуализировались методами МРТ и при этом не изменяли своих свойств, наблюдалась при концентрации SPION 30–300 мкг/мл. Очищенные методом магнитной сепарации клетки сохраняли жизнеспособность (95±2%), способность к пролиферации и миграции, а также иммунофенотип МСК. Клетки сохраняли SPION при криоконсервации, размораживании и последующем культивировании. При исследовании электронно-микроскопическими методами показано сохранение ретикулярного ядрышка с выраженными фибриллярными центрами, плотным фибриллярным и гранулярным компонентами, что предполагает высокую активность ядрышка. В цитоплазме выявляли хорошо развитый ШЭР и свободные рибосомы, что подтверждает высокую активность белкового синтеза в клетках. В цитоплазме МСК также выявлены мультивезикулярные тела, окрашиваемые антителами к LC3 — аутофагосомы. SPION располагались в аутофагосомах, но не в лизосомах или эндосомах. Количество аутофагосом было одинаковым, как в меченых клетках, так и в контрольных. Меченые клетки визуализировали в тканях животных и человека с помощью 1.5 и 1Т томографов. SPION использовали как T1 и T2 контрастирующие агенты.

Заключение. Разработанный протокол может быть использован для введения в клетки SPION. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния SPION на физиологию МСК.

Мультифункциональные биосенсоры на основе наночастиц, легированных редкоземельными ионами

Д.В. Поминова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, С.В. Кузнецов, А.В. Рябова

Институт общей физики им.А.М. Прохорова РАН, Москва, 119991, Вавилова, 38

эл. почта: *pominovadv@gmail.com*

В работе исследованы фундаментальные аспекты взаимодействия наночастиц, легированных редкоземельными ионами, с биологическим микроокружением и показана возможность их использования в качестве мультифункциональных сенсоров для бесконтактного мониторинга параметров биологического окружения.

Введение

Перспективным направлением в области биосенсорики является использование кристаллических наночастиц, легированных редкоземельными ионами (РЗИ). Наночастицы, легированные РЗИ, по многим параметрам превосходят органические красители и квантовые точки: характеризуются низкой токсичностью, высокой фотостабильностью, имеют полосы возбуждения в ближнем инфракрасном диапазоне, что позволяет минимизировать автофлуоресценцию биотканей, обладают узкими спектральными линиями и длительным временем жизни люминесценции (порядка мс). Длительное время жизни люминесценции редкоземельных ионов по сравнению с органическими люминофорами (наносекунды) позволяет реализовать время-разрешенную спектроскопию, с разделением во времени паразитной люминесценции и полезного сигнала, а также анализировать влияние различных факторов на время жизни.

Материалы и методы

В работе исследовались ап-конверсионные наночастицы фторидов, легированные парой Yb^{3+} - Er^{3+} . Исследования времени жизни ап-конверсионной люминесценции *in vitro* проводились при помощи лазерной сканирующей микроскопии [1].

Результаты

Продемонстрирована чувствительность времени жизни люминесценции РЗИ к биоокружению наночастицы: наличию специфических органических тушителей (ОН и СО групп) и рН среды. Наличие OH^- групп снижает время жизни люминесценции в зеленой части спектра на 10% от начального значения, а наличие CO^- групп приводит к уменьшению времени жизни люминесценции в зеленом (на 25% от начального значения) и красном (3% от начального значения) спектральных диапазонах. При попадании частиц внутрь клеток (предположительно в лизосомы) время жизни люминесценции в зеленом и красном диапазонах спектра снижается на 18 и 30%, соответственно. Продемонстрирована температурная зависимость люминесценции ионов Er^{3+} , соответствующей переходам $^2\text{H}_{11/2}$, $^4\text{S}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{15/2}$ в зеленой части спектра. Показана возможность определения температуры внутри клеток по соотношению интенсивностей люминесценции с этих уровней с чувствительностью $1.2\% \cdot ^\circ\text{C}$ в диапазоне температур 35-55 $^\circ\text{C}$. В результате при использовании в качестве биосенсоров наночастиц фторидов, легированных Yb^{3+} - Er^{3+} , можно оценивать температуру ближайшего окружения наночастиц, а также получать дополнительную информацию о взаимодействии с биоокружением на клеточном уровне (анализ изменения рН среды и наличие специфических аналитов в среде).

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект №17-72-20186).

Литература

[1] D.V. Pominova, A.V. Ryabova, P.V. Grachev, I.D. Romanishkin, S.V. Kuznetsov, J.A. Rozhnova, D.S. Yasyrkina, P. P. Fedorov, V. B. Loschenov. *J. Biomed. Opt.* 2016. 21 [9]. 096002.

Коллойдосомы для инкапсулирования и доставки гидрофобных лекарств

Т.В. Букреева^{1,2}, П.А. Демина², К.В. Паламарчук¹

¹ НИЦ «Курчатовский институт», Москва, 123098, пл. Академика Курчатова, 1

² ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, 119333, Ленинский просп., 59

эл. почта: bukreeva@crys.ras.ru

Капсулы позволяют стабилизировать разделение компонентов системы и защитить инкапсулированные вещества от воздействия внешних факторов. Применение капсул в качестве средств доставки лекарств обеспечивает транспорт активного компонента в место назначения, снижая побочные эффекты препарата и увеличивая его биодоступность.

В последнее десятилетие значительный интерес вызывают капсулы, оболочка которых образована с использованием самосборки коллоидных частиц на границе раздела фаз эмульсии (эмульсии Пикеринга), так называемые коллойдосомы. Для самоорганизации частиц на границе фаз масло-вода они должны обладать промежуточной смачиваемостью обеими фазами, для достижения которой их поверхность модифицируют либо за счет физической адсорбции поверхностно-активных веществ, либо химически. Также существует подход стабилизации эмульсий гетероагрегатами наночастиц.

Проблемой для коллойдосом часто является неустойчивость адсорбционного слоя из наночастиц после замены или удаления дисперсионной среды. Одним из способов ее решения является покрытие капель полиэлектролитными слоями.

Получены и охарактеризованы эмульсии Пикеринга, стабилизированные наночастицами диоксида титана [1, 2], природного кремнезема [3, 4], наноалмазами и гетероагрегатами наноалмазов с наночастицами диоксида кремния. Проведена послойная адсорбция полиэлектролитных слоев на капли дисперсной фазы полученных эмульсий. Выбраны условия создания устойчивых коллойдосом. Показано влияние нанесенных полиэлектролитных слоев на механическую устойчивость микрокапсул. Дополнительную функциональность обеспечило включение наночастиц магнетита между полиэлектролитными слоями – была продемонстрирована чувствительность полученных капсул к воздействию внешнего магнитного поля.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН и РЦ НИЦ «Курчатовский институт» при поддержке грантов РФФИ № 17-53-10013 КО_а в части создания коллойдосом с наноалмазами и № 18-53-34007 Куба_т в части модификации капсул наночастицами магнетита.

Литература

- [1] П.А. Демина, Д.О. Григорьев, Г.М. Кузьмичева, Т.В. Букреева. *Коллоидный журнал*. 2017. 79 [2]. 142–148.
- [2] П.А. Демина, Т.В. Букреева. *Российские нанотехнологии*. 2018. 13 [7–8]. 75–79.
- [3] К.В. Паламарчук, В.В. Артемов, Т.В. Букреева. *Российские нанотехнологии*. 2018. 13 [3–4]. 92–97.
- [4] К.В. Паламарчук, Т.Н. Бородина, Т.В. Букреева. *Известия УНЦ РАН*. 2018. 3 [3]. 85–89.

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук в лечении злокачественных и доброкачественных опухолей

В.Г. Беспалов¹, Г.В. Точильников¹, К.Ю. Сенчик, Е.Д. Ермакова^{1,2}, Е.И. Ковалевская^{1,2}, Ю.Г. Змитриченко^{1,2}, А.Е. Беркович²

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Песочный, 197758, Ленинградская, 68

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: bespalov_niio@mail.ru

В настоящее время в онкологии наблюдается повышенный интерес к малоинвазивным щадящим методам лечения. К числу таких перспективных методов относится термическая абляция высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Физическим фактором HIFU абляции являются ультразвуковые (УЗ) волны. Беспрепятственно проходя сквозь ткани, УЗ волны не вызывают их повреждений подобно обычным диагностическим приборам УЗ диагностики. В точке фокусировки в опухолевой ткани поглощается практически вся волновая энергия, что гарантирует сохранность близлежащих нормальных тканей. В точке фокусировки энергия УЗ волны превращается в тепловую, температура ткани поднимается в течение 1 с до уровня 56–100 °С, что создает цитотоксический эффект, вызывая необратимые изменения в клетках через механизм коагуляционного некроза, а также в результате акустической кавитации. Преимущества HIFU абляции: возможность лечения как злокачественных, так и доброкачественных новообразований, не нужен оперативный доступ, отсутствует повреждение кожных покровов, процедура может проводиться без специальной подготовки больного в амбулаторных условиях. В мире накапливается опыт лечения с помощью HIFU абляции рака предстательной железы, молочной железы, поджелудочной железы, печени, почек, мочевого пузыря, глиом головного мозга, метастазов в кости; а также доброкачественных опухолей: фиброаденом и других узловых образований в молочной железе, миом матки, узловых образований щитовидной железы. В клинической практике HIFU абляция пока применяется в качестве экспериментального метода лечения и требует разработки оптимальных режимов. Общей целью нашей работы является создание отечественных УЗ многофункциональных медицинских терапевтических комплексов для применения в онкологии и других областях медицины. Проведены доклинические исследования на опытно-промышленном аппарате для HIFU терапии, собранном в Санкт-Петербургском политехническом университете Петра Великого и состоящем из ультразвукового диагностического модуля и источника HIFU излучения, при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор RFMEFI57818X0263). У 57 крыс проводили HIFU воздействие на бедренную мышцу при напряжении питания от 15 в до 24 в, времени воздействия от 100 мс до 10000 мс, шаге между точками воздействия от 0,5 мм до 2 мм. У 50 мышей с перевитой подкожно опухолью Эрлиха проводили HIFU воздействие на опухоль при напряжении питания от 15 в до 24 в, времени воздействия от 100 мс до 500 мс, шаге между точками воздействия от 0,5 до 1 мм. Критерием эффективности HIFU абляции являлось гистологическое исследование обработанной мышечной или опухолевой ткани с подтверждением некроза. Оптимальная HIFU абляция мышечной ткани у крыс при минимальном поражении кожи получена при напряжении питания 20–24 в, времени воздействия 100 мс, шаге между точками воздействия 1 мм. HIFU абляция у мышей с перевиваемой опухолью Эрлиха была наиболее эффективна и при минимальном повреждении кожи при напряжении 20–24 В, времени воздействия 100 мс, шаге между точками воздействия 1 мм. Отечественный опытно-промышленный аппарат для HIFU терапии и разработанные оптимальные режимы и дозы энергии УЗ излучения рекомендуются для клинических испытаний у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями.

Мониторинг реакции клеток *in vitro* на фотодинамическое воздействие методами цифровой голографии

И.В. Семенова¹, А.В. Белашов¹, А.А. Жихорева¹, Д.А. Горбенко¹, Т.Н. Беляева², Е.С. Корнилова², О.С. Васютинский¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий пр., 4

эл. почта: irina.semenova@mail.ioffe.ru

Исследование эффективности фотодинамического воздействия (ФДВ) на клеточном уровне направлено на идентификацию механизмов гибели клеток при различных дозах воздействия и, таким образом, на определение доз, необходимых для запуска того или иного целевого механизма при проведении фотодинамической терапии. Наиболее часто используемый метод определения механизмов гибели клеток основан на применении различных флуоресцентных красителей с наблюдением их флуоресценции в конфокальном флуоресцентном микроскопе. Также используется анализ морфологических изменений в клетках с помощью проточной цитофлуориметрии, оптической или электронной микроскопии. В работах [1–3] мы показали преимущества методов цифровой голографической микроскопии для оценки морфологических изменений клеток и мониторинга этих изменений в динамике. Эти методы основаны на регистрации изменений фазы просвечивающего клетки излучения, и определении пространственного распределения показателя преломления внутри клетки, которое содержит количественную информацию о клеточных параметрах. В частности, методами цифровой голографической микроскопии и томографии можно определить форму клеток, их толщину, объем, сухую массу, площадь проекции, площадь поверхности мембраны, двумерное (2D) и трехмерное (3D) распределение показателя преломления. Кроме того, голографические методы дают возможность проведения наблюдений в динамике в течение длительного времени, вплоть до нескольких часов, или даже суток. Важным преимуществом этих методов является работа с оригинальными образцами без использования каких-либо дополнительных красителей или химических агентов.

В докладе представлены результаты исследования реакции клеток *in vitro* на фотодинамическое воздействие с использованием фотосенсибилизатора Радахлорин, широко применяемого в России в медицинской практике. Исследования проводились на образцах клеточных культур разных ноологических форм. Показано, что с увеличением дозы ФДВ последовательно реализуются такие механизмы гибели клеток, как апоптоз, вторичный некроз, некроз. Причем, для клеток разных клеточных линий при сохранении этой последовательности указанные механизмы реализуются при существенно разных дозах. Результаты, полученные с помощью голографических методов, были подтверждены традиционными тестами на целостность клеточных мембран с применением флуоресцентных красителей.

Литература

- [1] A.V. Belashov, A.A. Zhikhoreva, T.N. Belyaeva, E.S. Kornilova, N.V. Petrov, A.V. Salova, I.V. Semenova, O.S. Vasyutinskii. *Optics Letters*, 41, 21, pp. 5035-5038, 2016.
- [2] I.V. Semenova, A.V. Belashov, T.N. Belyaeva, E.S. Kornilova, A.V. Salova, A.A. Zhikhoreva, O.S. Vasyutinskii, *Proceedings of SPIE*. v. 10497. p. 104970D. 2018.
- [3] A.V. Belashov, A.A. Zhikhoreva, T.N. Belyaeva, E.S. Kornilova, A.V. Salova, I.V. Semenova, O.S. Vasyutinskii. arXiv:1810.12779 [q-bio.CB], 2018.

Детектирование морфологических изменений живых клеток в процессе апоптоза с помощью голографической микроскопии

А.В. Белашов^{1,2}, А.А. Жихорева¹, Д.А. Рогова¹, Т.Н. Беляева³, А.В. Салова³, Е.С. Корнилова³, И.В. Семенова¹, О.С. Васютинский¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Кронверкский проспект, д.49

³ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий пр., 4

эл. почта: belahov.andrey.93@gmail.com

Настоящая работа посвящена изучению гибели клеток различных типов с помощью методов анализа микроскопических образцов [1]. Актуальность проводимых исследований обусловлена необходимостью разработки методов неинвазивного измерения динамики изменения морфологических и оптических характеристик образцов в процессе апоптоза, программируемой клеточной гибели. Несмотря на достаточно хорошее понимание указанных внутриклеточных механизмов и наличие ряда методов детектирования данных процессов, проблема их количественного описания с точки зрения морфометрии остается не решенной.

В рамках представленной работы исследования оптических свойств клеточных структур проводились с помощью цифрового голографического и томографического микроскопов. Данный метод основан на регистрации интерференционной картины двух когерентных волн, опорной и предметной, прошедшей через цитологический образец, а также численном анализе полученной голограммы [2]. Это позволяет получить информацию об оптических и морфологических характеристиках живых клеток. Как нами было продемонстрировано в данной работе, указанные методы измерения позволяют анализировать не только живые клетки в питательной среде DMEM, но и обезвоженные клетки, фиксированные в формальдегиде, хотя в последнем случае их показатель преломления и фазовый набег значительно меняются.

Для получения статистически достоверных данных о динамике изменения клеточных параметров, после запуска программируемой клеточной гибели, с интервалом в пять минут производилась регистрация нескольких полей зрения исследуемого образца и сегментация в них живых клеток, а также определение их параметров. Анализ усредненной динамики их изменения показал, что в процессе апоптоза наблюдается увеличение среднего фазового набега, при этом данный процесс начинается лишь через 15-20 минут после окончания внешнего воздействия, запускающего механизмы апоптоза. По-видимому, это связано с необходимостью подготовки внутриклеточных структурных компонентов к началу программируемой клеточной гибели с соответствующими морфологическими изменениями. Увеличение же среднего фазового набега, внесенного клетками, связано с округлением клеток, характерным для данного типа клеточной гибели [3]. Кроме того анализ трехмерных распределений показателя преломления, восстановленных с использованием цифровой голографической томографии, позволил установить, что апоптоз также сопровождается некоторым уменьшением объема клеток, что, вероятно, также связано со сжатием и округлением живых клеток.

Работа была выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-32-00364.

Литература

[1] Kim, Myung-K. *Journal of the Optical Society of Korea*. 2010. 14[2]. 77–89.

[2] Cuhe, Etienne, Pierre Marquet, and Christian Depeursinge. *Applied optics*. 2000. 39[23]. 4070–4075.

[3] Häcker, Georg. *Cell and tissue research*. 2000. 301 [1]. 5–17.

Анализ фазовых изображений клеток асцитической жидкости крыс линии Wistar для оценки эффективности противоопухолевой терапии

А.А. Жихорева¹, А.В. Белашов¹, В.Г. Беспалов^{2,3}, О.С. Васютинский¹, Н.Т. Жилинская³, В.А. Романов^{2,3}, А.Л. Семенов³, И.В. Семенова¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Кронверкский проспект, 49.

³ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68
эл. почта: anna_zhikhoreva@mail.ru

В настоящее время изучение онкологических заболеваний является приоритетным направлением развития различных отраслей науки. Изучение внутриклеточных процессов, происходящих внутри раковой клетки, дает возможность совершенствования существующих и разработки новых методов терапии онкологических заболеваний. Анализ эффективности различных методов лечения, как правило, основывается на оценки морфологических изменениях клетки и на реакции на стандартные тесты с маркерами для определения гибели клеток. В последнее время в научных исследованиях для оценки оптических и физиологических параметров клеток широко применяется цифровая голографическая микроскопия.

В основе голографической микроскопии лежит процесс регистрации интерференционной картины двух когерентных волн: опорной и предметной, прошедшей через клеточные структуры. Данный оптический метод исследования является неинвазивным и не требует введения специальных флуорофоров, обладающих фототоксичностью. Численный анализ регистрируемых голограмм позволяет определить изменение объема клеток, площади проекции и мембраны, а также оптическую толщину клетки. По фазовому набегу волнового фронта, вносимого клеточными структурами, можно определить тип и скорость протекания клеточной гибели [1], что позволяет всесторонне оценить эффективность различных методов лечения. Дополнительная информация о морфологических параметрах клеток, которая не может быть получена с помощью стандартной оптической микроскопии, может быть получена с помощью томографической голографической микроскопии.

В данной работе у половозрелых самок лабораторных крыс линии Wistar моделировалась IV стадия рака яичника. Материалом для цитологического исследования служили мазки асцитической жидкости лабораторных крыс, подвергшихся лечению двумя препаратами: Диоксадэт и Цисплатин. В качестве контрольного образца был проведен забор асцитической жидкости у крысы, не подвергавшейся лечению и находившейся в тех же условиях жизнеобеспечения.

В результате экспериментов были зарегистрированы интегральные фазовые распределения и трехмерные изображения клеточных структур клеток контрольных образцов и клеток крыс, подвергшихся химиотерапии. Получены и проанализированы статистические распределения среднего фазового набега, площади мембраны, площади проекции и объема всех трех цитологических образцов. С помощью стандартного теста было показано наличие статистически значимых различий в некоторых морфологических и оптических характеристиках клеток, что свидетельствует о различной эффективности исследованных препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00364.

Литература

[1] Belashov A. V. et al. *Optics letters*. 2016. V. 41. #21. 5035-5038.

Детонационные наноалмазы как перспективный носитель лекарственных веществ для расширения возможностей фотодинамической терапии

Ю.В. Кульвелис¹, А.В. Швидченко², Е.Б. Юдина², Н.П. Евлампиева³, М.А. Слюсаренко³, М.Л. Гельфонд⁴, В.Т. Лебедев¹, А.Я. Вуль²

¹ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ, Гатчина, 188300, Орлова роща, 1

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

³ Физический факультет СПбГУ, Санкт-Петербург, 198504, Ульяновская, 3

⁴ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, 197758, Ленинградская, 68

эл. почта: kulvelis_uv@npi.nrcki.ru

Химическая инертность и нетоксичность определяют интерес к применению детонационных наноалмазов (ДНА) для адресной доставки лекарственных препаратов и в качестве биомаркеров [1]. Кристаллические частицы ДНА со средним размером 4–5 нм образуют устойчивые гидрозолы [2], однако агрегируют в физиологическом растворе (водно-солевой среде). Недавно нами было показано, что создание оболочки из поливинилпирролидона (ПВП) обеспечивает стабильность суспензии ДНА в физиологической среде в течение длительного времени, не нарушая структуру сформировавшихся пористых кластеров наночастиц [3]. Как известно, ПВП является широко применяемым полимером биомедицинского назначения, входит в состав многих таблетированных препаратов, используется в производстве детоксикаторов и плазмозаменителей. Это позволяет рассматривать систему ДНА-ПВП как оптимальную биосовместимую систему для медицинских применений.

В докладе будут представлены результаты исследования комплексов ДНА-ПВП с радахлорином – фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии (ФДТ). Применение радахлорина в лечении опухолевых заболеваний методом ФДТ в настоящее время ограничено небольшой глубиной проникновения используемого в ФДТ лазерного облучения (662 нм) в живую ткань, что позволяет проводить терапию только небольших и не глубоко залегающих опухолей. Для расширения возможностей ФДТ предлагается использовать глубоко проникающее излучение (рентгеновское или гамма) в сочетании со сцинтиллятором (преобразователем излучения из проникающего в видимое). Такой сцинтиллятор на основе частиц ДНА в комплексе с радахлорином, находясь в глубоко расположенной опухоли, при рентгеновском облучении приведет к локальной генерации оптического излучения, необходимого для активации радахлорина.

Как было установлено ранее, ПВП оказывает весьма полезное действие на хлорины, увеличивая выход синглетного кислорода [3, 4], что позволяет ожидать перспективность применения комплекса ДНА-ПВП-радахлорин. В работе были исследованы особенности создания сцинтиллятора на основе частиц ДНА, влияние ДНА и ПВП на спектральные свойства радахлорина, гидродинамические свойства комплексов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-29-19008.

Литература

- [1] K. Turcheniuk, V.N. Mochalin. *Nanotechnology*. 2017. 28 [25] 252001.
- [2] A.Ya. Vul, E.D. Eidelman, A.E. Aleksenskiy, A.V. Shvidchenko, A.T. Dideikin, V.S. Yuferev, V.T. Lebedev, Yu.V. Kul'velis, M.V. Avdeev. *Carbon*. 2017. 114. 242–249.
- [3] Yu.V. Kulvelis, A.V. Shvidchenko, A.E. Aleksenskii, E.B. Yudina, V.T. Lebedev, M.S. Shestakov, A.T. Dideikin, L.O. Khozyaeva, A.I. Kuklin, Gy. Török, M.I. Rulev, A.Ya. Vul. *Diam. Rel. Mater.* 2018. 87 [5]. 78–89.
- [4] T.M. Zhiyentayev, U.T. Boltaev, A.B. Solov'eva, N.A. Aksenova, N.N. Glagolev, A.V. Chernjak, N.S. Melik-Nubarov. *Photochem. Photobiol.* 2014. 90. 171–182.
- [5] I. Gjuroski, J. Furrer, M. Vermathen. *ChemPhysChem*. 2018. 19. 1089–1102.

Антиоксидантные, антирадикальные, токсические свойства и гемосовместимость C_{60} -(L-аргинина)₈

И.Н. Гапоненко¹, М.Е. Сушкин¹, Е.И. Почкаева², И.Л. Соловцова¹, Л.В. Васина¹, К.Н. Семенов², В.В. Шаройко²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Льва Толстого, 6–8

² Институт химии, СПбГУ, 195251, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский проспект, 26
эл. почта: ivangaponenko1999@mail.ru

Фуллерены являются перспективными объектами исследований в области нанотехнологий. В основе биологических эффектов фуллеренов на живые системы лежат особенности химического строения этих молекул: наличие липофильного кора, определяющего мембранотропные и транспортные свойства, а также электронодефицитность, обуславливающая участие фуллеренов в свободно-радикальных процессах. Вещества, обладающие комплексом таких свойств, могут участвовать в системе защиты организма от свободных радикалов, а также выполнять транспортные функции. В литературе не приводятся экспериментальные данные по изучению влияния C_{60} -(L-аргинина)₈ на живые системы. В связи с этим представляет большой интерес исследование антиоксидантных, антирадикальных свойств, а также оценка токсичности и гемосовместимости C_{60} -(L-аргинина)₈. Антирадикальные свойства C_{60} -(L-аргинина)₈ изучались кинетическим методом с помощью стабильного радикала N,N-дифенил-N'-пикрилгидразида (ДФПГ). Антиоксидантные свойства оценивались по фотобликингу с использованием фотосенсибилизатора радахлорина (РХ; хлорина еб), а также на клеточной линии почки эмбриона человека НЕК293, используя реагент 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетат (DCFH-DA). Кинетические исследования взаимодействия C_{60} -(L-аргинина)₈ с ДФПГ позволили выделить быструю и медленную стадии реакции, которые характеризуются константами скорости $k_1 = 0.0151 \text{ мин}^{-1}$ и $k_2 = 0.0038 \text{ мин}^{-1}$, соответственно. Были рассчитаны параметры антирадикальной эффективности и доля восстановленного радикала, равные 2,39 л·моль/с и 64,2, соответственно. При помощи фотобликинга была оценена способность тушения синглетного кислорода, которая характеризуется константами фотодеградации $k_{Phb}(PX) = 0.0205 \pm 0.0018, \text{ с}^{-1}$; $k_{Phb}(PX + C_{60}-(L-Arg)_8) = 0.0057 \pm 0.0015, \text{ с}^{-1}$, соответственно. Было показано, что C_{60} -(L-аргинин)₈ обладает антиоксидантной и антирадикальной активностью. Оценка цитотоксических свойств проводилась с помощью МТТ-теста на эпителиальных (НЕК293) и опухолевых (A172, A549) клетках. Было установлено, что культивирование этих клеточных линий в течение 48 ч с производным фуллерена в концентрационном диапазоне от 0.1 до 100 мкМ не вызывало цитотоксического эффекта. Исследование гемосовместимости C_{60} -(L-аргинина)₈ оценивалось по его эффекту на агрегацию тромбоцитов и гемолиз эритроцитов. Было выяснено, что C_{60} -(L-аргинин)₈, обладая слабой проагрегантной активностью и в концентрации 100 мкМ ингибирует адгезию тромбоцитов к коллагену, тем самым препятствуя развитию их агрегации. Гемолитическая активность исследуемого производного фуллерена зависела от времени инкубации и носила дозозависимый характер. При инкубации 1, 10 и 100 мкМ C_{60} -(L-аргинина)₈ с эритроцитами в течение 1 ч коэффициент гемолиза составлял 9%, 27% и 35% соответственно. В настоящее время проводится изучение гентоксических свойств C_{60} -(L-аргинина)₈ методом ДНК-комет и антиоксидантных свойств C_{60} -(L-аргинина)₈ путем оценки неокисленных тиоловых групп белков с реактивом Элмана.

Детектирование биологических веществ в водных растворах с помощью графеновых транзисторных структур

А.В. Бутко¹, В.Ю. Бутко^{1,2}, С.П. Лебедев^{1,3}, А.Н. Смирнов¹, И.А. Елисеев¹, В.Ю. Давыдов¹, А.А. Лебедев¹, Ю.А. Кумзеров¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² Санкт-Петербургский академический университет — Научно-образовательный центр нанотехнологий, Санкт-Петербург, 194021, Хлопина, 8 литера А, корпус 3

³ Университет ИТМО. 197101, С.-Петербург, Россия, Кронверский пр., д.49

эл. почта: *vladimirbutko@gmail.com*

Графен перспективен для создания нового поколения химических и биологических сенсоров. С точки зрения реализации этих применений значение имеет исследование влияния на электропроводность графена его интерфейса с водными растворами химических и биологических веществ. В работе созданы и исследованы структуры для транзисторных электрических измерений на основе графена. Качество и количество моноатомных слоев в образцах контролировались методами Рамановской спектроскопии. Была продемонстрирована возможность формирования высококачественного монослойного графена с концентрацией точечных дефектов меньше или порядка $5 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$ [1]. Для такого графена, выращенного путем термического разложения карбида кремния в атмосфере аргона, в транзисторной геометрии обнаружен эффект памяти состояния (р или n состояние), который объясняется образованием метастабильных квазихимических интерфейсных связей с участием носителей заряда в графене и молекулярных ионов на его поверхности [1]. Установлено, что этот эффект памяти сохраняется при выключении прикладываемого напряжения и соответствует смещению точки Дирака в графене примерно на 2V [1]. Кроме того, установлено, качественное различие квазистационарных полевых зависимостей проводимости графена при его интерфейсном контакте с водными растворами отрицательно заряженных аминокислот (аспаргиновая аминокислота) и с водными растворами исследованных ранее химических кислот и щелочей. В докладе планируется обсудить возможность использования обнаруженных эффектов для детектирования практически важных биологических молекул.

Литература

[1] A.V. Butko, V.Y. Butko, S.P. Lebedev, A.A. Lebedev, V.Y. Davydov, A.N. Smirnov, I.A. Eliseyev, M.S. Dunaevskiy, Y.A. Kumzerov. *Applied Surface Science*. 2018. 444. 36–41.

2D углеродные наноструктуры для иммобилизованных микробных биопрепаратов

А.П. Возняковский¹, И.И. Новикова², И.В. Бойкова², А.Ю. Неверовская¹, А.А. Возняковский³

¹ НИИ синтетического каучука, Санкт-Петербург, 198035, Гапсальская, 1

² Институт защиты растений, Санкт-Петербург, 196608, Пушкин, Подбельского, 3

³ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: voznap@mail.ru

В настоящее время иммобилизованные микробные препараты востребованы как средства оздоровления окружающей среды и ликвидации аварийных экологических ситуаций. Учитывая важность проблемы, разработка новых высокоэффективных биопрепаратов, имеющих преимущества перед существующими по ряду важных показателей (титр жизнеспособных клеток, срок хранения, спектр окисляемых соединений, качество препаративной формы), стоит в ряду первоочередных задач биотехнологии. Перспективным направлением решения этой задачи является создание иммобилизованных микробных биопрепаратов, то есть биопрепаратов, в которых активный биообъект иммобилизован на неорганическом носителе. При этом убедительно показано, что эффективность биосорбентов в равной степени зависит как от активности клеток микроорганизмов, так и от характеристик носителя.

В настоящее время на первый план в ряду перспективных носителей выходят наноуглеродные материалы, причем, в последнее время предпочтение отдается графеновым структурам – многослойному графену (*fIG*). *fIG* представляет собой истинно двумерную (2D) аллотропную форму углерода с полностью π -сопряженной решеткой. Подобные структуры наиболее полно отвечают требованиям, предъявляемым к материалам, предназначенным для иммобилизации биологических объектов. Их эффективность связана как с экстремально высокой удельной поверхностью (до 1500 м²/г), так и с наличием присущего им комплекса эффективных механизмов иммобилизации.

В настоящей работе в качестве подложки мы использовали *fIG*, полученный по разработанной нами оригинальной методике карбонизации природных биополимеров в условиях процесса самораспространяющегося высокотемпературного синтеза [1]. Биологически активным компонентом являлись штаммы нефтедеструкторов.

Проведенная в работе оценка влияния наноуглерода на жизнеспособность клеток штаммов нефтеокисляющих микроорганизмов показала хорошую выживаемость культур на образцах наноуглерода, полученного карбонизацией лигнина и крахмала.

Изучение влияния полученных образцов нанесенного биопрепарата на интенсивность утилизации нефтепродуктов штаммами нефтедеструкторов показала, что у некоторых из них (*Acinetobacter lwoffii* PP-2, *Rhodococcus erythropolis* ВКПМ АС-1269, *Brevibacterium* spp. PP-7 и *Planococcus kocurii* PP-5) эффективность нефтеокисления существенно улучшилась. Полученные результаты позволяют положительно оценить перспективы создания принципиально новых препаративных форм, сочетающих многослойный графен и активные отселектированные штаммы нефтеокисляющих микроорганизмов и их ассоциаций для целей защиты почв от последствий техногенных загрязнений.

Литература

[1] А. П. Возняковский, А. Ю. Неверовская., Я. А. Отвалко, Е. В. Горелова, А. Н. Забелина. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*, 2018. 9. [1]. 125–128.

Возможности современной атомно-силовой микроскопии для исследования биообъектов

А.Г. Темирязов, М.П. Темирязева

ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, Фрязино, 141190, пл. Введенского 1

эл. почта: *temiryazev@gmail.com*

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) является весьма универсальным средством исследования. Наряду с измерением профиля объекта она позволяет получить информацию о механических, электрических, магнитных, пьезоэлектрических свойствах поверхности. Минимальные требования к подготовке образца, а также возможность проведения измерений на воздухе и в жидкости делает АСМ незаменимым инструментом исследования биообъектов. В данном докладе нам хотелось бы обратить внимание на нестандартные методики АСМ, направленные на решение самой стандартной задачи АСМ измерений — получение профиля поверхности образца.

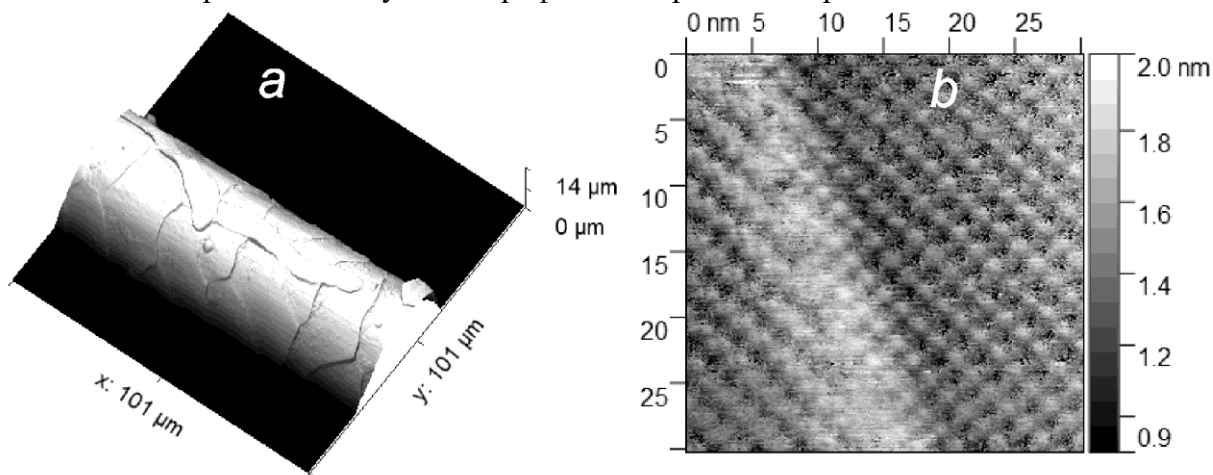


Рис. 1. АСМ изображение волоса кошки (а) и самоупорядочения молекул холестерина на поверхности графита (б)

Как правило, при измерении топографии поверхности практически всегда используется режим, известный как «tapping mode», он же полу-контактная мода или амплитудная модуляция. Суть его заключается в том, что зонд совершает вынужденные механические колебания вблизи своей резонансной частоты. При приближении к поверхности амплитуда колебаний уменьшается, обратная связь использует заданный уровень амплитуды для поддержания постоянного расстояния между зондом и поверхностью при сканировании (то есть перемещении зонда вдоль поверхности). Однако, спецификой АСМ является то, что она позволяет исследовать объекты, существенно различающиеся по своим размерам. На рис. 1 представлены два примера АСМ измерений, размеры первого скана в 3000 раз больше второго. При использовании полу-контактной моды для исследования подобных объектов требуются совершенно разные настройки параметров сканирования (амплитуды колебаний, величины обратной связи, скорости перемещения зонда и т.д.). Существенно упростить настройку и улучшить качество получаемых изображений можно, применяя режимы, специально разработанные либо для сканирования шероховатых поверхностей с существенным перепадом высот (вертикальная мода [1]), либо для достижения максимального латерального разрешения (диссипативная мода [2, 3]).

Литература

- [1] А. Г. Темирязов, В. И. Борисов, С. А. Саунин. *Поверхность*. 2014. [7]. 93–97
- [2] А. Г. Темирязов, А. В. Краев, С. А. Саунин. *Поверхность*. 2014. [9]. 76–81.
- [3] A. Temiryazev, A. Frolov, M. Temiryazeva. *Carbon* 2019. 143. 30-37.

Метод атомно-силовой микроскопии в определении внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных ИБС

Л.В. Кухаренко¹, С.А. Чижик², Е.С. Дрозд², М.В. Гольцев¹, Н.Н. Мороз-Водолажская¹

¹ БГМУ, Минск, 220116, просп. Дзержинского, 83

² ИТМО НАНБ, Минск, 220072, П.Бровки, 15

эл. почта: lvk@europa.com

В данной работе с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) определялась внутрисосудистая активация тромбоцитов для оценки их адгезивной и агрегационной активности, а так же определялись локальные вязко-упругие характеристики мембраны тромбоцитов (локальный модуль Юнга, адгезия, жесткость) пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности с использованием имплантируемого одно- или двухжелудочкового вспомогательного сердца.

Исследование упругих свойств тромбоцитов осуществлялось при помощи специализированного экспериментального комплекса, совмещающего функции сканирующей зондовой и оптической микроскопии. Данный комплекс состоит из атомно-силового микроскопа NT-206 (ОДО «Микротестмашины», Беларусь) с возможностями микропозиционирования зонда над образцом в пределах площадки 10x10 мм и оптической системы (НПРУП «ЛЭМТ» БелОМО, Беларусь). АСМ сканирование проводили стандартными кремниевыми зондами в контактном режиме. Статическая силовая спектроскопия так же выполнялась кремниевыми зондами («MikroMasch» Co., Эстония) CSC38 с жесткостью консоли 0,03 Н/м. Радиус закругления острия игл, используемых для оценки упругих свойств, составлял 60 нм. Исследование топографии поверхности тромбоцитов осуществлялось с помощью АСМ Nanoscope (R) IIIa (Veeco) в режиме прерывистого контакта на воздухе с использованием стандартных кремниевых кантилеверов ($k=29-57$ Н/м, Nanosensors GmbH). Наряду с топографией поверхности поточечно определялись локальная жесткость и адгезия тромбоцитов методом Pulse Force Modulation (PFM) с использованием стандартных кремниевых кантилеверов NSC12/Si3N4/50 ($k=0,65$ Н/м, MikroMasch). Для того чтобы исследуемые морфологические признаки тромбоцитов соответствовали их функциональному состоянию в кровотоке, забор крови из локтевой вены проводился максимально быстро с последующей фиксацией 2 мл крови в 4 мл 0,125% глутаральдегида.

С помощью атомно-силовой микроскопии выявлена внутрисосудистая активация тромбоцитов, а так же увеличение адгезивной и агрегационной активности кровяных пластинок у пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. В результате оценки модуля упругости методом АСМ было установлено, что у пациентов основной группы (имплантация двухжелудочкового ВЖС) на этапе дооперационного исследования модуль упругости тромбоцитов ($E=111,8\pm 6,9$ кПа) достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ($E=62,6\pm 6,2$ кПа). При повторных заборах крови наблюдается тенденция к увеличению модуля упругости кровяных пластинок относительно исходных значений а, следовательно, эластичность мембраны тромбоцитов снижается и клетки становятся более жесткими. Значение модуля упругости у здоровых лиц существенно отличается от значения данного параметра у пациентов с имплантированным двухжелудочковым ВЖС в ранние и поздние сроки после операции. Так, значение локального модуля упругости на 30 сутки после операции в 2,4 раза больше, значения локального модуля упругости у здоровых лиц.

Зондовая микроскопия в исследовании полимерных носителей лекарственных препаратов

Т.Е. Суханова^{1,2}

¹ ФГУП «Научно-исследовательский институт синтетического каучука имени академика С.В. Лебедева», Санкт-Петербург, 198035, ул. Гапсальская, 1

² ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр. В.О., 31

эл. почта: tat_sukhanova@bk.ru

При системном введении лекарственных препаратов (ЛП) в организм возникает ряд проблем, вызванных наличием побочных эффектов, изменением концентрации препарата в системе циркуляции во времени, высокой токсичностью и гидрофобностью, и т.п. Наиболее эффективным путем снижения побочных эффектов и повышения избирательности ЛП является локализация его распределения в организме, то есть, доставка терапевтически активной дозы непосредственно к больному органу или опухоли (адресная доставка). Существующие системы доставки разделяют на три группы: физическую, фармакодинамическую и фармакокинетическую. В настоящее время интенсивно развивается фармакокинетический подход, основанный на применении наноносителей, в том числе, полимерных, что значительно расширяет арсенал средств и методов, с помощью которых можно менять фармакокинетические характеристики в составе наномедицинских препаратов [1]. В качестве носителей ЛП как правило используют полимерные наночастицы (ПНЧ) — наносферы или нанокапсулы (наноконтейнеры), которые способны растворять, захватывать, инкапсулировать или прикреплять активные ингредиенты к своей поверхности. Известно, что такие параметры ПНЧ как размер, форма, свойства поверхности, наличие присоединенных лигандов, характер агрегации и гибкость оказывают решающее влияние на их поведение в кровотоке. Определение этих параметров с высоким пространственным и временным разрешением невозможно без использования методов нанодиагностики - сканирующей зондовой и атомно-силовой микроскопии (СЗМ и АСМ), сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии (СЭМ и ПЭМ).

В докладе представлены результаты, полученные нами при изучении структурно-морфологических особенностей разных классов полимерных носителей лекарственных препаратов (ПНЛП) методами АСМ и СЗМ, а также с помощью зонда Кельвина и наноиндентирования (НИ), основанных на взаимодействии зонда – кантилевера или наноиндентора, с образцом. Кельвин-зонд микроскопия (КЗМ) позволяет исследовать распределение потенциала вдоль поверхности образцов и дает возможность определять электрофизические свойства нанообъектов, одновременно выявляя неоднородности состава, которые трудно определить методом АСМ. В то же время, метод НИ позволяет определить локальные механические характеристики изучаемых объектов на наноуровне. В докладе также будут приведены результаты, полученные методами СЭМ и ПЭМ. Объектами исследования служат ПНЛП на основе: 1) биосовместимых и биоразлагаемых ПНЧ из смесей поликапролактона и поливинилового спирта, загруженных широко известными противоопухолевыми препаратами 5-фторурацилом и паклитакселом (ПАКС). ПНЧ получали модифицированным методом двойного эмульгирования; 2) амфифильных молекулярных щеток (АМЩ) с полиимидной основной цепью и узко дисперсными боковыми цепями полиметакриловой кислоты с варьируемой плотностью прививки, загруженных фотосенсибилизаторами или ПАКС; 3) биологически активных наносистем на основе наночастиц различной природы, стабилизированных полимерами и полиэлектролитными комплексами.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 17-53-61026 Египет_a.

Литература

[1]. Л.Б. Пиотровский. Очерки о наномедицине. «Европейский дом»: 2013, 207 с.

Современные методы просвечивающей электронной микроскопии в исследовании биологических объектов

А.Л. Васильев^{1,2}

¹ Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, 123182, пл. Академика Курчатова, д. 1

² Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, Россия

эл. почта: a.vasiliev56@gmail.com

Решение структурных задач практически всегда основывается на успешной визуализации объектов. Один из методов, который изначально этим занимается - просвечивающая электронная микроскопия. Криогенная электронная микроскопия (крио-ЭМ) дает возможность получения трехмерных изображений белков, вирусов и макромолекул практически с атомным разрешением. Этот метод имеет массу преимуществ, например, нет необходимости кристаллизации объекта, возможно фиксировать различные конформационными состояниями объектов, требуется очень небольшое количество вещества при подготовке образцов.

Два метода крио-ЭМ используется при реконструкции структуры макромолекул и белковых комплексов: криоэлектронная томография и метод анализа одиночных частиц. Криоэлектронная томография позволяет восстанавливать структуру с разрешением, достигающим 8 Å. Метод анализа одиночных частиц с применением современных детекторов регистрации изображений и различных методов обработки приблизил крио-ЭМ по разрешению к рентгеноструктурному анализу: на ряде объектов получено разрешение 1.8 Å. Этим методом исследован ряд важных объектов - рибосомы с почти атомным разрешением, мембранные белки и ряд вирусов.

До недавнего времени, метод позволял работать с объектами (белками) размерами более 150 кДа. Усовершенствование технологий Крио- ЭМ технологий, произошедшее в последние годы, в частности, использование фазовых пластин, более чувствительных камер, используемых для регистрации изображений, появилась возможность определения структуры белков и макромолекул меньших размеров.

Кроме этого за счет использования новых подходов обработки изображений, в том числе и использования искусственного интеллекта, происходит значительное ускорение процесса восстановления трехмерной структуры. Фактически обработка, анализ и процесс восстановления трехмерной структуры с атомным разрешением происходит в режиме «квази on-line» с работой Крио электронного микроскопа.

В презентации будет представлен исторический аспект – методы электронной микроскопии, изменявшиеся до появления Крио-ЭМ, экспериментальные методы и аппаратные возможности на разных этапах их появления, программное обеспечение, а также последние разработки в области определения структуры белков, вирусов и макромолекул. Кроме этого будут представлены результаты, полученные сотрудниками НИЦ «Курчатовский институт» в этой области.

Нанопотосенсибилизаторы для фотодиагностики и фотодинамической терапии рака

В.Б. Лощенов^{1,2}, Ю.С. Маклыгина¹, А.В. Рябова¹, Д.С. Фаррахова¹, И.Д. Романишкин¹

¹ Институт общей физики имени А. М. Прохорова Российской академии наук, Москва

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

эл. почта: loschenov@mail.ru

Методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии получили широкое применение в диагностике и терапии онкологических заболеваний. Метод основан на сенсibilизации пораженных участков фотосенсибилизатором и облучении их излучением определенных длин волн, что позволяет обнаружить локализацию раковых клеток с высокой точностью и произвести их фотодеструкцию.

Наряду со способностью накопления фотосенсибилизатора в патологических тканях важными характеристиками являются его флуоресцентная способность и спектральный диапазон оптического поглощения. В рамках работы показано, что наибольшую глубину зондирования могут обеспечить фотосенсибилизаторы с длиной волны спектрального максимума в красном и ближнем инфракрасном (ИК) диапазонах (740–1050 нм), где собственное поглощение ткани минимально, что очень важно при диагностике и терапии глубокозалегающих опухолей.

Исследование молекулярных нанокристаллов на основе органических молекул производных уже известных фотосенсибилизаторов позволяет повысить тропность к опухолевым клеткам и селективность накопления в них по сравнению с нормальными тканями. В кристаллическом виде такие наночастицы водонерастворимы и нетоксичны, но при контакте с биоконпонентами, с опухолевыми или иммунными клетками, меняют свои спектроскопические свойства: приобретают способность флуоресцировать, становятся фототоксичными.

В рамках данной работы представлены результаты использования наночастиц фотосенсибилизаторов: бактериохлорин и фталоцианин алюминия для визуализации локализации новообразования и многостороннего исследования клеточного состава глубокозалегающих опухолей различного генеза *in vivo* путем спектрально-флуоресцентного анализа с разрешением по времени. В свою очередь *in vitro* на трехмерных клеточных опухолевых моделях показана возможность использования наночастиц фотосенсибилизаторов в качестве многофункционального флуоресцентного зонда, который может служить для оценки гетерогенности опухолевой модели и косвенного определения концентрации кислорода, фенотипа клеток, составляющих 3D-модель, а также оценивать метаболические процессы в клетках. Таким образом, многосторонний спектрально-флуоресцентный анализ с разрешением по времени позволяет установить наиболее важные параметры биологической системы для специфической и эффективной местной нанопототераностики. Таким образом, при использовании молекулярных нанокристаллов ИК-фотосенсибилизаторов, может быть реализован новационный подход применительно к диагностике и терапии онкологических заболеваний, в том числе глубокой локализации, с использованием мало инвазивных лазерных технологий.

The intercellular distribution dynamics of various forms of the fluorescent indocyanine green dye on tumor models *in vivo*

D.S. Farrakhova¹, Yu.S. Maklygina¹, I.D. Romanishkin¹, L. Bolotine², V.B. Loschenov^{1,3}

¹ Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Vavilova str.38, Moscow, Russia

² Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Université de Lorraine, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de bourgogne - CS 30519, 54519 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex, France

³ National Research Nuclear University «MEPhI», Kashirskoe shosse 31, Moscow, Russia

e-mail: farrakhova.dina@mail.ru

Oncological diseases are the main problems of all developed and many developing countries of the world and the main causes of the population mortality and disability. According to the statistic the head and neck cancer have 21% morbidity from all variation of cancer. The tasks of photosensitizers (PS) in nanoform developing with high tropism for tumor cells characterized by high selectivity of accumulation in cancer cells are especially relevant now for increasing the efficiency of photodynamic therapy (PDT). The approach of intraoperative fluorescent navigation via indocyanine green (ICG) has been clinically tested and the analysis has shown the sensitivity, specificity and accuracy of this method [1].

The small laboratory animals with a subcutaneously grafted of human hypopharyngeal carcinoma tumor (FaDu) were used as the experimental models. ICG in molecular and nanoform were injected into the tail vein with 10 mg/kg concentration. The dose of administration was chosen from the analogy with the doses of PSs used in clinical practice during PDT and according to preliminary experimental studies. The fluorescence spectra were obtained via spectroscopic system and video system with 632,8 nm and 735 nm for molecular form and nanoform of ICG respectively. The accumulation maximal of ICG in molecular form was observed in 5 min after the administration. Further over time leads to the rapid removal of the drug from the organism.

Consequently, the molecular form of ICG demonstrates optimal spectral characteristics, such as effective excitation by laser radiation with 785 nm in infrared region of the spectrum. Also, the PS has a maximum of fluorescence intense at 830 nm, which is infrared spectral area required for deep sensing of biological tissues.

The nanoform of ICG was developed because the studies with ICG in molecular form were showed the most effective spectral-fluorescent characteristics necessary for the excitation of deep tissue layers and low the contrast of accumulation in the tumor and a rapid elimination. The fluorescence spectra were registered via spectroscopic and video systems with two laser source with 632,8 nm and 735 nm. This method allow controlling different form of ICG such as molecular and nanoform. Thus, the dynamics of nano ICG accumulation was obtained and additionally the processes of its interaction with the biological tissue, in particular, the transition of the nano form to the molecular, which is possible when the drug is dissolved by various cellular organelles, were controlled. This kind of analysis showed that the maximum accumulation of nano ICG in the experimental animal was registered in 24 hours after systemic administration of the drug. However, the molecular form of nano ICG also has a non-zero contribution. As a result of analyzing the fluorescence signal corresponding to the molecular form of ICG in nanoform, its maximum was registered in 72 hours after the administration of the drug. The obtained dynamics allows us to conclude that the nano-form preparation allows the drug to accumulate and linger for a long time in the tumor - up to 24 hours, after which, probably, there is a gradual transition of the nano-form into the molecular form of the fluorescent dye for 3 days after injection.

Thus, the using of nano ICG increases the accumulation time in the tumor. Its subsequent dissolution in the tumor is also a positive feature, for the reason that the molecular form of ICG is photodynamically active, which will make it possible in the future, along with diagnostics, to effectively perform phototherapy of head and neck tumors. In addition, the molecular form of ICG has spectral characteristics (excitation of 785 nm and fluorescence of 830 nm for the molecular form — against excitation of 632,8 nm and fluorescence of 710 nm for the nano form), which will allow for the most deep phototherapy.

References

[1] Schmidt, F., Dittberner, A., Koscielny, S., Petersen, I., & Guntinas-Lichius, O. (2017). Feasibility of real-time near-infrared indocyanine green fluorescence endoscopy for the evaluation of mucosal head and neck lesions. *Head & neck*, 39(2), 234-240.

FRET между флуоресцирующими белками клетки в качестве биосенсора

И.С. Осадько

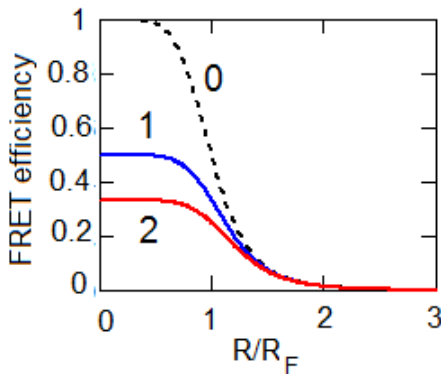
Институт спектроскопии РАН, Троицк, Москва, 108840, Физическая, 5

эл. почта: osadko@isan.troitsk.ru

В теории Фёрстера для эффективности E передачи энергии от донора к акцептору, которые разделены расстоянием R , получается следующая простая формула:

$$E(R) = \frac{1}{1 + (R/R_F)^6} \quad (1).$$

Здесь параметр R_F есть радиус Фёрстера, который может быть измерен в эксперименте [1]. Кривая 0, соответствующая формуле (1), изображена на рисунке.



В работе [2], выполненной группой биохимиков, формула (1) и соответствующая ей кривая 0, были активно использованы для подбора наиболее эффективной пары светящихся белков в живой клетке. Однако их анализ имеет серьёзный недостаток.

Дело в том, что если белок, используемый в качестве акцептора, имеет мерцающую флуоресценцию, состоящую из on/off-интервалов, а в работе [3], например, показано, что зелёный белок (GFP) имеет именно мерцающую флуоресценцию, то формула (1) и кривая 0 заметно изменяются. Как было показано автором доклада в этом случае вместо формулы (1) нужно использовать следующую формулу:

$$E(R) = \frac{1}{1 + (\tau_{off} / \tau_{on}) + (R/R_F)^6} \quad (2)$$

Здесь $\tau_{on,off}$ средние длительности светлых и тёмных интервалов в мерцающей флуоресценции одиночного акцептора. Если отношение τ_{off} / τ_{on} равно 1 или 2, то мы вместо кривой 0 получаем кривые 1 и 2, представленные на рисунке. Это внесёт изменения в анализ материала, представленный в работе [2]. Почему формулу (1), используемую биохимиками, мы должны заменить формулой (2), которую предлагает современная теория для передачи энергии, достаточно подробно обсуждается в докладе.

Литература

- [1] B. T. Bajar, E.S. Wang, S. Zhang, M. Lin J. Chu, A Guide to Fluorescent Protein FRET Pairs, Sensors. 2016. 16. 1488
- [2] Amy J Lam et al Improving FRET Dynamic Range with Bright Green and Red Fluorescent Proteins. Nat.Methods. 2012. 9. 1005.
- [3] R.M. Dickson, A.B. Cubitt, R.Y. Tsien, W.E. Moerner, On/Off Blinking Behaviour of Single Molecules of Green Fluorescent Protein. Nature. 1997. 388. 355.

Повышение резкости и глубины флуоресцентной визуализации тканей в ближнем инфракрасном диапазоне с использованием клинически разрешенных фотосенсибилизаторов

В.И. Макаров, П.В. Грачев, А.С. Москалев, В.Б. Лощенов

Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, 119991, Вавилова, 38

эл. почта: vi.makarov@physics.msu.ru

Флуоресцентная визуализация тканей в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне (700–1000 нм) по сравнению с видимым диапазоном (400–700 нм), где находится основной пик флуоресценции фотосенсибилизаторов (ФС), используемых в клинике (хлорин еб, фталоцианин алюминия, протопорфирин IX), позволила значительно расширить область доклинических и клинических применений метода.

Однако эти ФС флуоресцируют и в длинноволновой области спектра (700–1000 нм), эта составляющая сигнала обычно не используется для детекции опухоли вследствие малой ее интенсивности. Но используя высокочувствительные детекторы и лазерное излучение, соответствующее максимальному поглощению ФС в крайней красной полосе, эту флуоресценцию можно зарегистрировать. За счет использования более длинноволнового излучения для возбуждения флуоресценции в длинноволновый максимум пика поглощения ФС и регистрации флуоресценции уже в БИК диапазоне достигается значимое увеличение контрастности изображения с большей глубины, так как рассеяние и поглощение тканей в данном диапазоне спектра значительно слабее.

Для технического обеспечения предложенного метода разработан макет видеофлуоресцентной системы регистрации изображений в БИК диапазоне и получены флуоресцентные изображения модельных образцов в различных диапазонах спектра (рисунок 1). Для каждого изображения был вычислен коэффициент резкости. Под коэффициентом резкости подразумевается максимум абсолютной величины производной профиля изображения. В качестве ФС в образцах использовались хлорин еб и сульфированный фталоцианин алюминия.

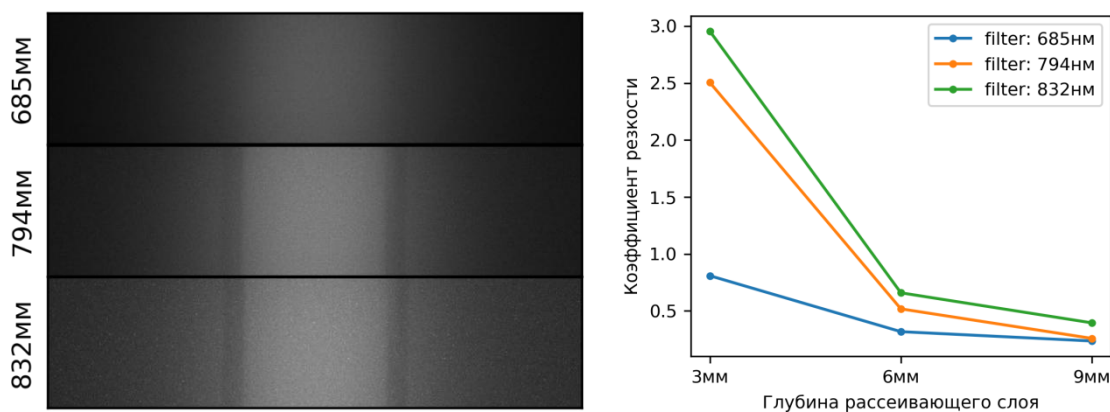


Рис 1. Слева: флуоресцентное изображение модельного образца при регистрации флуоресценции в различных спектральных диапазонах; толщина рассеивающего слоя над флуоресцирующим образцом 3мм. Справа: увеличение коэффициента резкости при смещении окна регистрации в БИК область.

Таким образом, было показано, что предложенный подход одной стороны, повысить резкость изображения и глубину визуализации за счет использования БИК диапазона, где рассеяние и поглощение биотканей меньше, а с другой стороны, предполагает использование уже разрешенных препаратов, что позволит сократить время перехода от лабораторных исследований к клинической практике.

Carbon-dot-decorated nanodiamonds for biomedical applications

I.I. Vlasov¹, O.A. Shenderova², O.S. Kudryavtsev¹, A.A. Khomich¹, T.A. Dolenko³

¹ General Physics Institute RAS, Moscow, 119991, Vavilova, 38

² Adamas Nanotechnologies, Raleigh USA, 8100, Brownleigh Drive

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Ленинские горы, 1

эл. почта: vlasov@nsc.gpi.ru

Detonation nanodiamonds have emerged as promising candidates for a variety of biomedical applications, thanks to different physicochemical and biological properties, such as small size and reactive surfaces. Carbon-dot-decorated nanodiamonds (CDD-NDs) are produced by specific acid treatment of detonation soot, forming tiny rounded sp² carbon species (carbon dots), 1–2 atomic layers thick and 1–2 nm in size, attached to the surface of the detonation diamond nanoparticles [1]. Produced carbon nanostructures demonstrate strong and stable photoluminescence. The maximum luminescence wavelength was found to depend on the excitation wavelength, just as it does for pure carbon dots [2]. By choosing an oxidation time of as-produced detonation nanodiamonds and removing adsorbed water from a ND surface, we managed to increase the luminescence intensity by 2 orders of magnitude compared with the luminescence of well-purified detonation ND [1, 3]. Experiments on the introduction of CDD-NDs in living cells have demonstrated the promise of using them as luminescent markers in biomedicine [4].

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant number 17-12-01481) (T.A.D. – ND applications), and by the RFBR (grant number 19-52-25005) (I.I.V. – ND properties).

Литература

- [1] O. Shenderova, S. Hens, I. Vlasov, S. Turner, Y.-G. Lu, G. V. Tendeloo, A. Schrand, S. Burikov, T. Dolenko. *Particle&Particle Systems Characterization*. 2014. 31 [5]. 580–590.
- [2] T.A. Dolenko, S.A. Burikov, A.M. Vervalde, A.A. Khomich, O.S. Kudryavtsev, O.A. Shenderova, I.I. Vlasov. *J. Applied Spectroscopy*. 2016. 83[2]. 294–297.
- [3] A.A. Khomich, O.S. Kudryavtsev, T.A. Dolenko, A.A. Shiryaev, A.V. Fisenko, V.I. Konov, I.I. Vlasov. *Laser Phys. Lett.* 2017. 14[2]. 025702.
- [4] N. Nunn, M. d'Amora, N. Prabhakar, A. Panich, N. Froumin, M. Torelli, I. Vlasov, P. Reineck, B. Gibson, J. Rosenholm, S. Giordani, O. Shenderova. *Methods Appl. Fluoresc.* 2018. 6[3]. 035010.

Квантовые сенсоры магнитного поля на основе спиновых центров окраски в SiC

А.Н. Анисимов, И.Д. Бреев, Е.Н. Мохов, П.Г. Баранов

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: aan0100@gmail.com

Центры окраски атомного масштаба в карбиде кремния (SiC) обладают уникальными оптически-своими свойствами и длинными временами спиновой когерентности при комнатной температуре, что делает их чрезвычайно привлекательными объектами как для фундаментальных исследований, так и для приложений в качестве сенсоров магнитного поля. Центры характеризуются спин-зависимым оптическим циклом, что позволяет выстраивать центры по спину, управлять их спиновым состоянием и регистрировать спиновое выстраивание методами оптически детектируемого магнитного резонанса (ОДМР). Во внешнем магнитном поле наблюдается антипересечение спиновых подуровней для основного и возбужденного состояний. Вблизи антипересечений происходит резкое изменение оптического отклика системы, обусловленное гибридизацией спиновых состояний. Данный эффект был использован для разработки датчиков магнитного поля и температуры [2,3].

Одним из последних экспериментальных достижений стало «выжигание спектральных провалов» в линиях ОДМР дополнительным радиочастотным полем (РЧ) накачки и обнаружение провалов-спутников. На рис. 1 приведены результаты выжигания провалов в неоднородно уширенной линии ОДМР в кристалле 15R-SiC при комнатной температуре для двух частот накачки. РЧ накачка на фиксированной частоте насыщает один из спиновых переходов. Процессы релаксации приводят к изменению интенсивности других спиновых переходов, что проявляется в виде провалов-спутников в ОДМР спектре при сканировании частоты пробного РЧ поля [1]. На основе техники выжигания спектральных провалов разработан новый метод измерения магнитных полей, слабо чувствительный к неоднородному уширению.

Доклад включает в себя результаты экспериментальных исследований направленных на создание квантовых датчиков магнитных полей с субмикронным пространственным разрешением.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки (соглашение № 14.604.21.0200, идентификатор RFMEFI60417X0200).

Литература

- [1] V. A. Soltamov, C. Kasper, A. V. Poshakinskiy, A. N. Anisimov, E. N. Mokhov, A. Sperlich, S. A. Tarasenko, P. G. Baranov, G. V. Astakhov and V. Dyakonov, Nature Commun. 2019. V. 10, Article number: 1678.
- [2] A. N. Anisimov, D. Simin, V. A. Soltamov, S. P. Lebedev, P. G. Baranov, G. V. Astakhov, V. Dyakonov, Scientific Reports 2016. V. 6, Article number: 3330.
- [3] D. Simin, V. A. Soltamov, A. V. Poshakinskiy, A. N. Anisimov, R. A. Babunts, D. O. Tolmachev, E. N. Mokhov, M. Trupke, S. A. Tarasenko, A. Sperlich, P. G. Baranov, V. Dyakonov, G. V. Astakhov, Phys. Rev. X. 2016. Vol 6, 031014.
- [4] P. G. Baranov, H.-J. von Bardeleben, F. Jelezko, and J. Wrachtrup, Springer Ser. Mater. Sci. 2017, 253, 448. 2017

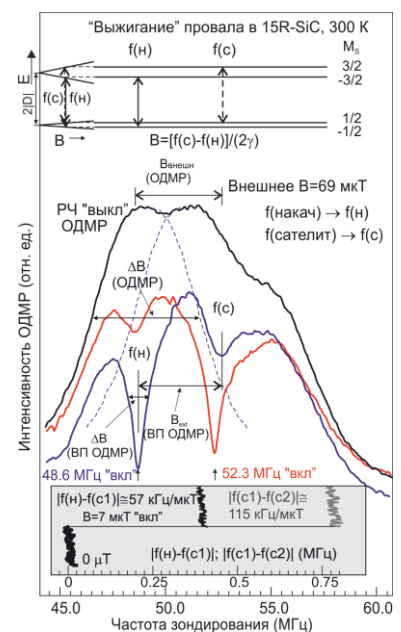


Рис. 1. Демонстрация выжигания провалов в неоднородно уширенной линии ОДМР.

Метод ЭПР-спектроскопии в изучении биогенных кристаллических оксидов железа в тканях

С.В. Юртаева¹, В.Н. Ефимов², В.В. Сальников¹

¹ ФИЦ Каз НЦ РАН, Казань, 420111, Лобачевского, 2/31

² КГМУ, Казань, 420012, Бутлерова, 49

эл. почта: s.yurtaeva@kfti.knc.ru

Железо является важным элементом необходимым для существования любых живых организмов, участвующим во многих биологических процессах. Известно, что тканевые запасы железа хранятся в виде наноразмерных кристаллических оксидов и гидроксидов, которые образуются в результате процессов биоминерализации, основными из которых являются ферригидрит $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (в кристаллическом ядре белка ферритина) и магнетит Fe_3O_4 . Известно, что нарушение обмена железа при патологических процессах может приводить к увеличению пула свободного железа, интенсификации свободнорадикального окисления и, как следствие, биоминерализации, т.е. образованию в тканях и крови повышенного количества нанокристаллитов оксидов железа. Такие кристаллы могут накапливаться в различных патологических и здоровых

тканях, в частности в опухолях, тканях мозга при нейродегенеративных заболеваниях и др. Известно также, что магнетиты участвуют в процессах магнеторецепции у магнетотактических бактерий, насекомых, рыб, птиц. Поскольку механизм образования и функции наночастиц магнетита в тканях млекопитающих и человека малопонятны, то их изучение представляет фундаментальный интерес.

Одним из эффективных методов исследования магнитных наночастиц биогенного происхождения является метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР, ЭМР). Методом ЭПР можно выделить наночастицы оксидов железа, в частности биомангнетит и ферригидрит

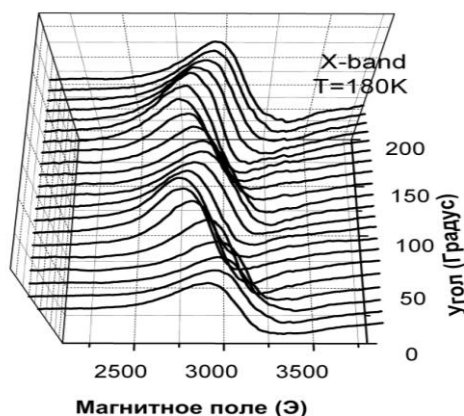


Рис. 1. Типичная угловая зависимость сигнала ЭМР биогенного магнетита в ткани.

среди других Fe-содержащих молекул.

Исследования различных биологических тканей методом ЭПР-спектроскопии обнаружили несколько типов сигналов, соответствующих биогенному магнетиту (сигналы зависели от ориентации магнитного поля) и ферритину (не зависели от ориентации). Установлены общие характеристики сигналов ЭМР магнетита, которые в большинстве случаев свидетельствуют об образовании кристаллов магнетита в тканях: характерное температурное поведение резонансного поля ($H_{рез}$), ширины линии и интегральной интенсивности, наличие аксиальной и кубической компонент в анизотропии $H_{рез}$. Обнаружен Фазовый переход Вервея. Обнаружены различные типы анизотропного поведения $H_{рез}$, характеризующие различную геометрию кристаллических включений. Описанные сигналы ЭМР в биологических тканях и крови могут быть использованы для детектирования аномального накопления железа в тканях и крови в кристаллической форме.

Работа выполняется при частичной поддержке Программы президиума РАН «Электронный спиновый резонанс, спин-зависящие электронные эффекты и спиновые технологии».

Литература

- [1] S.V. Yurtaeva, V.N. Efimov, N.I. Silkin, et al. Appl.Magn.Res. 2012. 42 [3]. 299–311.
 [2] S.V. Yurtaeva, V.N. Efimov, Yafarova G.G. et al. Appl.Magn.Res. 2016. 47 [6]. 555–565.

ЭПР изучение динитрозильных комплексов железа с тиол-содержащими лигандами как «рабочей формы» монооксида азота в живых организмах

А.Ф. Ванин^{1,2}

¹ ИХФ им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, 119991, Косыгина, 4

² Институт регенеративной медицины Сеченовского Университета, Москва, 119048, Трубецкого, 8
эл. почта: vanin.dnic@gmail.com

Показано, что использование только одного метода — метода ЭПР оказалось достаточным для идентификации в живых организмах парамагнитных центров, характеризующихся сигналом ЭПР с $g_{\perp}=2.04$, $g_{\parallel}=2.014$, $g_{\text{ср.}}=2.03$ (сигналом 2.03). Ими оказались моноядерные динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиол-содержащими лигандами. Исходя из анализа сверхтонкой структуры сигнала 2.03, установлен состав этих комплексов и распределение в них неспаренной электронной плотности. Использование производных дитиокарбамата как индикаторов ДНКЖ позволило показать методом ЭПР, что в живых организмах ДНКЖ представлены, в основном, в их биядерной диамагнитной форме, представляющей собой тиоэфир цистеина и красной соли Руссена. Предложен механизм образования обеих форм ДНКЖ, обеспечивающий установление d^7 электронной конфигурации железа в $\text{Fe}(\text{NO})_2$ фрагментах этих комплексов. В рамках этой конфигурации ДНКЖ способны выступать в качестве доноров нейтральных молекул NO и ионов нитрозония (NO^+), т.е. агентов, определяющих биологическую активность системы эндогенного NO, как одного из универсальных регуляторов разнообразных метаболических процессов во всех представителях живого мира. Методом ЭПР показано, что подавляющая часть NO, продуцируемого в тканях животных ферментативным путём из L-аргинина, запасается и стабилизируется в форме белок-связанных ДНКЖ. Что касается переноса NO и NO^+ к мишеням их биологического действия, этот перенос осуществляется высокоподвижными низкомолекулярными ДНКЖ, находящимися в химическом равновесии с их белковыми аналогами. Физиологическими методами продемонстрировано разнообразное физиологическое действие синтезированных химическим путём ДНКЖ на организм животных и человека как регуляторное (сосудорасширяющее, ранозаживляющее, гипотензивное, противотромбозное и т.п.), так и цитотоксическое (подавление эндометриоза, роста злокачественных опухолей). Полученные результаты в целом дают основание рассматривать ДНКЖ с тиол-содержащими лигандами в качестве «рабочей формы» NO, продуцируемого и функционирующего в живых организмах.

В настоящее время в промышленных условиях на основе ДНКЖ с глутатионом как тиол-содержащим лигандом в промышленных условиях создан лекарственный препарат «Оксаком», успешно прошедший фармакологические испытания.

Результаты наших исследований изложены в монографии [1] и обзорных публикациях [2–6].

Литература

- [1] Ванин А.Ф. Книга Динитрозильные комплексы железа с тиол-содержащими лигандами. Физикохимия, биология, медицина, Ижевск-Москва, Ижевский институт компьютерных исследований, 2015, 220 с.
- [2] A.F. Vanin, E. E. van Faassen, Chapter 2, in Radicals for life: The various forms of nitric oxide, (E. van Faassen, A.F. Vanin, Eds.) Elsevier. Amsterdam. 2007, pp. 19–74.
- [3] A.F. Vanin, *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2009. 21. 1–13.
- [4] A.F. Vanin, Chapter 7. in Bioorganometallic chemistry: Applications in drug discovery, biocatalysis, and imaging (G. Jaouen, M. Salman, Eds.) Wiley-VCH. Paris. 2015. pp. 203–238.
- [5] A.F. Vanin, *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2016. 54. 15–29.
- [6] A.F. Vanin, *Cell Biochem Biophys.* 2018. 76. 3–17.

Interdependence structure and dynamics of globular proteins

S.G. Lushnikov

Ioffe Institute, Saint Petersburg, 194021, Politekhnicheskaya, 26

E-mail: sergey.lushnikov@mail.ioffe.ru

The report deals with experimental and theoretical studies of the relationship between the structure and dynamics of globular proteins. Short peptides, bovine and human serum albumin (BSA, HSA), lysozyme and alpha lactalbumin (ALA) were used as objects of research. As an example of a spiral structure, a short DNA fragment of 128 b. p. and, additionally, with an insert of 20 base pairs were also used. The results of studies carried out by small-angle and inelastic neutron scattering, Mandelstam-Brillouin and Rayleigh spectroscopy, differential scanning calorimetry in the temperature range covering the denaturation region of biopolymers are presented. The report will focus on the dynamics of phase transformations of proteins under varying environmental conditions. The sequences of phase transformations of proteins with changes in acidity, ionic strength, isotopic substitution of H₂O by D₂O are considered. The sequence of phase transformations at different protein concentrations was also studied.

It was shown that the change in the acidity of the buffer leads to a change in the dynamics of phase transformations, for example, to the disappearance of the intermediate state in the lysozyme. The transition from the protein solution to the gel phase depends on the properties of the buffer and the complexity of the spatial organization of the biopolymer. On the example of lysozyme and ALA (single-domain) and BSA (three domains) it is shown that thermal denaturation is a multistage process and its stages are determined by external conditions. In the case of a concentrated solution of proteins, denaturation is realized with simultaneous aggregation of proteins. Self-organization of structures (BSA, HSA) can be realized during aggregation, when diffraction pattern of scattered light is observed. Further increase in temperature leads to the destruction of the ordering (disappearance of the diffraction of light) and the appearance of clusters. These clusters pass into a tangle state and then into a gel (polymer) state. The properties and structure of the polymer (gel) states formed during heating of the solution depend on the protein concentration, ionic strength and, most likely, on acidity. The aggregation and the sequence of phase transformations of protein also affects isotopic substitution buffer. In the case of isotopic substitution of water for heavy water, the rigidity of the protein increases, as a result of which the aggregation phases during denaturation become pronounced, with well-defined temperatures of phase transformations.

For low protein concentrations in the buffer, the sequence of phase transitions is different than in a highly concentrated solution. For example, it was not possible to detect an «ordered state» in BSA and HSA with concentrations below 50 mg/ml in a buffer solution. It is a very interesting fact that the intermediate concentrations of proteins demonstrate the dynamics of phase transformations, which is fundamentally different from the limiting cases. It is shown that in the analysis of the structure and dynamics of biopolymers it is necessary to introduce a parameter describing the interaction of a globule with a buffer solution in addition to thermodynamic variables (temperature, pressure, etc.). This additional parameter should include the properties of the hydrated shell of the protein and take into account the acidity, ionic strength, and other parameters of the medium. We assume that a possible solution to the multiparameter problem of studying the relationship between the structure and dynamics of biopolymers can be found using the fractal approach.

Использование программ, предсказывающих нативно-развернутые участки, для дизайна стабильных форм белков

Г.С. Нагибина, Б.С. Мельник

ФБУН Институт белка Российской академии наук, Пущино, 142290, Институтская, 4

эл. почта: galina-nagibina@phys.protres.ru

В данной работе мы исследовали рибосомные белки L1 из галофильной археи *Haloarcula marismortui* (HmaL1) и L1 из экстремофильной бактерии *Aquifex aeolicus* (AaeL1). Это двухдоменные рРНК-связывающие белки, взаимодействующие с 23S рРНК. Структура AaeL1 известна [2], в то время как для белка HmaL1 не удается получить кристалл, поэтому его структура была смоделирована [3]. В нашей предыдущей работе [1] мы проверили идею о том, что для поиска ослабленных участков в белке можно использовать программы, предсказывающие нативно-развернутые участки по аминокислотной последовательности. Именно такие ослабленные участки являются подходящими мишенями для введения стабилизирующих структуру мутаций. Для более детальной проверки нашей идеи необходимо убедиться, мутация, вводимая именно в ослабленный участок, приводит к стабилизации структуры белка, а такая же мутация, введенная в стабильный, структурированный участок — не повлияет или даже дестабилизирует белок. Для этого нам необходимо исследовать два белка, очень близких по структуре, но отличающихся по аминокислотному составу (не гомологов). Сравнение аминокислотных последовательностей белков HmaL1 и AaeL1 показало, что они не являются близкими гомологами, а сравнение пространственных структур — что они довольно близки по взаимному расположению и порядку элементов вторичной структуры. С помощью программ PONRD-FIT и isUnstruct нами были исследованы аминокислотные последовательности белков HmaL1 и AaeL1. Во втором домене двух белков был найден участок, в котором предсказания неупорядоченности для них различаются: участок в районе 100го аминокислотного остатка в белке HmaL1 предсказан, как неупорядоченный, а в белке AaeL1 — как структурированный. В найденных участках нами были спроектированы дисульфидные связи, направленные на повышение стабильности: Glu82Cys-Asp114Cys в белке HmaL1 и Asp101Cys-Lys127Cys в белке AaeL1. Методом спектроскопии кругового дихроизма были исследованы процессы плавления белков AaeL1 и HmaL1 дикого типа и мутантных форм с введенными дисульфидными связями. Показано, что дисульфидная связь, введенная в участок, предсказанный как структурированный, не привела к повышению температуры плавления белка AaeL1, в то время как дисульфидная связь, введенная в ослабленный участок, привела к повышению температуры плавления белка HmaL1 приблизительно на 10 градусов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 18-34-00243 мол_а.

Литература

- [1] Nikonova EYu, Tishchenko SV, Gabdulkhakov AG, Shklyaeva AA, Garber MB, Nikonov SV, Nevskaya NA. Crystal structure of ribosomal protein L1 from the bacterium *Aquifex aeolicus*. *Crystallography Reports*, 2011, 6(54), 603–608.
- [2] Gabdulkhakov A, Tishchenko S, Mikhailina A, Garber M, Nevskaya N, Nikonov S. Crystal Structure of the 23S rRNA Fragment Specific to r-Protein L1 and Designed Model of the Ribosomal L1 Stalk from *Haloarcula marismortui*. *Crystals*, 2017, 7(37), 1–8.
- [3] Nagibina GS, Tin UF, Glukhov AS, Melnik TN, Melnik BS. Intrinsic Disorder-Based Design of Stabilizing Disulphide Bridge in Gao Protein. *Protein & Peptide Letters*, 2016, 23(2), 176–184.

Влияние фазового перехода ЖК-гель в липидном бислое на функционирование рианодиновых каналов

А.С. Москвин, Б.Я. Япаров

Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 620083, Ленина 51

эл. почта: alexander.moskvin@urfu.ru

Фазовый переход жидкий кристалл (ЖК) – гель в липидах играет принципиальное значение в жизнедеятельности клетки, в частности, оказывая существенное влияние на функционирование ионных каналов. Так, вероятность открытия и время нахождения в открытом состоянии рианодинового канала сердечной клетки (RyR) в липидном бислое обнаруживали пикообразный рост в узкой области перехода ЖК – гель [1]. RyR каналы (RyR1,2,3), являющиеся основными молекулярными детерминантами Ca^{2+} -гомеостаза, рассматриваются как важнейшие цели терапевтического вмешательства. Ранее нами была предложена простая «одномерная» электронно-конформационная (ЭК) модель [2,3], в рамках которой множество степеней свободы этого гигантского наноскопического молекулярного комплекса сводится к двум, условно называемым электронной и конформационной, соответственно. Энергия канала описывалась оператором

$$H = -\Delta s_z - h s_x - pQ - aQs_z + \frac{K}{2}Q^2 \quad (1)$$

где $S_{x,z}$ – матрицы Паули, Δ определяет «затравочную» ($Q = 0$) разность энергий открытого и закрытого состояний канала, K – коэффициент «упругости» канала, a – параметр ЭК-связи. Параметр h учитывает квантовый эффект «смешивания» ветвей конформационного потенциала. Конформационная координата Q непосредственно связывалась с сечением канала. Параметр p — эффективное давление — определяет эффективную «механочувствительность» канала. Конформационный потенциал, или энергетический профиль, RyR-канала представляет собой две ветви, описывающие зависимость энергии от единственной конформационной координаты Q в исходном и лиганд-активированном состоянии, соответственно. Несмотря на относительную простоту, ЭК-модель ионного канала имеет универсальный характер и позволяет описывать не только лиганд-чувствительные RyR-каналы, но и механочувствительные и потенциал-зависимые каналы. В рамках ЭК модели ранее нами были успешно описаны особенности динамики изолированных RyR2-каналов и RyR2-кластеров в клетках рабочего миокарда и водителя сердечного ритма.

Вблизи точки фазового перехода первого рода ЖК – гель в бислое формируется область сосуществования фаз с доменами обеих фаз, разделенных доменными границами. Липидный бислой становится максимально механически «податливым» при температуре фазового перехода, что приводит к резкому изменению параметра эффективного давления p с понижением энергии и стабилизацией открытого состояния канала. В рамках ЭК-модели и компьютерного моделирования нами воспроизведены экспериментальные данные [1] по влиянию перехода ЖК – гель в бислое на вероятность открытия и время нахождения в открытом состоянии RyR канала.

Работа выполнена при поддержке Программы 211 Правительства Российской Федерации, соглашение № 02.А03.21.0006 и проектов № 2277 и № 5719 МОН РФ.

Литература

- [1] Brian Cannon, Martin Hermansson, y Sandor Gyorko, Pentti Somerharju, Jorma A. Virtanen, and Kwan Hon Cheng, *Biophys. J.* 2003. 85. 933–942.
 [2] A.S. Moskvin, M.P. Philipiev, O.E. Solovyova et al., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006. 90. 88–103.
 [3] А.С. Москвин, *ЖТФ.* 2018. 88[9]. 1320–1330.

Thermomechanical response of main-chain liquid crystal elastomers with different degrees of crosslinking

N. Derets^{1,2,3,4}, A. Rešetič¹, J. Milavec¹, P. Umek¹, M. Sluban¹, B. Zalar^{1,2}, V. Domenici⁵, V. Cresta⁵

¹ Department of Solid State Physics, Jožef Stefan Institute, Jamova 39, SI-1000, Ljubljana, Slovenia

² Jožef Stefan International Postgraduate School, Jamova 39, 1000 Ljubljana, Slovenia

³ On leave from: Ioffe Institute, Politekhnicheskaya 26, 194021 St. Petersburg, Russia

⁴ On leave from: Faculty of Physics, St. Petersburg State University, Ulianovskaya 3, Petrodvorets, St. Petersburg, Russia

⁵ Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale, Università degli studi di Pisa, via Moruzzi 3, 56126 Pisa, Italy

email: Nikita.Derets@ijs.si

Liquid crystal elastomers (LCEs) are liquid crystal molecules embedded in polymeric matrices. Materials with such structure combine elastic properties of polymer chains and the orientational order of liquid crystals [1]. The phase transition from the nematic phase to the isotropic phase of the liquid crystal leads to macroscopic changes in the physical properties of the LCEs, in particular, the length and elastic modulus. During repetitive experiments, a gradual loss of orientational order was discovered, and the aim of this work was the study this phenomenon.

Samples were prepared according to Finkelmann's two-stage procedure [2], with a change in the ratio of the amount of crosslinker to the amount of mesogen from 5% to 10% with a step of 0.5%. Studies of the thermomechanical response and its change in PDLCEs were carried out in the temperature range 300–430 K using a “homemade” experimental setup based on the Stepper Motor Controller SMC pollux and Intelligent Temperature Controller ITC503S. Mechanical stress was applied along the direction of the orientation of the LC molecules in the elastomer. The thermomechanical response was measured in heating and cooling modes.

As a result of the study, the thermomechanical response and its change during repetitive measurements were obtained in a wide range of crosslinker concentrations in the main-chain LCEs.

Preliminary results show that the concentration of crosslinker slightly affects the thermomechanical response of the sample, but it is a factor determining the stability of the system. When the amount of crosslinker with respect to the amount of mesogen is 5%, the thermomechanical response of the LCET is the most stable, and this may be resulted by a decrease of the temperature of the phase transition into the glass-like state.

References

[1] T.J. White and D.J. Broer, *Nature Materials*. 14. 1087–1098 (2015).

[2] J. Küpfer and H. Finkelmann, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* 12. 717–726 (1991).

Влияние многократного рассеяния на поведение неупругого рассеяния света в окрестности тепловой денатурации

А.В. Дмитриев, А.И. Федосеев, С.Г. Лушников

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: DmitrievAV@mail.ioffe.ru

Фазовые превращения ДНК, белков и других биополимеров, активно исследуются в последнее десятилетие. Метод мандельштам-бриллюэновского рассеяния света (МБР) показал себя как отличный инструмент для исследования динамики биополимеров. При исследовании тепловой денатурации лизоцима была обнаружена критическая опалесценция в области золь-гель перехода, которая сопровождалась резким падением интенсивностей компонент МБ [1]. Использование высококонтрастного интерферометра Фабри-Перо позволило детально проследить температурную зависимость интенсивности бриллюэновского дублета, что раньше было затруднительно. Для описания поведения интенсивности компонент МБ в лизоциме была предложена модель, учитывающая как критические флуктуации параметра порядка золь-гель перехода, так и многократное рассеяние света. Эта модель корректно описывала падение интенсивности компонент МБ в спектрах рассеяния света. Исследование динамики фазовых превращений в концентрированном растворе БСА показали резкое падение интенсивности компонент МБ в спектрах рассеяния в окрестности тепловой денатурации белка [2]. Это мотивировало нас учесть вклад многократного рассеяния для описания поведения спектров МБР при нагревании БСА. \

Объектом нашего исследования служил лиофилизированный порошок БСА (Sigma, O40M 1649) с молекулярной массой 69 kDa который растворялся в двух различных буферах. Первый 0.1 М натрий-фосфатный буфер, приготовленный на дистиллированной воде $pH = 7,45$, второй в 0.1 М натрий-фосфатный буфер, приготовленный на тяжелой воде с $pD = 7,85$. Концентрация растворенного белка в буфере составляла 100 мг/мл для обоих растворов. Температура эксперимента варьировалась от 290 до 363 К. Для анализа рассеянного света использовался 3х проходной интерферометр Фабри-Перо со свободным спектральным интервалом 22 GHz. В качестве источника света выступал аргоновый лазер с длиной волны 488 нм.

Обработка результатов экспериментов показала, что anomальное поведение интенсивностей компонент МБ в окрестности тепловой денатурации БСА, хорошо описывается в рамках предложенной модели при учете многократного рассеяния. Нужно отметить, что удалось описать поведение компонент МБ в растворе БСА в натрий-фосфатном буфере, приготовленном на тяжелой воде, и не удалось описать поведение спектров рассеяния для раствора БСА в том же буфере, приготовленном на дистиллированной воде. Такое различие в поведении спектров МБР, по-видимому, связано с различной последовательностью фазовых превращений БСА в растворах с обычной и тяжелой водой.

Литература

[1] A.V. Svanidze, S.G. Lushnikov, S. Kojima. *JETP lett.* 2009, 90 11.

[2] A.V. Dmitriev, V.E. Vashchenkov, A.I. Fedoseev, S.G.Lushnikov. *J. Raman Spectrosc.* 2019. 50 537–547.

Анализ структурно-функциональных особенностей лёд-связывающего белка (IBP) и его модификаций в изолированных системах

Ю.Д. Окулова, Б.С. Мельник

Институт белка РАН, Пушкино, 142290, Институтская, 4

эл. почта: *okulova.u-u@yandex.ru*

Объектом нашего исследования является лёд-связывающий белок (IBP), обнаруженный в организме моли из семейства Tortricidae (*Choristoneura fumiferana*) [1]. Целью нашей работы являлось проведение анализа структурно-функциональных особенностей лёд-связывающего белка (IBP) и его мутантных форм.

При исследовании природного варианта этого белка возникает ряд сложностей связанных с образованием межмолекулярных цистеиновых мостиков. Изучив пространственную структуру IBP, мы предположили, что для удобства экспрессии и выделения целевого продукта из штамма-суперпродуцента *E. Coli* BL21 (DE3) белок можно модифицировать путем замещения шести цистеиновых остатков на валин (связь C25-C37 оставлена). Эти остатки образуют дисульфидные мостики, которые осложняют выделение и очистку белка из клеточного лизата [2]. Также мы удалили шесть аминокислот на N-конце белка, потому что они могут быть неструктурированными при дестабилизации белка.

Мутантная форма IBP выделена и очищена. Проведены исследования по влиянию разных концентраций IBP на процесс замерзания и оттаивания водных растворов этого белка. Показано, что на процесс замерзания присутствие белка не влияет, а при размораживании присутствие белка увеличивает температуру таяния льда.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-04-00420.

Литература

[1] E.-N. Han, E. Bause, *Can. Entomol.* 1993. 125 [6]. 1043–1053.

[2] Y. G. Sherry, M K. Cyril *European J. of Biochemistry* 1999. 258 [2]. 445–453.

Влияние концентрации дифильных молекул ПАВ на гелеобразование водных дисперсий

С.А. Алексеева, И.В. Баранец, В.Н. Береснев, Т.А. Надервиль, Т.Е. Суханова

ФГУП Научно-исследовательский институт синтетического каучука им. академика С. В. Лебедева, ул. Гапсальская, 1, Санкт-Петербург, 198035, Россия

эл. почта: Svetlana_alks@mail.ru

Исследование уникальных свойств воды — важной составляющей биологических сред, ее поведения при взаимодействии с веществами различной химической природы не теряет своей актуальности [1–3]. Известно, что в водных растворах органических веществ образуются структуры различной морфологии. Особый интерес вызывают поверхностно-активные вещества (ПАВ), образующие мицеллы в водном растворе, которые могут являться носителями лекарственных препаратов. В 2013 году Н. Галамба опубликовал статью [4], где рассмотрел структуру воды, межмолекулярные взаимодействия вблизи гидрофобных веществ и внес дополнения к предложенной ранее Франком и Эвансом «модели Айсберга» [5]. В результате молекулярно-динамического моделирования автором было выявлено, что вблизи гидрофобных веществ ориентация молекул воды изменяется и образует тетраэдрическую сетку, напоминая поведение воды в области низких температур. Перегруппировка сети водородных связей ожидаема, так как взаимодействие воды с водой более предпочтительно, чем с растворенным веществом, и перегруппировка позволяет воде минимизировать число разорванных водородных связей (Н-связей) вокруг полости с растворенным веществом, не позволяя молекулам войти в состав полости.

Целью работы являлось исследование межмолекулярного взаимодействия низкомолекулярного, неионогенного, биоразлагаемого ПАВ Синтанол АЛМ-10 и воды, а так же влияния концентрации ПАВ на гелеобразование и формирование упорядоченной «льдоподобной» сетки в водных дисперсиях методами термогравиметрического анализа и оптической микроскопии. При исследовании препаратов без смещения поля зрения пятью методами микроскопического контрастирования использовался аналитический комплекс, оснащенный цветной цифровой камерой высокого разрешения для регистрации изображений с помощью компьютерной станции.

Установлено, что при взаимодействии с водой изменяется конформация молекул ПАВ, наблюдается упорядочение молекул воды и формирование кристаллоподобной сетки, обладающей интенсивным двулучепреломлением при исследовании в скрещенных николях. В процессе хранения препаратов происходит «набухание» молекул ПАВ, что приводит к микрофазовому разделению. Увеличение концентрации ПАВ сопровождается не только конформационными превращениями и реорганизацией его молекул с образованием «прямых» и «обратных» мицелл, но и появлением новых форм связанной воды.

Литература

- [1] Люк В. Вода в полимерах. Ред. Г. Е. Заикова. М. Мир. 1984. 555 с.
- [2] Береснев В. Н., Крайник И. И., Баранец И. В. Определение причин потери устойчивости синтетических латексов в процессе их синтеза. *Сборник тезисов VII Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры - 2017»*. М. 2017. с. 135.
- [3] Береснев В. Н., Крайник И. И., Баранец И. Б., Агибалова Л. В. Влияние диспергатора лейкозола на агрегативную устойчивость синтетических латексов. *ЖПХ*. 2018. Т. 91. № 7. с. 64–72
- [4] Galamba, N. Water's Structure around Hydrophobic Solutes and the Iceberg Model. *J. Chem. Phys.*, B. 2013. № 117(7). P. 2153–2159.
- [5] Frank, H. S.; Evans, M. W. *J. Chem. Phys.* 1945. 13. 507.

Неинвазивная функциональная магнитоэнцефалография на основе предположения о волновом распространении нейрональной активности

А.Е. Осадчий, А.А. Кузнецова

НИУ ВШЭ, Москва, 101000, Мясницкая, 20

эл. почта: aossadtchi@hse.ru

Магнитоэнцефалография (МЭГ), технология неинвазивного функционального картирования головного мозга, обладает непревзойденным сочетанием миллисекундного временного разрешения со способностью разделять активность участков коры головного мозга (КГМ), находящихся на расстоянии в несколько миллиметров. Такое пространственное разрешение обусловлено не только фундаментальными принципами, лежащими в основе МЭГ, но и математическими методами решения обратной задачи, позволяющими преобразовать сигналы МЭГ сенсоров в карты распределения нейрональной активации на КГМ.

Картирование патологической активности головного мозга пациентов с фармакорезистентной эпилепсией одно из наиболее востребованных клинических применений магнитоэнцефалографии. Анализ пространственно-временной динамики межсудорожных разрядов [1] позволяет обнаружить эпилептогенный участок и построить хирургический план по удалению очага пароксизмальной активности. При такой операции необходимо сократить объем резекции с целью минимизации постоперационного функционального дефицита у пациента. Для этой цели нами разработана методика детального анализа распространения эпилептической активности, в основе которой лежит предположение о волновом характере распространения активности по КГМ [2].

Предлагаемое решение моделирует активность межсудорожного разряда как линейную суперпозицию элементарных волн с локальными временными (20–100 мс) и пространственными (1–7 мм) паттернами распространения. Коэффициенты суперпозиции находятся в результате поиска по сетке скоростей распространения с минимизацией рассогласования между моделируемыми и измеряемыми данными МЭГ сенсоров на временном интервале межсудорожного разряда. Для обеспечения решения с минимальным количеством активных волн оптимизируется комбинация квадратичной невязки и L_1 нормы вектора коэффициентов суперпозиции [3].

Результаты применения данного подхода к анализу межсудорожных МЭГ данных пациентов с фармакорезистентной эпилепсией показывают, что межсудорожные разряды, возникающие в небольшом подмножестве ирритационных зон, поддаются описанию при помощи волновой динамики и демонстрируют хорошо выраженные доминирующие направления распространения с физиологичными скоростями порядка десятых долей метра в секунду. Ирритационные зоны, активность которых проявляет волновую динамику, совпадают с независимо установленным эпилептогенным участком.

Литература

- [1] Ossadtchi A., Mosher J.C., Sutherling W., Greenblatt R.E., Leahy R.M. (2005), Hidden Markov modelling of spike propagation from interictal MEG data. *Physics in Medicine and biology*, v ol. 50, no. 14, pp. 3447–3469.
- [2] Martinet L., Fiddyment G., Madsen J., Eskandar E., Truccolo W., Eden U., Cash S., Kramer M. (2017), Human seizures couple across spatial scales through travelling wave dynamics. *Nature Communications*, pp. 1–13.
- [3] Tibshirani, R. (1996), Regression shrinkage and selection via the Lasso, *Journal of the Royal Statistical Society*, v ol. 58, no. 1, pp. 267–288.

Динамические механизмы управления динамикой дофаминергических нейронов среднего мозга

Д.Г. Захаров¹, Б.С. Гуткин^{1, 2}, А.С. Кузнецов³

¹ ВШЭ, Москва, 101000, Кривоколенный переулок, 3

² ENS PSL University, France, Paris, F-75230, 45 rue d'Ulm

³ IUPUI, USA, Indianapolis, IN 46202, 420 University Blvd

эл. почта: dgzakharov@hse.ru

Дофаминергические (DA) нейроны, расположенные в среднем мозге, играют ключевую роль во многих когнитивных задачах. В частности, частота генерации этих нейронов определяет количество выделяемого ими дофамина, который, в свою очередь, является фактором подкрепления в задачах мотивации и обучения. В этой работе мы рассмотрим некоторые возможные динамические механизмы, которые могут проводить к существенному росту частоты этих нейронов.

Первый динамический механизм связан с действием тонического NMDA (N-метил-D-аспартата) тока. Наши феноменологическая и биофизическая модели качественно воспроизводят классический экспериментальный эффект, при котором этот синаптический ток, в отличие, например, от AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) тока или инъекции тока в сому нейрона, может многократно увеличивать частоту этих нейронов.

В основе второго механизма лежит смена класса возбудимости (класса генерации спайков) DA нейронов в зависимости от изменения синаптических и/или внутренних ионных токов. Отметим, что нейронная возбудимость определяет реакцию нейрона на стимулы, его синхронизационные и резонансные свойства и, в конечном счете, нейровычислительные функции. Калибровка феноменологической и биофизической моделей проводилась на основе воспроизведения экспериментального эффекта компенсации NMDA и ГАМК токов, в результате которой нейрон демонстрирует низкочастотную активность, аналогичную тонической. Отметим, что возбудимость DA нейронов I класса может быть важна для воспроизведения низких частот тонического режима генерации и тонкой настройки уровней концентрации базального дофамина, тогда как переключение их возбудимости на II класс может способствовать временному увеличению концентрации дофамина, поскольку нейроны II класса возбудимости легче синхронизовать общим внешним сигналом.

Третий динамический механизм, позволяющий увеличивать частоту DA нейронов, связан с действием синхронной популяции ГАМК нейронов (которые имеют более высокую частоту по сравнению с DA нейронами). В рамках схематической модели вентральной области покрышки, представляющей собой две взаимодействующие популяции ГАМК и DA нейронов, асинхронная активность ГАМК нейронов обеспечивает почти постоянный уровень ингибирования DA нейронов, при снятии которого генерируется высокочастотная пачка спайков. Напротив, когда сеть ГАМК нейронов синхронизируется, например, посредством общего синаптического входа, эти нейроны могут создавать высокоамплитудную высокочастотную последовательность импульсов, которая может обеспечивать высокочастотную генерацию DA нейронов. Такая генерация имеет частоту, совпадающую с частотой внешней силы. Такая динамика была описана нами на примере осциллятора Мак-Кина. Было показано, что такие высокочастотные вынужденные колебания существуют в широких интервалах параметров внешней силы (амплитуды и частоты импульсов).

Эта работа была частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант 17-02-00874). Денис Захаров благодарит за поддержку Российский научный фонд (грант 18-11-00294, численное моделирование). Денис Захаров и Борис Гуткин благодарят Программу повышения конкурентоспособности ведущих университетов РФ.

Spatially resolved simulations upon realistic geometries

Markus M. Knodel

Chair of Applied Mathematics 1, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Cauerstr. 11, 91058 Erlangen, Germany

e-mail: markus.knodel@math.fau.de

While the dynamics of various processes can be considered as to be homogeneous at all regions of interest (for example, when the progression of leukemia blood cancer is evaluated within the blood of a patient), spatial effects are crucial in case of many processes in the living and non-living world. This holds true for example in case of the propagation of a nerve signal within a single axon of a neuron, or when visual stimuli are detected by the eye of an animal or human being, sent to the corresponding center in the brain, and evaluated there in a way such that the animal or human being is able to «see» what is happening around it / him / her. In the same way, it is crucial to understand the spatial dynamics of the propagation of e.g. CO₂ or atomic waste which is stored deep in the ground in order to prevent risks for human beings and nature. The simulation of all these effects ask for the evaluation of partial differential equations (PDEs).

While in some cases, simplifications still allow for important insight such as the effective reduction of an axon to an 1D object to derive the cable equation, detailed computations and the comparison of experiment and simulation in most cases is only possible if at least 2D regions are considered, as in the case of CO₂ propagation deep in the ground, and often even full 3D resolution is necessary for example to study tumor growth within a real patient.

We present the application of 2D and 3D Finite Element / Finite Volume methods and efficient solvers to models from computational neuroscience, computational virology, and to multicomponent multiphase flow with arbitrary equilibrium and kinetic reactions within porous media such as rocks or tissue.

The focus of porous media computations refers to effects in the non-living world such as CO₂ storage deep in the ground. Therefore, we may safely consider 2D scenarios to compare with experimentally observed effects. Since these effects ask for very elaborated techniques such as the Kräutle-Knabner method for the reduction of PDEs and for advanced nested Newton solvers, we focus on the numerical techniques concerning porous media simulations. Anyhow, in the middle run, the application of such methods may get important also for neurophysiology, since intracellular structures often can be considered as porous medium with complex spatial patterns, reactions and transport scenarios.

To demonstrate the importance of the consideration of 3D spatial patterns, we consider the replication of the Hepatitis C virus (HCV) which happens inside single liver cells. The replication of the viral genome is strongly related to the Endoplasmatic Reticulum (ER), and we show the importance to use realistic reconstructed ER geometries in order to enable quantitative correct descriptions of the diffusion-based propagation of viral proteins which in case of HCV is strongly related to the 3D embedded 2D ER manifold.

In a similar way, the dynamics of presynaptic boutons of the *Drosophila* larva strongly depends upon the detailed spatial structure of the boutons. Comparing experiment and simulation, we were able to relate form and function of different bouton types and to explain why the *Drosophila* larva harbors two different-sized bouton types rather than only one type.

Our simulations further allow for quantitative comparisons of the Calcium dynamics around single presynaptic regions which in part show a very special structure. Our 3D simulations show that the so-called T-Bar of the presynaptic regions substantially enhance Ca concentration around the vesicle docking zone, thus enhancing strongly their release probability. All these example demonstrate that detailed comparison of experiment and simulation only is possible if spatial resolution and realistic geometric structures are taken into account and advanced discretization and solution techniques are applied to the PDEs.

Literature

[1] Kräutle, S., Knabner, P.: A new numerical reduction scheme for fully coupled multicomponent transport-reaction problems in porous media, *Water Resour. Res.* (2005), 41, W09414. [2] Kräutle, S.: The semismooth Newton method for multicomponent reactive transport with minerals, *Advances Water Res.* (2011), 34, 137–151. [3] Hoffmann, J and Kräutle, S. and Knabner, P. . A general reduction scheme for reactive transport in porous media. *Computational Geosciences* (2012), 16(4):1081–1099. [4] Advanced Hepatitis C Virus Replication PDE Models within a Realistic Intracellular Geometric Environment. Knodel, M.M.; Targett-Adams, P.; Grillo, A.; Herrmann, E.; Wittum, G. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16(3), 513. [5] Quantitative Analysis of Hepatitis C NS5A Viral Protein Dynamics on the ER Surface. Knodel, M.M.; Nägel, A.; Reiter, S.; Vogel, A.; Targett-Adams, P.; McLauchlan, J.; Herrmann, E.; Wittum, G. *Viruses* 2018, 10, 28. [6] 3D Spatially Resolved Models of the Intracellular Dynamics of the Hepatitis C Genome Replication Cycle. Knodel, M.M.; Reiter, S.; Targett-Adams, P.; Grillo, A.; Herrmann, E.; Wittum, G. *Viruses* 2017, 9, 282. [7] Synaptic bouton properties are tuned to best fit the prevailing firing pattern. M. M. Knodel, R. Geiger, L. Ge, D. Bucher, A. Grillo A, G. Wittum, C. Schuster and G. Queisser (2014). *Front. Comput. Neurosci.* 8:101. [8] 1D-3D hybrid modeling - from multi-compartment models to full resolution models in space and time. S. Grein, M. Stepniewski, S. Reiter, M. M. Knodel and G. Queisser (2014) *Front. Neuroinform.* 8:68.

Технология Ленгмюра, как инструмент органического и биоорганического анализа

Е.П. Подольская^{1,2}

¹ ФГБУН ИТ ФМБА России ФГБУН Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, 192019, Бехтерева, 1

² ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский, 26

эл. почта: ek.podolskaya@gmail.com

Технология Ленгмюра позволяет получать уникальные структуры регулярные на молекулярном уровне. При нанесении раствора амфифильного соединения (чаще всего длинноцепочечной жирной кислоты (ЖК), например стеариновой) в легколетучем неполярном растворителе (гексане) на поверхность водной субфазы, содержащей катионы металла, на границе раздела фаз образуется нерастворимая в воде строго упорядоченная мономолекулярная структура, одна поверхность которой полностью состоит из атомов металлов. Как известно, ионы переходных металлов, согласно концепции жестких и мягких кислот и оснований Пирсона, могут с различной эффективностью взаимодействовать с функциональными группами органических и биоорганических молекул, на основании чего основан метод металл-аффинной хроматографии, входящий в число высокоселективных методов разделения и экстракции целевых аналитов из сложных матриц. Технология Ленгмюра позволяет легко варьировать металл, входящий в состав получаемых монослоев, благодаря чему имеется возможность регулировать их специфичность к аналитам. При этом атомы металлов, входящие в состав монослоев, доступны для аналитов, так как составляют поверхность структуры и не переходят в образец при анализе, поскольку ковалентно связаны с остатками амфифильного соединения, что полностью соответствует требованиям, предъявляемым к металл-аффинным сорбентам. Так, были получены и исследованы монослои стеаратов ряда переходных металлов, и показана возможность применения таких структур в качестве металл-аффинных сорбентов для экстракции фосфорилированных белков и пептидов, аддуктов ксенобиотиков с белками крови, пестицидов, циантоксинов и лекарственных препаратов.

В настоящее время в практических целях используют уже сформированные монослои: либо коллапсированные, либо перенесенные на твердую подложку. В то же время, сама процедура получения таких структур может вызывать большой интерес для аналитической химии. Если в качестве водной фазы применить раствор двухвалентного щелочноземельного металла, например бария, то при нанесении на ее поверхность смеси различных жирных кислот, растворенных в гексане, монослой будет сформирован на основе смеси монокарбоксилатов бария, причем его структура также будет регулярной. Нами было показано, что при переносе технологии Ленгмюра с горизонтальной поверхности, обеспеченной специальной ванной, на выпуклую – каплю, удастся получить монослой сформированный из монокарбоксилатов как из насыщенных, так и ненасыщенных ЖК. При условии помещения капли непосредственно на ячейку мишени МАЛДИ, монослои из смеси монокарбоксилатов ЖК могут быть проанализированы методом МАЛДИ-МС. Стоит отметить, что в образовании монослоя участвуют исключительно свободные жирные кислоты (СЖК), что выгодно отличает предложенный метод пробоподготовки. Соответственно, на основе технологии Ленгмюра нами разработана новая методика анализа СЖК методом МАЛДИ-МС для идентификации и относительной количественной оценки СЖК в биологических образцах. Методика отличается высокой чувствительностью, экспрессностью и простотой выполнения анализа.

Таким образом, технология Ленгмюра позволяет значительно расширить ряд современных подходов к анализу органических и биоорганических соединений.

Возможности выявления новых маркеров сердечно-сосудистых заболеваний и признаков дезадаптации к физической нагрузке с применением функциональной масс-спектрометрии

А.В. Козленок¹, А.В. Березина¹, В.Т. Коган², Е.Б. Григорьев³

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России

² Физико-технический институт имени А. Ф. Иоффе РАН

³ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина)

Целью представленной работы является:

— разработка универсальных протоколов и алгоритмов оценки динамики концентрации газов в выдыхаемом воздухе во время пробы с физической нагрузкой на основе мультивариантного статистического анализа данных;

— использование разработанных алгоритмов для выявления закономерностей и показателей (маркеров), позволяющих отличить разные категории испытуемых, с наилучшими значениями чувствительности и специфичности;

— интерпретация выявленных маркеров с точки зрения известных механизмов энергетического обеспечения работы у разных категории испытуемых.

Основные результаты:

— Показано преимущество динамического микроанализа выдыхаемого воздуха перед стандартным кардиопульмональным нагрузочным тестированием у профессиональных спортсменов, здоровых добровольцев, больных с хронической сердечной недостаточностью и пациентов с ожирением.

— Установлены величины вариабельности маркеров, характеризующих функциональное состояние разных категорий испытуемых.

— Найдена зависимость между выявленными маркерами и степенью выраженности патологических процессов у разных категорий испытуемых.

Таким образом, показано, что функциональная масс-спектрометрия является перспективным инструментом изучения особенностей состояния организма при различных физиологических и патологических процессах.

Модуляция вызванных разрядов нейронов префронтальной коры мозга крысы антагонистами глутаматных ионотропных рецепторов

М.С. Комарова, М.В. Николаев

ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, 194223, Тореза, 44

эл. почта: *marrgosh4@gmail.com*

Глутаматные ионотропные рецепторы играют важную роль в физиологии ЦНС позвоночных. Чрезмерная активность глутаматных рецепторов сопровождается многие нейробиологические расстройства (эпилепсии, ишемии, нейродегенеративные процессы). Для снижения патологического уровня возбуждения могут быть использованы антагонисты глутаматных рецепторов. К сожалению, эти вещества зачастую вызывают неприемлемые побочные эффекты у экспериментальных животных и людей.

На начальных этапах разработки новых препаратов детально изучаются особенности лиганд-рецепторного взаимодействия *инвитро*. Метод локальной фиксации потенциала пэтч-кламп позволяет оценить действие веществ по изменению трансмембранных токов, протекающих через ионные каналы рецепторов. Являясь необходимым для выяснения особенностей лиганд-рецепторного взаимодействия, этот метод, однако, не позволяет оценить возбудимость нейронов, их способность генерировать ПД. Пробел в понимании действия антагонистов непосредственно на уровне нейронов может быть причиной их непредсказуемых эффектов в живом организме.

Мы изучили действие известных антагонистов глутаматных рецепторов с помощью метода пэтч-кламп без фиксации потенциала. В срезах коры мозга крысы исследованы эпилептоподобные вызванные разряды пирамидных клеток, в генерации которых принимают участие глутаматные рецепторы AMPA и NMDA типов. Используются антагонисты — блокаторы ионных каналов, характеризующиеся различными молекулярными механизмами действия и избирательности: мемантин 100 мкМ, кетамин 100 мкМ, МК-801 15 мкМ, IEM-1925 100 мкМ. Оценивали площадь, длительность и амплитуду ответов. В присутствии мемантина ни один из параметров достоверно не изменялся. Слабую активность в подавлении разрядов проявлял кетамин — схожий по кинетике и степени ловушки блокатор NMDA рецепторов. Антагонист NMDA рецепторов МК-801 (высокая степень ловушки), эффективно угнетал площадь ответа на $40 \pm 5\%$. Эти данные можно объяснить конкуренцией блокаторов за сайт связывания с магнием внутри канала [1]. Действительно, в экспериментах без магния во внеклеточной среде, мемантин эффективно подавляет вызванные разряды [2]. Вещество IEM-1925, которое является эффективным антагонистом NMDA рецепторов и кальций проницаемых AMPA рецепторов, в 40% случаев действовало на AMPA опосредованные компоненты разрядов. В остальных клетках IEM-1925 слабо угнетало длительность ответов, подобно антагонистам NMDA рецепторов.

В условиях, приближенных к физиологическим, эффекты антагонистов на ответы нейронов могут не вполне соответствовать предсказанным на основе классического структурно-функционального анализа. Предложенный подход к оценке функциональных характеристик нейронов в условиях фармакологического воздействия на глутаматный рецептор важен для разработки безопасных лекарственных средств для лечения тяжелых расстройств нервной системы.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-34-00355.

Литература

- [1] M.V. Nikolaev, L.G. Magazanik, D.B. Tihonov *Neuropharmacology*. 2012. 62[5-6]. 2078–2085.
- [2] М.В. Николаев. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2019. 106[4]. 1–10.

Особенности синаптической передачи в энторинальной коре головного мозга в ходе эпилептоподобной активности в моделях *in vitro*

Д.В. Амахин¹, Е.Б. Соболева¹, Ю.Л. Ергина¹, А.В. Чижов^{1,2}, А.В. Зайцев¹

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223, пр. Тореза, 44

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: Dmitry.Amakhin@gmail.com

Эпилепсия - распространенное заболевание ЦНС, характеризующееся возникновением спонтанных судорог. Ряд особенностей судорожных состояний могут быть воспроизведены в *in vitro* модели, представляющей собой переживающие срезы энторинальной коры и гиппокампа крысы. Методом патч-клампа в конфигурации «целая клетка» и с помощью теоретического моделирования исследовались изменения свойств синаптической передачи, приводящие к аномальной синхронизации нейронной активности.

В ходе работы были описаны основные режимы эпилептоподобной активности в энторинальной коре, включая режимы генерации интериктальных разрядов (ИИР), опосредованных только ГАМК-Кергическими нейронами или одновременно ГАМК- и глутаматергическими нейронами, а также иктальных разрядов (ИР), представляющих собой результат сложной интеграции возбуждающих и тормозных синаптических сигналов [1]. При помощи оригинальной методики были произведены оценки синаптических проводимостей, активирующихся в ходе ИИР или вызванных внеклеточной стимуляцией ответов нейрона на разных этапах развития эпилептоподобного состояния [2]. Показано, что в ходе эпилептоподобного состояния происходит потенциация возбуждающих синапсов, сдвиг потенциала реверсии ГАМКергических токов и усиление кратковременной синаптической депрессии. Исходя из полученных экспериментальных данных разработана математическая модель взаимодействующих нейронных популяций на основе CBRD-подхода (conductance-based refractory density approach), воспроизводящая как сами ИИР и ИР, так и их распространение по коре от эпилептического очага [3, 4, 5]. Показано, что в отсутствие динамики ионных концентраций математическая модель воспроизводит только ИИР [3]. При разных концентрациях хлорид-ионов внутри клетки, в модели корректно воспроизводится динамика ГАМК- и глутамат-опосредованных синаптических проводимостей в ходе ИИР обоих типов. Процессы, лежащие в основе динамики внутри- и внеклеточных концентрации ионов, обуславливают как переход из режима в режим, так и кластеризацию элементарных залпов синхронизованной активности нейронов, приводящих к образованию ИР [5]. Наиболее значимыми для поддержания и смены режимов эпилептоподобной активности процессами регуляции ионных концентраций являются транспорт ионов через ионные каналы мембраны (в особенности, ГАМК_A-рецепторы и калиевые каналы внутреннего выпрямления Kir, открытие которых происходит вследствие активации ГАМК_B-рецепторов), с помощью Na-K АТФ-азы и ионного обменника KCC2.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ, проект 16-15-10201.

Литература

- [1] D.V. Amakhin, J.L. Ergina, A.V. Chizhov, A.V. Zaitsev. *Front. Cell. Neurosci.* 2016. 10.
- [2] D.V. Amakhin, E.B. Soboleva, J.L. Ergina, S.L. Malkin, A.V. Chizhov, A.V. Zaitsev. *Front. Cell. Neurosci.* 2018. 12.
- [3] A.V. Chizhov, D.V. Amakhin, A.V. Zaitsev. *PLoS One.* 2017. 12. e0185752.
- [4] A.V. Chizhov, D.V. Amakhin, A.V. Zaitsev. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. 508. 1245–1251.
- [5] A.V. Chizhov, D.V. Amakhin, A.V. Zaitsev. *PLoS One.* 2019. 14. e0213904.

Простейшая модель иктальных и интериктальных разрядов

А.В. Чижов^{1,2}, А.Е. Санин², М.Г. Козелецкая¹, Д.В. Амахин², Е.Ю. Смирнова^{1,2}, А.В. Зефилов², А.В. Зайцев²

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223, пр. Тореза, 44

эл. почта: anton.chizhov@mail.ioffe.ru

Эпилептическая активность проявляет себя в виде всплесков синхронной электрической активности популяций нейронов головного мозга. Основываясь на экспериментальных данных изучения эпилептоподобной активности в срезах мозга крыс, нами была сформулирована простая, но биофизически обоснованная модель иктальных и интериктальных разрядов «Эпилептор-2» [1]. Модель утверждает, что разряды достаточно точно описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями для четырёх переменных: внеклеточной концентрации калия, внутриклеточной концентрации натрия, мембранного потенциала и ресурса медиатора на синапсах, подверженных кратковременной синаптической депрессии. Популяционная активность отражается на единичном представительном нейроне, активность которого сравнивается с электрофизиологическими записями. Этот нейрон получает входные популяционные сигналы, но не имеет обратного влияния на сетевую активность. Математическая модель отражает механизм разрядов, наблюдаемых в широком классе экспериментальных моделей. Накопление калия во внеклеточном пространстве определяет переход от молчащего состояния к состоянию генерации иктальных разрядов. Каждый иктальный разряд состоит из кластера интериктально-подобных событий. Натрий накапливается во время разряда внутри клеток и активирует натрий-калиевый насос, который завершает иктальный разряд путем восстановления градиента калия и реполяризации мембран нейронов. Электрофизиологические регистрации в 4-AP-in-vitro модели эпилепсии подтвердили основные предположения и предсказания модели. Математический анализ показал, что интериктально-подобные события представляют собой стохастические высокоамплитудные колебания, которые в случае генерации иктальных разрядов модулируются медленными колебаниями ионных концентраций. Бифуркационный сценарий возникновения иктальных разрядов при повышении концентрации калия в растворе – это аналог для негладкой динамической системы седло-узловой бифуркации на инвариантном цикле. Переходя к вопросу о механизме распространения иктальных разрядов по нервной ткани, мы предположили, что таким механизмом является диффузия ионов калия во внеклеточном пространстве, либо распространение импульсации по аксо-дендритным деревьям. Рассмотрение этих двух механизмов потребовало включения в модель уравнения диффузии в первом случае и уравнения Пуассона во втором случае. Результаты моделирования и их сравнение с экспериментальными данными, полученными методом оптических регистраций, свидетельствуют в пользу второй гипотезы. Обеспечивая минимальное биофизическое описание ионной динамики и сетевых взаимодействий, предложенная модель «Эпилептор-2» позволяет в ёмкой форме отразить механизмы эпилептических разрядов и служит основой для построения более полных моделей эпилепсии.

Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда (проект 16-15-10201).

Литература

[1] A.V.Chizhov, A.V. Zefirov, D.V. Amakhin, E.Yu. Smirnova, A.V. Zaitsev. *Plos CB*. 2018. 14 [5]. e1006186.

Реконструкция бегущих волн в коре головного мозга человека по данным ЭЭГ и МЭГ

В.М. Верхлютов

ИВНД и НФ РАН, Москва, 117485, Бутлерова, 5А

эл. почта: verkhlyutov@mail.ru

Ранее было показано, что скальповая динамика двумерных распределений ЭЭГ может быть приближена однодипольной моделью [1]. В большинстве случаев эквивалентный токовый диполь вращался для альфа-ритма в саггитальной плоскости, т.е. в межполушарной щели. Каждый полный поворот диполя совпадал с волной альфа-ритма. Известно, что результирующие внеклеточные токи пирамидных нейронов коры перпендикулярны корковой поверхности. В связи с этим мы предположили, что такая динамика эквивалентного диполя связана с синхронным распространением бегущих волн в затылочных долях в области шпорной борозды в 17 и 18 полях зрительной коры. Вращение диполя в этом случае объяснялось прохождением волны через борозду, глубина которой должна быть сравнима с длиной бегущей волны. Моделирование цепочкой диполей, расположенных на крестообразной модели окрестности шпорной борозды, показало воспроизводимость скальповой динамики альфа-ритма, включая вращающиеся паттерны [1].

В дальнейшем на мелких животных, имеющих гладкую поверхность коры мозга, были продемонстрированы радиальные бегущие волны оптическим методом регистрации. Радиальные волны на удалении от эпицентра превращаются в плоские бегущие волны, которые были зарегистрированы у высших обезьян в норме [2] и у человека при эпилепсии [3] с использованием мультиэлектродных массивов.

Из-за сложной складчатой структуры коры головного мозга прямое наблюдение радиальных бегущих волн у человека невозможно. Но именно такие мезоскопические проявления активности функциональных корковых сетей могут быть основной составляющей спонтанной ЭЭГ и МЭГ. Для имитации радиальных бегущих волн на индивидуальной корковой поверхности головного мозга человека нами был разработан пакет скриптов совместимый с программой Brainstorm. Программный пакет позволяет симулировать на индивидуальных поверхностях радиальные бегущие волны стартующие из разных точек коры с различными параметрами задающими форму волны и скорость её распространения. После расчёта волновой динамики вычисляли модельные ЭЭГ и МЭГ [4].

Для решения обратной задачи модельные данные сопоставляли с экспериментальными с использованием двумерной корреляции [5]. Реконструкция бегущих волн позволяет определить их эпицентр не только на конвекситальной поверхности головного мозга но и в глубине борозды. Дальнейший анализ формы волны требует нейросетевого моделирования, которое может дать косвенную информацию о функциональных свойствах и микроструктуре коры в зоне локализации бегущей волны.

Литература

- [1] В.М. Верхлютов. *Журн. высш. нервн. деят.* 1996. 46 [6], 496-503. <http://www.ihna.ru/files/member/verkhlyutov/art/1996ModelAlphaRhythm.pdf>.
- [2] M. Denker, L. Zehl, B. E. Kilavik, M. Diesmann, T. Brochier, A. Riehle, S. Grun. *Scientific reports*. 2018. 8:5200. DOI:10.1038/s41598-018-22990-7.
- [3] L.-E. Martinet, G. Fiddymont, J.R. Madsen, E.N. Eskandar, W. Truccolo, U.T. Eden, S.S. Cash, M.A. Kramer. *Nature communications*. 2017. 8:14896. DOI: 10.1038/ncomms14896
- [4] V. Verkhlyutov, V. Balaev. *bioRxiv* 2018. 242412, DOI: 10.1101/242412.
- [5] V. Verkhlyutov, M. Sharaev, V. Balaev, A. Osadtchi, V. Ushakov, B. Velichkovsky. *Proc. Comp. Sci.* 2018. 145. 617–622. DOI: 10.1016/j.procs.2018.11.073.

Работа поддержана РФФИ, проект №17-04-02211

Математическое моделирование бегущих волн в коре головного мозга

Е.О. Бурлаков¹, В.М. Верхлютов²

¹ ТюмГУ, Тюмень, 625003, Володарского, 6

² ИВНД и НФ РАН, Москва, 117485, Бутлерова, 5А

эл. почта: eb_@bk.ru

Бегущие волны зарегистрированы оптическими и электрическими методами у многих животных, от улиток до высших млекопитающих, а также у человека [1]. Однако существует ряд методических ограничений для прямой регистрации этого явления, особенно у здоровых испытуемых. Недавно показана возможность регистрации корковых бегущих волн с использованием МЭГ [2], что приводит к возникновению задач подбора параметров волны с использованием математических моделей.

Ранее для моделирования бегущих волн в нейронных сетях в работе [3] была предложена следующая нелинейная нелокальная система уравнений

$$u_t(t, x) + u(t, x) = \int_{-\infty}^{\infty} \omega(x - y)f(u(t, y))dy - v(t, x), \quad v_t(t, x) = \varepsilon u(t, x). \quad (1)$$

Здесь u – активность популяции нейронов в точке x в момент t ; ω – функция межнейронной связи, типично являющаяся четной; f – функция активации нейронов, имеющая обычно форму сигмоиды; v – отрицательная обратная связь, влияние которой на активность u задано параметром $0 < \varepsilon \ll 1$. Модель (1), в виду своей корректности, следующей, например, из результатов работы [4], является удобным инструментом качественного исследования бегущих волн. Если в (1) функция активации f представлена разрывной функцией типа Хевисайда с порогом активации $\theta > 0$, то имеет место следующее уравнение бегущей волны $u(t, x) = U(x + ct)$, где $c < 0$ – скорость волны ширины $a > 0$:

$$-c^2 U'' + cU' - \varepsilon U = c(\omega(\cdot) - \omega(\cdot - a)), \quad U(0) = U(a) = \theta, \quad U(-\infty) = U(\infty) = 0. \quad (2)$$

Уравнение (2), помимо своей очевидно меньшей сложности, является также значительно более удобным, например, для численного исследования. При несколько больших ограничениях на параметры модели, разрывная система (1) также корректна (см., например, [4], [5]). Однако, как показано в [5] и [6], переход в подынтегральном выражении системы (1) от непрерывной функции f к разрывной требует строгого обоснования. Отсутствие же такого обоснования не гарантирует близости решений непрерывной и соответствующей ей разрывной модели.

Методами нелинейного функционального анализа получен следующий результат: *при почти всяком наборе параметров разрывной модели (1), допускающем существование решения типа «бегущая волна», найдется сколь угодно близкое решение данного типа соответствующее непрерывной модельной системе уравнений.* Данное утверждение открывает возможность для существенного расширения инструментария изучения бегущих волн в нейронных сетях при помощи комбинирования разрывного и непрерывного моделирующих подходов в исследовании.

Литература

- [1] L. Muller, F. Chavane, J. Reynolds, T. Sejnowski. *Nat Rev Neurosci.* 2018. 5. 255–268. DOI:10.1038/nrn.2018.20
- [2] V. Verkhlyutov, M. Sharaev, V. Balaev, A. Osadtchi, V. Ushakov, B. Velichkovsky. *Proc. Comp. Sci.* 2018. 145. 617-622. DOI: 10.1016/j.procs.2018.11.073
- [3] D.J. Pinto, G.B. Ermentrout. *SIAM J. Appl. Math.* 2001. 62 [1]. 206-225.
- [4] R. Potthast, P.B. Graben. *Math Method Appl Sci.* 2010. 33 [8]. 935-949.
- [5] E. Burlakov, *Differ. Equ. Dyn. Syst.* 2018. DOI: 10.1007/s12591-018-0443-5.
- [6] E. Burlakov, A. Ponomov, J. Wyller. *J. Math. Anal. Appl.* 2016. 444. 47-68.

Работа поддержана РФФИ, проекты №№ 17-04-02211, 17-41-680975, 18-31-00227

Моделирование внутриклеточного механизма возникновения и подавления сердечной аритмии

М.И. Шевченко, Н.М. Зорин, А.С. Москвин

Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 620002, ул. Мира, 19

эл. почта: maria.shevchenko@urfu.ru

Биофизика сердечной клетки является одним из важнейших направлений в современных науках о жизни. Сердечные патологии, такие как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и различные аритмии являются основной причиной смертности людей от хронических заболеваний. Аритмия сердца — патологическое состояние, при котором происходят нарушения последовательности возбуждения и сокращения сердца, частоты, амплитуды и формы потенциала действия.

Нами предложена и развита обобщенная модель клетки водителя сердечного ритма, объединяющая «двухосцилляторную» модель Мальцева-Лакатты (ML) [1] сердечной клетки и электронно-конформационную (ЕС) модель рианодиновых (RyR) рецепторов — основных элементов, управляющих динамикой ионов кальция в сердечных клетках [2–4]. ML-модель клетки водителя ритма учитывает наличие «внешнего» (мембранного) и «внутреннего» (Ca^{2+} -часы) осцилляторов, взаимодействие которых обеспечивают надежность работы ритмоводителей. В основе ЕС-модели лежит предположение о «двухмодовом» характере адиабатического потенциала RyR-канала и гармоническом приближении для конформационной энергии. ЕС-модель описывает особенности поведения RyR-каналов в рабочих кардиомиоцитах и в клетках водителя сердечного ритма [2–4]. На основе объединенной модели нами разработан программный комплекс, позволяющий моделировать динамику потоков ионов в клетке и влияние параметров модели на формирование основных амплитудных и временных характеристик потенциала действия, а также возникновение, развитие и подавление «клеточной» аритмии. В частности, была смоделирована спонтанно возникающая тахикардия и показано, что подавление быстрого калиевого тока нормализует колебательный режим клетки водителя ритма, что фактически дает объяснение действию антиаритмических препаратов 3 класса.

Работа выполнена при поддержке Программы 211 Правительства РФ, соглашение № 02.А03.21.0006 и проекта № 5719 МОН РФ.

Литература

- [1] V.A. Maltsev, E.G. Lakatta, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 296, H594 (2009).
- [2] A.S. Moskvin et al., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 90, 88 (2006).
- [3] A.S. Moskvin et al., *Письма в ЖЭТФ*. 102, 1 (2015).
- [4] А.С. Москвин, *ЖТФ*, 88, 1320 (2018).

Применение уравнения Гольдмана-Ходжкина-Катца для описания спада ГАМК-опосредованных ионных токов

В.А. Семёнов, Д.В. Амахин

Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт Петербург, 194223, пр. Гореза, 44

эл. почта: semenov.vlad.anat@mail.ru

Активация ГАМК_A-рецепторов у зрелого нейрона, как правило, приводит к входу хлорид-ионов внутрь клетки. Продолжительная активация ГАМК_A-рецепторов может приводить к их десенситизации, которая является важным регулятором временного течения процесса торможения [1]. В связи с этим кинетика десенситизации ГАМК_A-рецепторов представляет большой научный интерес.

Исследования спада ГАМК-опосредованных токов в большинстве случаев проводятся методом пэтч-кламп в режиме фиксации мембранного потенциала. При этом для оценки кинетики спада тока используются значения амплитуды тока или проводимости мембраны для ионов хлора. Значения проводимости мембраны получают при помощи аппроксимации вольт-амперной характеристики (ВАХ) ГАМК-опосредованных токов с использованием линейной зависимости. При этом, данная зависимость недостаточно хорошо описывает ВАХ ГАМК-тока для случая неравенства внутриклеточной и внеклеточной концентраций хлорид-ионов. В настоящем исследовании производилась регистрация ионных токов изолированных пирамидных нейронов коры головного мозга крысы в ответ на аппликацию ГАМК. ВАХ ГАМК-опосредованного тока регистрировалась с помощью быстрых рампы командного потенциала, подаваемых в ходе ответа. Таким образом, кинетика спада ГАМК-тока оценивалась, используя значения проницаемости мембраны для ионов хлора, которые определялись из аппроксимации ВАХ с помощью уравнения потока ГХК [2-4]. Подобный подход для описания кинетики спада ГАМК-опосредованных токов применяется впервые.

В настоящей работе при помощи экспериментов методом пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка» и математического моделирования были продемонстрированы преимущества использования значений проницаемости мембраны для ионов хлора для описания спада ГАМК-опосредованных токов при их регистрации в режиме фиксации мембранного потенциала. Моделирование учитывало, что при реализации этого метода могут происходить значительные изменения внутриклеточной концентрации ионов хлора [5].

Как показало моделирование, в ходе ГАМК-опосредованного тока скорости спада проводимости мембраны, амплитуды ионного тока и проницаемости мембраны для ионов хлора не соответствуют друг другу при наличии непостоянства внутриклеточной концентрации ионов хлора. Скорость спада проводимости и амплитуды тока зависят от значения фиксируемого мембранного потенциала, так как подвергаются влиянию изменению движущей силы для ионов хлора, происходящего в течение ГАМК-опосредованного тока. Скорость спада проницаемости мембраны для ионов хлора, не зависит от значения мембранного потенциала и величины движущей силы для ионов хлора. Таким образом скорость спада проницаемости мембраны для ионов хлора более адекватно отражает свойства десенситизации ГАМК_A-рецепторов в условиях непостоянства внутриклеточной концентрации ионов хлора, тогда как использование значений проводимости мембраны и амплитуды тока могут привести к некорректным результатам.

Литература

- [1] M.T. Bianchi, R. I. Macdonald. *J. Physiol.* 2002. 544 [1], 3–18.
- [2] Hille B. Chapter 14 in book: *Ion channels of excitable membranes*. P. 441–471. Ed. B. Hille. S. Sinauer. 2001. 814 pp.
- [3] D.E. Goldman. *J. Gen. Physiol.* 1943. 27 [1]. 37–60.
- [4] A.L. Hodgkin, B. Katz B. *J Physiol.* 1949. 108 [1] 37–77.
- [5] Karlsson U., Druzin M., Johansson S. Cl(-) concentration changes and desensitization of GABA(A) and glycine receptors. *J. Gen. Physiol.* 2011. T. 138. № 6. P. 609–626.

Область спайковой активности нейрона на плоскости входных параметров — тока и проводимости

Е.Ю. Смирнова^{1,2}, А.В. Зайцев², К.Х. Ким², А.В. Чижов^{1,2}

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223, пр. Тореза, 44

эл. почта: elena.smirnova@mail.ioffe.ru

Активация синаптических рецепторов увеличивает ток ионов через мембрану и проводимость клеток, таким образом оказывая влияние на спайковую активность нейрона. В данной работе была экспериментально показана двумерность входного сигнала и построена полная функция входа-выхода. В качестве полной функции входа-выхода предложена зависимость стационарной частоты спайков нейрона от входных тока и проводимости. Область ненулевой спайковой активности на плоскости двух параметров, Ω -домен, оказалась конечной и сужающейся с увеличением проводимости. Поскольку входной сигнал зависит от мембранного потенциала клетки, то для построения полной функции входа-выхода использовался метод динамического патч-клампа, который позволяет подавать через электрод потенциал-зависимый ток. Эксперимент проводился на пирамидных нейронах префронтальной коры трехнедельной крысы Вистар. Мы построили также Ω -домен для модели типа Ходжкина-Хаксли пирамидного нейрона. Полные функции входа-выхода модели типа Ходжкина-Хаксли и пирамидных нейронов префронтальной коры качественно соответствуют друг другу. На модели мы изучили влияние таких параметров как максимальные проводимости натриевых и калиевых каналов, емкости, потенциала реверсии натрия, шума, температуры и адаптации на Ω -домен. В эксперименте было изучено действие температуры, внеклеточной концентрации натрия, шума и адаптации. Все эффекты подробно описаны в статье [1].

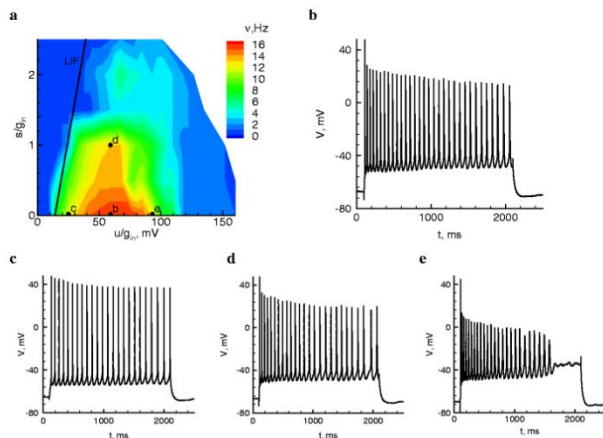


Рис. 1. Ω -домен репрезентативного пирамидного нейрона префронтальной коры (а). Спайковая активность нейрона в четырех точках на плоскости приведена на соответствующих графиках b-e

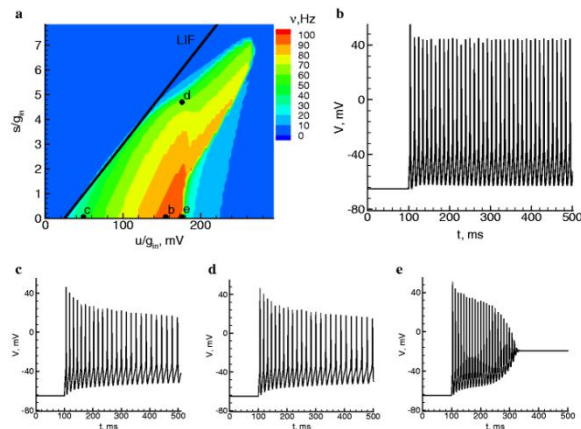


Рис. 2. Ω -домен модели типа Ходжкина-Хаксли пирамидного нейрона (а). Спайковая активность модели в четырех точках на плоскости приведена на соответствующих графиках b-e

Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда (17-75-10082).

Литература

[1] E.Y. Smirnova, A.V. Zaitsev, K.Kh. Kim, A.V. Chizhov. J Comput Neurosci 2015. 39: 217-233.

Исследование молекул, важных для биологии и медицины методами фемтосекундной лазерной спектроскопии

О.С. Васютинский

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: osv@pms.ioffe.ru

В обзоре представлены результаты экспериментальных и теоретических исследований динамики затухания поляризованной флуоресценции в растворах анизотропных молекулярных зондов, возбуждаемой в результате двухфотонных переходов под действием лазерных импульсов фемтосекундной длительности.

Исследованные молекулярные зонды представляли собой небольшие биомолекулы, аминокислоты и коферменты важные для медико-биологических применений: индол, триптофан, NADH (никотинамид-аденин-динуклеотид), NADPH (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфид), FAD (флавадин-аденин-динуклеотид). Поляризованная флуоресценция возбуждалась в молекулярных растворах при одновременном поглощении двух фотонов лазерного излучения как с одинаковыми, так и с разными энергиями и поляризациями в диапазоне перестройки полной эффективной энергии возбуждения 4.04–7.09 эВ. Получение экспериментальных результатов и их обработка проводились по методике, развитой авторами ранее [1]. Варьируя поляризацию возбуждающих и флуоресцентных фотонов, участвующих в фотопроцессе, измерялись времена жизни возбужденных состояний молекулярных зондов, времена вращательной диффузии, а также определялся набор двухфотонных молекулярных параметров, содержащих важную информацию о симметрии многофотонного поглощения и о процессах переноса энергии в возбужденных состояниях молекул зондов. В частности, для молекул индола были детально исследовано влияние первых двух возбужденных состояний L_a и L_b , как на процесс двухфотонного поглощения, так и на динамику последующей флуоресценции.

Анализ полученных экспериментальных результатов осуществлялся на базе квантово-химических неэмпирических вычислений структуры основных и возбужденных состояний молекул-зондов в растворителях. В обзоре показано, что величины определяемых молекулярных параметров и времен затухания очень чувствительны к взаимодействию с молекулярным микроокружением и к анизотропии распределения осей молекулярных зондов, что позволяет экспериментально исследовать вязкость и поляриность микроокружения, а также процессы переноса энергии. Таким образом, исследование затухания поляризованной флуоресценции молекулярных зондов в составе больших биомолекул, или клеток, открывает новую возможность получения важной информации о структуре, фолдинге и гидратации белков, а также о деталях окислительно-восстановительных реакций в живых клетках и клеточных структурах.

Литература

- [1] S. Denicke, K.-H. Gericke, A.G. Smolin, P.S. Shternin, O.S. Vasyutinskii. *J. Phys. Chem. A*. 2010. 114, 9681–9692.
- [2] S. Herbrich, K.-H. Gericke, A.G. Smolin, O.S. Vasyutinskii. *J. Phys. Chem. A*. 2014. 118. 5248–5255.
- [3] S. Herbrich, T. Al-Hadhuri, K.-H. Gericke, P.S. Shternin, A.G. Smolin, O.S. Vasyutinskii. *J. Chem. Phys.* 2015. 142. 024310.
- [4] М.Э. Сасин, В.И. Тушканов, А.Г. Смолин, О.С. Васютинский. *Оптика и спектр*. 2017. 123 [4]. с. 65–70.
- [5] М.Е. Сасин, А.Г. Смолин, О.С. Васютинский. *Оптика и спектр*. 2018. 125 [4]. 495–500.
- [6] M.E. Sasin, A.G. Smolin, K.-H. Gericke, E. Tokunaga, O.S. Vasyutinskii. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018. 20. 19922–19931.

Исследование затухания поляризованной флуоресценции молекул НАДН при двухфотонном возбуждении в водных растворах метанола

И.А. Горбунова, Н.О. Безверхний, М.Э. Сасин, О.С. Васютинский

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: i.gorbunova@mail.ioffe.ru

Никотинамид-аденин-динуклеотид NADH является внутриклеточным коферментом, участвующим в процессах переноса электронов в реакциях клеточного метаболизма. Учитывая важную роль NADH в функционировании клетки, особый интерес у исследователей вызывают его оптические свойства [1]. Одним из наиболее эффективных методов исследования оптических свойств биологических молекул является изучение их поляризованной флуоресценции при двухфотонном возбуждении с высоким временным разрешением [2], которое, в случае с NADH, описывается суммой трех экспонент с характерными временами затухания τ_1 и τ_2 и вращательной диффузии τ_{rot} . Природа этого мультиэкспоненциального затухания до сих пор была изучена недостаточно.

Как известно, существует два конформера NADH в сложенной и развернутой геометрических конфигурациях. В работе [3] было показано, что при увеличении концентрации метанола в водном растворе относительная концентрация развернутого конформера увеличивается.

В настоящей работе представлено исследование затухания поляризованной флуоресценции молекул NADH в водном растворе метанола различной концентрации при двухфотонном возбуждении фемтосекундными импульсами Ti: Sapphire-лазера на длине волны 720 нм и средней мощности излучения 100 мВт. В экспериментах использовалась либо линейная, либо циркулярная поляризация возбуждающего излучения. Концентрация NADH в растворе составляла 1 мМоль/л. Компоненты флуоресценции, поляризованные вдоль горизонтальной и вертикальной осей, детектировались одновременно и независимо с помощью системы счета одиночных фотонов с временной корреляцией (TCSPC). На основании полученных сигналов поляризованной флуоресценции мы определили два времени затухания τ_1 и τ_2 , время вращательной диффузии τ_{rot} , анизотропию флуоресценции r_0 и отношение предэкспоненциальных коэффициентов a_1/a_2 . Было получено, что время вращательной диффузии τ_{rot} , время затухания τ_2 и отношение предэкспоненциальных множителей a_1/a_2 зависят от концентрации метанола в растворе. Разработанная нами теоретическая модель показала, что на параметры флуоресценции влияют как вязкость раствора, так и энергетический обмен между двумя хромофорами NADH, аденином и никотинамидом. Так же предполагается, что за счет изменений относительных концентраций двух конформеров при увеличении количества метанола полученные экспериментальные параметры также изменяются.

Литература

- [1] P.Schaefer, S.Kalinina, A.Rueck, Christine A.F. von Arnim, B. von Einem. *Cytometry A*.2018.
- [2] О.С.Васютинский, А.Г.Смолин, С.Оswald, К.Н.Gericke. *Опм. и спектр.* 122(4) 622–626 2017
- [3] R.V. Hull, P.S. Conger, R.J. Hoobler. *Biophys. Chem.* 90 9–16 2001.

Регистрация сигнала фосфоресценции синглетного кислорода в клетках

Д.М. Бельтюкова¹, В.П. Белик¹, Т.Н. Беляева², Е.С. Корнилова², И.К. Литвинов², И.В. Семенова¹, О.С. Васютинский¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² Институт цитологии, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий, 4

эл. почта: dina.beltukova@mail.ioffe.ru

Одним из приоритетных направлений развития современной медицинской науки является усовершенствование старых и разработка новых методик лечения онкологических заболеваний. В настоящее время все более востребованным методом становится фотодинамическая терапия (ФДТ). Как известно, активные формы кислорода, в частности синглетный кислород (СК), токсичны для клеток, и приводят к их гибели. Прямая генерация СК при облучении лазером на длине волны около 1270 нм очень мало эффективна, т.к. соответствующий переход запрещен правилами отбора. Поэтому применяют фотосенсибилизированную генерацию — молекула фотосенсибилизатора (ФС) после возбуждения лазерным излучением и последующей внутренней конверсии переходит из основного синглетного состояния в долгоживущее триплетное, и при столкновении с молекулой кислорода в основном состоянии передает ей энергию возбуждения, достаточную для генерации СК. Поскольку обратный переход из синглетного состояния кислорода в основное триплетное запрещен правилами отбора, детектирование сигнала фосфоресценции СК на длине волны около 1270 нм сильно затруднено, в особенности в живых системах, в которых задействованы природные тушители активных форм кислорода.

В нашей работе было проведено детектирование сигнала фосфоресценции СК в суспензии клеток линии HeLa. Для генерации СК использовался ФС хлоринового ряда Радахлорин (РадаФарма, Россия). Клетки культивировали в инкубаторе, и за 24 часа до эксперимента в них добавлялся ФС в количестве 20 мкг/мл. Для приготовления суспензии клетки отделялись от подложки, центрифугировались и заливались PBS; таким образом получалась клеточная суспензия с концентрацией порядка $2 \cdot 10^6$ клеток/мл. Суспензия помещалась в кварцевую кювету, возбуждение ФС производилось импульсным лазером с длиной волны 405 нм и длительностью импульса 100 нс. Для детектирования сигнала фосфоресценции СК использовался ИК ФЭУ Hamamatsu NIR-PMT H10330B-45 с набором фильтров, пропускающих излучение в узкой спектральной полосе 1270 ± 5 нм. Для регистрации кинетики фосфоресценции СК с высоким временным разрешением использовался модуль TCSPC PicoHarp300 (PicoQuant).

В результате работы были получены сигналы фосфоресценции СК в клетках линии HeLa в суспензии. Исследована кинетика фосфоресценции с высоким временным разрешением и определены характерное время генерации и время жизни СК в клетках. Показано, что время жизни СК в клетках уменьшается по сравнению с временем жизни в растворах Радахлорина в PBS и в воде, а время жизни триплетного состояния ФС, наоборот, растет.

Исследование молекул триптофана методом поляризованной флуоресценции при двухфотонном возбуждении

Н.О. Безверхний, И.А. Горбунова, Я.М. Бельтюков, М.Э. Сасин, О.С. Васютинский

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: nikolaybezverhny@gmail.com

Наблюдение поляризованной флуоресценции при многофотонном возбуждении является одним из современных методов исследования структуры и динамики многоатомных молекул, который дает значительные преимущества по сравнению с однофотонными методами возбуждения. В настоящее время двухфотонное возбуждение поляризованным излучением с последующим анализом интенсивности и анизотропии флуоресценции стало мощным инструментом для исследования биологических молекул.

С помощью метода двухфотонного возбуждения флуоресценции изучена молекула триптофана. Триптофан — аминокислота, которая используется как флуоресцентный зонд при исследовании структуры и динамики белков в растворах и клетках [1]. В работе исследовалось затухание поляризованной флуоресценции молекул триптофана в растворах с различной вязкостью и поляризованностью, которые содержали воду и пропиленгликоль, при двухфотонном возбуждении импульсами лазера фемтосекундной длительности. Возбуждение осуществлялось в диапазоне длин волн 385–510 нм линейным и циркулярно поляризованным излучением. Для обработки экспериментальных данных использовалась модель затухания флуоресценции в которой зависимость сигнала от времени описывалась комбинацией трех экспонент с характерными временами затухания τ_1 и τ_2 и временем вращательной диффузии τ_{rot} [1, 2, 3]. Обработка полученных сигналов как функции времени и поляризации возбуждающего излучения и определение времен затухания τ_1 , τ_2 и τ_{rot} осуществлялась с помощью оригинального кода на языке Python 3. Также были определены: полная интенсивность сигнала I_0 , отношение амплитуд экспонент a_1/a_2 , как функции длины волны возбуждения, и параметр r_0 , который характеризует анизотропию двухфотонного возбуждения молекул.

Было обнаружено, что параметры флуоресценции имеют нетривиальную зависимость от поляризованности раствора. Зависимость параметров a_1/a_2 и r_0 от длины волны возбуждающих фотонов — следствие возбуждения различных ротамеров триптофана и механизмов релаксации в растворе. Полученные результаты будут использованы для теоретического и численного моделирования механизмов взаимодействия ротамеров триптофана с растворами и белками.

Литература

- [1] Callis R.P., Tusell J.R. *Methods in Molecular Biology*. 2014. 1076. 171–214.
- [2] Lakowicz J.R., Balter A. *Biophys. Chemistry*. 1982. 15. 353.
- [3] Сасин М.Э., Смолин А.Г., Васютинский О.С. *Оптика и спектроскопия*. 2018. 4. 495.

Биосовместимые биоразлагаемые полимеры: от биомедицинских применений к крупнотоннажному производству

С.Н. Чвалун^{1,2}

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

² ИСПМ им. Н.С. Ениколопова РАН

Биоразлагаемые и биосовместимые полимеры широко используются как в медицине (средства доставки, хирургические нити и штифты), так и для производства экологически чистой упаковки, одноразовых изделий и т.п. Полилактид один из немногих полимеров, стереохимическая структура которого может быть легко модифицирована за счет контролируемого изменения соотношения L- и D-изомеров, с получением аморфного или кристаллического высокомолекулярного полимера. Используемые в настоящее время промышленные методы производства полилактида не позволяют добиться достаточно низкой стоимости этого полимера, что препятствует его массовому использованию. Показано, что варьируя оптическую чистоту мономера и температурно-временной режим полимеризации, можно получать различные по своим физико-химическим свойствам образцы полилактида: от высокоэластичных волокон до твердых пленок. Для создания полимерных и композиционных матриц с заданной морфологией и комплексом свойств были разработаны и применены различные методы: электроспиннинга, сублимационной сушки, совмещенные с иммобилизацией активных соединений, лекарственных средств, факторов роста и наночастиц. Введение различных активных соединений в полимерную матрицу позволяет придать получаемым материалам широкий спектр функциональных свойств (антимикробные, гемостатические, ростостимулирующие). Примененные подходы и методы позволили получать материалы широкого биомедицинского применения, в частности, для покрытий на раны и ожоги, исключая образование рубцов и шрамов, гемостатирующих губок и тампонов, наноструктурированных матриц для тканеинженерных конструкций, пригодных для коррекции и восстановления различных органов и тканей при разнообразных заболеваниях и травмах.

Электропроводящие полимерные материалы для тканевой инженерии

В.Е. Юдин^{1,2}, И.П. Добровольская^{1,2}

¹ ИВС РАН, Санкт-Петербург, 199004, В.О. Большой проспект, 31

² СПбПУ Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: yudin@hq.macro.ru

Развитие тканевой инженерии ставит перед наукой о материалах ряд принципиально новых задач. Одной из основных является разработка матриц на основе биосовместимых, биорезорбируемых полимеров, которые после имплантации в живой организм под действием биологической среды стимулируют пролиферативную активность клеток. В результате образуется новая ткань, идентичная ткани реципиента. Одновременно с этим процессом, под действием биологической среды, происходит резорбция полимерной матрицы. Протекание двух процессов — образования биологической ткани и резорбции матрицы приводит к воссозданию утраченного органа или его части. Известно [1], что клетки живого организма — фибробласты, остеобласты, миоциты, кардиоциты и особенно нейроны являются электроактивными, их функционирование зависит от внешнего электрического поля. Поэтому, для регенерации тканей применяют методы электростимуляции, воздействуя на биологический объект постоянным или переменным электрическим полем [2]. Исследования показали, что электростимуляция особенно эффективна для регенерации тканей центральной и периферической нервной системы, аксонов, этим методом также можно лечить повреждение миокарда, восстанавливать скелетные мышцы, улучшать заживление ран, ускорять реконструкцию костной ткани. Кроме того, современные приборы для лечения и повышения качества жизни людей, страдающих хроническими заболеваниями в качестве основных компонентов, также содержат электропроводящие материалы. Эти электронные устройства имплантируются в тот или иной орган, регулируют его функции, являются источником информации о состоянии пациента. В настоящее время в устройствах подобного рода используют, в основном, коррозионностойкие металлы платиновой группы: платина и иридий. Однако, свойства металлических электродов ограничивают их использование *in vivo*. Из-за отсутствия у металлов биосовместимости, их взаимодействие с живой тканью минимально, что ведет к высокому сопротивлению на интерфейсе электрод-биообъект. В настоящее время в качестве альтернативы металлам для использования в биомедицинских целях активно исследуется новый класс материалов – электропроводящие полимеры, например полипиррол. Эти полимеры являются полупроводниками с высоким уровнем электропроводности (до 10^3 См/см). Многочисленные исследования, как *in vitro*, так и *in vivo*, доказали хорошую биосовместимость электропроводящих полимеров, поэтому в настоящее время они могут быть использованы не только как долговременные электродные имплантаты, но и как электроактивная биологическая среда для пролиферации клеток и регенерации тканей.

В лекции рассматриваются некоторые новые способы, разрабатываемые сейчас в лаборатории, получения электропроводящих композиционных волокон и нановолокон на основе полилактида, хитозана, алифатического сополиамида и полиимидов для целей тканевой инженерии. В частности, для получения электропроводящих свойств биосовместимых полимерных материалов предлагается использовать: 1) модификацию поверхности биополимеров полипирролом; 2) введение наполнителей в виде углеродных нановолокон и нанотрубок в полимерный материал; 3) частичную карбонизацию полиимидов.

Авторы выражают благодарность гранту РФФИ №19-73-30003.

Литература

[1] Hardy, J. G.; Lee, J. Y.; Schmidt, C. E. Biomimetic conducting polymer-based tissue scaffolds. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013. 24. 847–854.

[2] Harris, A. R.; Wallace, G. G. Organic electrodes and communications with excitable cells. *Adv. Funct. Mater.* 2018. 28,1700587.

Исследование влияния модификации хитиновых наночастиц на физико-механические свойства полилактидных композитных волокон

К.В. Малафеев¹, О.А. Москалюк², В.Е. Юдин^{1,3}, Е.М. Иванькова³, Е.Н. Попова³, В.Ю. Елоховский³

¹ СПбПУ Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

² СПбГУПТИД, Санкт-Петербург, 191186, Большая Морская, 18

³ ИВС РАН, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр-т В.О., 31.

эл. почта: *kostya_malafeev@mail.ru*

Одним из наиболее ярких представителей биоразлагаемых полимеров является полилактид (ПЛА). ПЛА является устойчивой альтернативой нефтехимическим продуктам, поскольку лактиды получают путем микробной ферментации сельскохозяйственных отходов, главным образом богатых углеводами веществами [1–3]. Создание композитов на его основе очень перспективное направление имеющее прикладное значение, как и в области биоразлагаемой упаковки, так и в области медицины. Важной задачей полимерного материаловедения является получение равномерного распределения наполнителей в матрице. Способом достижения поставленной задачи может быть модификация наполнителей. В данной работе было исследовано влияние модификации наночастиц хитина полиэтиленгликолем (ПЭГ).

В результате данной работы расплавленным методом были получены композиционные ориентированные волокна на основе ПЛА и двух типов хитиновых частиц: исходных хитиновых наночастиц (ХН) и хитиновых частиц, модифицированных полиэтиленгликолем (ХН-ПЭГ). Рентгеноструктурный анализ показал, что модификация ПЭГ не влияет на структуру хитиновых фибрилл, а выступает в виде спейсера, не позволяющего слипаться наночастицам хитина. Изучено влияние типа частиц хитина на механические свойства ориентированных волокон при растяжении. Показано, что введение частиц ХН практически не изменяет прочность волокон при ориентационной вытяжке в 4 раза, и снижает ее при максимальной вытяжке в 6 раз. Введение ХН-ПЭГ, напротив, приводит к повышению прочности волокон при концентрации наполнителя 10% и 5% для степеней ориентационной вытяжки в 4 и 6 раз, соответственно, что может свидетельствовать о формировании более совершенной структуры ориентированной полимерной матрицы в исследуемых композитах. На основе данных СЭМ показано, что наночастицы ХН-ПЭГ равномерно распределяются в матрице ПЛА и сохраняют свои первоначальные размеры в отличие от ХН, которые объединяются в конгломераты.

Таким образом, установлено, что модификация хитиновых наночастиц ПЭГ является подходящим способом для получения биорезорбируемых композиционных материалов с улучшенными физико-механическими свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30003)

Литература

[1] Yu L. *Prog. Polym. Sci.* 2006. №31. p.576–602.

[2] Garlotta D. *J. Polym. Environ.* 2001. №9(2) p.63–84.

[3] Valdes A. *Front. Chem.* 2014. №2. p.1–10.

Гели природного происхождения для регенеративной медицины

Ю.А. Нащекина^{1,2}, Д.М. Дарвиш¹, О.А. Луконина¹, М.М. Халисов², А.В. Анкудинов²,
В.Ю. Елоховский³, В.Е. Юдин³

¹ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург; 194064, Тихорецкий пр., 4

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

³ Институт Высокмолекулярных Соединений РАН, 190004, В.О. Большой пр., 31

эл. почта: *ulychka@mail.ru*

В настоящее время клеточные технологии находят широкое применение в регенеративной медицине. Выделенные из тканей донора клетки обладают большим регенерирующим потенциалом. Для их нормального функционирования вне организма необходимо создать микроокружение, имитирующее нативную ткань. Такое микроокружение можно создать, используя носители или подложки для клеток в виде гелей. Для формирования гелей используют как природные, так и синтетические полимерные материалы. Однако универсальных гелей, удовлетворяющих всем требованиям клеточной биологии и регенеративной медицины, до сих пор не существует. Так синтетические гели, обладая удовлетворительными физико-механическими свойствами, имеют низкую биосовместимость. Гели на основе природных полимеров обладают хорошей совместимостью с клетками, но их механические и прочностные характеристики ограничивают их применение для конкретных медицинских задач. Один из распространённых биополимеров, используемых для формирования гелей — это белок внеклеточного матрикса — коллаген I типа. Гели на основе коллагена получили широкое распространение в качестве носителей для культивирования и трансплантации клеток (1). Однако в организме клетки находятся в окружении не только коллагена, но и других белков и гликопротеинов. Поэтому перспективными являются носители в виде гелей, в состав которых входят несколько компонентов внеклеточного матрикса. Целью настоящего исследования является разработка композитных гелей на основе коллагена I и IV типов, исследование их структурных, механических и биологических свойств.

В ходе работы были сформированы гели на основе коллагена I типа, а также композитные гели на основе коллагенов I и IV типов. Связывание двух типов коллагена реализовывали путём добавления сшивающего агента в виде смеси 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и N-гидроксисукцинимиды.

Методом атомно-силовой микроскопии было показано, что структура и размер коллагеновых фибрилл разных типов имеют отличия. Коллаген IV типа формирует фибриллы меньшего диаметра, чем коллаген I типа. Послойное нанесение коллагена IV типа препятствует деградации коллагена I типа. Биологические свойства полученных гелевых субстратов были проанализированы на нетрансформированной линии мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека (FetMSCs). Было продемонстрировано, что послойное нанесение коллагена IV типа на гелевый субстрат из коллагена I типа способствует формированию межклеточных контактов у FetMSCs. При этом сшивающий агент стабилизирует раствор коллагена, однако оказывает незначительный токсический эффект на культивируемые клетки.

Полученные субстраты в виде композиционной структуры на основе коллагенов I и IV типов перспективны в качестве носителя для культивирования и трансплантации клеток в область повреждения органа или ткани.

Финансирование работы: Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 19-73-30003.

Литература

[1] Нащекина Ю.А. и др. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2017. № 1. 12–18.

Биодеградируемые матриксы на основе природных и синтетических полимеров для регенеративной медицины

Е.А. Марквичева

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Биодеградируемые полимерные микроносители (МН), макропористые гидрогели (ГГ), микро- и нано волокна являются перспективными матриксами для тканевой инженерии. Они могут быть загружены лекарствами, биоактивными пептидами, ростовыми факторами.

Цель работы — получение композитных матриксов (скаффолдов), в частности МН на основе полиэфигов, макропористых гидрогелей, макро- и нановолокон, а также изучение поведения различных типов клеток в зависимости от типа матриксов и их физико-химических свойств.

Все скаффолды были сформированы из биосовместимых материалов, таких как полилактиды (полимолочная кислота PLLA, PDLLA), полисахариды (хитозан, гиалуроновая кислота), сополимеры хитозана с олиголактидами, поливиниловый спирт (PVA) и его сополимеры с различными мономерами. Были разработаны новые подходы для получения различных по структуре, механическим свойствам и «поверхностной химии» макропористых композитных гидрогелей на основе хитозана и его сополимеров с олиголактидами, а также хитозана/гиалуроновой кислоты, в том числе с включенными в него наночастицами гидроксиапатита. В качестве модельных клеток были использованы клетки фибробластов (L929), клетки остеосаркомы человека (HOS), мезенхимальные стромальные клетки человека (MSC), выделенные из жировой ткани. Все матриксы были модифицированы для того, чтобы улучшить адгезию клеток, их распластывание и пролиферацию, либо дифференцировку в случае стволовых клеток. Так, МН были покрыты поликатионами, в частности для этой цели использовали хитозан, графт-сополимеры хитозана с поливиниловым спиртом (chitosan-g-PVA), графт-сополимеры хитозана с желатином и молочной кислотой (chitosan-gelatin-PLA), поли(2-диметилметакрилат (PDMAEMA). Композитные нановолокна из сополимера PVA-g-chitosan были получены методом электроформования. Для изучения цитотоксичности полученных матриксов были использованы так называемые “экстракт- и контакт-тесты”. Рост клеток в/на матриксах контролировали с помощью оптической, конфокальной лазерной и электронной сканирующей микроскопии. Количество жизнеспособных клеток определяли посредством МТТ-теста на 2,4 и 7 сутки культивирования. Было обнаружено, что прикрепление, распластывание, рост и пролиферация/дифференцировка клеток зависели от полимерного состава матриксов и их физико-химических свойств (структура, распределение пор по размерам, заряд поверхности и др.). Было показано, что увеличение пролиферации клеток MSC и HOS в гидрогелях, загруженных гидроксиапатитом, связано с увеличением содержания последнего в интервале 1–10 % (w/w).

Полученные матриксы, которые могут быть загружены ростовыми факторами (BMP-2) или биоактивными пептидами (TRAP-6) либо другими биоактивными молекулами, представляют собой перспективные биоматериалы для регенеративной медицины.

Катионные липосомы на основе липопептидов для направленной доставки противоопухолевых препаратов

А.М. Гилева¹, А.Ю. Сапач¹, Л.А. Курбанова¹, К.Ю. Власова², О.О. Колоскова³, Н.Л. Клячко², Е.А. Марквичева¹

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

² Московский государственный университет, Москва, 119991, Ленинские горы, 1с3

³ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

эл. почта: sumina.anastasia@mail.ru

Целью работы является разработка универсальной липосомальной системы доставки противоопухолевых препаратов на основе липопептидов, позволяющей: а) осуществлять направленную доставку любых инкапсулированных препаратов (гидрофильные и гидрофобные лекарственные средства, их комбинации, генетический материал); б) проводить различные модификации, варьируя таким образом параметры доставки (активная и пассивная доставка, доставка с контролируемым высвобождением или пролонгированным действием препарата); в) оптимизировать схему синтеза липопептидной основы и свести её к минимальному количеству технологических операций, которые при необходимости могут быть быстро адаптированы к предложенным модификациям.

Была оптимизирована схема поэтапного синтеза липопептидов на основе аминокислот и высших жирных спиртов. Были синтезированы липопептиды, способные формировать стабильные катионные липосомы требуемого размера, загруженные модельным противоопухолевым препаратом доксорубицином. На основе катионных липосом была получена система с пролонгированным высвобождением препарата (керасомы), система с контролируемым высвобождением препарата (магнитные липосомы), а также система для активной направленной доставки противораковых препаратов (фолат-ассоциированные (фолатные) липосомы). Все полученные липосомы были охарактеризованы с точки зрения их физико-химических свойств (диаметр, морфология агрегатов, ζ -потенциал, стабильность при хранении, эффективность высвобождения препарата в модели *in vitro* и т.д.).

Показано, что стабильность керасом (>120 дней) выше, чем у обычных липосом (10 дней). Методом МТТ-теста была изучена цитотоксичность и эффективность накопления керасом в монослойной культуре клеток MCF-7 (2D модель) и мультиклеточных опухолевых сфероидов из клеток MCF-7 (3D модель, полученная методом самопроизвольной агрегации клеток под действием циклического производного RGD-пептида).

Магнитные липосомы были изучены с точки зрения влияния магнитного поля на эффективность высвобождения препарата. Было показано, что применение магнитного поля разной частоте вызывает движение наночастиц магнетита, инкапсулированных в бислое таких липосом, разрушение носителя и высвобождение препарата.

Фолатные липосомы были получены двумя методами: классической методики гидратации тонкой плёнки, а также новым методом пост-модификации. Эффективность накопления фолатных липосом в клетках MCF-7, C6, MSC и U-87MG, различающихся по экспрессии фолатных рецепторов, была изучена методами конфокальной микроскопии и проточной цитофлуориметрии. Показано, что фолатные липосомы накапливаются в клетках, характеризующихся гиперэкспрессией фолатных рецепторов (C6, MCF-7), значительно быстрее, чем обычные липосомы без фолатных лигандов, использованных в качестве контроля. При этом уровни накопления фолатных и обычных липосом в клетках с меньшей экспрессией фолатных рецепторов (U-87MG, MSC) практически не различались.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 18-34-00919 в области получения фолатных липосом и керасом, грант 17-54-33027 в области получения магнитных липосом, грант 18-04-01087 в области 3D опухолевых сфероидов).

Структура и свойства трубок на основе микроволокон из L-полилактида

И.П. Добровольская^{1,2}, Н.А. Завражных¹, П.В. Попрядухин^{1,2}, И.А. Касаткин³, Е.Н. Попова², Е.М. Иванькова^{1,2}, Н.Н. Сапрыкина², В.Е. Юдин^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая ул. д. 29.

² Учреждение Российской академии наук Институт высокомолекулярных соединений РАН, 199004 Санкт-Петербург, Большой пр. ВО д. 31.

³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7/9.

С помощью методов рентгеновской дифракции, электронной микроскопии и калориметрии проведено исследование структуры и механических свойств образцов на основе микроволокон из L-полилактида в виде трубок, полученных методом электроформования из раствора в дихлорэтаноле и предназначенных для имплантирования кровеносных сосудов малого диаметра. Показано, что свежесформованные микроволокна характеризуются аморфной структурой, их термообработка при температурах от 70 до 160 °С сопровождается кристаллизацией полимера. Микроволокна состоят из ламелей с размерами ~20×200 нм, а их кристаллиты, размеры которых зависят от температуры обработки и составляют 25–34 нм, характеризуются α -модификацией. Рассмотрены особенности деформационных характеристик трубок, показана зависимость ориентации микроволокон из L-полилактида от скорости вращения приемного электрода.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-73-30003.

Магнитно-резонансная тераностика

Ю.В. Богачев

СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 5

эл. почта: Yu.Bogachev@mail.ru

В последнее время активно развивается магнитно-резонансная тераностика, где высокие диагностические возможности методов магнитного резонанса (МР) сочетаются с избирательной терапией ряда социально-значимых заболеваний (онкологических, нейродегенеративных и т.п.).

Среди направлений магнитно-резонансной тераностики можно выделить следующие:

- таргетная терапия с помощью мультимодальных МРТ-контрастирующих агентов [1];
- гипертермия опухолевых образований с помощью магнитных наночастиц [2];
- фотодинамическая терапия под управлением МРТ-сканера [3];
- МРТ-управляемая сфокусированная ультразвуковая терапия [4];
- применение МРТ при протонной терапии в онкологии [5];
- радиотерапия опухолевых образований с помощью МР-линейного ускорителя [6];
- МРТ и транскраниальная магнитная и магнитно-температурная стимуляция мозга [7];
- МРТ-трекинг клеточная терапия [8];
- квантовая магнитно-резонансная терапия [9];
- МРТ-терапия [10].

В докладе обсуждаются основные особенности и перспективы методов магнитно-резонансной тераностики. В том числе рассматриваются результаты собственных исследований в некоторых из данных направлений.

Литература

- [1] Bogachev Yu.V., Knyazev M.N., Marchenko Ya.Yu., et al.: Diagnostic magnetic resonance. S.-Petersburg: Publishing house of SPbETU "LETI". 2013. 212 p.
- [2] В.Н. Никифоров, Н.А. Брусенцов: *Медицинская физика*. № 2. 51–59. 2007.
- [3] Petr Ostroverkhov, Alevtina Semkina, Victor Naumenko, e.a.: *Pharmaceutics*. 10. 284. 2018. doi: 10.3390/pharmaceutics10040284.
- [4] J.W. Wijlemans, L.W. Bartels, R. Deckers, M. Ries, e.a. *Cancer Imaging*. 12(2). 387–394. 2012. DOI: 10.1102/1470-7330.2012.9038
- [5] Sonja M. Schellhammer, Aswin L. Hoffmann, Sebastian Gantz, e.a. *Physics in Medicine and Biology*. 63. 23. 2018.
- [6] Joshua N. Freedman, David J. Collins, Oliver J. Gurney-Champion, e.a. *Radiotherapy and Oncology*. 129. 486–493. 2018.
- [7] Hartwigsen G., Kassuba T., Siebner H.R. (2010) Combining Transcranial Magnetic Stimulation with (f)MRI. In: Ulmer S., Jansen O. (eds) *fMRI*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [8] Lingling Tong, Hui Zhao, Zuoxiang He and Zongjin Li (February 20th 2013). Current Perspectives on Molecular Imaging for Tracking Stem Cell Therapy, *Medical Imaging in Clinical Practice*, Okechukwu Felix Erundu, IntechOpen, DOI: 10.5772/53028.
- [9] Kumar et al.: *J. Clin. Exp. Oncol.* 5, I.2, 1–12 (2016), <http://dx.doi.org/10.4172/2324-9110.1000156>.
- [10] <http://fb.ru/article/296996>.

Изменение содержания оксида азота и меди в головном мозге и сердце крыс после моделирования ишемии и ограничения двигательной активности

Х.Л. Гайнутдинов^{1,2}, В.В. Андрианов^{1,2}, В.С. Июдин¹, Г.Г. Яфарова^{1,2}, С.Г. Пашкевич³, М.О. Досина³, А.С. Замаро³, Т.Х. Богодвид², Р.И. Зарипова², Н.И. Зиятдинова², А.А. Денисов³, В.А. Кульчицкий³, Т.Л. Зефилов²

¹ КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, 420034, Сибирский тракт, 10/7

² Казанский федеральный университет, Казань, 420008, Кремлевская, 18

³ Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, 220072, Академическая, 28

эл. почта: kh_gainutdinov@mail.ru

Оксид азота (NO) является важной сигнальной молекулой, которая широко распространена в нервной системе. Показано, что NO играет роль межклеточного мессенджера и сигнальной молекулы. Обнаружено, что при патологических процессах NO играет как протекторную роль, так и деструктивную, что определяется многими факторами. NO выполняет свои физиологические функции, связываясь с ионами железа (Fe) в составе гема, либо через S-нитрозилирование белков, а также принимает участие в целом ряде биохимических реакций. В жизнедеятельности животных особо значима роль NO в функционировании сердечно-сосудистой и нервной систем. В настоящее время развитие ишемии мозга и последующее возникновение инсульта связывают с нарушениями мозгового кровотока, а также с нарушениями его регуляции системой NO [1, 2]. Также было найдено, что динамика содержания NO зависит от уровня двигательной активности животного [3]. Поэтому целью данной работы было исследование методом спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) интенсивности продукции NO в тканях мозга крыс при моделировании ишемического повреждения головного мозга и в тканях сердца после гипокинезии.

Для экспериментального нарушения церебрального кровотока проводили моделирование ишемии головного мозга с помощью перевязки общих сонных артерий на уровне бифуркации [4]. Гипокинезия осуществлялась ограничением двигательной активности крыс на 30 суток [3]. Был применен метод ЭПР спектроскопии для оценки продукции NO по интегральной интенсивности комплекса (DETC)₂-Fe²⁺-NO в тканях гиппокампа крыс [1]. Формирование комплекса (DETC)₂-Fe²⁺-NO в тканях крыс нами описано ранее [4, 5]. Основные измерения проводились на спектрометрах ЭПР 3-х сантиметрового диапазона фирмы «Bruker» ER 200 SRC и EMX/plus с температурной приставкой ER 4112HV в X диапазоне (9.50 GHz).

Результаты показывают достоверное снижение содержания NO через 1 день после моделирования ишемии, вызванной перевязкой сонных артерий. Через 2 дня содержание NO в гиппокампе ишемизированных крыс восстановилось. В сердце крыс, у которых было проведено моделирование гипокинезии, наоборот, было обнаружено достоверное увеличение содержания NO.

Поддержано грантом Программы Президиума РАН № 1.26П и РФФИ (грант № 18-515-00003) и БРФФИ (грант Б18Р-227).

Литература

- [1] Kh.L. Gainutdinov et al. *Applied Magnetic Resonance*. 2011. 40 [3]. 267–278.
- [2] N.A. Terpolilli et al. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012. 32. [7]. 1332–1346.
- [3] Х.Л. Гайнутдинов Х.Л. и др. *Бюлл. экпер. биол. мед.* 2012. 150. [11]. 590–592.
- [4] V.V. Andrianov et al. *Applied Magnetic Resonance*. 2016. 47. [9]. 965–976.
- [5] A.I. Ismailova et al. *Applied Magnetic Resonance*. 2005. 28. 421–430.

Наночастицы алмаз/гадолиний как новый контрастирующий агент для ядерной магнитной томографии

А.Е. Алексенский¹, А.М. Panich², А.И. Shames², А.В. Швидченко¹, Е.Б. Юдина¹, А.Я Вуль¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² Physics Department and Brain Imaging Research Center, Ben-Gurion University of the Negev, 8410501 Be'er Sheva, Israel

эл. почта: blin@mail.ioffe.ru

В работе представлены результаты измерений скоростей спин-спин и спин-решеточной релаксации протонов воды в коллоидном растворе деагломерированных частиц детонационного наноалмаза

(ДНА) и частиц ДНА к поверхности которых химически связаны ионы гадолиния, а также результаты магниторезонансной томографии (МРТ) тестовых объектов. Показано, что как собственные парамагнитные дефекты в ДНА, так и химически связанные ионы гадолиния сильно уменьшают вышеупомянутые времена релаксации $1H$ спинов в окружающем водном растворе.

Полученные результаты [1] сравниваются с литературными данными об используемых и перспективных контрастирующих агентах на основе органических комплексов Gd^{3+} [2,3]. Сравнение (см.таблицу [1] и рис.1) показывает, что по МРТ контрасту комплексы ДНА - Gd^{3+} имеют существенные преимущества перед традиционно используемыми контрастными веществами для МРТ.

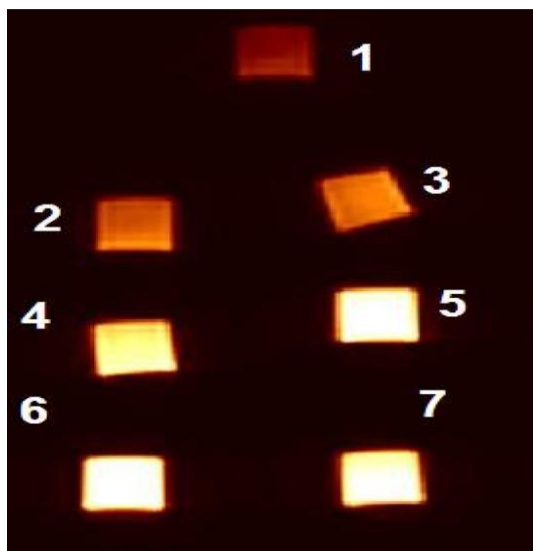


Рис. 1. МРТ изображения кювет с различной концентрацией контрастирующего агента. 1 вода, 2–4 наноалмаз с концентрацией 0,07 0,19 0,44 mM 5–7 наноалмаз|Gd 0,08 0,16 0,20 mM [1]

Табл. 1. Релаксационная способность для различных МРТ контрастирующих агентов

Соединение	r_1 mM ⁻¹ s ⁻¹ (спин-решеточная)	r_2 mM ⁻¹ s ⁻¹ (спин-спиновая)	Ref
Magnevist (used)	3,7		2
DNA-PG-Gd	19,4		2
dextran-coated GdPO ₄	13,9	15,0	3
DNA Gd	33,4	332	1

Представленная работа поддержана грантом РФФИ No. 17-03-01217 («Размерные эффекты при переходе от алмазных нанокристаллов к высшим адамантанам»)

Литература

- [1] А.Е.Аleksenskii, А.М.Panich, А.Я.Vul, Е.В.Yudina et all. *J. Phys.Chem C*. 2019. 123. 2627–2631.
 [2] N.Komatsu, L.Zhao, A.Shiino, H.Qin, T.Kimura, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2015. (15). 1076–1082
 [3] H.Hifumi, S.Yamaoka, A.Tanimoto, T Akatsu, T. Y. Shindo, Y; et all *J. Mater. Chem.* 2009. (19). 6393–6399.

Электродинамические свойства воды и льда по данным диэлектрической спектроскопии

А.А. Васин^{1,2}, А.А. Волков (мл.)², А.А. Степанов², С.А. Старцев², А.А. Волков¹

¹ ИОФ РАН им. А.М. Прохорова, Москва, 119991, ул. Вавилова, 38

² ООО «НИРА», Москва, 119501, ул. Нежинская, 1/1

эл. почта: alexcampeones@yandex.ru

Электродинамические свойства воды и льда играют важную роль в понимании свойств этих веществ и их микроскопической структуры. У воды и льда электродинамические отклики специфичны, но качественно схожи: одинаково высока протонная проводимость, одинаков температурный ход статической диэлектрической проницаемости, схожи контуры спектров диэлектрических и инфракрасных потерь. Известным общим феноменом является частотная зависимость диэлектрического отклика $\varepsilon(\omega)$, которая идеально описывается простой релаксационной формой (т.н. дебаевская релаксация):

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon_{\infty} + (\varepsilon(0) - \varepsilon_{\infty}) / (1 + i\omega\tau_D) \quad (1)$$

с временем релаксации $\tau_D \sim 10^{-4}$ для льда и $\sim 10^{-10}$ с для воды при 0°C (ε_{∞} — высокочастотный вклад).

Частотная панорама $\varepsilon(\omega)$ представлена на Рис. 1. Она не оставляет сомнения в том, что механизмы поляризации в воде и во льду имеют общий корень. Пока он не известен. В принятой парадигме дебаевские релаксации в воде и во льду формируются по-разному: элементами поляризации у воды являются диполи молекул H_2O , а у льда — дефекты кристаллической решетки.

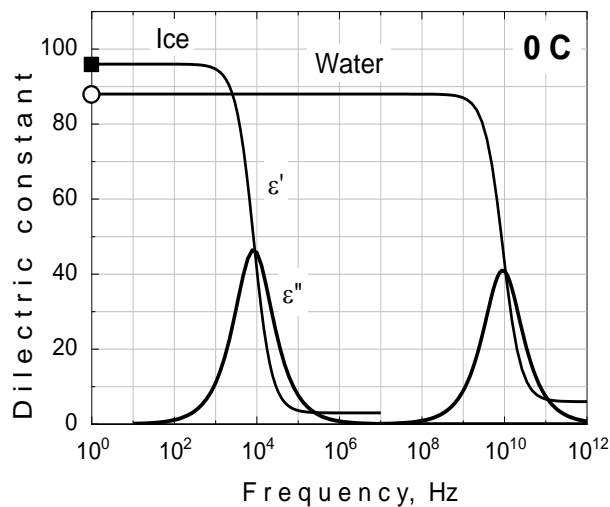


Рис.1. Частотные зависимости действительной $\varepsilon'(\nu)$ и мнимой $\varepsilon''(\nu)$ частей диэлектрической проницаемости жидкой воды и льда для температуры 0 °C [3,4]. На низких частотах $\varepsilon'(\nu)$ воды и льда практически одинаковы.

Для объединения двух концепций нами предлагается модель, в которой поляризация вызывается биполярной диффузией ионов [1, 2]. Ионами являются молекулы H_2O с одним лишним или недостающим протоном. Движущим механизмом процесса поляризации предполагается тепловое движение молекул и ионов, их соударения и обмен протонами. Принципиальным является взаимопревращение ионов и молекул. В результате него в воде и во льду в динамическом режиме поддерживается высокая концентрация трансляционно подвижных зарядов.

В рамках этой модели нами сконструирована среда (молекулярная модель), электродинамика которой отвечает изображённой на Рис. 1 картине [1, 2]. Модельные вода и лёд между собой отличаются исключительно скоростью протекания процесса диффузии.

Литература

- [1] A.A. Volkov, V.G. Artemov, A.A. Volkov and N.N. Sysoev. *J. Mol. Liq.* 2017, 248, 564–568.
- [2] A.A. Volkov, A.A. Vasin, A.A. Volkov, Jr.. *Ferroelectrics*. 2018, DOI:10.1080/00150193.2019.1598182.
- [3] G.P. Johari and E. Whalley. *J. Chem. Phys.* 1981, 75, 1333.
- [4] W.J. Ellison. *J. Phys. Chem. Ref. Data*. 2007, 36,1.

Чувствительность биологических объектов к слабым электромагнитным полям и излучениям в критические периоды эмбриогенеза

А.Б. Бурлаков

МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, 1

эл. почта: burlakovao@mail.ru

В развитии биологических систем существуют моменты повышенной чувствительности к действию факторов внешней среды, получившие название критических периодов развития. В 1960 году П.Г.Светлов создал теорию критических периодов развития, исходя из того, что онтогенез состоит из некоторого числа морфогенетических этапов, каждый из которых начинается периодом повышенной чувствительности к действию неблагоприятных факторов внешней среды и особенно - разнообразных электромагнитных воздействий. Сопоставляя критические периоды с узловыми событиями онтогенеза, представленными актами детерминации, П.Г.Светлов установил их соответствие во времени с гастрულიей, нейрулией, формированием осевых органов и последовательными критическими периодами. При этом не рассматривался вопрос взаимосвязи времен наступления критических периодов, как между собой, так и в их положении в общей динамике эмбрионального развития.

В настоящее время исследованию фундаментальных механизмов биологии развития посвящены многочисленные работы, поскольку изменения, происходящие от момента оплодотворения яйцеклетки до взрослого многоклеточного организма, ставят множество вопросов, связанных с формированием сложнейшей многоуровневой постоянно усложняющейся биосистемы. В динамике она проходит ряд стадий: появление многоклеточности в процессе дробления, сложные клеточные перемещения, дифференцировку и взаимодействие разных типов клеток с межклеточными структурами и между собой, что приводит к созданию отдельных органов, объединенных в разные функциональные системы организма. Исходя из этого, очевидно, что процесс эмбриогенеза включает и другие критические периоды, возможно, меньшего ранга значимости, чем были выявлены П.Г.Светловым.

В докладе рассматриваются вопросы влияния слабых электромагнитных полей и излучений на биологические системы разного уровня организации в критические периоды их развития. Показано, что проявление конечного биологического ответа зависит от исходного функционального состояния, стадии развития, дозы, кратности воздействия, типа электромагнитного воздействия, возможности стимуляции имбридинг эффектов (запоминание и отсроченный эффект).

К вопросу воздействия слабых ЭМП на живые организмы

Л.Н. Галль

ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский проспект, 26

эл. почта: *lngall@yandex.ru*

Проблемы, связанные с изучением и пониманием воздействия электромагнитных полей (ЭМП) на живые организмы, в настоящее время приобретают глобальный характер из-за активного заполнения околоземного пространства техногенными ЭМП. Это воздействие долго не признавалось значимым, и только в 1995 году ВОЗ ввела понятие «глобальное электромагнитное загрязнение окружающей среды», включившее его в перечень экологических проблем, приоритетных для человечества, после чего исследования в этом направлении приобрели научно-социальный статус. Но до настоящего времени эффект взаимодействия слабых ЭМП с живыми системами не имеет достаточных объяснений.

Биологическое действие электромагнитных полей для нетепловых условий, т.е. при отсутствии значимого нагрева тканей, является следствием элементарных взаимодействий квантов ЭМП с биополимерами, молекулярно-водными и водными комплексами клеток живого организма. По своему эффекту оно разделяется на три области: разрушающую-ионизирующую ($\nu \geq 10^{15} - 10^{20}$ Гц); фотохимическую, преимущественно синтезирующую, ($10^{14} < \nu < 10^{15}$ Гц) и регуляторную ($\nu < 10^{14}$ Гц). В первых двух областях результат воздействия зависит, в первую очередь, от энергии квантов $E = h\nu$, где h — постоянная Планка. Он достаточно хорошо изучен и состоит в том, что по мере уменьшения E действие ЭМП изменяется от разрушения структуры биополимеров до активации химических реакций в молекулярно-водных комплексах клеток.

Для третьей области предлагается модель, теоретическая часть которой основана на «солитоне Давыдова» [1], т.е. на свойстве биополимеров живого организма преобразовывать поток неспецифической внешней энергии (химической, тепловой, механической, электромагнитной) в поток солитонов, специфичных для данного биополимера и являющихся частью внутренней среды организма. Эта модель была инициирована работами Сент-Дьерди [2] и подтверждается экспериментами G Careri [3], F.A.Popp [4], В.П. Казначеева [5], А.Кокая [6] и многих других как по прямому преобразованию энергии биополимерами и живыми тканями, так и по интенсивному действию биологических объектов друг на друга, особенно — в стадии активного роста. На основе модели и проведенных экспериментов мы полагаем, что в области малых энергий квантов ЭМП их участие в физиологических процессах живого организма определяется следующим пятистадийным процессом: (1) Возбуждение квантами внешних ЭМП коллективных колебаний различных участков биополимерно-водных структур; (2) Самолокализацией колебательной энергии на близкой ангармоничной атомной группе биополимера в виде солитона. (3) Участием солитона в каком-либо из внутриклеточных межмолекулярных процессов. (4) Медленно нарастающим нелинейным откликом различных систем живой клетки на участие солитона в процессе, (5) При длительном воздействии даже достаточно слабых ЭМП такой отклик приводит к физиологическим последствиям на уровне организма.

Литература

- [1] A.S.Davydov. Phys. Scripta. 20, 1978, p.378. Он же - Солитоны в биоэнергетике. Киев. Наукова думка. 1986. 282 с.
 - [2] Szent-Gyorgyi A. 1957. Bioenergetics. Acad. Press. New York. 212 p.
 - [3] Popp, F.A., Klimek W. In: Biophotonics and Coherent Systems in Biology. Springer. N.Y. 2006. 17.
 - [4] Казначеев В.П., Михайлова Л.П. Сверхслабые излучения в межклеточных взаимодействиях. Новосибирск. Наука. 1981.
 - [5] Careri G, Buontempo U, Galluzzi F, Scott A.C., Gratton E, Shyamsunder E. Spectroscopic evidence for Davydov-like solitons in acetanilide. Phys. Rev. 1984. B30. 4689–4702.
- Кокая А.А., Козяков В.П., Мухина И.В. Специфичность действия ЭМП, преобразованного различными биоструктурами. Вестн. Росс. ВМА. 2012. 40. 163–68.

Воздействие слабого статического магнитного поля на развитие органотипической культуры тканей различного генеза

Н.И. Чалисова, Б.Ф. Щеголев, С.В. Сурма, Е.А. Никитина, П.Н. Иванова, Е.С. Заломаева, В.Е. Стефанов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург 199034, наб. Макарова 6

Непрерывно меняющееся магнитное поле (МП) Земли и его постоянное воздействие на генезис всех живых систем делает актуальными исследования магнитобиологических эффектов в условиях слабых магнитных полей. Целью работы было изучение влияния слабого статического (СС) МП (200 мкТл) на процессы регенерации в органотипической культуре тканей разного генеза. Органотипическое культивирование фрагментов тканей является наиболее адекватным и удобным методом быстрой количественной оценки влияния исследуемых веществ или воздействий. Это связано с тем, что изменение количества клеток является результатом стимуляции или ингибирования клеточной пролиферации и служит критерием первичной интегральной оценки биологической активности воздействий на ткани организма. В экспериментах использовали 800 эксплантатов тканей коры головного мозга, селезёнки и печени, которые по описанной ранее методике органотипического культивирования [1], помещали в чашках Петри в CO₂-инкубатор при 36,8 °С. Через 3 суток определяли индекс площади (ИП), как отношение площади эксплантата вместе с зоной роста к исходной площади. Выявлен стимулирующий эффект в тканях: эктодермального происхождения (коре головного мозга) — клеточная пролиферация увеличивалась на 30%, энтодермального генеза (печень) — пролиферативный процесс увеличивался на 17% по сравнению с контролем. Наибольшую стимуляцию в пролиферации клеток наблюдали в ткани мезодермального генеза — селезёнке, когда ИП увеличился на 40% по сравнению с контролем (Рис.1).

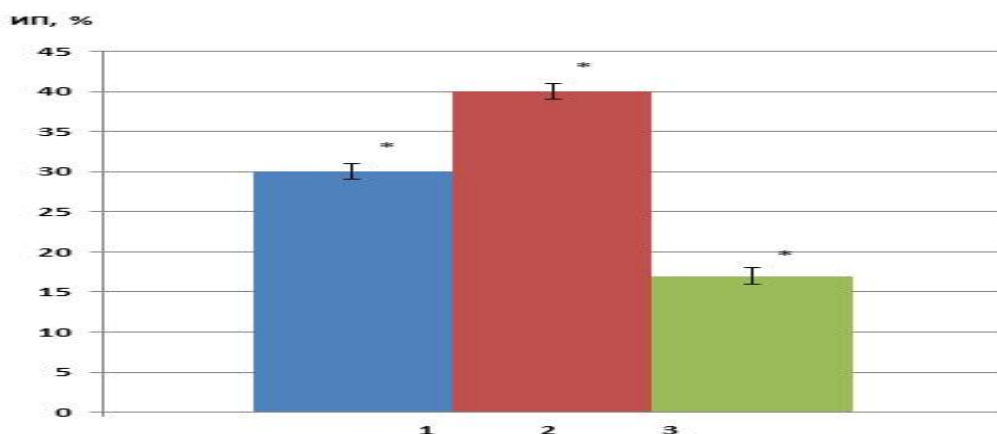


Рис.1.Изменение индекса площади (ИП % по вертикали) эксплантатов по отношению к контролю (нулевая линия), при воздействии ССМП с индукцией 200 мкТл. (1) – кора головного мозга, (2) – селезёнка, (3) – печень. Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Полученные данные позволяют полагать, что эффективность действия внешних слабых статических магнитных полей на биологические объекты обусловлена их высокой проникающей способностью в биологические среды [2], и, вследствие этого, способностью ускорять процессы регенерации в тканях различного генеза, что создаёт основу для их применения в практической медицине.

Литература

- [1] Н.И.Чалисова, Е.А.Концевая, М.А.Войцеховская, А.В.Комашня. *Успехи геронтологии*. 2011.24 [2].189–199.
[2] А.Л. Бучаченко *Успехи химии*. 2014. 83 [1]. 1–12.

Редокс-реакция азосочетания как химический сенсор электромагнитного действия на биологические системы

А.С. Бердников, А.Г. Кузьмин, Ю.А. Титов

ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский пр. 26

эл. почта: *asberd@yandex.ru*

Задача о влиянии на биологические организмы, прежде всего людей, электромагнитных излучений стоит очень остро на современном техногенном этапе развития цивилизации. Проблема осложняется тем, что вредоносный биологический эффект наблюдается в том числе и при слабых и сверхслабых воздействиях, расположенных существенно ниже существующих порогов ПДК, установленных для электромагнитного излучения [1].

Для детектирования указанного воздействия требуется соответствующая технология, предпочтительно без использования живых биологических детекторов («канареек»). Например, известно, что скорость реакции окисления унитиола коррелирует с интенсивностью внешних (в том числе космических) слабых и сверхслабых факторов аналогично со скоростью окисления тиоловых соединений в живом организме [2]. Это позволяет использовать реакцию окисления унитиола как тестовую реакцию, объективным образом характеризующую влияние внешних воздействий на живой организм. Но скорость этой реакции слишком мала, из-за отсутствия окрашивания измерение скорости реакции весьма трудоемко и трудно реализуемо в автоматизированном режиме, а стоимость унитиола велика.

В качестве новой тестовой реакции окисления, коррелирующей со степенью влияния факторов внешней среды на живой организм, В.В. Соколовским была предложена реакция азосочетания. В качестве реагентов используются бензидин и α -нафтиламин в подкисленной среде. Характерное время полуокисления этой реакции, ход которой проявляется в постепенном окрашивании раствора, может регулироваться от 5 мин. до 1 часа путем изменения концентрации реагентов. Скорость протекания реакции можно определить из зависимости ослабления светового сигнала от времени при фотометрировании продуктов реакции на определенной длине волны, соответствующей цвету продуктов реакции.

Для проведения экспериментов была изготовлена специальная оптическая ячейка, содержащая источник и приемник оптического излучения и реакционную кювету, помещавшуюся между ними. Измерения ослабления сигнала от времени при фотометрировании продуктов реакции в соответствующем оптическом диапазоне выполняются автоматически с помощью компьютера с минимально реализуемым с помощью имеющейся аппаратуры временным шагом 0.5 с. Концентрации реагентов были подобраны таким образом, чтобы характерная скорость полуокисления реакции была порядка 10–20 мин. Полученные кривые зависимости ослабления светового сигнала от времени хорошо аппроксимируются экспоненциальной зависимостью за исключением начального и конечного участка. Показатель экспоненты характеризует скорость протекания реакции. Предполагается, что детектирование изменения скорости этой реакции можно использовать в качестве критерия наличия слабых и сверхслабых биологически активных внешних воздействий.

Проведённые эксперименты позволяют сделать предварительный вывод, что реакция азосочетания имеет легко диагностируемые в автоматическом режиме параметры, коррелирующие с биоактивными внешними воздействиями, предположительно электромагнитной природы, и в этом плане ее дальнейшее изучение весьма перспективно.

Литература

[1] Галль Л.Н. Физические принципы функционирования материи живого организма. СПб. Изд-во Политехнич. ун-та, 2014. 400 с.

[2] Соколовский В.В. Тиолдисульфидная система в реакции организма на факторы окружающей среды. СПб.: Наука, 2008. 112 с.

Физические методы прижизненных исследований растений и миллиметровая спектроскопия для неразрушающего прижизненного мониторинга влажности растений в реальном времени

С.В. фон Гратовски, М.П. Пархоменко

ФИРЭ РАН им. В.А. Котельникова, Фрязино, 141191, пл. Введенского, 1.

эл. почта: Svetlana.gratowski@yandex.ru

Одна из главных проблем человечества сегодня — это проблема пищи. Наиболее предпочтительный способ решения этой проблемы – создание новых, прорывных генетико-селекционных технологий. Подобные технологии были предложены в России, в частности, специалистами в области эпигенетики [1]. Для эпигенетических исследований необходимы высокотехнологические фитотроны, с большим количеством сенсоров, которые могут обеспечить постоянную, долговременную работу при проведении измерений свойств растений, в неразрушающем режиме, *in vivo*, *in situ*, в реальном времени [2]. Растения являются влажными средами, и одним из наиболее важных видов сенсоров для таких разработок являются сенсоры влажности растений [2]. С точки зрения электродинамики растения, являются композитными водными средами, с высоким содержанием воды. Область диэлектрической релаксации воды находится микроволновом и миллиметровом (ММ) диапазоне (примерно 17–24 ГГц, в зависимости от температуры). Поэтому наиболее адекватным частотным диапазоном для электромагнитных методов измерения влажности растений будут методы, работающие в микроволновом и ММ диапазонах.

В работе предлагается новый метод – микроволновая и ММ влагометрия. Данный метод основан на двух эффектах. 1. дисперсия комплексной диэлектрической проницаемости материалов со сложным составом приблизительно равна аддитивной сумме дисперсий комплексных диэлектрических проницаемостей отдельных полярных компонент этой смеси. 2. Диэлектрическая релаксация проявляется, в частности, в очень большом затухании электромагнитных волн этого диапазона в воде и водных средах. А в частотном диапазоне вблизи характерной частоты релаксации любой полярной компоненты комплексная диэлектрическая проницаемость имеет самую сильную зависимость от процентного состава именно этой полярной компоненты в композитном материале. ММ влагометрия обладает рядом существенных преимуществ перед микроволновой влагометрией. Эти преимущества обеспечивают следующими факторами: 1. Поглощение ММ волн в воде >15 дБ/мм, что значительно больше, чем практически у всех известных материалов; 2. По мере уменьшения длины волны адсорбция в воде возрастает быстрее, чем в других материалах. Поэтому: а) ММ волны обеспечивают наилучшую чувствительность к содержанию воды, в) ММ волны наименее чувствительные к проводящим примесям в воде, с) значения диэлектрической проницаемости неполярных веществ на частотах ММ диапазона выходят на свои постоянные предельные значения [3]. Все это дает возможность с максимальной точностью прижизненно определять содержание влажности растений. В докладе представлены теоретические расчеты и данные предварительных экспериментов измерения влажности различных растений.

Литература

- [1] Драгавцев, В. А., et al. Некоторые задачи агрофизического обеспечения селекционных технологий для генетического повышения продуктивности и урожая растений. Агрофизика, 2011, 1. Jg., S. 14–22.
- [2] Драгавцев, В. А. О возможности быстрой оценки адаптивного полиморфизма в естественных популяциях монопоидальных хвойных деревьев. 1-я Конференция «Физика – наукам о жизни». (Санкт-Петербург, 2016).
- [3] .V.V.Meriakri; Millimeter wave aquameter. - 2000 Material Research Society Spring Meeting, Symp AA.Paper AA2.6, San Francisco, USA, April 2000. Invited

Необходимость разработки физических приборов для быстрой (без смены поколений) идентификации генотипов при отборах в расщепляющихся и диких популяциях растений

В.А. Драгавцев

Агрофизический НИИ, С-Петербург, 195220, Гражданский пр. 14.

эл. почта: dravial@mail.ru

Из Теории эколого-генетической организации признаков продуктивности (ТЭГОП) [1] вышла гипотеза о наличии у растений «фоновых признаков» (ФП), которые нечувствительны к мутациям и рекомбинациям, но очень чувствительны к колебаниям средовых факторов, лимитирующих рост растений. Если ФП удастся обнаружить, то можно будет заменить трудоёмкий и длительный метод идентификации генотипа по его потомству («корреляция родитель-потомки») на быстрый метод – без смены поколений. Многолетние эксперименты обнаружили ФП разной природы: 1) ФП возникают как продукты локусов, не имеющих генетического полиморфизма в популяции, но чувствительные к колебаниям лим-факторов среды. 2) Признаки-датчики, регистрирующие и передающие организму информацию о напряженности лим-фактора, не могут иметь генетического разнообразия (это приведет к искажению информации от среды к организму), поэтому они эволюционно обязаны быть ФП. 3) ФП могут быть результатом универсальности для растений общих координирующих систем онтогенеза (гормоны, фитохром и т.п.), эволюционирующих гораздо медленнее морфологических признаков. 4) ФП могут возникать из не ФП при малых дозах субстрата в среде, если они формируются субстрат-индуцибельными ферментами. 5) Все количественные адаптивные признаки с аддитивным генетическим разнообразием, в процессе отбора «выходят на потолок» и превращаются в ФП. 6) Высоко полигенные признаки - обладают высокой буферностью к мутациям и рекомбинациям, и они, как правило, хорошие ФП. Универсальными ФП для всех растений являются ФП 6-ой группы. Из них лучшие: А) осмотическое давление в клетках тканей. Для его регистрации нужны портативные рефрактометры, быстро измеряющие рефрактометрический индекс клеточного сока. Нужны портативные прессы для отжимания сока из тканей с большим процентом связанной воды. Б) Оводненность тканей листьев (хвои), стеблей, элементов ствола (камбия, живой коры, древесины). Для быстрой оводненности нужны портативные приборы измерения импеданса с большим разнообразием переменных токов, разнообразием щупов с разными размерами игл на щупах и с изменяющимися расстояниями между иглами. В) Оводненность внутренних тканей (стеблей, стволов). Для её регистрации нужны портативные тепловизоры с разнообразным набором объективов и широкой регулировки чувствительности. Г) Нужны компактные рентгеновские установки для оценки глубины заложения узла кущения у хлебных злаков, оценки числа зерен в колосе в фазу колошения, поврежденных зародышей в семенах, оценки степени выполненности стеблей, оценки качества срастания подвоя и привоя (плодовые и виноград). Эти приборы должны базироваться на новом принципе рентгенографии, открытом президентом РАЕН (СПб) акад. Г.Н. Фурсеем. Импедансная идентификация генотипа в популяции производится за 0,5 минуты, тогда как по «корреляции родитель-потомок» для однолетних растений – минимум за 2 года, а для древесных — за 10–15 лет.

Литература

[1] Драгавцев В.А., Литун П.П., Шкель Н.М. Нечипоренко Н.Н. Доклады АН СССР. 1984. Т. 274. № 3. С. 720-723.

Основы физического моделирования «идеальных» агроэкосистем

Г.Г. Панова, О.Р. Удалова, Е.В. Канаш, А.С. Галушко, А.А. Кочетов, Н.С. Прияткин, М.В. Архипов, И.Н. Черноусов

АФИ, Санкт-Петербург, 195220, Гражданский, 14

эл. почта: *gaiane@inbox.ru*

Обеспечение максимальной реализации генетически обусловленного потенциала продуктивности сельскохозяйственных культур становится возможным при поддержании в оптимальных диапазонах значений условий среды их обитания и антропогенных факторов воздействия [1]. Разработка системы многомерной оптимизации условий жизнеобеспечения растений и агротехнологий их культивирования с учетом физиологических особенностей сортов и гибридов является приоритетной фундаментальной научно-исследовательской задачей, выполнение которой осуществимо только в условиях регулируемой агроэкосистемы (РАЭС) [2], где физическое моделирование почвенно-растительных систем и процессов в сочетании с возможностями круглогодичного интенсивного выращивания растений при широком варьировании свето-температурных условий, эдафических факторов является основой для получения знаний об особенностях продукционного процесса растений и о механизмах их взаимодействия со средой обитания. Научные основы данного направления заложены при создании Агрофизического научно-исследовательского института в 1932 году академиками А.Ф. Иоффе, Н.И. Вавиловым и в дальнейшем развиты В.П. Мальчевским, член-корреспондентом ВАСХНИЛ Б.С. Мошковым и академиком РАСХН Е.И. Ермаковым. И, именно, в РАЭС, характеризующейся высокой степенью управляемости потоками вещества и энергии между окружающей средой и растениями с сопутствующей биотой, становится возможным в максимальной степени раскрыть генетически обусловленный потенциал той или иной сельскохозяйственной культуры и создать экологически гармоничные оптимизированные высокоэффективные комплексы микроклимат — сорт (гибрид) — технология для получения стабильно высоких урожаев качественной растительной продукции. Такая РАЭС является физической моделью «идеальной» агроэкосистемы.

Конструирование «идеальной» агроэкосистемы в ФГБНУ АФИ достигается посредством научно обоснованных: 1) оптимизации условий световой, воздушной и корнеобитаемой среды обитания в соответствии с потребностями той или иной культуры; 2) создания или подбора гибридов и сортов, дающих высокие урожаи качественной растительной продукции в условиях РАЭС; 3) контроля физиологического состояния растений и сигнализации стресса на ранних этапах его возникновения; 4) использования качественного посевного материала по результатам неповреждающей экспресс-оценки; 5) разработки и применения высокоэффективных экологически безопасных регуляторов роста и метаболизма растений.

Уже сейчас знания, полученные в исследованиях в РАЭС, позволили разработать легко реализуемые в любом регионе рентабельные технологии выращивания овощной продукции, по производительности, урожайности и качественным характеристикам существенно отличающихся в лучшую сторону по сравнению с таковыми в современных сооружениях защищенного грунта [3]. Это подтверждает перспективность продолжения исследований по созданию «идеальных» агроэкосистем для решения проблемы обеспечения людей качественной растительной продукцией отечественного производства.

Литература

- [1] П.В. Вершинин, М.К. Мельникова, Б.Н. Мичурин., Б.С. Мошков, Н.П. Поясов, А.Ф. Чудновский. Основы агрофизики. Под редакцией академика А.Ф. Иоффе и кандидата с.-х. наук И.Б. Ревута. Москва: Государственное Издательство физико-математической литературы, 1959. 910 с.
- [2] Е.И. Ермаков Избранные труды. СПб.: Изд-во ПИЯФ РАН, 2009. 192 с.
- [3] Г.Г.Панова, И.Н.Черноусов, О.Р.Удалова, А.В.Александров, И.В. Карманов, Л.М.Аникина, В.Л. Судаков. Доклады РАСХН. 2015. 4. 17–21.

Новый класс портативных рентгеновских аппаратов на основе катодов из графеноподобных структур

Г.Н. Фурсей, М.А. Поляков

Научно-исследовательский центр электрофизических проблем поверхности РАН, СПбГУТ им. проф. М.А. Бонч-Бруевича, Санкт-Петербург, 193232, пр. Большевиков д.22, к.1

эл. почта: g.fursey@gmail.com

Рассматривается новый класс портативных рентгеновских аппаратов в приложении к задачам растениеводства. Излагаются принципы конструирования таких аппаратов, основывающиеся на новых видах эмиссионных процессов в сильном электрическом поле из графеноподобных структур [1, 2]. Такие портативные рентгеновские аппараты позволяют исследовать структуру рассматриваемых объектов на различных стадиях их роста в фитотронах и естественных природных условиях. Эта методика дает также возможность воздействовать на растительные объекты рентгеновским излучением. Уникальной возможностью предлагаемых аппаратов является малый вес и их размеры. Линейный размер портативного рентгеновского аппарата составляет 20–30 см. Вес рентгеновского устройства составляет 3–5 кг. Особым достоинством предлагаемых аппаратов является возможность варьирования длины волны рентгеновского излучения в достаточно широком диапазоне длин волн ($\lambda = 0,08\text{--}1,23 \text{ \AA}$). Длительность одиночного рентгеновского импульса составляет 10–100 нс. Токи электронной эмиссии в наносекундном диапазоне могут достигать 100–1000 А. Максимальная частота следования импульсов рентгеновского излучения составляет 1–2 кГц. Фокусное пятно на окне рентгеновской трубки имеет размер 0,8–1 мм. В качестве примера на рис. 1 приведен рентгеновский снимок ветви березы, полученный с помощью описанного выше устройства.

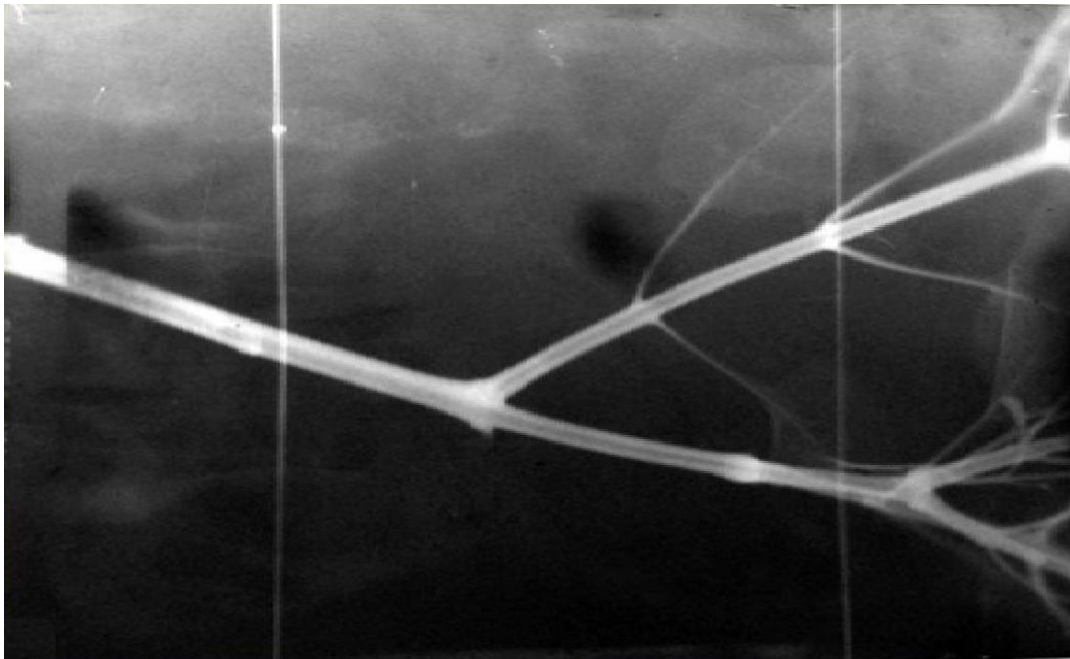


Рис. 1. Рентгеновский снимок ветви березы.

Литература

- [1] Г.Н. Фурсей, М.А. Поляков, А.А. Кантонистов и др. *ЖТФ*. 2013. 83. №6. 71-77.
- [2] М.А. Поляков, Г.Н. Фурсей. *Радиотехника и электроника*. 2018. 63. №3. 262-267.

Метод высокоинтенсивной точечной рентгеновской обработки растительных объектов

Г.Н. Фурсей, А.А. Бегидов, И.И. Закиров

Научно-исследовательский центр электрофизических проблем поверхности РАН, СПбГУТ им. проф. М.А. Бонч-Бруевича, Санкт-Петербург, 193232, пр. Большевиков д.22, к. 1

эл. почта: *g.fursey@gmail.com*

Проведённые исследования показали эффективную возможность фокусировки импульсного рентгеновского излучения с помощью оптики Кумахова [1]. При использовании этих оптических систем можно получить рентгеновское пятно с высокой интенсивностью. Такой эффект достигается собиранием, как правило, рассеивающихся рентгеновских лучей на маленькой площади точки фокуса поликапиллярной линзы, что компенсирует потери энергии.

Эту технологию можно использовать для высокоинтенсивной точечной рентгеновской обработки растительных объектов (семян и плодов).

Литература

[1] А.А. Бегидов, Г.Н. Фурсей, М.А. Поляков. *Письма в ЖТФ*. 2016. Т. 42. №3. С. 46-51.

Источники и приёмники ТГц излучения на основе микрорезонаторов, встроенных в краевые каналы кремниевых наносандвичей

П.А. Головин¹, Н.Т. Баграев²

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая ул., 26

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая ул., 29

эл. почта: yellowcat0101@gmail.com

В современном мире даже при условии высокого развития медицины и техники всё ещё остаётся проблема, связанная с тем, что существуют болезни, терапия которых до сих пор встречает множество преград связанных с недостаточным уровнем технологического прогресса. Однако в последние годы появились излучатели, выполненные в кремниевой планарной технологии, излучение которых способно воздействовать как на работу лимфатической системы, так и на работу биологических процессов на клеточном уровне, что позволит кардинально изменить взгляд на решение проблем альцгеймера и диабета[1].

Этот кремниевый наносэндвич представляет собой ультра-узкую кремниевую квантовую яму р-типа (Si-QW) толщиной 2 нм, ограниченную дельта-барьерами, сильно легированными бором на пластине n-Si (100), которые изготавливаются по кремниевой планарной технологии [2]. Высокая концентрация бора внутри дельта-барьера, $N(B) = 5 \cdot 10^{21} \text{ см}^{-3}$, с одной стороны, и малая плотность листа в квантовой яме, $n_{2D} = 3 \cdot 10^{13} \text{ м}^{-2}$, с другой стороны, по-видимому, приводит к образованию топологических краевых каналов [3]. Следует отметить, что такая высокая концентрация бора в дельта-барьерах, ограничивающих краевые каналы кремниевого наносандвича, приводит к образованию отрицательно-U тригональных дипольных центров бора со значительным уменьшением электрон-электронного взаимодействия [4]. Это важное достижение вызывает наблюдение макроскопических квантовых процессов, которые происходят при высоких температурах вплоть до комнатной температуры. В этом случае падение эффективной массы носителей до таких значений, как $m^* \approx 2 \cdot 10^{-5} m_e$ [5], приводит не только к квантовой интерференции в краевом канале, но и к квантово-оптическим явлениям. Было показано, что краевые каналы этой Si-КЯ являются эффективным источником ТГц излучения, обусловленного наличием дипольных центров бора с отрицательным U [2]. Для увеличения селективного излучения ТГц линии в плоскость Si-QW вводится соответствующая система микрорезонаторов [2]. Такие устройства позволяют создавать ТГц-спектры, аналогичные саморезонансным модам олигонуклеотидов [3].

Литература

- [1] Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е., Маляренко М.А., Новиков Б.А., *Инновации*, 10. 156. 15. 2011.
- [2] Баграев Н.Т., Гельхов В, Клячкин Л.Е, Naeser A, Рюков С.А, *Def. Dif. Forum.* 143–147. 1003. 1997.
- [3] Баграев Н.Т, Машков В.А. , Даниловский Е.Ю., и др. *Appl. Magn. Reson.* 39. 113–135. 2010.
- [4] Wanunu W., *Physics of Life Reviews*, v.9. 125–130. 2012.
- [5] Баграев Н.Т, Галкин Н.Г., Гельхов В. и др, *J. Phys.: Condens. Matter.* vol. 20. 164–202. 2008.

Воздействие микроволнового излучения на живой организм

С.В. Авакян¹, Л.А. Баранова²

¹ ВНЦ ГОИ им. С.И. Вавилова, Санкт-Петербург, 199034, Биржевая линия, 12

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: *l.baranova@mail.ioffe.ru*

Жизнь на Земле адаптирована практически ко всему спектру электромагнитных волн, проникающих в биосферу. Считается также, что в процессе эволюции выработалось форпостное («предвосхищающее грядущие события») регулирование функций организма при возникновении значимого изменения среды, к которому следует подготовиться [1].

Среди подобных изменений – перманентная цикличность солнечно-геомагнитной активности. В качестве наиболее важного агента воздействия на живые организмы авторы предлагают рассматривать давно регистрируемое наземными пунктами микроволновое излучение земной ионосферы, возмущённой как раз в периоды максимальных проявлений активности Солнца – вспышек и последующих геомагнитных бурь. Дело в том, что во время этих событий почти все дополнительно появляющиеся потоки энергии до биосферы не доходят, поглощаясь как раз самой ионосферой [2], однако они возбуждают эмиссию микроволн, вплоть до уровня потока в 10^{-11} Вт/см² и, возможно, до 10^{-10} Вт/см². Кроме того, в последние десятилетия в окружающей среде резко (до 10 раз каждые 15 лет) растёт антропогенная микроволновая составляющая, в первую очередь за счёт работы передатчиков сотовой связи и бытовой электроники.

В нашем подходе [3] учтено увеличение орбитального момента ридберговского состояния нейтрализующего электрона в акте поглощения кванта микроволн при ассоциатообразовании молекул воды за счёт высокого сродства к протону, а также роль последующего столкновительного безизлучательного переноса ридберговского возбуждения от водных ассоциатов к молекулам биоматериалов (ДНК и др.). При этом рассмотрено возможное усиление эффекта воздействия микроволнового потока в живом организме за счет индуцированного испускания квантов в поле внешней электромагнитной волны. Все привлекаемые процессы известны из физики столкновений и физической оптики и основаны на опубликованных экспериментальных данных.

В докладе представлены результаты оригинальных исследований (за последние 25 лет) по биоэнергетике живого организма в двух направлениях:

- определение физических механизмов влияния процесса поглощения микроволнового излучения на вероятность ассоциатообразования в водных биорастворах;
- квантовомеханическая оценка воздействия на физиологию организма потоков микроволн из земной ионосферы в периоды гелиогеофизических возмущений: вспышек и бурь.

Дана интерпретация таких широко обсуждаемых в современной биофизике явлений, как аперриодическая «неповторяемость» результатов медицинских и лабораторных экспериментов, их зависимость от состояния космической погоды, степени электромагнитного экранирования и уровня электромагнитного фона окружающей среды, регистрируемые проявления наличия «памяти» в структурных характеристиках воды и водных биорастворов различной степени разбавленности. Представлены оценки последствий воздействия, изменяющегося на величину до четырёх-пяти порядков (в силу своей зависимости от текущего уровня солнечно-геомагнитной активности и времени суток) ионосферного потока микроволн на наблюдаемое течение медицинских патологий при заболеваниях систем сердечно-сосудистого и мозгового кровообращения, а также при ревматоидном артрите.

Литература

[1] В.О. Самойлов. Медицинская биофизика: Учебник для ВУЗов. 3-е изд. СПб. СпецЛит. 2013. 591 с.

[2] С.В.Авакян, А.И. Вдовин, В.Ф. Пустарнаков. Ионизирующие и проникающие излучения в околоземном космическом пространстве. Справочник. Л. Гидрометеиздат. 1994. 501 с.

[3] С.В. Авакян, Л.А. Баранова. *Биофизика*. 2019. 64 [1]. 12–20.

The Effect of Low Intensity Electromagnetic Fields on Water Molecular Structure and its Medical Applications

Igor Smirnov

Global Quantech, SIA. Jurmala, Latvia

E-mail: igor@gqusa.com

The goal of this investigation was to study the effect of water and water based solutions treated with Molecular Resonance Effect technology (MRET) *in vitro* on HeLa cancer cells, and *in vivo* for the prevention and treatment of two kinds of oncology diseases in mice (laboratory models of Ehrlich's ascites tumor and Sarcoma ascites form). MRET Water is produced with the help of technology patented (US Patent No. 6,022,479). The anomalous electrodynamic characteristics and viscosity of MRET water provide some evidence regarding the possible effect of MRET water on electrical activity and proper function of the cells [1, 4].

The *in vitro* study shows that in MRET activated medium the viability of normal cells (PBMC) was higher, and the viability of cancer cells (HeLa) was lower compared to the viability in untreated medium. For normal cells (PBMC) the changes in cell counts were similar for untreated and MRET treated medium. Thus, MRET treatment did not affect the growth of normal cells. For cancer cells (HeLa) the experimental data revealed the growth of viable cancer cells was inhibited by 54% in MRET treated medium compared to untreated medium [2].

The *in vivo* experimental results confirm that consumption of all types of MRET water leads to the significant inhibition of tumor growth and suppression of mutated tumor cells. The resulting decrease of the Total Number of Viable Tumor Cells was 76% in "preventive treatment" group and 55% in "therapeutic treatment" group. The observed average survival time of mice which received optimal activated water in "preventive treatment" regime increased by 61.7% compare to the control group. The increase of cytotoxic index in both regimes (21 days and 14 days of experiment) by 26% and 10% respectively was observed only in the groups of mice under MRET water activated for 30 minutes [5].

The anomalous electrodynamic characteristics of MRET water subject to applied EMF (electromagnetic field) in the area of very low range of frequencies was discovered during the experiments [3]. It confirms the high level of long-range dynamic structuring of water molecules in polarized-oriented multilayer formations in MRET water. The introduction of MRET water to biological systems can contribute to the enhancement of the cellular transduction mechanism and the proper function of cells in biological systems.

References:

- [1] Vysotskii, V.I., Kornilova, A.A. and Smirnov, I.V. (2009) " APPLIED BIOPHYSICS OF ACTIVATED WATER: The Physical Properties, Biological Effects and Medical Applications of MRET Activated Water", World Scientific Publishers, Singapore.
- [2] Smirnov, I.V., (2010) "The comparative analysis of the effect of MRET treatment on morphology of HeLa cancer cells and PBMC normal cells" American Journal of Scientific and Industrial Research, Vol. 1(1): 25-28;
- [3] Vysotskii, V.I., Smirnov, I.V. and Kornilova, A.A. (2005) "Introduction to the Biophysics of Activated Water" Universal Publishers, USA.
- [4] Smirnov, I.V. (2008) "The Anomalous Electrodynamic Characteristics and Polarized-Oriented Multilayer Molecular Structure of MRET-Activated Water" International Journal of Nanoscience, Vol.7, No.4 and No.5: 1-5, World Scientific Publishing.
- [5] Smirnov, I.V. (2007) "MRET Activated Water and its Successful Application for Preventive Treatment and Enhanced Tumor Resistance in Oncology" European Journal for Scientific Research, Vol.16, No. 4: 575-583, Germany.

Термоэлектрические и термоэлектрокинетические явления в коллоидных системах, модельных биологическим жидкостям живых организмов

В.М. Грабов¹, А.А. Зайцев², Д.В. Кузнецов², А.В. Сидоров²

¹ РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, 191186, наб. Мойки, 48

² ЕГУ им. И.А. Бунина, Елец, 399770, Коммунаров, 28

эл. почта: dirnusir@mail.ru

Как было показано ранее [1] в жидких системах, которые можно рассматривать в качестве модельных по отношению к биологическим жидкостям живых организмов, величина термоэлектрической ЭДС может достигать высоких значений порядка нескольких десятков и сотен мкВ/К. В подобных системах также наблюдается термоэлектрокинетический эффект с величиной термоэлектрокинетической ЭДС, достигающей долей милливольт при перепаде температур вдоль текущей жидкости в несколько кельвинов [1], формирующийся при наличии тепло- и массопереноса в электропроводящей жидкости, который был первоначально открыт в водных растворах электролитов [2]. При этом указанные явления, по-видимому, должны быть обусловлены, прежде всего, не электролитными, а коллоидными составляющими биологических жидкостей.

В работе [1] в качестве жидкости, модельной биологическим жидкостям, исследовался коллоидный гидрофобный золь $\text{Fe}(\text{OH})_3$, который относительно стабилен и не склонен к агрегации при повышении температуры [3]. В настоящей работе, помимо вышеуказанного золя, проводится систематическое экспериментальное исследование коллоидных растворов по своей природе более близких биологическим жидкостям живых организмов: гидрофильных растворов высокомолекулярных соединений, например, альбуминов, группы белков, входящих в состав человеческой плазмы крови [4фарма].

Измерены коэффициент электропроводности, термоэлектродвижущей силы, величины термоэлектрокинетической ЭДС коллоидных растворов. Получены зависимости коэффициентов электропроводности и коэффициента термоэлектрической ЭДС от температуры, степени разбавления раствора, концентрации различных электролитов и условий приготовления исследуемых коллоидных жидкостей.

Анализ, полученных экспериментальных результатов позволит установить вклад термоэлектрических и термоэлектрокинетических явлений в формирование термоэлектромагнитных процессов в живых организмах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Липецкой области в рамках научного проекта № 19-42-480001.

Литература

- [1] V. M. Grabov, A. A. Zaitsev, D. V. Kuznetsov and A. V. Sidorov Thermoelectric and Thermoelectrokinetic Phenomena in Liquid Biological Systems. *J. Tech. Phys.* 2018. 63 1415–1419.
- [2] В.М. Грабов, А.А. Зайцев, Д.В. Кузнецов, А.В. Сидоров, И.В. Новиков Термоэлектрокинетический эффект в слабых водных растворах электролитов. *Вестник Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана. Серия: Естественные науки.* 2008. № 3. 112–122.
- [3] Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. М., Химия, 1975. 512 с.
- [4] И. В. Шугалей, А. В. Гарабаджиу, И. В. Целинский Химия белка. СПб. Проспект Науки. 2018. 200 с.

Комбинация методов фотоники и наноструктурированных частиц для биомедицинских применений

Д.А. Горин

Сколковский институт науки и технологий, Москва, 121205, Нобеля 3

эл. почта: d.gorin@skoltech.ru

Современные наноструктурированные частицы, применимые в медицине, представляют собой multifunctionальные системы, к которым предъявляется целый ряд требований: 1) способность переносить инкапсулированное биоактивное вещество в необходимой терапевтической дозе; 2) обеспечение адресной доставки; 3) реализация возможности визуализации данных систем *in vivo*, используя современные методы диагностики, такие как МРТ, флуоресцентная томография, оптоакустическая проточная цитометрия и томография, оптическая когерентная томография и т.д.; 4) обеспечение сенсорной функции; 5) дистанционное высвобождение инкапсулированного вещества в заданном месте в заданное время. Данные объекты являются инструментами нового направления медицины - тераностики, которая специализируется на комплексном решении терапевтических и диагностических задач. Одним из методов, позволяющих создавать такие объекты, является метод последовательной адсорбции. Данный метод позволяет формировать несколько типов структур: планарные слои, массивы (матрицы) микрорезервуаров, структуры ядро-оболочки, микрокапсулы. Наличие плазмонно-резонансных наночастиц в структуре ядро-оболочка дает возможность обеспечить возможность их 3D управляемого перемещения в культуральной среде и их расположение на поверхности фибробласта с помощью метода оптического пинцета [1]. Была продемонстрирована возможность использования такого типа ГКР платформ для исследования живой биологической клетки [2], а также материалов, используемых для создания каркасов для инженерии тканей и органов [3]. Показано, что наличие плазмонно-резонансных наночастиц на поверхности структур ядро-оболочка и микрокапсул, позволяет визуализировать их в такой сильно рассеивающей биологической жидкости, как кровь, оптоакустическим методом [4]. Обнаружено, что оптоакустический сигнал от капсул превосходит данный сигнал от структур ядро-оболочка аналогичной структуры и состава [4, 5]. Также была продемонстрирована возможность использования лазерной перфорации кожи для обеспечения трансдермальной доставки наноструктурированных объектов тераностики [6]. Другие способы введения частиц также изучались, включая ингаляционный [7], внутривенный и пероральный. Альтернативный вариант методам физической адресации связан с использованием градиента магнитного поля для *in vitro* и *in vivo* перемещения микрокапсул, содержащих наночастицы магнетита [8]. МРТ контраст изображения микрокапсул, содержащих наночастицы магнетита, можно изменять варьируя среднее значение между наночастицами магнетита в нанокompозитной оболочке [9], а оболочку капсул можно разрушать с помощью УЗ воздействия [10].

Полученные наноструктурированные частицы совместно с современными методами фотоники, которые уже стали привычными, как для доклинических, так и клинических исследований, могут быть использованы для создания новых систем доставки лекарств, комбинирующих такие функциональности, как навигация, визуализация, *in vivo* мониторинг биохимических процессов, активированное дистанционно высвобождение биоактивных веществ *in vivo* в зависимости от значений параметров, характеризующих состояние пациента.

Литература

- [1] I.Y. Stetciura, A.Yashchenok, A. Masic, et al, *Analyst*. 2015. 140. 4981–4986.
- [2] A.Yashchenok, A.Masic, D.Gorin, et al, *Langmuir*. 2013. 29. 4140–4147
- [4] A. M. Yashchenok, J.Jose, P. Trochet, et al, *J. Biophotonics*. 2016. 9. 792–799
- [5] M.V. Novoselova, D.N. Bratashov, M.Sarimollaoglu, et al, *J. Biophotonics*, DOI: 10.1002/jbio.201800265, 2018
- [6] E.A. Genina, Y.I. Svenskaya, I.Yu. Yanina, et al, *Biomed. Opt. Express*. 2016. 7(6). 2082–2087
- [7] O. Gusliakova, E. N. Atochina-Vasserman, O. Sindeeva, et al, *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9, 559, 1–13
- [8] D.V. Voronin, O.A. Sindeeva, M.A. Kurochkin, et al, *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017. 9. 6885–6893
- [9] S.V. German, D.N. Bratashov, N.A. Navolokin, et al *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. 18. 32238–32246
- [10] V.F. Korolovych, O.A. Grishina, O. A. Inozemtseva, et al *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. 18. 2389–2397

Наноструктурированный фотосенсибилизатор на основе тетракативного производного бактериохлорина для фотодинамической инактивации биопленок грамотрицательных бактерий

Г.А. Меерович^{1,2}, Е.В. Ахлюстина², И.Г. Тиганова³, Е.А. Макарова⁴, Ю.С. Жижимова³, И.Д. Романишкин¹, Е.А. Лукьянец⁴, Ю.М. Романова³, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹ИОФ РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 38

²НИЯУ МИФИ, 115409, Москва, Каширское ш., 31

³НИЦ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи, 123098, Москва, ул. Гамалеи,18

⁴ФГУП ГНЦ «НИОПИК», 123995, Москва, Большая Садовая ул., 1 корп. 4

эл. почта: katya_ahlyustina@mail.ru

Задача повышения эффективности антибактериальной ФДТ делает актуальным создание и исследование фотосенсибилизаторов (ФС) на основе поликатионных синтетических бактериохлоринов. В настоящей работе изучались в широком диапазоне концентраций фотофизические и антибактериальные свойства наноструктурированного ФС на основе тетракативного амфифильного производного синтетического бактериохлорина с четырьмя *n*-гептильными заместителями в молекуле. Наноструктурированная дисперсия ФС получена путем его солюбилизации в 4%-ной дисперсии Kolliphor ELP (BASF). Исследования интенсивности и формы спектров поглощения и флуоресценции в широком диапазоне концентраций (0,001 - 0,2 мМ) продемонстрировали низкую агрегацию этого ФС во всем диапазоне и высокую эффективность фотодинамической инактивации биопленок грамотрицательных бактерий *P.aeruginosa*.

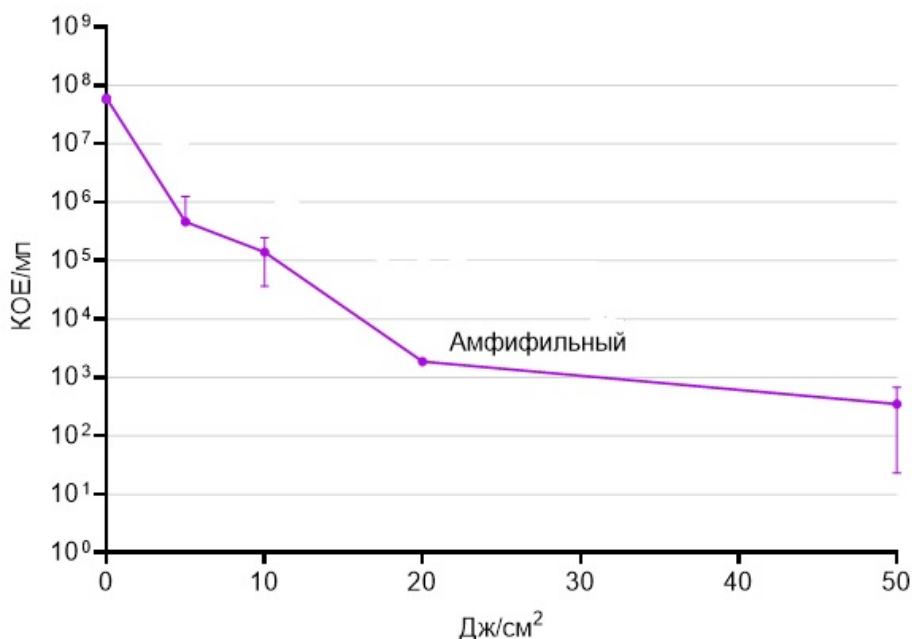


Рис.1. Эффективность инактивации биопленок *P.aeruginosa* от плотности дозы облучения

Co-culture spheroid model for preclinical intercellular nanophotosensitizer-mediated tumor study

Yu. Maklygina¹, D. Farrakhova¹, L. Bolotine², A. Plyutinskaya³, T. Karmakova³, A. Pankratov³, V. Loschenov^{1,4}

¹ Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Université de Lorraine, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow

us.samsonova@physics.msu.ru

The preclinical drug screening of head and neck cancer treatments suffers from the absence of appropriate models capable to reproduce *in vitro* the heterogeneous tumor microenvironment. We describe in this paper the conception and the characterization of a novel 3D tumor model consisting of a double co-culture of head and neck cancer cells (FaDu) and macrophages (THP-1), which assembled to form a hetero-type multicellular tumor spheroid (MCTS). By histological analyses we have monitored the spatial distribution of each cell type and the evolution of the spheroid composition.

The study provides the uptake features of photosensitizer in the 3D cell cultures. Nanoparticles (NPs), which are based on molecular nanocrystals of photosensitizer (PS), are promising agents for the fluorescence diagnostics (FD) and treatment by the photodynamic therapy (PDT). Aluminium phthalocyanine (AlPc) nanocrystals have an advantage over the molecular PS used in clinic settings due to the significantly higher accumulation selectivity of nanoscale materials. Moreover, they are able to fluoresce only in monomeric form upon the interaction of nanocrystals with biological structures, hereby providing appropriate FD detection efficiency. The type of interaction, the intensity, the lifetime and the spectrum of fluorescence depends on phenotype of the interacting cells. Fluorescence intensity of AlPc NPs in pathological tissue (inflammation, malignancy) significantly exceeds that in normal tissue. Moreover, AlPc NPs can be considered as theranostic probes providing both fluorescence for FD and photosensitizing activity for PDT treatment. The type of biocomponents, binding with the photosensitizer, affects the intensity, the lifetime and the spectral distribution of the fluorescence. The data obtained by the laser scanning microscopy demonstrates the Ce6 uptake inside the spheroid over the first hour by the increase of the fluorescence. In addition, it was found that the 3D co-culture cell model is heterogeneous by the analysis of the Ce6 fluorescence changes inside the spheroid.

Thus, the created model, which consists of 3D co-culture cell model and PcAl, allows estimating the metabolic cells' processes better than in 2D monolayer cell cultures. Also, this model allows estimating the photodynamic effect depending on the phenotypic features of different areas inside the heterogeneous 3D structure. The integration of the three cell types enabled to reproduce *in vitro* with fidelity the influence of the surrounding environment on the sensitivity of cancer cells to photodynamic therapy.

Keywords: photosensitizer, multicellular tumor spheroid, co-culture, laser scanning microscopy.

Financial support:

This work was supported by a Ministry of Science and High Education of the Russian Federation (agreement ID RFMEFI61618X0096 №14.616.21.0096 from 12.02.2018)

Activated malaria-specific CD8 T cells search for the malaria-infected hepatocytes randomly

Viktor Zenkov¹, James O'Connor², Ian A. Cockburn², Vitaly V. Ganusov³

¹Electrical Engineering and Computer Science Department, University of Tennessee, Knoxville, TN 37996, USA

²Department of Immunology and Infectious Disease, John Curtin School of Medical Research The Australian National University, Canberra, ACT, 2601, Australia

³Department of Microbiology and Department of Mathematics, University of Tennessee, Knoxville, TN 37996, USA

email: vitaly.ganusov@gmail.com

Malaria is a major infectious disease, with 500,000 people dying every year [1]. Malaria infection starts when an infected mosquito injects malaria sporozoites during feeding which migrate to the liver and form liver stages. Elimination of liver stages is a major feature of CD8 T cell-based malaria vaccines. It is established that vaccines inducing high numbers of memory CD8 T cells are capable of eliminating all liver stages, preventing clinical malaria [2]. However, how CD8 T cells are capable of doing that in the 48-hour liver stage in mice remains unclear. One possibility is that as sporozoites invade hepatocytes from the blood, they induce local inflammation, acting as an attraction signal for T cells. We performed experiments in which fluorescent-labeled Plasmodium sporozoites and Plasmodium-specific and non-specific CD8 T cells were tracked in mouse livers using intravital microscopy. To analyze the data we used three metrics to measure attraction of T cells to the infection site based either on angles or distances from a T cell to the parasite. We found that for the majority of imaged T cells, there is no evidence of attraction to the parasite, indicating that in this experimental system, vaccine-induced CD8 T cells locate the infection site randomly. By modeling T cells searching for the infection site and utilizing experimentally measured speeds of T cell movement in the liver, we found that if enough memory CD8 T cells are present in the liver (around 10^5), all parasites can be found within 48 hours after sporozoite injection. Taken together, our results suggest that memory CD8 T cells in the liver perform the search for infection randomly, precluding the need to find specific signals and receptors of T cell attraction to the infection site.

References

- [1] Murray et al. (2014) Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 384: 1005–1070
- [2] Schmidt et al. (2008) Memory CD8 T cell responses exceeding a large but definable threshold provide long-term immunity to malaria. *PNAS*. 105(37): 14017–22.

Изменение состава и уровня организованности корневых выделений у симбиосистемы гороха посевного в условиях применения гиромангнитных полей

Я.В. Пухальский^{1,2}, А.И. Шапошников¹, Н.И. Воробьев¹, С.И. Лоскутов², Р.Я. Пирмагомедов³, А.П. Кожемяков¹

¹ ФГБНУ ВНИИСХМ, Санкт-Петербург, г. Пушкин, 196608, ш. Подбельского, 3

² ООО НПО «БиоЭкоТех», Санкт-Петербург, 198118, ул. Возрождения, 15

³ РУДН, Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6

эл. почта: puhalskyan@gmail.com

В процессе своей жизнедеятельности, растения выделяют через корни в окружающую почву (ризосферу) широкий спектр низкомолекулярных органических соединений, называемых корневыми экссудатами. Одними из основных их компонентов являются сахара и органические кислоты, служащие легкодоступным питательным субстратом для почвенной микрофлоры. При этом, органические кислоты, входящие в состав экссудатов, гораздо эффективнее утилизируются ризобактериями, чем сахара. Помимо этого, корневые выделения также часто играют роль сигнальных и регуляторных молекул в процессе кворум-сенсинга (*QS signal mimics*), регулирующего развитие симбиоза или патогенеза у растений.

В нашем последнем исследовании, мы изучали микробно-растительную симбиосистему «штамм *Sphingomonas sp. K1B* (активный продуцент ИУК) – горох посевной, сорт Софья», развивающуюся в условиях гидропонной культуры и применения слабого гиромангнитного поля [1]. Было показано, что поле блокирует негативное воздействие бактерий на рост растений, при их интродукции в среду.

Данная работа посвящена построению фрактальных портретов, основанных на анализе количественного и качественного состава оргкислот по вариантам опыта и расчёту индексов их когерентности (*I*).

Анализ полученных образцов корневых экзометаболитов проводили с использованием системы UPLC Waters ACQUITY H-класса («Waters», США).

Результаты исследований приведены на рисунке 1.

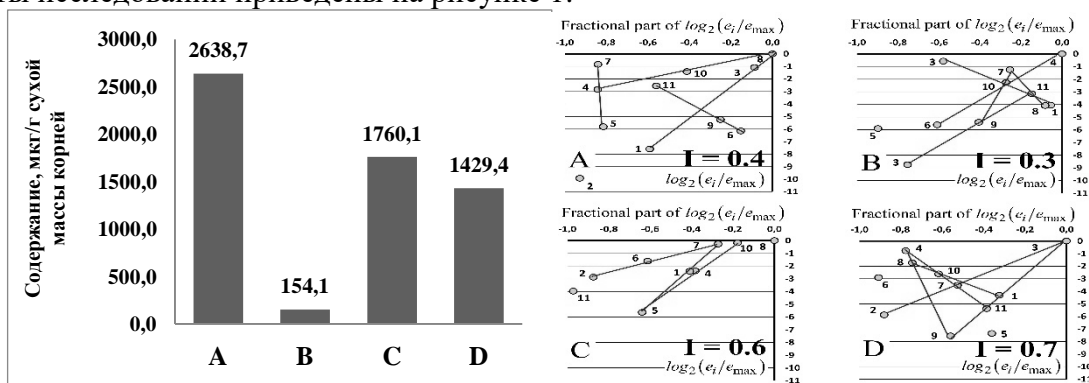


Рис. 1. Суммарные количества органических кислот в экссудатах гороха сорта Софья, выращенного в гнотобиотических условиях и их фрактальные портреты по вариантам опыта: А — гидропонные растения были выращены без воздействия бактерий и магнитного поля; В — в питательной среде присутствовали штаммы бактерии K1B; С — растения подвергались воздействию магнитного поля (15 минут в день); D — в питательной среде были бактерии, и растения подвергались воздействию магнитного поля. Примечание: Чем ближе *I* к 1,00, тем сильнее выражена степень организованности корневых выделений у растений.

Литература

[1] Я.В. Пухальский, Н.И. Воробьев, А.А. Белимов, В.Н. Пищик, О.В. Свиридова, С.Ю. Толмачев. *Сборник докладов тезисов второй российской конференции с международным участием «Физика — наукам о жизни»*. СПб. ФТИ им. А.Ф. Иоффе. 2017. С. 51 (18–22 сентября, г. Санкт-Петербург).

Возможности применения рентгеновских волноводов-резонаторов для локального воздействия на биологические объекты

Е.М. Лукьянченко¹, М.В. Архипов², В.К. Егоров³, В.Н. Руденко¹, Л.П. Гусакова², Е.В. Егоров³

¹ООО «ПОЛЮС» С.-Петербург, 193310

²ФГБНУ АФИ, С.-Петербург

³ИПТМ РАН, Черноголовка

эл. почта: emluk@mail.ru

Одним из значительных открытий в рентгеновской области за последние 20 лет является открытие волноводно-резонансного механизма распространения рентгеновского излучения в наноразмерных щелевых зазорах [1]. Явление было открыто, изучено и экспериментально доказано отечественным ученым В.К.Егоровым [2]. Ширина зазора лежит в диапазоне 10–200 нм. При этом плотность распространяемого излучения повышается в 10^3 раз. Эти замечательные свойства волноводно-резонатора открывают для исследователей новые возможности в различных областях науки. Группа исследователей под руководством Лукьянченко Е.М., ООО «Полюс», С.-Петербург, разработала новый метод рентгенофлуоресцентного анализа в геометрии полного внешнего отражения в схеме с волноводом-резонатором (РФА ПВОВР) [3]. Одним из направлений использования высокой радиационной плотности потока рентгеновского излучения, формируемого волноводом-резонатором, по предложению проф. М.В. Архипова [4] является использование излучения для локального воздействия на биологические структуры. Схема эксперимента представлена на рис. 1. Исследовалась возможность применения метода РФА ПВОВР для прецизионного воздействия на семена сельскохозяйственных культур.

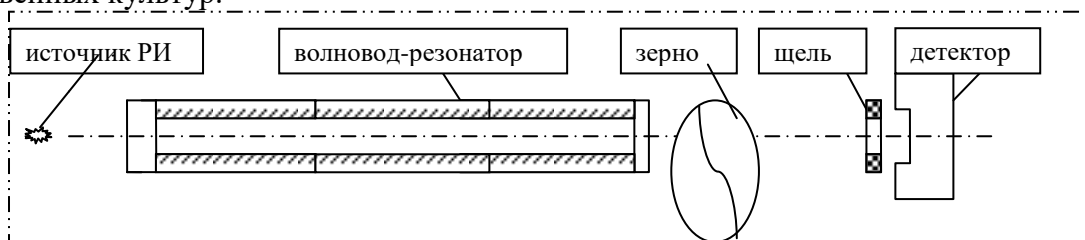


Рис.1 Схема эксперимента по облучению зерен рентгеновским излучением высокой плотности, сформированным рентгеновским волноводом-резонатором.

Проведенный анализ всхожести и ростовых показателей после обработок индивидуальных семян пшеницы показал, что аппаратная реализация метода за счет его высокой линейной локальности обеспечивает адресное воздействие на точку роста растительного организма. Проведение таких исследований в этой области представляет значительный интерес при использовании метода как в сельском хозяйстве вообще, так и в прецизионном семеноводстве в частности.

Литература

1. Лукьянченко Е.М. «Тенденции развития рентгеноспектрального приборостроения», Научное приборостроение-современное состояние и перспективы развития, ФАНО. М. 2016. Материалы. 63–66.
2. Egorov V.K., Egorov E.V. *Spectrochim. Acta B*. 2004. V.59. 1049–1069.
3. E Lukianchenko, V Egorov, V Rudenko, E Egorov TXRF spectrometer on base of the waveguide-resonator with specific design. *Journal of Physics: Conference Series*. v. 729. July 2016. .97–101.
4. Лукьянченко Е.М., Егоров В.К., Руденко В.Н., Егоров Е.В., Когновицкий С.О., Фурсей Г.Н., Самонин В.В., Архипов М.В., Рентгенофлуоресцентный анализ в схеме полного внешнего отражения с волноводом-резонатором (РФА ПВОВР). Применения и перспективы развития. Научное приборостроение-современное состояние и перспективы развития. ФАНО. Казань. 2018. Материалы. 97–101.

Методические аспекты воспроизводимости физико-агрономических экспериментов

М.В. Архипов, Н.С. Прияткин, Л.П. Гусакова

ФГБНУ Агрофизический институт, Санкт-Петербург, Гражданский пр., 14

эл. почта: agrorentgen@mail.ru

Проблема биологического разнообразия и вопросы неоднородности посевного материала до сих пор остаются актуальными, требующими изучения — получения новых знаний о причинах неоднородности и возможных путях ее минимизации. Такие знания в семеноведении и семеноводстве позволят повысить воспроизводимость физико-химических экспериментов и создать теоретические и практические основы управляемого растениеводства.

Вариабельность индивидуальных семян по показателям размеров, массы и других характеристик их внешних и внутренних структур могут быть выявлены только на основе комплексного анализа морфометрических, оптических и рентгенографических показателей. Важные практические знания о хозяйственной пригодности семян могут быть получены только на основе сопоставления выше указанных показателей структурной целостности зерновки с морфофизиологическими характеристиками — интенсивностью роста прорастающих семян.

Физико-агрономические исследования в области семеноводства должны обязательно проводиться с учетом влияния условий репродукции семян и режимов используемых семенных агротехнологий на скрытую поврежденность семенного материала.

В настоящее время вариабельность морфометрических показателей для индивидуальных семян и для производственных партий семенного материала изучена достаточно хорошо. Вместе с тем данные о скрытых нарушениях структурной целостности семян различных видов культурных растений продолжают оставаться недостаточно изученными. В работах Агрофизического научно-исследовательского института (Санкт-Петербург) методом мягколучевой микрофокусной рентгенографии было установлено, что показатели целостности внутренних структур зерновки варьируют в широких пределах. Показано, что в различных почвенно-климатических зонах России признаки скрытой трещиноватости, внутреннего прорастания и энзимомикозного истощения в производственных партиях семян варьируют от 0 до 100%, а показатели скрытой заселенности и поврежденности насекомыми, поврежденности клопом - вредная черепашка — от 0 до 50%.

Таким образом, использование метода рентгенографии в прецизионных и массовых экспериментах позволяет получать принципиально новые знания, необходимые как для понимания природы биологической полноценности семян, так и возможности управления их качеством при выращивании, а также при воздействии физико-химическими факторами. Проведение таких экспериментов с использованием неинвазивных методик позволяет повысить достоверность и воспроизводимость результатов исследования и усовершенствовать агротехнологии, обеспечивающие получение семенного материала с минимальным уровнем скрытой травмированности.

Оценка теплового эффекта термоокисления образцов зерна ржи

В.В. Лоозе, Д.Н. Соколов, С.Л. Белецкий

ФГБУ НИИПХ Росрезерва, Москва, 111033, Волочаевская, 40

эл. почта: grain-miller@yandex.ru

В работе экспериментально определено значение удельного по массе тепловыделения образцов зерна ржи при нагреве до критических для процесса самовозгорания температур. Удельное тепловыделение составило 1,55 МДж/кг.

Дифференциальный термический анализ зерна ржи показал, что тепловой эффект экзотермических процессов, происходящих в зерне при температурах до критических для самовозгорания, составляет 10% величины тепловыделения зерна при полном его разложении.

Объектом исследования были зёрна ржи с содержанием влаги в зерновой массе около 11%. Усреднённая насыпная плотность зерна в контейнерах составляла 730 кг/м³.

Экспериментальное определение теплового эффекта выполнялось по известной методике [1].

Количество теплоты, выделяющееся при реакции термоокисления, определялось в соответствии с выражением

$$Q = \frac{\int_0^{\tau_b} \alpha \cdot S \cdot \Delta T(\tau) d\tau}{m} = \frac{\alpha \cdot S \cdot \int_0^{\tau_p} (f_1(\tau) + f_2(\tau)) d\tau}{m},$$

где τ и τ_k — текущее время опыта и продолжительность эксперимента, с;

m — масса материала, кг;

α — коэффициент теплоотдачи;

$\Delta T(\tau)$ — текущее изменение температуры исследуемого вещества в эксперименте;

$f_1(\tau)$ и $f_2(\tau)$ — найденные аппроксимацией виды функций изменения текущей температуры во времени, соответственно до максимального значения разогрева материала ΔT_{\max} и после;

τ_k — время эксперимента, измеряется с момента выравнивания температуры образца и температуры среды ($T - T_0 = 0$), τ_k вычисляется из условия $f_2(\tau) = 0$.

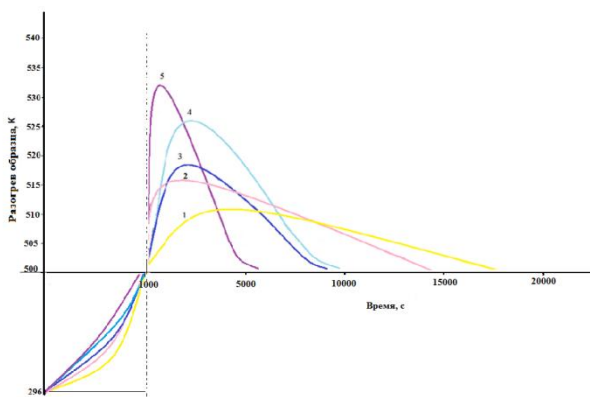


Рис. 1 Изменение температуры в центре исследуемых образцов зерна при температуре среды 500 К

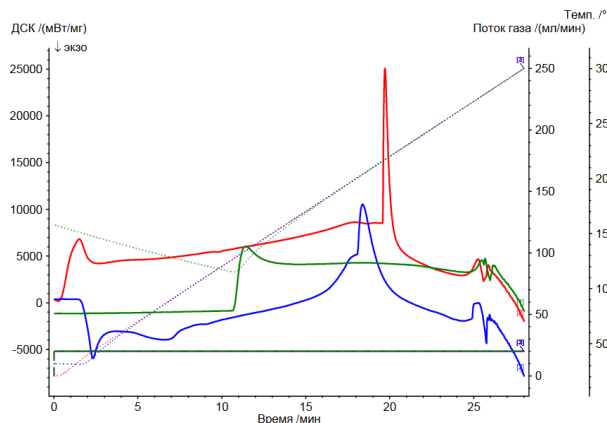


Рис. 2 Дифференциальный термический анализ трех образцов зерна

Литература

- [1] Корольченко И.А. Тепловое самовозгорание насыпей и отложений твердых дисперсных материалов: Диссертация на соискание ученой степени доктора технических наук. М. ВНИИПО. 2007. — 472 с.
- [2] Горшков В.И. Самовозгорание веществ и материалов. М. ВНИИПО, 2003. 446 с.
- [3] Кухтин А.С. Определение коэффициента теплоотдачи образцов для экспериментальных исследований условий теплового самовозгорания. *Пожаровзрывобезопасность*. 2004. № 1. 15–19.

Повышение информативности микрофокусных рентгеновских изображений семян

Н.Е. Староверов, А.Ю. Грязнов, Е.Д. Холопова, К.К. Гук, Н.Н. Потрахов

СПбГЭТУ «ЛЭТИ» Санкт-Петербург, 197376, ул. Профессора Попова, дом 5

эл. почта: nik0205st@mail.ru

Существенную роль в снижении посевных и технологических свойств семян играет наличие в них различного рода внутренних дефектов. Семена, имеющие скрытые дефекты могут быть успешно выявлены при помощи микрофокусной рентгенографии. Однако в некоторых случаях микрофокусные рентгеновские изображения не могут быть достоверно проанализированы из-за особенностей механизма формирования микрофокусных изображений. Основными особенностями микрофокусных рентгеновских изображений чаще всего являются неравномерный фон, низкая контрастность мелких деталей изображения, обусловленная спецификой объекта исследования. В работе предложены методы повышения качества получаемых изображений.

Для устранения неравномерного фона изображения вводят “искажающую” функцию. Считают, что приемник регистрирует изображение, которое можно представить как сумму изображения и искажающей функции, которая создает неравномерный фон. В случае микрофокусной рентгенографии искажающая функция, как правило, может быть описана функцией вида:

$$g(x, y) = C[(x - \frac{x_{\max}}{2})^2 + (y - \frac{y_{\max}}{2})^2],$$

где C – константа, значение которой зависит от режима работы микрофокусного рентгеновского аппарата и условий съемки. Для определения константы C с помощью метода Собела выделяются границы объектов на изображении, затем, производится операция морфологической заливки отверстий, после чего, определяются профили краев изображения, причем профили строятся только по участкам краев изображения, которые не принадлежат объектам. Для каждого профиля определяются минимум и максимум, находится их разность. Константа C определяется как средняя разность между минимумом и максимумом профилей. После определения константы C из изображения вычитается искажающая функция, в результате чего удается устранить неравномерность фона.

Для увеличения контраста мелких деталей изображения применяется алгоритм, основанный на морфологической обработке полутоновых изображений и фильтрации в частотной области. Основная идея метода – усиление контраста деталей изображения путем увеличения перепада яркостей на границах объектов без увеличения шума. Осуществить подобную операцию можно путём прибавления к исходному изображению результата высокочастотной фильтрации и одновременному вычитанию результата применения к изображению морфологической дилатации.

Литература

- [1] Потрахов Н.Н. Метод и особенности формирования теневого рентгеновского изображения микрофокусными источниками излучения. *Вестник новых медицинских технологий*, 2007.
- [2] Грязнов А.Ю. Методы и системы микрофокусной фазоконтрастной медицинской рентгенодиагностики, 2010. 25 с.
- [3] Staroverov N. E., Kholopova E. D., Gryaznov A. Yu., Zhamova K. K. Development of digital processing method of microfocus X-ray images *Journal of Physics: Conference Series*, 2017 Vol 808, №1 P 1–4;
- [4] Гонсалес Р., Вудс Р. Цифровая обработка изображений. М.: Техносфера, 2006. 1104 с.

Физико-химический статус дерново-подзолистых почв и современные возможности управления им

А.И. Иванов^{1,2}

¹ ФГБНУ АФИ, Санкт-Петербург, 195220, Гражданский пр., 14

² ФГБНУ СЗЦППО, Санкт-Петербург, Пушкин, 196608, ш. Подбельского, 7

эл. почта: ivanovai2009@yandex.ru

Дерново-подзолистые почвы – основное средство сельскохозяйственного производства в Нечернозёмной зоне России. Свойственный им от природы физико-химический статус не позволяет вести эффективное земледелие и нуждается в регулярной оптимизации как в части окислительно-восстановительного режима, так и кислотно-основного состояния [1,2]. Преодоление негативных последствий здесь напрямую связано с точным обоснованием управляющих мелиоративных воздействий в направлении известкования и оптимизации водно-воздушного режима почвы [1–3]. Современные среднегодовые параметры деградации кислотно-основных свойств окультуренных дерново-подзолистых почв оцениваются в 0,03 ед. рН_{KCl}. В овощных севооборотах на фоне орошения они могут достигать 0,21 ед. [4] Утрата пахотным слоем кальция негативно влияет на его агрофизические и агробиологические свойства. Резко усиливается процесс обезиливания (на первом этапе, преимущественно, в форме лессиважа), вследствие чего сокращается поглотительная способность почвы, мигрируют в нижнюю часть почвенного профиля минералы, во многом определяющие калийное питание культур. По этой причине, а так же вследствие постепенной утраты из-за декальцирования адгезионной способности коллоидных структур минеральной и органической природы почва лишается агрономически ценной структуры и приобретает свойства, свойственные ей от природы неблагоприятные агрофизические кондиции. Меняется структура порового пространства почвы, уплотняется подпахотный горизонт, заполняются илом крупные водопроводящие поры вплоть до глубины 50–70 см. На фоне сокращения водопропускности структуры в пределах пахотного слоя в 3,5–4,8 раза водопроницаемость в её отдельных горизонтах снижается в 1,3–2,7 раза. Эта проблема становится одним из важных факторов снижения эффективности осушительных систем, на фоне которого ещё больше возрастает роль мелиоративных мероприятий по организации поверхностного стока воды. Выраженное сокращение водовместимости и диапазона активной влаги влечет за собой быструю утрату пахотным слоем своей несущей способности уже от одного-двух ливневых дождей. Негативный характер этих изменений существенно обостряется снижением устойчивости окислительно-восстановительного режима и его склонностью к удлинению периодов восстановительных условий, чреватых токсикозами корневых систем полевых культур. Снижение рисков избыточного увлажнения за счет осушительной мелиорации сокращает потери урожая картофеля в 2,9 раза. Преодоление засух орошением на требовательных к увлажнению овощных культурах позволяет повысить их продуктивность в 1,4–2,4 раза. Оптимизация кислотно-основных свойств почв с применением мелиорантов нового поколения и геоинформационных технологий и систем позволяет существенно снизить затраты на производство местных мелиорантов и повысить агроэкономическую отдачу от них в 1,8–2,5 раза.

Литература

- [1] Производство, изучение и применение удобрений на основе птичьего помёта. Под общей редакцией А.И. Иванова, В.В. Лапы. СПб. ФГБНУ АФИ. 2018. 317 с.
- [2] Небольсин А.Н., Небольсина З.П. Известкование почв. С-Пб.: ГНУ ЛНИИСХ. 2010. 254 с.
- [3] Иванов А.И., Янко Ю.Г. Мелиорация как необходимое средство развития земледелия Нечернозёмной зоны России. *Агрофизика*. 2019. № 1. 67–78.
- [4] Иванов А.И., Иванова Ж.А., Воробьёв В.А., Цыганова Н.А. Агроэкологические последствия длительного использования дефицитных систем удобрения на хорошо окультуренных дерново-подзолистых почвах. *Агрохимия*. 2016. № 4. 10–17.

Действие продуктов плазмы поверхностного барьерного разряда на прорастание злаков

А.В. Лазукин^{1,2}, Ю.А. Сердюков^{1,2}, А.М. Никитин¹, С.А. Кривов¹

¹ НИУ «МЭИ», Москва, 111250, Красноказарменная ул., 17

² ИФР РАН им К.А. Тимирязева, 127276, Москва, Ботаническая, 35

эл. почта: lazukin_av@mail.ru

Эффективность низкотемпературной плазмы в агротехнологии показана для большого числа различных культур [1], в том числе для злаков. Результативность подобных плазменных предпосевных обработок зависит от сорта и вида культуры, обстоятельств хранения и получения семян, в том числе от культуры предшественника. При оценке эффективности воздействия в лабораторном опыте также присутствует значительное количество факторов, которые могут сделать ответ более выраженным или наоборот снизить достоверность наблюдаемых результатов.

В работе проведено экспериментальное исследование реакции морфологических характеристик (длина ростка, общая длина корневой системы, количество корней, трехсуточная всхожесть) проростков полученных из высококачественных семян озимой и яровой пшеницы (пшеница яровая «Новосибирская-29», пшеница озимая «Иркутская»), обработанных в трехэлектродной системе поверхностного диэлектрического барьерного разряда с постоянным смещением на третьем электроде во влажном воздухе атмосферного давления при различной полярности напряжения смещения. Обработки выполнены в течение 15 минут в полосовой электродной (8 параллельных полос, 1 мм ширина, 4 мм между, напряжение на полосах синусоидальное 23 кГц, 2,7 кВ) системе поверхностного разряда, выполненной на барьере из корундовой керамики (1 мм толщиной) с дополнительны треть-

им электродом в виде сетки из нержавеющей стали, находящимся на расстоянии 10 мм от поверхности барьера. Семена размещались на поверхности третьего электрода. Показано, что эффективность обработки зависит от месяца ее проведения. На слабом контроле удалось получить достоверную стимуляцию. На сильном контроле (потенциальные месяцы высева) стимуляцию получить не удалось (пример для озимой пшеницы приведен на рис.1). Наложение постоянного смещения в любом из рассмотренных случаев менее эффективно, чем действия продуктов разряда в его отсутствии. Создание вибрации в электродной системе приводит к повреждению семян при обработке и заметному снижению всхожести.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-76-10019)

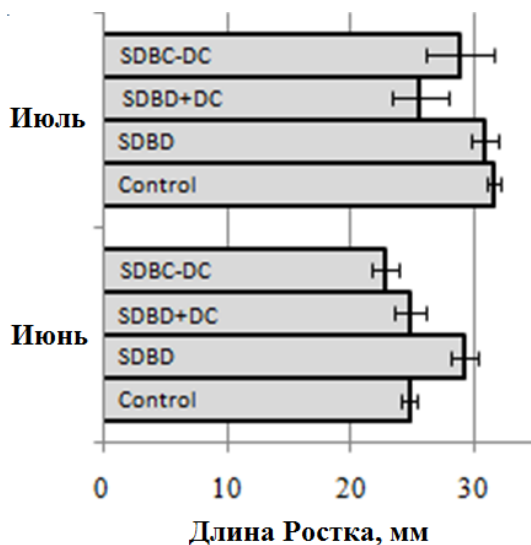


Рис. 1. Реакция проростка (среднее значение, 95% интервал) озимой пшеницы на варианты обработки по месяцам. Control – без обработки; SDBD – обработка поверхностным разрядом; SDBD-DC с отрицательным смещением, SDBD+DC с положительным смещением

Литература

[1] Božena ŠERÁ and Michal ŠERÝ. *Plasma Sci. Technol.* 20 (2018). 044012 (8pp). <https://doi.org/10.1088/2058-6272/aaacc6>

Измерение влажности в корнеобитаемом слое импедансным влагомером почв с емкостным датчиком

Ю.И. Блохин¹, А.В. Двирник², Ю.С. Кукина²

¹ ФГБНУ АФИ, Санкт-Петербург, 195220, Гражданский просп., д. 14

² СПбГЭТУ «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, 197376, ул. Профессора Попова, дом 5

эл. почта: blohin3k4@gmail.com



Рис. 1. Внешний вид экспериментальной установки

Лабораторное исследование проводилось на образцах агрозема супесчаного с растениями ячменя и без растений в регулируемых условиях при искусственном освещении. Почва увлажнялась до 23% весовой влажности и равномерно загружалась в сосуды с внешними размерами 20×20×40 см. В центре сосуда устанавливалась обсадная труба (рис. 1). Для исследования профиля влажности почвы в сосудах на глубине 5, 10, 15, 20, 25, 30 и 33 см использовался скважинный импедансный влагомер почв с емкостным датчиком [1] с портативным контроллером (рис. 2) для записи результатов измерений и формирования базы данных. Проведена градуировка влагомера по влажности и температуре.

Проводилось ежедневное регулирование уровня средней ве-

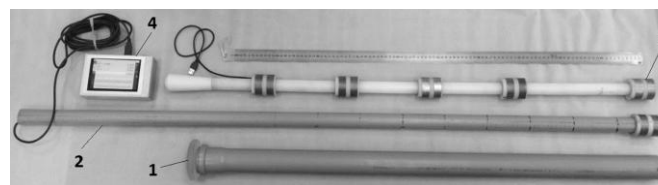


Рис. 2. Комплект для исследования профиля влажности почвы: 1 — обсадная труба; 2 — одноканальный скважинный влагомер почвы; 3 — пятиканальный скважинный влагомер почвы; 4 — портативный контроллер

совой влажности в сосудах (23%). В ходе эксперимента производились

морфометрические наблюдения растений.

Получены предварительные результаты (рис. 3), показывающие существенные различия в динамике профиля влажности в сосудах до и после полива на протяжении 3 часов из-за влияния корневой системы во втором сосуде.

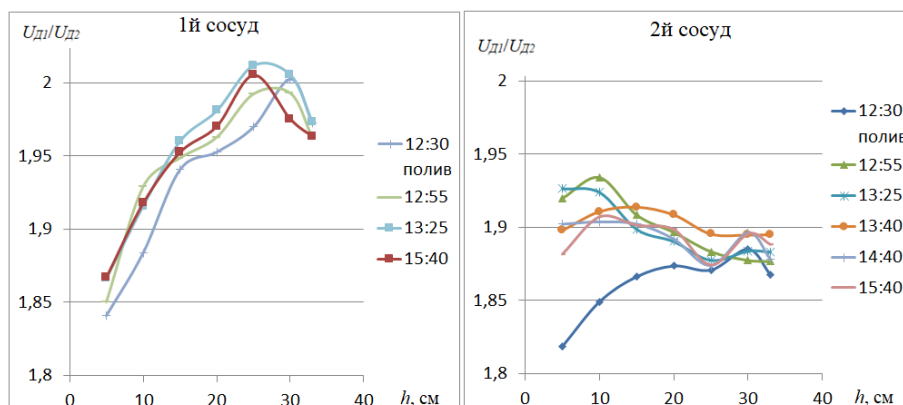


Рис. 3. Зависимость отношения выходных напряжений детекторов $U_{Д1}/U_{Д2}$ скважинного влагомера на различной глубине h в сосудах с течением времени до и после полива 29 марта 2019 года (36 день эксперимента).

Литература

[1] Ю.И. Блохин, В.С. Зубец, А.В. Белов, П.А. Филиппов. Тенденции развития агрофизики: от актуальных проблем земледелия и растениеводства к технологиям будущего. *Материалы Международной научной конференции, посвященной 85-летию Агрофизического НИИ*. 2017. 835–839.

Адаптация агротехнологических решений как управление климатическими рисками

Ю.Г. Захарян, А.А. Комаров

ФГБНУ Агрофизический научно-исследовательский институт, Санкт-Петербург, 195220, Гражданский пр., 14

эл. почта: dzhem.m@yandex.ru

Разработана классификация различных вариантов планирования адаптации агротехнологических решений [2] как управление климатическими рисками при изменчивости климата, повторяемости опасных агрометеорологических явлений в рамках пространственного варьирования условий внутри сельскохозяйственного поля.

Установлено, что при альтернативной дифференциации решений нормально распределенного фактора [3] компенсируется значительная часть потерь, вызванных опасными явлениями и непредсказуемыми почвенно-климатическими характеристиками в пространственно-временном континууме.

Рассмотрены методологические аспекты геостатистики и вариограммного анализа [1] для решения одной из принципиальных задач в системе точного земледелия, связанной с обоснованием целесообразности дифференциации адаптивных агротехнологических воздействий как управление климатическими рисками в рамках пространственного варьирования условий внутри сельскохозяйственного поля, а также предложены разработанные подходы для формирования геоинформационно-технологической базы.

Использование термина риска как правило подразумевает возможность возникновения ситуаций с недопустимо высокими потерями, но количественный анализ требует более точных определений для оценки сельскохозяйственных рисков, которые будут отождествляться с вероятностью или с климатической повторяемостью потерь, превышающих некоторый заранее установленный уровень.

Интерактивный менеджмент климатических рисков является полезной основой для принятия агротехнологических решений по учету меняющегося климата в сложных и непредсказуемых почвенно-климатических опасных явлениях и для устойчивого развития экономики в сельскохозяйственных отраслях РФ.

В настоящее время имеются теоретические данные и подходы к этой проблеме, которые были представлены на международном уровне в ВМО и МГЭИК (Всемирная метеорологическая организация и Межгосударственная группа экспертов по изменению климата), но они в дальнейшем нуждаются в интегрированной схеме совершенствования отраженных особенностей влияющего климата как на агропродуктивность, так и на эффективность стратегии планируемых адаптаций агротехнологических решений. Ряд стран уже разработали и приняли государственные стратегии адаптации агротехнологий поскольку проблема стала всеобщей и нашла отражение в международной деятельности, эти подходы начали использовать в Испании, США, Великобритании и на других аграрных территориях мира.

Литература

- [1] Матерон Ж. Основы прикладной геостатистики. М. Мир. 1968. 407с.
- [2] Насонова О. Н., Захарян Ю. Г. и др. *Научно-технический бюл. по агроном. физике*. 1988. № 70. 10–12.
- [3] Uskov A. O. and Zakharian J. G. *JIAS 2009 – book of abstracts*. 2009. 113–114.

Стендовые сессии

Научно-исследовательское оборудование для управления биохимическими процессами переменным магнитным полем

А.В. Шуклинов¹, С.Л. Грибановский², В.М. Васюков¹, Ю.И. Головин²

¹ ООО «Наноматериалы», Тамбов, 392000, Защитный пер, 7

² ТГУ имени Г.Р. Державина, Тамбов, 392000, Интернациональная, 33

эл. почта: tambovb主@yahoo.com

Поиск новых, более совершенных методов терапии онкологических заболеваний является одной из первостепенных задач современной медицины. Применяемые в настоящее время методы лечения недостаточно эффективны, что является, по данным ВОЗ, одной из основных причин смертности в мире.

Концепция использования в онкологической терапии магнитных наночастиц как медиаторов наномеханического воздействия внешним магнитным полем на различные биологические объекты и комплексы имеет перспективы стать основой принципиально новой технологической платформы адресной доставки лекарств и дистанционного контроля их активности, а также селективного безоперационного умерщвления поражённых клеток. Для продвижения данной технологической платформы необходимо проведение масштабных экспериментальных исследований по влиянию переменного магнитного поля на различные биологические комплексы, содержащие магнитные наночастицы, определению оптимальных режимов и параметров магнитного поля, параметров дизайна применяемых магнитных наночастиц и комплексов на их основе. В этих целях нами разработана широкая линейка приборов, обеспечивающих генерацию магнитного поля в рабочем пространстве, необходимом для проведения экспериментов как с лабораторными кюветами с магнитными наносуспензиями, так и с небольшими лабораторными животными — мышами, крысами. Данная линейка обеспечивает перекрытие всего диапазона теоретически допустимых параметров магнитного поля и режимов его действия. Спецификой разработки таких приборов является уникальность каждого из них, поскольку исследования каждой научной группы в данной области имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при проектировании. Это и различные диапазоны частоты, амплитуды поля, наличие программируемых пауз, а также особые конструктивные требования, в частности:

— одновременное воздействие на тест-объект низкочастотным и высокочастотным полем для комбинирования механического и теплового действия магнитных частиц с целью получения синергетического эффекта;

— возможность подключения спектрофотометрического оборудования для контроля динамики исследуемых процессов *in situ*;

— возможность генерации поля в фокальной плоскости оптического микроскопа для *in situ* наблюдения результатов воздействия.

С помощью данного оборудования рядом научных коллективов уже получены важные результаты [1,2], показывающие эффективность наномеханического подхода и необходимость его дальнейшего развития. Ожидаемый конечный итог этих исследований - принципиально новая технологическая платформа онкологической терапии, в рамках которой на основе этих приборов будут разработаны соответствующие медицинские комплексы.

Литература

[1] N.L. Klyachko, M. Sokolsky, Yu.I. Golovin, A.V. Kabanov. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. 51. 12016–12019.

[2] Master AM, Williams PN, Pothayee N., Pothayee N., Zhang R, Vishwasrao HM, Golovin YI, Riffle JS, Sokolsky M, Kabanov AV (2016) Remote actuation of magnetic nanoparticles for cancer cell selective treatment through cytoskeletal disruption. *Scientific Reports* 6:33560.



Рис. Внешний вид некоторых приборов серии TOR.

Особенности механического поведения дентина как биокompозита с наноразмерной структурой

Ж.В. Гудкина^{1,2}, Т.С. Аргунова¹, М.Ю. Гуткин^{2,4}

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

³ Институт проблем машиноведения РАН, Санкт-Петербург, 199178, Большой пр. В.О., 61

⁴ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Кронверкский пр., д. 49

эл. почта: gudkinazhanna@mail.ru

Дентин зубов человека представляет собой природный биокompозит с иерархической многоуровневой структурой [1, 2].

Целью работы является экспериментальное наблюдение образования и развития микротрещин, формирующихся в образцах дентина в форме пластин под действием одноосного сжатия поперек пластин. Наблюдения выполнены методом фазово-контрастной томографии в синхротронном излучении (СИ).

Образцы дентина в форме пластин $\sim 5 \times 3 \text{ mm}^2$ вырезаны перпендикулярно вертикальной оси зуба из здоровых зубов, полученных с соблюдением этического протокола УГМУ (Екатеринбург). Удаление нарушенного слоя с поверхности достигалось путем полировки без обработки кислотой.

Установлено, что в пластинах толщиной 0.5 мм, подвергнутых одноосному сжатию вдоль толщины до напряжений 370 МПа, возникают трещины. Распространение магистральных трещин в дентине сопровождается образованием сателлитных трещин, разделенных участками сплошного материала [3].

3D визуализация микроструктуры дентина, по которому при сжатии распространяются сдвиговые магистральные и сателлитные трещины, выявила раскрытие трещин обоих видов по дентинным каналам. Разработана модель раскрытия трещины путем последовательного продвижения ее вершины от одного канала к другому в плоскости действия максимальных локальных сдвиговых и растягивающих напряжений.

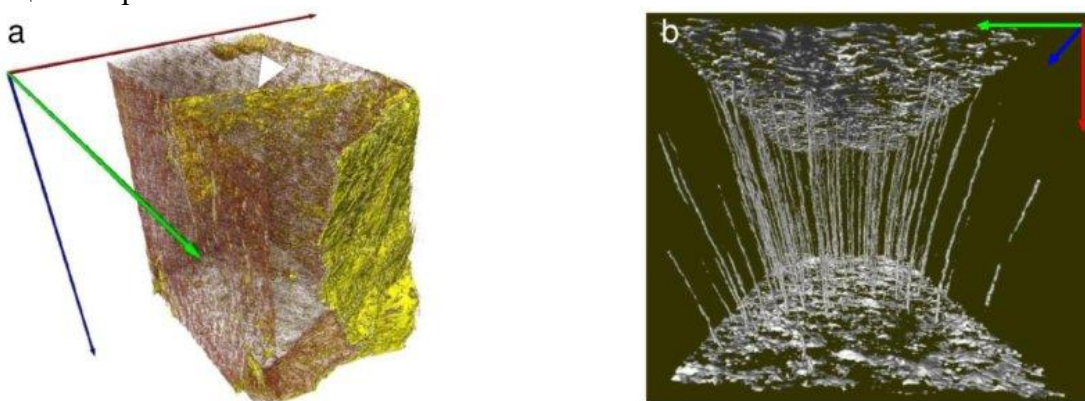


Рис. 1. 3D изображения образца дентина, полученные методом микротомографии в СИ. (а) Пластина толщиной 0.5 мм. Размер поля зрения $832 \times 832 \times 702$ куб. мкм. Белый маркер указывает на плоскость развития трещин. Направление механической нагрузки параллельно оси красного цвета. (б) Направления дентинных каналов.

Литература

- [1] M.A. Meyers, P.Y. Chen. *Biological Material Science*, Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
 [2] Д.В. Зайцев и др. *Природа прочности дентина и эмали зубов человека*, Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017.
 [3] J.H. Kinney et al. *Biomaterials*, 2005, Vol. 26, p. 3363–3376

Исследование проникновения и внутриклеточной локализации монодисперсных сферических частиц мезопористого кремнезема

С.В. Шмаков¹, В.А. Ушаков¹, С.В. Коныхин¹, В.М. Бойцов¹, Д.А. Еуров², Д.А. Курдюков², М.В. Томкович², В.Г. Голубев²

¹ СПбАУ РАН, Санкт-Петербург, 194021, Хлопина, 8к3.

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: stas-svs@list.ru

Одной из наиболее важных проблем современной биологии и медицины является разработка эффективных и безопасных систем внутриклеточной доставки терапевтических препаратов и веществ, способных осуществлять визуализацию биологических объектов. Наночастицы кремнезёма, благодаря такому сочетанию биологических и физико-химических свойств, как биосовместимость, способность к ковалентной и нековалентной модификации поверхности, а также возможность контролируемого варьирования размеров частиц, являются перспективными кандидатами для создания систем доставки терапевтических препаратов [1].

Технология, предложенная авторами работы, позволяет получать монодисперсные сферические частицы мезопористого кремнезёма (МСЧМК), обладающие высокой стабильностью и узким распределением по размеру [2]. Полученные частицы могут использоваться в качестве эталонных для изучения зависимости эффективности проникновения частиц через плазматическую мембрану клетки от таких параметров, как размер, электрокинетический потенциал, а также количество и физико-химические свойства доставляемого вещества.

В представленной работе методом конфокальной флуоресцентной микроскопии исследована эффективность внутриклеточного накопления и особенности локализации МСЧМК в широком интервале диаметров (70–500 нм). Изучена эффективность нековалентного связывания (физической адсорбции) различных флуорофоров (красителя йодистого пропидия, противоопухолевого химиотерапевтического препарата доксорубина, фотосенсибилизатора радахлорина) внутренней поверхностью МСЧМК в зависимости от диаметра и электрокинетического потенциала частиц кремнезема, а также от концентрации флуорофора. Показано, что эффективность связывания достигает 2% от массы МСЧМК. Определён оптимальный диаметр частиц, при котором осуществляется наибольшее накопление действующего вещества в клетках карциномы шейки матки HeLa, который составил ~300 нм.

Литература

- [1]. Colilla M., González B., Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles for the design of smart delivery nanodevices *Bio-materials Science*. 2013. Т. 1. №. 2. 114–134.
- [2]. Kurdyukov D. A. et al. High-surface area spherical micro-mesoporous silica particles. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2016. Т. 223. 225–229.

Полимерные молекулярные щетки, загруженные фотосенсибилизатором — радахлорином и наночастицами селена

С.В. Валуева¹, Т.Е. Суханова^{1,2}, М.Л. Гельфонд³, М.Э. Вылегжанина¹, А.Я. Волков¹, И.В. Иванов¹, Т.К. Мелешко¹, А.В. Якиманский¹

¹ ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр. В.О., 31

² ФГУП «Научно-исследовательский институт синтетического каучука имени академика С.В. Лебедева», Санкт-Петербург, 198035, ул. Гапсальская, 1

³ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова, Министерство здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

эл. почта: svalub7@mail.ru

Амфифильные молекулярные щетки (МЩ) эффективно используют в нанобиотехнологических разработках для создания на их основе наноконтейнеров в целях сольубилизации гидрофобных лекарственных препаратов или агентов и их адресной доставки [1–3]. Способность «загружать» такие щетки фотосенсибилизаторами (ФС), обладающими возможностью селективного накопления в опухолевой ткани, позволяет получать материалы со светочувствительными свойствами, необходимыми для эффективного лечения онкологических заболеваний методом фотодинамической терапии (ФДТ). В настоящей работе в качестве ФС использовали Радахлорин, предназначенный для флуоресцентной диагностики и ФДТ злокачественных опухолей [3]. Нуль-валентный селен (Se^0), который представляет собой гидрофобный неорганический полимер, обладает комплексом уникальных биомедицинских свойств, одним из которых является высокая противоопухолевая активность [4], вследствие чего Se^0 может использоваться в качестве агента для «загрузки» в МЩ. В данной работе были синтезированы полиимидные «щетки» с узко дисперсными боковыми цепями полиметакриловой кислоты с варьируемой плотностью прививки Z . Широким спектром методов показано влияние природы загружаемого в МЩ агента и параметра Z на структурно-морфологические особенности и спектральные характеристики бинарных наносистем МЩ/Радахлорин и МЩ/ Se^0 .

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 17-53-61026 Египет_а.

Литература

- [1] Д.М. Ильгач, Т.К. Мелешко., А.В. Якиманский. *Высокомолекулярные соединения. (С)*. 2015. 57 [1]. 6–24.
- [2] Суханова Т.Е., Валуева С.В., Иванов И.В. и др. *Нанотехнологии: наука и производство*. 2017. [4]. 3–11.
- [3] Sukhanova T.E., Vylegzhanina M.E., Valueva S.V. et al. *Proceedings of the XXII international Symposium "Nanophysics and nanoelectronics"*. 2018.V.1. P. 363-364 (Nizhny Novgorod).
- [4] С.В. Валуева, Л.Н. Боровикова, В.В. Коренева и др. *Журнал физической химии*. 2

Медь-, серебро- и селенсодержащие биоактивные наносистемы на основе синтетического полиамфолита

С.В. Валуева, М.Э. Вылегжанина, О.В. Назарова

ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр. В.О., 31

эл. почта: svalu67@mail.ru

Металлические наночастицы (НЧ) востребованы в биоаналитической электрохимии, биомедицине, при синтезе заменителей крови и т. д. Перспективным направлением является использование НЧ нуль-валентной меди (Cu^0), которые оказывают не только антибактериальное действие, но и стимулирует процессы регенерации, а также препятствуют вторичному инфицированию раны, что особенно актуально с учетом нерешенности проблемы профилактики хирургических инфекций, в том числе в стационарах [1]. Для НЧ нуль-валентного серебра (Ag^0) характерны сильно выраженные антимикробные свойства, причем степень антибактериального эффекта в значительной мере определяется размерами и формой НЧ [2]. Нуль-валентный селен (Se^0), который представляет собой гидрофобный неорганический полимер, обладает комплексом уникальных биомедицинских свойств, одним из которых является высокая противоопухолевая активность [3, 4]. Ввиду того, что гибридные полимерные наносистемы (ГПН) обладают синергизмом свойств исходных компонентов, были синтезированы и изучены методами атомно-силовой микроскопии (АСМ), УФ-спектроскопии и динамического светорассеяния ГПН на основе биосовместимого синтетического полиамфолита — сополимера (СП) N,N-диметиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМ) и 2-деокси-2-метакриламидо-D-глюкозы (МАГ) и НЧ Cu^0 , Ag^0 и Se^0 . Методом АСМ установлено, что в водных растворах изученных ГПН образуются изолированные сферические наноструктуры (рис. 1), имеющие различное распределение по размерам (так для ГПН (ДМАЭМ-МАГ)/ Se^0 имеет место явная бимодальность по размерам рис. 1в) и разную организацию органической фазы вокруг НЧ (для ГПН (ДМАЭМ-МАГ)/ Cu^0 наблюдаются «перетяжки» рис. 1а). Ощутимые различия наблюдаются так же и в оптических параметрах изученных ГПН.

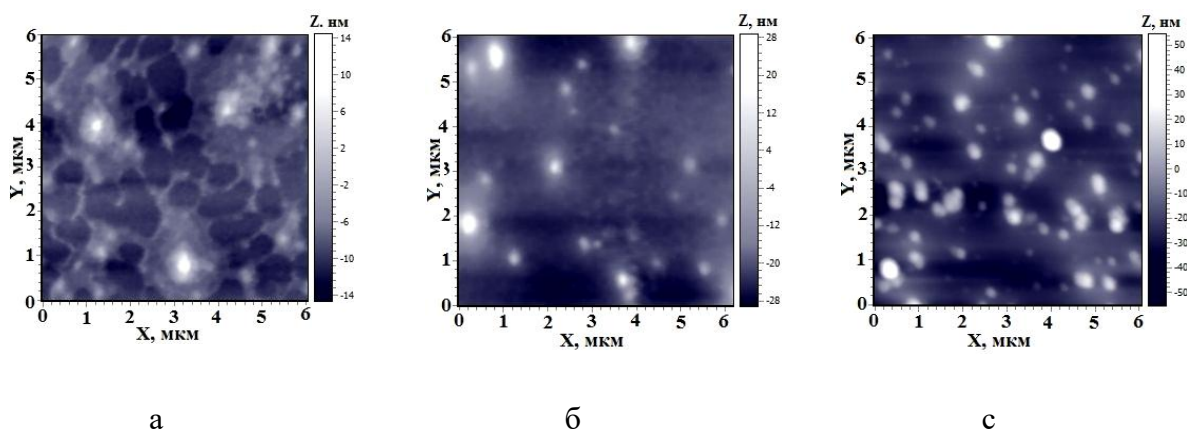


Рис.1. АСМ изображения ГПН на основе П(ДМАЭМ-МАГ) с НЧ: а — Cu^0 , б — Ag^0 , с — Se^0 .

Полученные результаты составляют физико-химическую основу для модификации биосовместимых СП биогенными элементами (медь, серебро и селен) в нуль-валентной форме для биомедицинских приложений.

Литература

- [1] А.А. Рахметова. Изучение биологической активности наночастиц меди, различающихся по дисперсности и фазовому составу: Автореф. дис. канд. биол. наук. М. 2011. 25 с.
- [2] С.В. Валуева, Л.Н. Боровикова, А.А. Кутин и др. Журнал физической химии. 2019. 93[2]. 269–277.
- [3] С.В. Валуева, Л.Н. Боровикова, В.В. Коренева и др. Журнал физической химии. 2007. 81[1]. 1329–1333.
- [4] С.В. Валуева, С.Г. Азизбекян, М.П. Кучинский и др. Журнал «Нанотехника.», 2012. 32[4]. 53–58.

Лазерная спектроскопия неупругого рассеяния света полупроводниковых наноструктур на основе кремния сопряженных с биоматериалами

Б.Х. Байрамов¹, Ф.Б. Байрамов², Е.Д. Полоскин¹, В.В. Топоров¹, О.Б. Чакчир²

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая ул., 26

² СПБАУ РАН Академический университет, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д.8, корп.3

эл. почта: e.poloskin@mail.ioffe.ru

Спектр комбинационного рассеяния олигонуклеотидов d(20G,20T) обуславливается их пространственной структурой, определяемой большим количеством включенных атомов, колеблющихся относительно их положений равновесия. Макромолекулы коротких олигонуклеотидов, также как и белков, не содержат ни центров инверсии, ни зеркальной симметрии. Структурное упорядочение таких систем обусловлено низкой симметрией их элементарных ячеек. Спектры комбинационного рассеяния таких макромолекул казалось бы должны содержать сильно перекрывающиеся спектральные вклады, генерируемые большим набором атомов для всех функциональных групп, которые подверженных также парным взаимодействиям и влиянию окружающей среды.

Тем не менее, используя разработанную нами методику, на примере квантовых точек *nc*-Si/SiO₂, сопряженных олигонуклеотидами d(20G,20T), удалось показать, что достигнутое высокое спектральное разрешение и высокая чувствительность данной методики измерения спектров комбинационного рассеяния оказались достаточными для разделения спектральных компонентов, соответствующих колебаниям отдельных молекул в сложных спектрах коротких олигонуклеотидов с довольно большим числом атомов в элементарной ячейке.

Наиболее важными особенностями наблюдаемых спектров являются воспроизводимость и обнаружение довольно узких спектральных линий в спектрах как d(20G,20T) олигонуклеотидов, так и системах квантовых точек *nc*-Si/SiO₂, сопряженных с такими олигонуклеотидами. Наблюдаемые спектральные особенности указывают на стабильность структуры олигонуклеотидов, связанных с квантовыми точками *nc*-Si/SiO₂.

Важной особенностью спектров комбинационного рассеяния таких комплексов является значительное увеличение интенсивности отдельных спектральных линий, тогда как относительные интенсивности других линий различны или даже не изменяются.

В частности, одна из узких линий с частотой 1001,1 см⁻¹, характерная для фосфатных групп PO₂⁻ сахарфосфатного остова спирального олигонуклеотида d(20G,20T), имеет такое же значение ширины линии, как в спектрах олигонуклеотидов, так и в спектрах комплексов *nc*-Si/SiO₂, сопряженных олигонуклеотидами. Прямое измерение естественной полуширины этой спектральной линии позволяет впервые определить временную шкалу элементарных колебательных возбуждений в комплексах полупроводниковых квантовых точек, сопряженных олигонуклеотидами.

Следует отметить, что заметных сдвигов спектральных положений записанных линий не наблюдается. Это позволяет сделать вывод об отсутствии значительных межмолекулярных взаимодействий (изменения длины связей) и, следовательно, конформационных модификаций вторичных структур полиморфных форм олигонуклеотидов при их адсорбции на поверхности квантовых точек *nc*-Si/SiO₂.

Обнаружение усиления интенсивности рассеяния в комплексе при прямом сравнении со спектрами исходных олигонуклеотидов свидетельствует о многозонном резонансном характере усиления интенсивности рассеяния в спектрах комбинационного рассеяния данной структуры.

Цилиндрические наночастицы, полученные матричным синтезом, для функционализации полимерных микрокапсул

И.М. Долуденко¹, Д.Б. Трушина^{1,2}, Т.Н. Бородин¹, Т.В. Букреева^{1,2}, Д.Л. Загорский¹

¹ Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, 119333, Ленинский пр. 59

² НИЦ «Курчатовский институт», Москва, 123182, пл. Академика Курчатова 1

эл. почта: doludenko.i@yandex.ru

Известно, что магнитные наночастицы перспективны для решения задач адресной доставки лекарств [1]. Существует несколько методов по решению данной проблемы. Один из таких подходов — внедрение магнитных частиц в оболочку капсул с лекарством. Можно предположить, что при приложении переменного низкочастотного магнитного поля (50–100 Гц) будет происходить «вращение» этих частиц, что приведет к повреждению оболочки капсул и высвобождению лекарственного вещества. В этом случае особый интерес представляет использование магнитных частиц с большим аспектным отношением и достаточным магнитным моментом.

В настоящей работе предложено использовать в качестве магнитных частицы наноразмерные фрагменты нанопроволок (НП). Идея подхода состоит в получении гетероструктурных НП, состоящей из слоёв магнитного металла (Ni) заданной длины, чередующихся со слоями другого металла (Cu), который в последствии будет удален (т.н. «жертвенными слоями»). Такие нанопроволоки получают методом матричного синтеза на основе электрохимического заполнения трековых мембран [2]. Процесс проводится в электролите, содержащем ионы обоих металлов. Чередование слоёв различного состава достигается за счёт периодического изменения ростового напряжения. На следующем этапе проводится удаление ростовой полимерной матрицы. После этого проводится избирательное травление медного слоя в растворе NH_4OH (150г/л). В результате получают состоящие из никеля цилиндрические наночастицы (ЦНЧ), с заданной геометрией.

В работе были получены образцы ЦНЧ диаметром 100 нм и длиной 200 и 400 нм. Электронно-микроскопические (СЭМ) исследования показали, что частицы имеют одинаковый размер и отделены друг от друга. Также проводилось измерение дзета-потенциала. Было выяснено, что образцы имеют практически одинаковые отрицательные дзета-потенциалы (–8 и –6 mV соответственно). Можно предположить, что такое состояние препятствует сильному «слипанию» отдельных ЦНЧ.

Для большего снижения агрегации а также для уменьшения окисления ЦНЧ был применен метод пассивации поверхности. Полученные ЦНЧ были затем включены в оболочку полимерных капсул методом электростатической адсорбции [3]. Для этого ЦНЧ были адсорбированы на слой противоположно заряженных полиэлектролитов. Исследование капсул с помощью СЭМ подтвердили наличие ЦНЧ в составе оболочки капсул. Изучение поведения ЦНЧ, внедрённых в капсулы, в магнитном поле является следующим этапом исследований.

Работа проведена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН (в части модификации капсул). В части синтеза нанопроволок работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ 18-32-01066.

Литература

- [1] Ю.И. Головин, Н.Л. Клячко, А.Г. Мажуга и др. *Российские нанотехнологии*. 2018. Т 13 [5-6]. 3–25
- [2] О. М. Жигалина, И. М. Долуденко, Д. Н. Хмеленин, Д. Л. Загорский, С. А. Бедин, И. М. Иванов *кристаллография*. 2018. Т 63 [3]. 455–462.
- [3] D. B. Trushina, A. S. Burova, T. N. Borodina, M. A. Soldatov, T. Yu. Klochko, T. V. Bukreeva. *Colloid Journal*. 2018, Vol. 80 [6]. 710–715.

Materials for efficient long term cultivation of primary hepatocytes

L. Vištejnová, P. Klein

Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

e-mail: lucie.vistejnova@lfp.cuni.cz

Liver is vital organ responsible for basal metabolic functions, detoxification, drug metabolism and exocrine secretion of bile, serum proteins, coagulating factors, lipoproteins and hormones. Liver is the first organ dealing with metabolites absorbed in intestine and together with kidney represents the key excretory organ in human body.

The liver tissue consists of hepatocytes, endothelial sinusoidal cells, stellate cells and Kupffer cells (liver macrophages), which are together compiled into structurally functioning system. The main liver functions are performed by hepatocytes. They are organized into sophisticated 3D trabecular epithelia and efficient metabolite exchange is ensured by unique hepatocyte polarization and intercellular connections. Each hepatocyte has basolateral surface rich of microvilli targeted towards endothelial sinusoidal cells to perform metabolite exchange between liver and blood. Apical surface of hepatocyte is in tight junction with apical surface of neighborhood hepatocyte forming the bile canaliculi responsible for bile exchange. Keeping in mind this fragile and complicated architectonics of hepatocyte trabecular system, it is clear to understand that after hepatocyte extraction from liver tissue into *in vitro* 2D cultivation conditions hepatocytes lose their polarization and functions within few days of culture. This reveals the obstacles in long-term *in vitro* cultures of hepatocytes which are needed in specific studies of liver diseases such as non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) or liver inflammation during sepsis.

This speech summarizes our experience with long-term *in vitro* cultures of primary hepatocytes and suggests possible approaches how to simulate 3D *in vitro* culture conditions applying different types of synthetic and natural materials with the aim to keep long-term viability and function of hepatocytes.

Acknowledgement

The study was supported by project No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000787 „Fighting Infectious Diseases“, awarded by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic, financed from The European Regional Development Fund.

Терагерцевый отклик от био-ткани как основа диагностики и лечения в персонифицированной медицине

К.Б. Таранец¹, Н.Т. Баграев², Л.Е. Клячкин², А.М. Маляренко²

¹ СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: constanttaranets@gmail.com

В последнее время терагерцевое (ТГц) излучение находит все больше и больше применений в практической медицине. Терагерцевая временная спектроскопия использовалась для определения спектров белков и аминокислот с характерными особенностями в ТГц диапазоне частот [1]. Кроме того, ТГц спектры пропускания и отражения ДНК использовались для идентификации дефектов в био-тканях. Следует отметить, что оптическая версия ТГц диагностики био-ткани может быть также реализована с помощью ИК-Фурье спектроскопии. Однако, компактных приемников и источников ТГц излучения практически не существует. Поэтому создание полупроводниковых структур, на основе которых могут быть получены ТГц элементы, сочетающие в себе свойства излучателя и приемника, представляет интерес в качестве основы ТГц спектрометра для задач персонифицированной медицины.

В данной работе предлагается ТГц спектрометр на основе кремниевых наносандвичей (КНС). КНС представляет собой сверхузкую кремниевую квантовую яму р-типа (*p-Si-QW*), ограниченную δ -барьерами, сильно легированными бором ($5 \cdot 10^{21} \text{ cm}^{-3}$) на поверхности *n-Si* (100) [2]. Ранее было показано, что атомы бора в δ -барьерах образуют тригональные дипольные центры с отрицательной корреляционной энергией ($B^+ - B^-$) вследствие negative-U реакции: $2B^0 \rightarrow B^+ + B^-$. Было показано, что при пропускании тока исток-сток краевые каналы, состоящие из дипольных центров бора, являются эффективными источниками и приемниками ТГц излучения, характеристиками которого можно управлять, благодаря встроенным микрорезонаторам.

Обнаружено, что, регистрируя ВАХ КНС в условиях стабилизированного тока, можно анализировать ТГц отклик от био-ткани. Причем проявлялась полная корреляция между частотой ТГц отклика и величиной тока исток-сток, ответственного за генерацию ТГц излучения из КНС, полученного в рамках Холловской геометрии. Таким образом, анализ спектрального состава ТГц отклика от био-ткани на основе регистрации ВАХ КНС позволяет определить относительный вклад различных белков и аминокислот, входящих в состав олигонуклеотидов ДНК и их соединений. При этом видны явные преимущества предложенной методики, поскольку ТГц отклик может быть зарегистрирован непосредственно от живой био-ткани, что может составить основу для экспресс анализа олигонуклеотидов ДНК. Дальнейшее изучение особенностей поведения спектральных пиков ВАХ КНС представляет большой интерес для методов персонифицированной диагностики и лечения, что в данной работе демонстрируется на примере тестирования различных контрольных групп испытуемых.

Литература

[1] В. М. Fischer, M. Walther, and P. Jepsen, *Phys. Med. Biol.* 47, 3807 (2002).

[2] N.T. Bagraev et al., *Phys.: Cond. Matter* 2008. 164202.

Транспортные свойства ДНК на поверхности наноструктур

М.А. Фомин¹, Л.Е. Клячкин², А.М. Маляренко², Н.Т. Баграев²

¹ СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: fomin.makseem@gmail.com

В последнее время актуальной становится практическая реализация персонифицированной медицины. Это позволит увеличить на порядок количество здоровых людей за счет индивидуального подхода в лечении и профилактике различных заболеваний. Считается, что персонифицированная медицина может стать реальной, когда стоимость анализа генома человека упадет до уровня районных поликлиник. За последние два десятилетия цена упала с сотни миллионов долларов до полутора тысяч долларов. Прогресс очевиден, но все еще недостаточен для качественного преобразования жизни. Таким образом, все еще остается большое поле для исследований в этом направлении. На данный момент большинство методик анализа генома человека основано на применении секвенирования. Среди различных методик секвенирования можно выделить самую популярную — с использованием оптических инструментов — и считающуюся самой перспективной — с использованием нанопор. Однако, первые методики — слишком дорогие, а вторая — сопряжена с большим количеством технических проблем и пока не дает корректных результатов. В связи с этим, а также учитывая чрезвычайную актуальность, мы предлагаем новый взгляд — метод — на экспресс-детектирование олигонуклеотидов ДНК с помощью кремниевой наносандвич структуры (КНС), обеспечивающей селективную терагерцевую накачку их собственных мод, которые соответствуют уникальной комбинации последовательности нуклеотидов в цепи и формы молекулы ДНК. КНС представляет собой сверхузкую кремниевую квантовую яму р-типа (p-Si-QW), ограниченную δ -барьерами, сильно легированными бором ($5 \cdot 10^{21} \text{ cm}^{-3}$) на поверхности n-Si (100). Ранее было показано, что атомы бора в δ -барьерах образуют тригональные дипольные центры с отрицательной корреляционной энергией ($B^+ + B^-$) вследствие negative-U реакции: $2B^0 \rightarrow B^+ + B^-$ [1]. Особенно эффект дипольного упорядочения проявляется в краевых каналах проводимости КНС, которые представляют собой последовательности емкостей и индуктивностей, и, таким образом, ассоциируются с осажденными биомолекулами. В данной работе на поверхность КНС осаждались олигонуклеотиды ДНК с доминированием гуанино-цитозиновой составляющей. Нанесенные на поверхность КНС олигонуклеотиды, как оказалось, вносят вклад в величину полной емкости и индуктивности, что позволяет рассчитывать на идентификацию и определение их диэлектрических констант при изучении вольт-амперных характеристик (ВАХ). При этом могут быть изучены и частотные свойства олигонуклеотидов, которые проявляются в процессах перезарядки КНС. Таким образом, в процессе изучения зависимости продольной проводимости от тянущего тока было выяснено, что частота собственной моды олигонуклеотида близка к 2.8 ТГц, что соответствует характерным пикам в спектре пропускания белков гуанина и цитозина. Полученный результат стал возможным благодаря наличию в краевом канале микрорезонаторов с резонансной характеристикой на частоте 2.8 ТГц. Следует отметить, что кроме анализа особенностей ВАХ продольной проводимости, резонансные пики которой соответствуют частоте 2.8 ТГц, информация о значении частоты резонансного отклика олигонуклеотида, 2.8 ТГц, может быть получена при исследовании зависимости поперечного напряжения, U_{xy} , от тянущего тока, в которой позициям биений соответствуют ступеньки при изменении тока исток-сток, аналогично квантовой лестнице холловского сопротивления.

Литература

- [1] N.T. Bagraev, V.A. Mashkov, E.Yu. Danilovsky, W. Gehlhoff, D.S. Gets, L.E. Klyachkin, A.A. Kudryavtsev, R.V. Kuzmin, A.M. Malyarenko, V.V. Romanov.. *Appl. Magn. Reson.* 2010. 39. 113–123.

Внутриклеточная локализация нетаргетных КТ зависит от их концентрации и определяет степень цитотоксичности

И.К. Литвинов¹, Е.А. Леонтьева¹, А.О. Орлова², Е.С. Корнилова^{1,3}, Т.Н. Беляева¹

¹ ИИЦ РАН, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий проспект 4

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 199034, Биржевая линия, 14

³ СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: lik314@mail.ru

Полупроводниковые нанокристаллы — квантовые точки (КТ), удобны для визуализации биологических объектов благодаря таким свойствам как, широкий спектр поглощения в УФ-области, узкие спектры люминесценции, зависимые от размера КТ, большой Стоксов сдвиг, высокий квантовый выход. Для биологических исследований чаще всего используются КТ типа ядро/оболочка, а для обеспечения биосовместимости их покрывают органическими молекулами. Наиболее часто используемыми в настоящее время являются КТ на основе CdSe/ZnS, покрытые ПЭГ с различными активными группами. Поскольку Cd является митохондриальным ядом, применение таких КТ проблематично из-за возможности повреждения ядра и выхода ионов из состава КТ. Однако, данные по их цитотоксичности в литературе весьма противоречивы. В таких исследованиях в основном используются концентрации КТ порядка мкМ. Наиболее перспективные для медицинских применений адресные КТ, предназначенные для специфического захвата определенными клетками, функционализируются антителами или лигандами к клеточным рецепторам с K_D порядка 10^{-9} – 10^{-11} М. Однако, в литературе практически отсутствуют прямые сравнения токсичности нетаргетных КТ, являющихся основой для пришивки лигандов, при добавлении их к клеткам в высоких и низких концентрациях. Поскольку размеры функционализированных КТ составляют порядка 10–100 нм основным путем проникновения их в клетку является эндоцитоз, как следствие, КТ попадают в эндосомы, изолированные мембраной от цитоплазмы. Кроме того, в зависимости от свойств оболочки, КТ могут накапливаться и в других клеточных структурах. В настоящей работе мы попытались определить влияние такого фактора, как концентрация КТ, на их токсичность. Для исключения возможного эффекта утечки ионов Cd^{2+} , применяли нетаргетные безкадмиевые КТ на основе InP/ZnS. Сравнили внутриклеточную локализацию таких КТ при инкубации с клетками макрофагоподобной линии J774 и оценили выживаемость клеток.

Использовали КТ (InP/ZnS), функционализированные ПЭГ-COON и ПЭГ-NH₂. Клетки J774 инкубировали с КТ-ПЭГ-COON и КТ-ПЭГ-NH₂ в высокой (1000 нМ) и низкой (30 нМ) концентрациях в течение 24 часов и анализировали с помощью конфокального микроскопа Leica TCS SP5. Показано, что при введении КТ в концентрации 30 нМ КТ-ПЭГ-COON и КТ-ПЭГ-NH₂ присутствуют в везикулярных структурах, а КТ-ПЭГ-COON- частично в кластерах в цитоплазме, но отсутствуют в ядре. В отличие от низкой концентрации, инкубация с КТ в концентрации 1000 нМ приводит к более интенсивному поглощению КТ клетками с накоплением не только в цитоплазме, но и в ядре. КТ-ПЭГ-COON вызывали массивную гибель клеток. КТ-ПЭГ-NH₂ также интенсивно накапливались в цитоплазме и детектировались в ядрах, при этом видимой массовой гибели не наблюдалось. Стоит отметить, что для КТ-ПЭГ-COON характерно большее накопление в ядре, что, вероятно, и обуславливает более высокую токсичность. Таким образом, при низких концентрациях локализация КТ, определяемая свойствами органической оболочки, не вызывала цитотоксического эффекта, тогда как для высоких концентраций было характерно проникновение КТ в ядро, причем степень цитотоксичности коррелировала с эффективностью накопления наночастиц в ядре.

Работа выполнена при поддержке программы президиума РАН №32 «Наноструктуры: физика, химия, биология, основы технологий» и гранта РФФИ №18-34-00382.

Транспортные свойства жидкой воды в терминах ион-молекулярной модели

А.А. Васин^{1,2}, А.А. Волков (мл.)², А.А. Степанов², С.А. Старцев², А.А. Волков¹

¹ ИОФ РАН им. А.М. Прохорова, Москва, 119991, ул. Вавилова, 38

² ООО «НИРА», Москва, 119501, ул. Нежинская, 1/1

эл. почта: alexcampeones@yandex.ru

Несмотря на жизненную важность воды и наличие большого объёма накопленных данных по ее физико-химическим свойствам [1], удовлетворительного понимания атомно-молекулярного устройства воды сегодня нет. Это касается и транспортных свойств воды таких, как самодиффузия D , вязкость η и теплопроводность θ . Современные рассуждения основываются на результатах компьютерного моделирования [2]. В работах [3, 4] нами предложена концептуально новая ион-молекулярную модель воды, предоставляющая возможность *аналитически* анализировать связи между макроскопическими параметрами — электрическими, механическими, тепловыми.

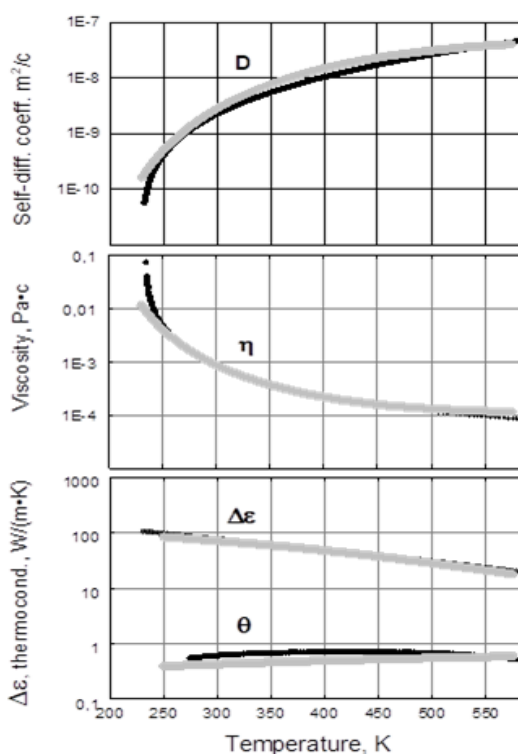


Рис. 1 Температурные зависимости коэффициентов диффузии D , вязкости η , диэлектрического вклада $\Delta\epsilon_D$ и теплопроводности θ жидкой воды. Черные линии — эксперимент [1], серые линии — расчётные с общим для всех кривых $N_i = 2 \cdot 10^{27} \text{ м}^{-3}$.

Модель предполагает взаимопревращение составляющих воду частиц — молекул H_2O и ионов H_3O^+ и OH^- . Ключевое свойство модели — наличие функциональной связи электродинамических параметров с параметром переноса — диэлектрической проницаемости $\Delta\epsilon_D$ и проводимости $\sigma_D(\infty)$ с коэффициентом диффузии D . Физическое содержание модели позволяет распространить связь на вязкость η и теплопроводность θ .

В настоящем докладе представляется пример совместного описания электродинамических и транспортных параметров жидкой воды в рамках ион-молекулярной модели. Демонстрируются температурные зависимости коэффициентов переноса в аналитическом выражении через концентрацию короткоживущих ионов.

Ион-молекулярная модель противоречит общепринятым представлениям, но непротиворечива и последовательна. Её возможности в описании свойств воды по охвату параметров превосходит любые другие, нам известные [2].

Литература

- [1] IAPWS-Releases, <http://www.iapws.org/release.html>
- [2] C. Vega and J. L. F. Abascal, Phys. Chem. Chem. Phys. 13, 19663-19688 (2011); doi: 10.1039/C1CP22168J.
- [3] A. A. Volkov, V. G. Artemov, A.V. Pronin, Eur. Phys. Letters. 106, 4 (2014); doi.org/10.1209/0295-5075/106/46004
- [4] A.A. Volkov, V.G. Artemov, A.A. Volkov jr. and N.N. Sysoev, J. Mol. Liq. 248 (2017); doi.org/10.1016/j.molliq.2017.10.071.

Оптимизация параметров импульсных РЧ последовательностей для исследований МРТ в присутствии магнитных наночастиц

Ю.В. Богачев, А.В. Никитина

СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 5

эл. почта: nastya_nikitina1996@mail.ru

Мультимодальные негативные агенты на основе магнитных наночастиц (МНЧ) являются перспективными контрастными агентами для МРТ-тераностики [1]. Поэтому анализ и оптимизация параметров импульсных ЯМР РЧ последовательностей становятся актуальными для исследований МРТ в присутствии МНЧ. В связи с этим были проведены исследования ЯМР-релаксации протонов моделей биологических жидкостей в присутствии магнитных наночастиц различного состава и с различными оболочками [2]. На основе полученных релаксационных характеристик была разработана программа для оптимизации параметров импульсных радиочастотных последовательностей для исследований МРТ как в отсутствие МНЧ, так и в их присутствии (рабочее окно программы приведено на рис. 1).

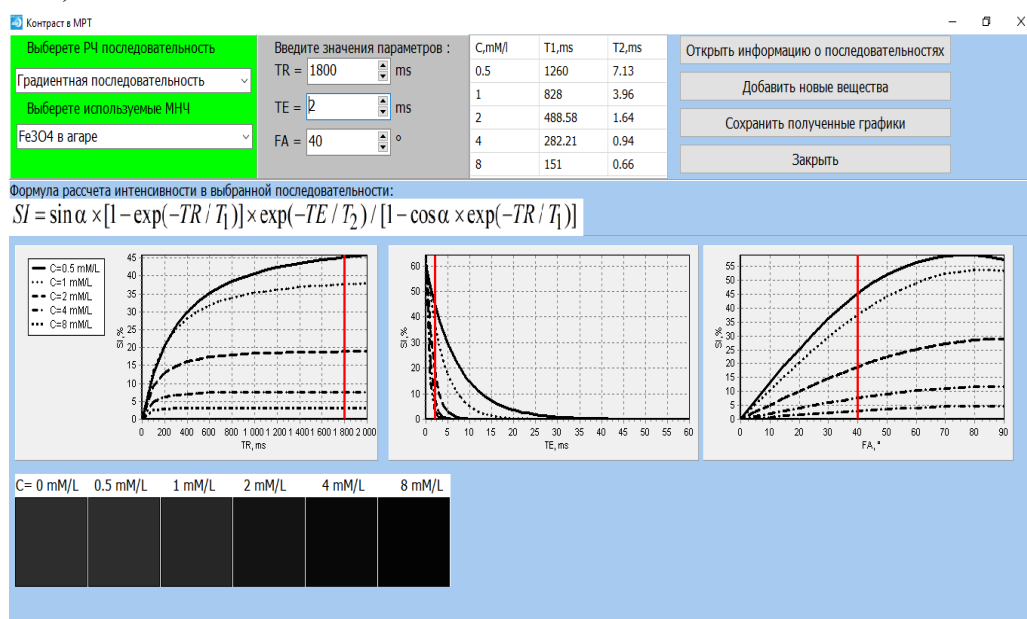


Рис. 1. Рабочее окно разработанной программы.

Данная программа реализует три импульсные РЧ последовательности: «спиновое эхо», «инверсия-восстановление» и «градиентная последовательность». Программа динамически отображает графики зависимости интенсивности сигнала ЯМР от параметров импульсной РЧ последовательности и моделирует МР-изображения для веществ головного мозга (белого, серого вещества и спинномозговой жидкости) и для различных контрастных агентов (на основе гадолиния и на основе магнитных наночастиц) как в дистиллированной воде, так и в геле «агар-агар».

Используя эту программу, пользователь может оценить влияние параметров импульсной РЧ последовательности на контраст МР-изображений, выбрать оптимальные значения параметров и определить необходимую концентрацию МНЧ для улучшения контрастности МР изображений.

Литература

- [1] Ю.В.Богачев, М.Н.Князев, Я.Ю.Марченко и др. Диагностический магнитный резонанс. СПб. Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ». 2013. 212 с.
- [2] Bogachev Yu.V., Nikitina A.V., et al.: Appl. Magn. Resonance. 2017. 48. I.7. 715–722.

Danio rerio как *in vivo* система для радиобиологических исследований

А.А. Ливанова, Т.А. Есин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

эл. почта: alexandralivanova@mail.ru

Использование пресноводных рыб *Danio rerio* в радиобиологических и радиоэкологических экспериментах представляется достаточно перспективным и обсуждается в ряде литературных источников [1, 2]. Это связано со следующими преимуществами *Danio rerio*: быстрое размножение и развитие эмбрионов, прозрачность эмбрионов и мальков, легкое поддержание аквакультуры, высокая функциональная гомология генома с геномом человека. Целью данного исследования является определение ЛД50/30 (дозы, вызывающей гибель половины организмов в группе в течение 30 дней после воздействия облучения) для особей дикого типа и трансгенных особей *Danio rerio*, а также выяснение оптимального интервала взятия периферической крови для проведения микроядерного экспресс-теста.

Для определения ЛД50/30 60 взрослых трансгенных особей *Danio rerio* (отличались разнообразием окраски, получены из коммерческого источника) и 60 особей дикого типа разделяли на 5 групп и подвергали воздействию рентгеновского облучения в дозах 0 Гр (контрольная группа), 10 Гр, 20 Гр, 30 Гр, 40 Гр, а затем в течение 30 суток ежедневно подсчитывали количество погибших рыб. Облучение проводили при помощи рентгеновского аппарата «РУМ-17» (мощность 0,31 Гр/мин).

Для определения оптимального интервала взятия крови для микроядерного теста 15 взрослых особей *Danio rerio* дикого типа разделяли на три группы и каждую подвергали воздействию рентгеновского излучения в дозе 4 Гр. Через 24, 48 или 96 часов после облучения у особей каждой группы брали периферическую кровь хвостовой вены и изготавливали мазки, окрашенные по Романовскому. В каждом мазке подсчитывалось 3000 эритроцитов на предмет клеток, содержащих микроядра.

При определении полувлетальной дозы ЛД50/30 в группах особей дикого типа и трансгенных особей *Danio rerio* наблюдался дозозависимый эффект: при увеличении дозы количество погибших рыб увеличивалось. ЛД50/30 для трансгенных особей оказалась равной 15,2 Гр, для особей дикого типа — 22,3 Гр. Таким образом, трансгенные особи оказываются значительно менее радиоустойчивы по сравнению с рыбами дикого типа, что связано с нарушением путей репарации ДНК и, как следствие, повышением радиочувствительности клеток. Частота встречаемости эритроцитов с микроядрами у *Danio rerio* после воздействия рентгеновского излучения в дозе 4 Гр через 24 часа — 0,17±0,04%, через 48 часов — 0,28±0,07%, через 96 часов — 0,46±0,06%. Это позволяет заключить, что оптимальный интервал для взятия периферической крови при проведении микроядерного экспресс-теста на *Danio rerio* — это 96 часов. К этому времени эритроцит претерпевает наибольшее число постлучевых митозов, что позволяет детектировать при микроскопировании мазков периферической крови рыб наибольшее число кариопатологических фигур в эритроцитах.

Литература

- [1] M. Hwang, Ch. Yong, L. Moretti, B. Lu. Curr. Genomics. 2007. 8(6). 360–369.
- [2] E. Kong, S. Cheng, K. Yu. Int. J. Mol. Sci. 2016. 17(12). e2108.

Однородность и стабильность магнитного поля магнитно-резонансного томографа с индукцией 0.4 Тл

А.Н. Аникин¹, Н.А. Ноев², Я.В. Фаттахов¹, А.Р. Фахрутдинов¹

¹ КФТИ им. Е.К. Завойского ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, 420029, Сибирский тракт, 10/7

² Институт физики, КФУ, Казань, 420111, Кремлевская, 16а

эл. почта: noev95@gmail.com

В работе описаны результаты исследования однородности магнитного поля, разрабатываемого в ФИЦ КазНЦ РАН специализированного медицинского магнитно-резонансного томографа с индукцией магнитного поля 0.4 Тл. В работе также рассмотрена проблема томографов с постоянным магнитом — необходимость создания магнитного поля с высокой однородностью при заданном уровне магнитной индукции и зависимость индукции магнитного поля от температуры. Отклонение магнитного поля в рабочей области не должно превышать ± 10 ppm.

Эксперимент по измерению временной зависимости магнитной индукции от температуры магнитов заключается в получении данных по температуре магнита и экранированной комнаты, индукции поля, при нагревании магнита до рабочей температуры. В результате проведенных экспериментов было установлено время нагрева магнита, достаточное для достижения определённого значения индукции, в котором отклонение составляет не больше ± 10 ppm. Поддержание заданной температуры магнита с необходимой точностью обеспечивается контроллером с пропорциональным интегрально-дифференциальным управлением и широтно-импульсной модуляцией регулирующего элемента нагревателя.

Получение объемной карты магнитного поля с помощью измерителя магнитной индукции Ш1-9, представляет собой измерение индукции поля в рабочей области в 169 точках. Расположение ЯМР-датчика задается устройством перемещения, который имеет 13 позиций для измерительного зонда в плоскости XZ и вращается по оси Z с шагом 30° . В результате была получена объемная карта магнитного поля в области интереса (ROI).

Второй метод: получение объемной карты с помощью оригинального датчика с 68 сенсорами, представляет собой измерение магнитного поля методом ЯМР с помощью программно-аппаратных средств томографа. Сенсоры, расположены на поверхности сферы диаметром 150 мм, автоматически переключаются в процессе измерения. Таким образом, за цикл измерения происходит регистрация частоты ЯМР-сигнала в области интереса в 68 точках.

На основе этих измерений выявлены области неоднородности, требующие корректировки.

Исследования методом высокочастотного ЭПР сцинтилляционных материалов для ПЭТ и КТ на основе гранатов

Е.В. Единач, Ю.А. Успенская, А.С. Гурин, Р.А. Бабунц, Г.Р. Асатрян, Н.Г. Романов, А.Г. Бадалян
ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: elena.edinach@mail.ioffe.ru

Решающее значение при создании сцинтилляторов для позитронно-эмиссионной или компьютерной томографии и оптимизации их параметров играет выбор материалов для сцинтилляционных детекторов, т.е. веществ, обладающих способностью излучать свет при поглощении ионизирующего излучения [1]. Кристаллы гранатов с примесью излучающих редкоземельных элементов и керамики на их основе являются идеальными излучателями и, одновременно, спиновыми системами как электронными, так и ядерными.

Имеется ряд требований к временным характеристикам сцинтилляторов, например, низких уровней послесвечения, отсутствие вторичных компонентов распада в сцинтилляционной вспышке [2]. Эти явления обусловлены наличием центров захвата в виде собственных и примесных дефектов в кристалле, при этом при комнатной температуре глубокие ловушки ответственны за послесвечение, а время затухания сцинтилляции связано с тепловым выделением носителей из мелких ловушек.

В работе для изучения электронной структуры примесей в нескольких типах керамик использована новая методика высокочастотного электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), позволяющая разделить сигналы ЭПР различных примесей переходных и редкоземельных металлов благодаря специфическим особенностям в зависимостях этих сигналов от магнитного поля и температуры.

Обнаружены особенности в спектрах ЭПР ионов гадолиния в керамиках с высокой концентрацией гадолиния, замещающего ионы иттрия, позволяющие фиксировать магнитные комплексы гадолиния при разных температурах.

Примесь гадолиния изменяет зонную картину граната и приводит к улучшению характеристик сцинтилляторов. Методы ЭПР позволяют детально исследовать взаимодействие между магнитными ионами гадолиния (Gd^{3+}) при увеличении их концентрации. При этом итрий (Y^{3+}) и лютеций (Lu^{3+}) являются диамагнитными ионами и метод ЭПР не может быть использован для их исследования.

Литература

[1] H. Ogino, A. Yoshikawa, M. Nikl, J. A. Mares, J. Shimoyama, K. Kishio. *J. Cryst. Growth*. 2009. 311. 908.

[2] V. Khanin, I. Venetsev, S. Spoor, J. Boerekamp, A.-M. van Dongen, H. Wiczorek, K. Chernenko, D. Buettner, C. Ronda, P. Rodnyi, *Opt. Mater.* 2017. 72. 161–168.

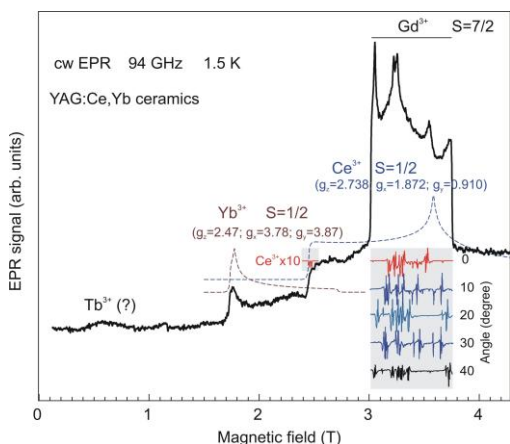


Рис. 1. Спектр ЭПР, зарегистрированный в непрерывном режиме в керамике YAG: Ce, Yb.

Квантовые сенсоры температуры на основе спиновых центров окраски в SiC

И.Д. Бреев, А.Н. Анисимов

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: breev.ilia.d@mail.ioffe.ru

Центры окраски атомного масштаба в карбиде кремния (SiC) обладают уникальными оптическими свойствами и длинными временами спиновой когерентности при комнатной температуре, что делает их чрезвычайно привлекательными объектами как для фундаментальных исследований, так и для приложений в качестве сенсоров температуры. Центры характеризуются спин-зависимым оптическим циклом, что позволяет выстраивать центры по спину, управлять их спиновым состоянием и регистрировать спиновое выстраивание методами оптически детектируемого магнитного резонанса (ОДМР). Во внешнем магнитном поле наблюдается антипересечение спиновых подуровней для основного и возбужденного состояний. Вблизи антипересечений происходит резкое изменение оптического отклика системы, обусловленное гибридизацией спиновых состояний. Данный эффект был использован для разработки датчиков температуры [1, 2].

Одним из последних экспериментальных достижений является температурная зависимость сигнала кросс-релаксации спиновых центров в карбиде кремния. На рис. 1 представлены результаты температурного сдвига линии кросс-релаксации спиновых центров в карбиде кремния в кристалле области 35–40 °С. Процессы кросс-релаксации приводят к изменению интенсивности люминесценции других спиновых центров, что наблюдается с помощью метода ОДМР [2].

Доклад включает в себя результаты экспериментальных исследований направленных на создание квантовых датчиков температуры с субмикронным пространственным разрешением.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Немецкого научно-исследовательского сообщества в рамках научного проекта № 19-52-12058-ННИО_а.

Литература

- [1] A. N. Anisimov, D. Simin, V. A. Soltamov, S. P. Lebedev, P. G. Baranov, G. V. Astakhov, V. Dyakonov. *Scientific Reports*. 2016. V. 6, Article number: 3330.
- [2] A.N. Anisimov, V.A. Soltamov, I.D. Breev, R.A. Babunts, E.N. Mokhov, G.V. Astakhov, V. Dyakonov, D.R. Yakovlev, D. Suter, P.G. Baranov. *AIP Advances*. 2018. 8, iss. V. 8, Article number: 085304.

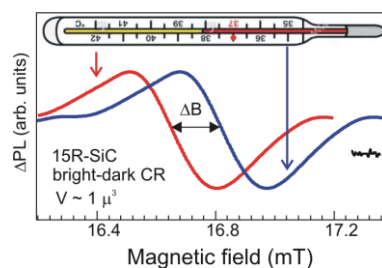


Рис. 1. Демонстрация температурного сдвига линии кросс-релаксации спиновых центров в карбиде кремния.

стало на-
релакса-
ведены
релакса-
15R-SiC в
к изме-
перехо-

ных ис-
ков тем-
нием.

РФФИ и

Установка «ЭКСТРИМ-М» для задач динамической структурной биологии

В.А. Бурцев¹, А.А. Бурцев², Д.Б. Бельский², Е.П. Большаков², Т.П. Бронзов², С.А. Ваганов¹, С.И. Елисеев², **Н.В. Калинин¹**, А.А. Самохвалов², К.А. Сергушичев², А.А. Смирнов², М.В. Тимшина¹

¹ФТИ им. А.Ф. Иоффе. Санкт-Петербург, 19402, Политехническая, 26

²ООО Лаборатория ВАБ

Для развития целого ряда направлений современной биологии, биомедицины и фармакологии необходимы знания о механизмах и пространственно-временных и структурных характеристиках биологических процессов с высокой атомной точностью. Создание и использование рентгеновских лазеров открывает широкие перспективы в структурной биологии. Наиболее эффективным инструментом для структурного анализа биологических объектов и получения их функциональной структурной динамики на сегодняшний день являются рентгеновские лазеры на свободных электронах создающие яркие вспышки ($\approx 10^{13}$ Вт/см²) короткой длительности (~ 10 фс) в спектральной области длин волн $\lambda < 1$ нм, что приводит к совершенно уникальным принципиальным возможностям этого инструмента [1–2]. В качестве альтернативного варианта рассматриваются источники высокой спектральной яркости на неравновесной плазме многозарядных ионов, создаваемой с помощью мощных импульсных лазеров и сильноточных Z-разрядах капиллярного типа, уступающие уникальным лазерам на свободных электронах по характеристикам излучения, но значительно превосходящие по компактности и доступности в целом [3–5].

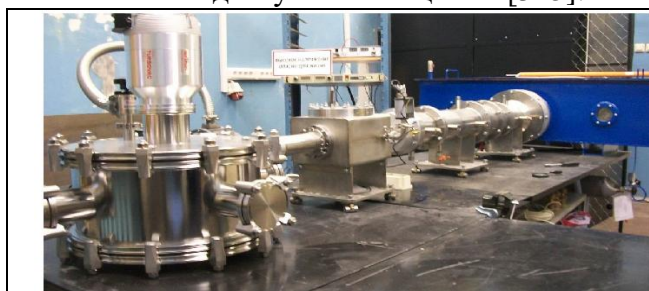


Рис. 1. Общий вид установки ЭКСТРИМ-М

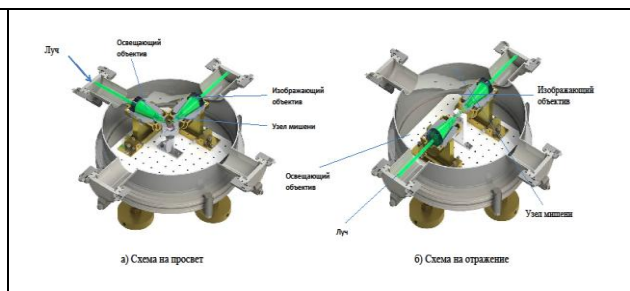


Рис.2. 3D-модели микроскопа

В докладе представлены результаты работ по созданию макета микроскопа для получения высококачественных изображений наноструктур различной природы в отраженном и проходящем излучении высокой яркости в спектральном диапазоне 1-50 нм. В качестве источника излучения используется компактный источник ЭУФ-МР излучения на переходах многозарядных ионов, создаваемых в сильноточном малоиндуктивном Z-разряде капиллярного типа с оригинальной системой зажигания и питания разряда. Эта система позволяет оптимизировать характеристики излучающей плазмы, увеличить выход излучения и снизить ударо-механическую и тепловую нагрузку. Основными элементами собственно микроскопа являются освещающий и изображающий объективы шварцшильдовского типа с многослойными Sc-Si зеркалах. Зеркала многослойными покрытиями для объективов Шварцшильда изготовлены по технологии, разработанной в ФИАН. Подобные покрытия имеют коэффициент отражения до 40% при нормальном падении и позволяют создать оптическую систему с разрешением не хуже 50 нм. В качестве изображающего объектива применяется двухзеркальный объектив Шварцшильда с числовой апертурой 0.2, который способен обеспечить требуемое разрешение с эффективностью 10%. Для освещения объекта наблюдения используется объектив Шварцшильда, аналогичный вышеуказанному объективу. Осуществление работы визуализатора в режиме повторяющихся (с частотой до 10 Гц) импульсов позволит наблюдать динамику развития наноструктур.

Литература

- [1] К.В. Шайтан, М.П. Кирпичников, В.А. Ламзин и др. *Вестник РФФИ*. 2013. №4(80). 38–40
- [2] D. Attwood // *Nature*. 2006, v.442, p. 642; A. Sakdinawat, and D. Attwood. *Nature Photonics*. 2010. v. 4. 840–850.
- [3] F. Brizuela, C.A. Brewer, P. Wachulak, et al. *Opt. Letters*. 2008. v. 33. 518–520.
- [4] J.J. Rocca. *Review of Scientific Instruments. Review article*. 1999. v.70. № 10. 3799–3825.
- [5] Бурцев, В.В. Забродский, Н.В. Калинин, Е.П. Большаков. *ЖТФ*, 2013. том 83. вып.2. с. 43–5

Отечественные технические средства для получения трехмерных рентгеновских изображений в биомедицинской инженерии и агроселекционных технологиях

Н.Н. Потрахов

СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 5

Один из распространённых способов получения проекционных данных заключается в просвечивании всего объекта исследования широкорасходящимся пучком излучения с регистрацией рентгеновского изображения на крупноформатный приемник рентгеновского излучения, так называемая, ШРП-или КЛКТ-томография. Соответствующая компьютерная обработка полученных отдельных рентгеновских изображений позволяет вычислить плотность вещества в каждой условной точке объекта. В общем случае количество выполняемых проекций определяет точность вычисления плотности вещества каждой точки объекта исследования и, соответственно, точность последующей реконструкции изображения конкретного слоя в сечении объекта или трехмерного изображения всего объекта.

В течение нескольких лет на кафедре электронных приборов и устройств Санкт-петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) совместно со специалистами малого предприятия Технопарка университета – ЗАО «ЭЛТЕХ-Мед» разработано целое семейство микрофокусных рентгеновских компьютерных томографов. Одна из последних разработок томограф в портативном исполнении, представлена на рис. 1.



Рис. 1 Микрофокусный рентгеновский компьютерный томограф МРКТ-04.

Примеры результатов томографических исследований различных объектов, выполненных на МРКТ-04, приведены на рисунках 2–5.



Рис. 2 Трехмерное рентгеновское изображение крысы.

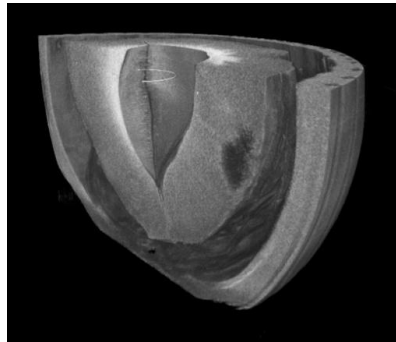


Рис. 3 Трехмерное изображение сливы.

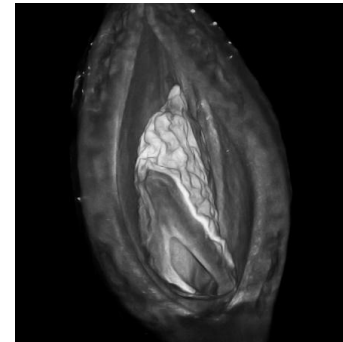


Рис. 4 Трехмерное изображение ореха.

Наработанный опыт создания и эксплуатации рентгеновских томографов семейства МРКТ показывает, что в нашей стране сформировался новый класс технических средств рентгеновской диагностики – портативные рентгеновские томографы. Диагностические возможности томографов этого класса позволяют решать большинство задач, до недавнего времени посильных лишь зарубежным стационарным системам рентгеновского контроля. Однако использование оригинальных технических решений и ключевых комплектующих отечественного производства позволило принципиально снизить габариты, вес и, самое главное, стоимость томографа. В результате дорогостоящая стационарная система рентгеновского контроля превратилась в настольный рентгенографический инструмент, который может эффективно использоваться при проведении рентгенографических исследований и разработок в биомедицинской инженерии и агроселекционных технологиях.

Исследования бистабильных переключаемых металлоорганических каркасов DUT-8(Ni) методом спектроскопии КРС

А.С. Крылов¹, I. Senkovska², V. Bon², S. Kaskel², Е.А. Слюсарева³, С.Н. Крылова¹, А.Н. Втюрин^{1,3}

¹ Институт физики им. Л.В. Киренского ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, 660036, Академгородок, 50/38

² b Technische Universität Dresden, Bergstrasse 66, 01062 Dresden, Germany.

³ b Сибирский федеральный университет, Красноярск, 660041, пр. Свободный 79.

эл. почта: shusy@iph.krasn.ru

Переключаемые металлоорганические каркасы (MOF) или мягкие пористые кристаллы являются уникальными материалами, которые могут преобразовывать свою кристаллическую структуру из плотного непористого (cp) в высокопористое открытое состояние (op) и наоборот в ответ на внешние раздражители. Это бистабильные или мультистабильные кристаллические материалы с дальним структурным упорядочением, обратимой трансформируемостью между кристаллическими фазами и постоянной пористостью [1]. Несмотря на высокий потенциал этих новых материалов в качестве перспективных адсорбентов для хранения газа, разделения газов и сенсорных технологий, механизм переключения и факторы, влияющие на переключаемость, еще не до конца понятны.

Представлены результаты исследования методом спектроскопии комбинационного рассеяния света переключаемого металлоорганического каркаса DUT-8 (Ni), относящегося к классу MOF со столбчатым слоем [2]. Были изучены четыре различных образца серии DUT-8: свежеприготовленные и десольватированные DUT-8 (Ni) в переключаемой и не переключаемой формах. Сравнение спектров комбинационного рассеяния света показало значительную разницу в низкочастотной области для образцов с открытыми (23 cm^{-1}) и закрытыми (59 cm^{-1}) порами DUT-8 (Ni), см. Рис. 1. [3]. Эти характерные спектральные особенности могут стать основой для экспресс-методики, основанной на спектроскопии КРС, для определения различных переключаемых фаз MOF, а также для *in situ* анализа по спектральному профилю.

Литература

- [1] Schneemann A., Bon V., Schwedler I., Senkovska I., Kaskel S., Fischer R. A. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 6062.
 [2] Kavoosi N., Bon V., Senkovska I., Krause S., Atzori C., Bonino F., Pallmann J., Paasch S., Brunner E., Kaskel S., Dalton Trans., 2017, 46, 4685.
 [3] A Krylov., A Vtyurin, P Petkov, I Senkovska, M Maliuta, V Bon, T Heine, S Kaskel, E Slyusareva *Phys.Chem.Chem.Phys.*, 2017, 19, 32099.

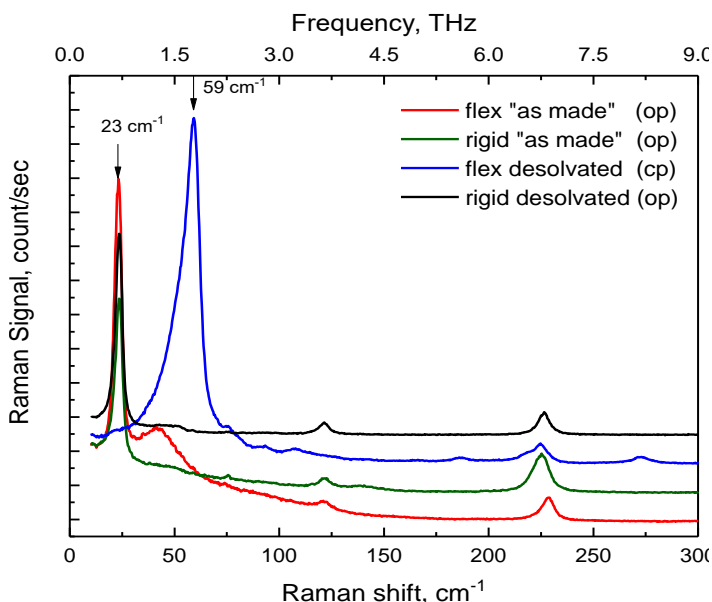


Рис. 1. Низкочастотная область спектра КР DUT-8(Ni)

Температурное поведение скорости и затухания гиперзвука в натрий-фосфатном и натрий-ацетатном буферах

А.И. Федосеев, А.В. Дмитриев, С.Г. Лушников

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: fedoseev@mail.ioffe.ru

Исследования биополимеров в молекулярной биологии, биофизике требуют сохранения значения pH среды. Одним из возможных способов поддержания на заданном уровне кислотно-основного равновесия *in vitro* является использование буферных растворов. Физико-химические свойства буферных растворов и их изменения с температурой необходимо учитывать как при проведении экспериментальных исследований биополимеров, так и при моделировании. К физико-химическим свойствам раствора относятся плотность, коэффициент преломления, вязкость, скорость и затухание гиперзвука. Натрий-фосфатные и натрий-ацетатные буферные растворы наиболее часто используются при исследовании биологических систем. Литературные данные по результатам исследований температурного поведения указанных выше свойств в буферах нами не обнаружены. Это мотивировало нас исследовать поведение скорости и затухания гиперзвука в натрий-фосфатном и натрий-ацетатном буферных растворах при изменении температуры.

Объектами исследований были 0.1 М натрий-фосфатный буфер с pH=7.45 и 0.1М натрий-ацетатный буфер с pH=4.6. Коэффициент преломления определялся с помощью автоматического многоволнового рефрактометра АВВЕМАТ WR/MW, при длине волны 436 нм. Для определения динамической вязкости использовался микровязкозиметр LOVIS 2000M, для определения плотности – плотномер DMA 5000M. Поведение скорости и затухания звука в растворах на гиперзвуковых частотах исследовались с помощью мандельштам-бриллюэновского рассеяния света на трехпроходном пьезосканируемом интерферометре Фабри-Перо. Диапазон температур во всех экспериментах составлял от 300–370 К. На основе всех проведенных измерений были рассчитаны температурные зависимости скорости и затухания гиперзвука в натрий-фосфатном и натрий-ацетатном буферах. Результаты анализировались в рамках современных представлений физики жидкости. Температурные исследования коэффициента преломления, вязкости и плотности были проведены на базе ресурсного центра диагностики функциональных материалов для медицины, фармакологии и нанoeлектроники СПбГУ.

Аномальное температурное поведение скорости гиперзвука в водных растворах с различной концентрацией гуанидин гидрохлорида

А.В. Фронтцек, А.В. Дмитриев, А.И. Федосеев, С.Г. Лушников

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: annafrontzek@yahoo.com

Вода привлекает большое количество исследователей из-за большого числа фазовых состояний и аномального поведения физических свойств, наблюдаемых в широких диапазонах температур и давлений. Механические свойства воды активно изучаются в настоящее время. Но такой вопрос как существование широкого максимума T_m в температурной зависимости скорости звука близки 333 К остается по-прежнему без ответа. Известно, что гидрохлорид гуанидина ($GdnHCl$), как и другие соли, могут влиять на свойства их водных растворов (в том числе меняя их энергию активации, T_m и др.), образуя сложные структуры с молекулой воды. $GdnHCl$ часто используется и при исследованиях стабильности белков как денатурирующий агент. При этом денатурация белков сильно зависит от концентрации $GdnHCl$. Все выше сказанное, мотивировало нас исследовать низкочастотную динамику комплексов, которые образует $GdnHCl$ с молекулой воды, изменение жесткости и энергии активации образовавшихся растворов в зависимости от концентрации и температуры.

Объектом исследований служили 6 водных растворов с различной концентрацией $GdnHCl$ (Sigma) от 1М до 6М. Для приготовления растворов $GdnHCl$ использовался натрий-ацетатный буфер с ионной силой 0.1М и $pH=4.6$. Для предотвращения бактериального загрязнения в буфер был добавлен азит натрия с концентрацией 0.02%. Дополнительные процедуры очистки и дальнейшая подводка pH не проводились. В качестве основного метода исследований использовалось неупругое рассеяние света Мандельштама- Бриллюэна. Источником света служил аргоновый лазер с длиной волны 488 нм. Рассеянный от образца свет анализировался с помощью трех-проходного интерферометра Фабри-Перо. В качестве системы стабилизации интерферометра использовалась система DAS-1 (Burleigh). Кварцевая кювета с раствором помещалась в самодельную печь, что позволяло изменять температуру в диапазоне от 263 К до 363 К, с точностью 0.5 К.

Было показано, что для низких концентраций $GdnHCl$ в температурной зависимости скорости гиперзвука наблюдается максимум, который наблюдался ранее в воде. Увеличение концентрации $GdnHCl$ в растворе приводит к смещению максимума в область низких температур и увеличению абсолютных значений скорости гиперзвука. Столь же значительно менялась и жесткость раствора. Анализировалось поведение энергии активации, полученной из температурных зависимостей затухания гиперзвука в растворах с различной концентрацией $GdnHCl$. Рассмотрены возможные механизмы, лежащие в основе наблюдаемых эффектов.

Биополимеры из микроводорослей

И.В. Долбня, А. Туми, Ю.А. Смятская

СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: inna0308@yandex.ru

В настоящее время микроводоросли нашли широкое применение. Они используются в экологических целях для очистки воды и как биотопливо третьего поколения; в пищевой промышленности как БАДы. т. к содержат Омега-3, белки, углеводы, витамины; в косметологии и медицине [1, 2]. Нами была разработана технология получения биополимеров - энтеросорбентов на основе микроводорослей *Chlorella sorokiniana* и хитозана. В рамках реализации ФЦП по проекту: «Разработка и внедрение инновационных биотехнологий переработки микроводорослей *Chlorella sorokiniana* и ряски *Lemna minor*» (соглашение № 14.587.21.0038, от 17 июля 2017 г., УИП- RFMEFI58717X0038.) разработана биотехнология получения ценных компонентов (липидов, пектинов, пигментов) из микроводорослей. После извлечения липидов остается остаточная биомасса микроводорослей *Chlorella sorokiniana* с большим содержанием полисахаридов. По методике покапельного гранулирования, подробно описанной в статье [3], были получены пористые биополимерные материалы в виде гранул (Рис. 1), где в качестве связующего использовали биополимер хитозан, а в качестве наполнителя остаточную биомассу микроводорослей *Chlorella sorokiniana* после извлечения липидов. Полученные биополимеры исследовали на способность поглощать ионы тяжелых металлов (ИТМ) из жидких сред, и в дальнейшем рекомендовать данные материалы для использования их в качестве энтеросорбента для выведения токсинов (ИТМ) из организма. Для этого готовили модельные растворы с содержанием ИТМ (Cu+2, Pb+2, Zn+2, Cd+2), при pH=2, характерной для pH желудка здорового человека. Сорбцию проводили в статических условиях, для этого полученные биополимеры в количестве 10 г/л добавляли в модельные растворы, и проводили процесс сорбции в течение 24 часов при термостатировании в интервале температур 293±2 К. После сорбции модельные растворы отфильтровывали, и концентрацию ИТМ оценивали методом инверсионной вольтамперометрии на анализаторе ТА-Lab производства НПП «Томьаналит», по стандартной методике ПНД Ф 14.1:2:4.222-06. Погрешность методики измерения составляет не более 25%. Результаты представлены в Табл. 1.

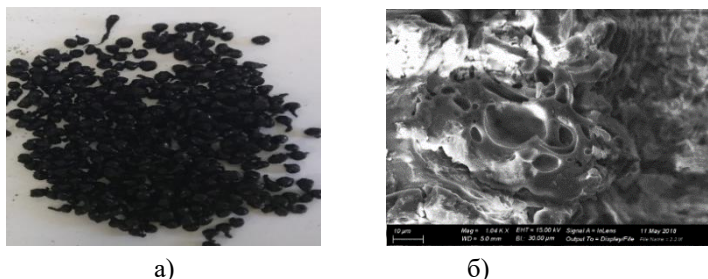


Рис. 1- Биополимер из микроводорослей *C. Sorokiniana*: а – внешний вид; б – микроструктура

Табл.

1. Эффективность извлечения ИТМ биополимерами из микроводорослей

ИТМ	Сн, г/дм ³	Ср, мг/дм ³	Э, %	ИТМ	Сн, г/дм ³	Ср, г/дм ³	Э, %
Zn	17,8	3,7	79,2	Pb	17,2	3,1	82,0
Cd	20,8	6,3	69,7	Cu	22,9	0,7	97,0

Литература

- [1] Культивирование и использование микроводорослей *Chlorella* и высших водных растений ряски *Lemna* / Политаева Н.А., Смятская Ю.А., Кузнецова Т.А., Ольшанская Л.Н, Валиев Р.Ш. – Саратов: ИЦ «Наука», 2017. 125 с. ISBN 978-5-9999-2883-2
- [2] Biodiesel production using *Chlorella sorokiniana* a green microalga [Text] / S. Chader B. Mahmah , K. Chetehouna, E. et al. *Revue des Energies Renouvelables*. 2011. V. 14, № 1. 21–26
- [3] Taranovskaya E.A., Sobgaida N.A., Markina D.V. Technology for obtaining and using granulated absorbents based on chitosan. *Chemical and Petroleum Engineering*. 2016. V.5. P 1–5.

Зеленый флуоресцентный белок как контейнер для токсичного пептида бактенецина

К.А. Глухова, В.Г. Кляшторный, Б.С. Мельник

Институт белка РАН, Пущино, 142290, Институтская, 4

эл. почта: gkseniya@gmail.com

Благодаря своим биолюминесцентным свойствам зеленый флуоресцентный белок GFP используется во многих областях науки. Однако особенности третичной структуры данного белка могут позволить расширить сферу его применения. Хромофор GFP локализован на альфа-спирали, которая располагается внутри бочонка, состоящего из бета-слоев (Рис.1). Такая организация белка позволяет

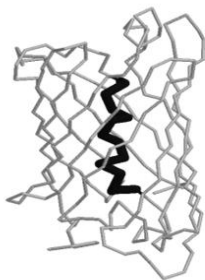


Рис. 1. Структура GFP cycle3. Черным цветом выделена альфа-спираль

изолировать альфа-спираль от окружающей среды и делает GFP ценным объектом для создания на его основе новых гибридных белков для синтеза, хранения и доставки низкомолекулярных пептидов. Целью настоящей работы была оценка такого потенциала зеленого флуоресцентного белка. Был сконструирован модифицированный вариант белка, где в альфа-спираль был встроен антибактериальный пептид бактенецин. В ходе исследования было установлено, что введение последовательности чужеродного пептида в альфа-спираль GFP приводит к его дестабилизации и агрегации. Анализ структуры белка GFP-бактенецин методом молекулярной динамики и сравнение ее со структурой белка дикого типа показали, что замены трех аминокислот могут

стабилизировать гибридный белок. Моделирование структуры показало, что предполагаемые замены улучшают компактность белка и, возможно, стабилизируют его. В результате был сконструирован оптимизированный вариант GFP-бактенецин. В процессе наработки в бактериальной культуре оптимизированный белок не оказывал токсического действия на клетки. В отличие от предыдущего варианта оптимизированный белок обнаруживался во фракции растворимого белка после ультразвуковой дезинтеграции клеток. Таким образом, введенные замены стабилизировали структуру белка и снизили агрегацию. Полученные результаты говорят о том, что с применением рационального дизайна GFP может быть использован как контейнер для антимикробного пептида бактенецина. Идея использования GFP в качестве контейнера для различных пептидов может быть полезной для решения таких актуальных задач, как хранение, изоляция и доставка токсичных соединений или наоборот, защита пептидов от деградации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00313.

Сравнительный анализ моделей Na^+/K^+ -АТФазы в задаче об установлении возбудимого состояния нейрона

Е.Е. Кадухина², А.В. Чижов^{1,2}

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223, пр. Тореза, 44

эл. почта: ekaduhin@mail.ru

При создании моделей активности нейросети в условиях генерации эпилептических разрядов необходимо описание ионных процессов, происходящих при установлении электрохимических градиентов и мембранного потенциала. Важной частью является модель Na^+/K^+ -АТФазы. Точность такой модели проявляется в задаче об отдельном нейроне. При моделировании ионной динамики нейрона используется уравнение для Na^+/K^+ -АТФазы, включающее в себя концентрацию внеклеточного калия и внутриклеточного натрия. Такая «простая» модель [1] используется в большинстве исследованиях в вычислительной нейродинамике. Но Na^+/K^+ -АТФаза — это электрогенный насос, то есть она вносит вклад в создание электрохимических градиентов. Поэтому необходимо учитывать влияние мембранного потенциала на термодинамику данной АТФазы. Было выдвинуто предположение, что простая модель не сможет корректно описать установление мембранного потенциала и градиентов концентраций. «Сложная» модель, учитывающая концентрации неорганического фосфора, концентрацию ионов внутри и снаружи клетки, константы диссоциаций ионов, MgATP , MgADP , была предложена для описания работы Na^+/K^+ -АТФазы в кардиомиоцитах [2]. В сложной модели активность Na^+/K^+ -АТФазы зависит от мембранного потенциала. Данная модель была реализована для описания электрогенного насоса в задаче об установлении мембранного потенциала отдельного нейрона. Общая модель отдельного нейрона включает в себя уравнения ионного баланса, уравнения Кирхгоффа для потенциала, и непосредственно модель Na^+/K^+ -АТФазы. При сравнении простой и сложной моделей насоса, включенных в модель нейрона при заданных внешних условиях и с заданной плотностью распределения транспортеров на мембране, наблюдаются различия в динамике установления градиентов концентраций — сложная модель лучше описывает изменение концентраций ионов во времени. В то же время, обе модели приводят к почти одинаковому уровню установившегося мембранного потенциала. На плоскости двух параметров (плотности Na^+/K^+ -АТФазы на мембране и отношения проводимости калия к суммарной проводимости) области значений, при которых установившиеся концентрации и мембранный потенциал попадают в рамки физиологически допустимых значений (мембранный потенциал меньше -50 мВ, концентрация внутриклеточного калия от 80 мМ до 250 мМ, и концентрация внутриклеточного натрия ниже 20 мМ), для простой и сложной модели практически совпадают. Таким образом, при построении моделей нейросети возможно использование «простой» модели, но для достижения высокой точности описания переходных процессов рекомендуется использование «сложной» модели.

Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда (проект 16-15-10201).

Литература

- [1] G.Ullah, J. R. Cressman. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics. *J Comput Neurosci*. 2009 Apr. 26(2). 171–183.
- [2] N.P. Smith, E.J. Crampin. Development of models of active ion transport for whole-cell modelling: cardiac sodium-potassium pump as a case study. *Prog Biophys Mol Biol*. 2004 Jun-Jul;85(2–3). 387–405.

Микроструктурированные подложки полученные методом ионной имплантации и возможность их использования для подсчета бактерий

В.Г. Евтюгин¹, А.М. Рогов¹, Л.Р. Валеева¹, В.В. Сальников¹, Ю.Н. Осин¹, В.Ф. Валеев², В.И. Нуждин², А.Л. Степанов²

¹ Казанский федеральный университет, Казань, 420008, Кремлевская, 18

² Казанский физико-технический институт им. Завойского – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, 420029, Сибирский тракт, 10/7

эл. почта: vevtugyn@gmail.com

Целью работы является разработка, создание и апробация специфических регулярных наноструктурированных устройств для обеспечения подсчета биологических микрообъектов методами высокоразрешающей электронной и зондовой микроскопии.

Ионная имплантация в настоящее время является одной из основных методик, используемой в промышленной полупроводниковой микроэлектронике для формирования различных типов нано- и микроустройств. Метод ионной имплантации был использован для создания на поверхности покровных силикатных стекол (20x20 мм, толщина 170 мкм) периодических структур в виде сеток с размерами ячеек 50 мкм (Рис. 1).

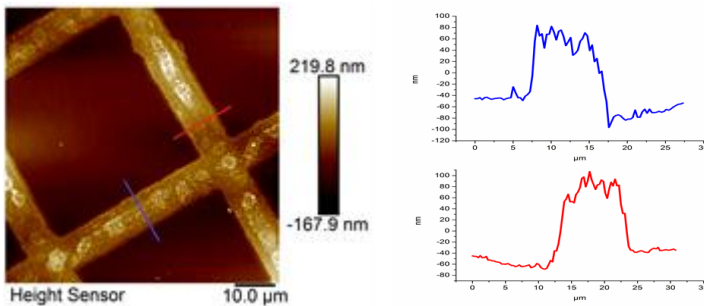


Рис. 1. Изображения АСМ и профили наноструктурированных подложек, полученных в результате имплантации

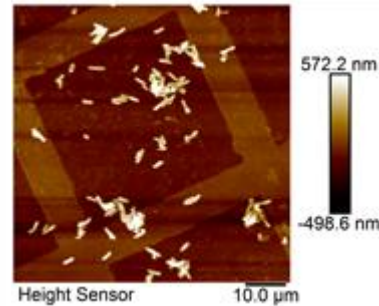


Рис. 2. Изображения АСМ наноструктурированных подложек с бактериями вида *B. subtilis*

После имплантации ионами Ag^+ на поверхности стеклянных подложек образовались периодические квадратные углубления, повторяющие форму маски-сетки, как это показано на изображении атомно-силового микроскопа (АСМ) Bruker Dimension FastScan (Рис. 1), глубина распыления стекла составляет 40–60 нм.

На следующем этапе на подложки с сетками наносилась суспензии микроорганизмов вида *Bacillus subtilis* после 18-часового культивирования при 28°C (Рис. 2). Методом энергодисперсионного элементного анализа (ЭДС) было показано, что при использовании картирования по элементам четко прослеживается распределения меди, диффундировавшей в стекло в процессе имплантации. Расположение бактерий регистрируется по карте распределения углерода методом СЭМ (Рис. 3).

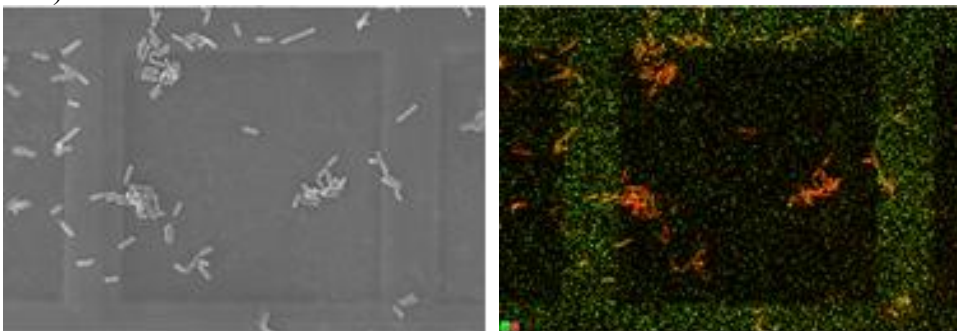


Рис. 3. Изображения СЭМ (Carl Zeiss Merlin) и ЭДС-карты наноструктурированных подложек с нанесенными на них бактериями вида *Bacillus subtilis*

Моделирование кинетики сигнала флуоресцентного зонда в ходе полимеразной цепной реакции

А.А. Федоров, В.Е. Курочкин, А.Ю. Шмыков

ИАП РАН, Санкт-Петербург, 198095, ул. Ивана Черных, 31–33, лит.А

эл. почта: f_aa@mail.ru

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является на сегодняшний день одним из основных аналитических инструментов в количественном анализе целевой ДНК, активно развивающийся в форматах микро- и наномасштабных чипов. В ходе ПЦР происходит циклическое копирование выделенного фрагмента молекулы ДНК. Использование специфических одноцепочных олигонуклеотидных последовательностей (флуоресцентные зонды), несущих флуорофор и тушитель флуоресценции и генерирующих флуоресцентный сигнал при встраивании во вновь синтезирующуюся копию исходной ДНК позволяют зарегистрировать кинетику накопления копий исходной ДНК. Сравнение параметров полученной кинетической кривой с параметрами кривой известной концентрации позволяет сделать количественную оценку целевой ДНК в искомой пробе.

Если на качественном уровне механизм реакции изучен достаточно хорошо, то полноценного количественного описания процесса ПЦР, позволяющего по заданным параметрам реакции смоделировать регистрируемую прибором кинетику флуоресцентного сигнала, на данный момент не обнаружено. Появление подобного математического аппарата позволило бы создать хороший научно-технический задел для дальнейшего развития методов обработки результатов ПЦР и повышения точности самого метода.

Немногочисленные модели ПЦР, представленные к настоящему моменту не учитывают различий между регистрируемыми кривыми флуоресцентного сигнала и кривыми накопления ДНК [1], в лучшем случае авторы используют простую линейную зависимость для взаимного пересчета этих величин [2, 3].

В работе предложена модель ПЦР которая позволяет сравнить кинетические кривые накопления двойных цепей ДНК - продукта ПЦР и кривые флуоресцентного сигнала, полученные с помощью зонда. Модель формирования флуоресцентного сигнала, помимо копий исходной ДНК, праймера и зонда учитывала следующие компоненты реакции: комплексы фрагмента ДНК и праймера, комплексы фрагмента ДНК и зонда, комплексы фрагмента ДНК с праймерами и зондами. В качестве продуктов реакции рассматривались: двойная цепь, полученная гибридизацией одиночных цепей, двойная цепь, полученная синтезом и не внесшая вклад во флуоресцентный отклик системы, двойная цепь, полученная синтезом и внесшая вклад во флуоресцентный отклик системы. По количеству данного продукта, которое соответствовало количеству использованного зонда строилась кинетическая кривая флуоресцентного сигнала.

Моделирование проводили с помощью программы, написанной на языке C++. Программа позволяла повторить модельные вычисления заданное количество раз, имитируя необходимое количество циклов ПЦР. Адекватность модели была проверена путем сопоставления экспериментальной кривой ПЦР и модельной кривой, полученной с теми же начальными данными.

Анализ результатов моделирования показал, что экспериментальные кривые ПЦР-РВ, полученные с помощью гибридизационных зондов могут иметь существенные отличия от кинетических кривых накопления копий исходной ДНК.

Литература

- [1] А.А. Фёдоров, Д.Г. Сочивко, Д.А. Варламов, В.Е. Курочкин. *ЖТФ*. 2018. 88 [10]. 1477–1481.
- [2] R.G. Rutledge, D. Stewart. *PLoS One*. 2010. 3. e9731.
- [3] W. Liu, D.A. Saint. *Anal. Biochem*. 2002. 302. 52–59.

Структура дентина по данным просвечивающей электронной микроскопии и микротомографии

А.В. Мясоедов, А.Е. Калмыков, Л.М. Сорокин

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: amyasoedov88@gmail.com

Дентинная основа зуба пронизана канальцами диаметром порядка одного микрона окруженными высокоминерализованной оболочкой. Благодаря наличию этих канальцев происходит отложение дентина в течение всей жизни, усиливаясь при повреждении зуба, соответственно пространственное распределение канальцев играет важную роль в обеспечении долговечности зубов.

Задача работы состояла в исследовании пространственного распределения дентинных канальцев и микрокристаллов апатита кальция — основного компонента неорганической составляющей дентина. Исследования проводились с помощью просвечивающего электронного микроскопа Philips EM420 при ускоряющем напряжении 80-100 kV. В качестве объекта был выбран коренной зуб 30-летнего здорового мужчины. Образцы утонялись параллельно направлению роста зуба механической шлифовкой с последующим травлением ионами аргона с энергией до 2 keV.

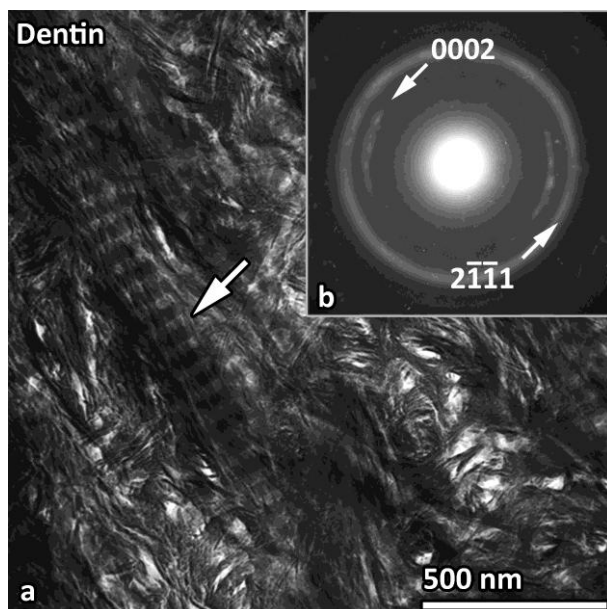


Рис. 1. а – ПЭМ изображение дентина. Стрелка указывает на характерную полосчатую картину, обусловленную периодическими пустотами в волокне, заполненными микрокристаллами апатита кальция; б – картина электронной микродифракции соответствующего участка.

На рис. 1 приведено типичное ПЭМ изображение области между канальцами (см., например, [1]). Наличие разорванного и сплошного колец на картине электронной микродифракции позволяет разделить кристаллы апатита на две группы. Первая группа состоит из кристаллов, базисная плоскость (0001) которых параллельна электронному пучку. Только эти кристаллы имеют преимущественную ориентацию, что и обуславливает разрыв первого кольца. Кристаллы, по всей видимости, сформировались в периодически расположенных пустотах волокон. Ко второй группе следует отнести остальные — произвольно ориентированные кристаллы, которые обусловили появление сплошного кольца на картине электронной микродифракции. Эти кристаллы заполняют пространство между коллагеновыми волокнами, ориентированными хаотично относительно друг друга в плоскости изображения.

Статистический анализ взаимного пространственного распределения канальцев в дентине показал, что канальцы расположены относительно равномерно, среднеквадратичное отклонением расстояния до ближайшего соседа составляет 20 % от среднего.

Литература

[1] V. Jantou, M. Turmaine, G.D. West, M.A. Horton, D.W. McComb. *Micron* 40 (2009) 495–501

Оценка деформируемости эритроцитов в микропотоке

А.С. Букатин¹, Е.А. Скверчинская², И.В. Миндукшев²

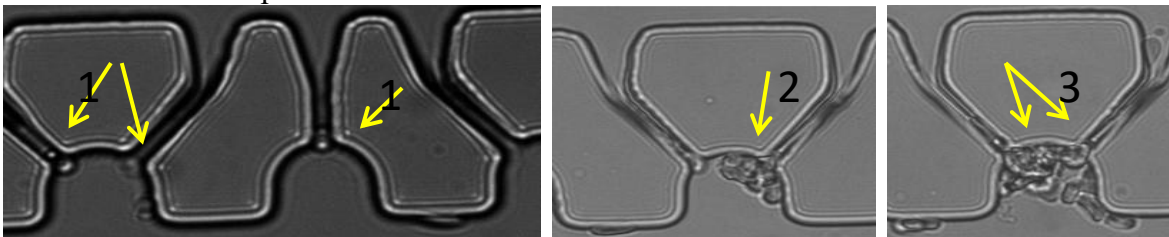
¹ СПбАУ РАН, Санкт-Петербург, 194021, Хлопина 8/3 А

² ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, 194223, Тореза, 44

эл. почта: antbuk.fiztek@gmail.com

Окислительный стресс развивается при многих патологиях и оказывает негативное влияние на деформируемость эритроцитов (RBC), делая их хрупкими или ригидными. Ранее было показано, что степень трансформации мембраны RBC определяется удельной концентрацией индуктора окисления [1]. С помощью микрофлюидных устройств возможно симулировать движение клеток по сети микрокапилляров *in vitro* [2]. Цель исследования — оценка способности трансформированных RBC проходить через микроканалы в микрофлюидном чипе, *in vitro*.

Окислительную модификацию индуцировали внесением в суспензию RBC $0,5 \cdot 10^9$ /мл трет-бутилпероксида (tBH) 0,5–3,0 мМ, инкубация 3ч, 37 °С. Нарушения оценивали по накоплению annexin+, окисленных форм гемоглобина, изменению жесткости мембран в гипоосмотическом тесте, Osm50 [3]. В норме RBC имеют размер 6–8 мкм и способны проходить через микрососуды (3–4 мкм) и синусы селезенки (1–2 мкм), то есть обладают способностью к возвратной деформации. Использовали микрофлюидный чип с массивом микроканалов длиной 20–200 мкм и шириной 1,5–2 мкм, имитирующих синусы селезенки. Суспензию RBC $1 \cdot 10^7$ /мл подавали с помощью шприцевого насоса в диапазоне расходов 0,5–5 мкл/мин, что создавало скорость потока в каналах ~ 3–30 мм/с. Для регистрации движения RBC сквозь микроканалы использовался оптический микроскоп Leica DM4000 B LED с цифровой камерой Pike F100B (200 fps). На рис. представлены изменения перфузии RBC в каналах микрочипов в зависимости от степени окислительной трансформации клеток: 1 — нормальная клетка входит в канал; 2 — эффект свалки — трансформированные клетки накапливаются на входе; 3 — полная окклюзия микроканалов.



	контроль	tBH 1,0–1,5 мМ	tBH 2,0–3,0 мМ
Annexin+, %	0,2–0,5	4,2–6,8	33,1–58,0
MetHb, %	0,1–0,2	8,1–12,2	49,5–68,7
Osm50, мСМОЛЬ/КГ	118,1–120,2	116,8–108,3	65,5–89,1

Наблюдения подвижности отдельных клеток в режиме реального времени показали, что ригидные эритроциты не способны проходить микроканалы шириной 2 мкм, что соответствует ширине щели синусов селезенки. Полученные данные могут использоваться для оценки действия на эритроциты ксенобиотиков (лекарств, токсинов).

Финансовая поддержка ГЗ № 16.9790.2017/БЧ и ГЗ № АААА-А18-118012290371-3

Литература

[1] И.В. Миндукшев, Н.И. Рукояткина, и др. Росс. Физиол. Ж. им. И.М. Сеченова. 2013;99(1):92–110.

[2] И.В. Кухтевич, А.А. Евстапов, А.С.Букатин А.С. Научное приборостроение. 2013;23(4):66–75.

[3] I. Mindikshev, I.Kudryavtsev, M. Serebriakova, et al. Academic Press/Elsevier, 2016, 14. doi.org/10.1016/C2014-0-01870-9

Исследование влияния материалов микрофлюидных чипов на полимеразную цепную реакцию

А.Н. Тупик, Г.Е. Рудницкая, Т.А. Лукашенко, А.А. Евстапов

ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский пр, 26

эл. почта: tunix@yandex.ru

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод молекулярной диагностики, прочно вошедший в повседневную практику исследовательских и клинических лабораторий. ПЦР используют для получения фрагментов ДНК в достаточном количестве с целью диагностики или изучения нуклеиновых кислот. Особенностью ПЦР является циклический температурный режим амплификации фрагментов ДНК. Миниатюризация реакционного объема для ПЦР обеспечивает эффективные условия для протекания реакции и уменьшает продолжительность анализа, поэтому перспективным является проведение ПЦР на микрофлюидных чипах.

Микрофлюидные чипы представляют собой устройства с системой микроразмерных каналов и резервуаров. Типичный объем проб и реагентов для микрофлюидных систем варьируется от нескольких десятков микролитров до долей пиколитров. Работа с малыми объемами позволяет снизить расход реактивов, реализовать новые подходы и методики анализа, разместить на одном устройстве большое количество реакционных камер, что делает применение микрофлюидных чипов экономически выгодным. Однако высокое соотношение площади поверхности к объему микроструктур усиливает влияние поверхности материала микрочипа на результат анализа. Механизм влияния обусловлен как химическим взаимодействием, так и физической адсорбцией компонентов смеси на внутренней поверхности микрочипа, что приводит к изменению соотношения компонентов в растворе, и как следствие, к снижению эффективности реакции. Для предотвращения влияния поверхности микроструктур используются защитные покрытия (статическая модификация) или поверхностно-активные добавки (динамическая модификация).

Одним из ключевых этапов создания микрофлюидных чипов является выбор наиболее подходящего материала подложки. Предпочтение следует отдавать материалам, не влияющим на реакцию, а при отсутствии информации о характере влияния конкретного материала на ПЦР необходимо провести дополнительные исследования. В случае применения клеевых композиций для герметизации микрофлюидных чипов также следует учитывать их влияние на реакцию амплификации.

В ИАП РАН были разработаны микрочипы для ПЦР из стеклянных и полимерных материалов, герметизированных клеевыми композициями. Адаптируя предложенные в литературе подходы [1–3] были экспериментально определены материалы и клеевые композиции, не оказывающие существенного влияния на результаты ПЦР, которые могут применяться для создания микрофлюидных чипов.

Литература

- [1] M. Kovarova, P. Draber *Nucleic Acids Research*. 2000. 28 [13]. e70.
- [2] М.Н. Сляднев, В.А. Казаков, М.В. Лаврова, А.А. Ганеев, Л.Н. Москвин *Научное приборостроение*. 2005. 15 [2]. 41–50.
- [3] R. Kodziusa, K. Xiaoc, J. Wud, X. Yid, X. Gongd, I.G. Fouldsb, W. Wena *Sensors and Actuators B*. 2012. 161. 349–358.

Исследование роли клеточных протеинов в условиях нейродегенеративных заболеваний с помощью нанозахвата

М.К. Jayaraj¹, В.В. Коледов², С.В. фон Гратовски²

¹ Department of Physics Cochin University of Science and Technology, Kochi 682022, India

² Институт радиотехники и электроники РАН им. В. А. Котельникова, Москва, 125009, ул. Моховая 11, корп.7. Москва

эл. почта: victor_koledov@mail.ru

При возникновении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, прежде всего, возникают нарушения в нейронах. Этими заболеваниями страдают около 30 миллионов человек во всем мире. В основном, эти заболевания считаются результатом образования неправильно свернутых белковых агрегатов, что вызывает клеточную токсичность и протеостатический коллапс. Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз (БАС) имеют много общих клинических, патологических и эпидемиологических особенностей. Болезнь Альцгеймера характеризуется наличием в мозге амилоидных бляшек, основным компонентом которых являются амилоид-бета-белки, а болезнь Паркинсона характеризуется белковыми агрегатами, называемыми тельцами Леви, состоящими в основном из альфа-синуклеина, убиквитина и альфа-В кристаллина.

Недавние исследования связывают роль кишечной микробиоты в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Многие факты свидетельствуют о связи между кишечником и центральной нервной системой во время прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. Показано, что во время прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника и нейродегенеративных заболеваний резидентный белок эндоплазматического ретикулума — GP96 транслоцируется на апикальную плазматическую мембрану эпителия подвздошной кишки. Здесь мы предполагаем, что GP96 также может быть вовлечен в утечку кишечника и бактериальную инфильтрацию, возникающую на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний. Но точный механизм переноса GP96 на плазматическую мембрану недостаточно изучен. Причина в основном заключается в отсутствии надежного инструмента для специфического разделения эндоплазматического ретикулума и плазматической мембраны без перекрестного загрязнения. Мы предлагаем использовать нанозахват [1] для отделения клеточных компонентов.

На специально разработанной установке в конфокальном микроскопе белки, образующие комплекс с GP96, в плазматической мембране пораженных микроворсинок, будут отделяться и идентифицироваться. Это поможет нам разработать ингибиторы этих белковых комплексов, предотвращая миграцию GP96 к плазматической мембране и инфильтрацию кишечной микробиоты и белковых агрегатов из кишечника в кровь. Применение этой молекулы-



Рис. 1. Локализация белка GP96 в здоровой и пораженной кишки мыши

ингибитора будет многократным, поскольку ее можно использовать при множественных патологических состояниях нейродегенерации, воспалительных заболеваниях кишечника, а также при сахарном диабете 2 типа.

Нативные фибробласты как тест-объект для атомно-силовой микроскопии

К.И. Тимошук¹, М.М. Халисов¹, А.В. Анкудинов², В.А. Пенниайнен¹, С.А. Подзорова¹, Б.В. Крылов¹

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034, наб. Макарова, 6

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: kirill_timoshuk@rambler.ru

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) считается перспективным методом исследования нативных клеток. Однако отмечается проблема согласования результатов разных исследователей, что связывают с низким уровнем стандартизации измерений [1]. В данной работе рассматривается метрологическая составляющая АСМ-измерений модуля Юнга нативных фибробластов и вклад различных факторов в его значения. Дополнительно к АСМ исследованиям клеток в физиологически-адекватных условиях, проводилась также флуоресцентная лазерная конфокальная микроскопия с прижизненным окрашиванием клеток.

Получены данные двух последовательных сканирований одной и той же клетки с одинаковой пиковой силой взаимодействия. Демонстрируется, что отношение среднего измеренного модуля Юнга первого сканирования ко второму остается на уровне единицы. Также анализировались результаты сканирования одной и той же клетки последовательно сначала с фокусом лазерного луча на конце консоли кантилевера, затем с фокусом на одной трети длины консоли. Показано, что измеренные деформация и модуль Юнга клеток не зависят от положения фокуса лазерного луча. Такие измерения важны для определения скользящего либо заземленного состояния в контакте зонд-образец [2]. В частности, показано, что нативные фибробласты можно считать скользкими по отношению к используемым кремниевым зондам. Таким образом, нативные фибробласты являются хорошими тестовыми объектами для АСМ-исследования. Это позволило изучить воздействие на них колхицина (ингибитора полимеризации тубулиновых микротрубочек) [3]. Сравнивались АСМ-измерения контрольных и обработанных ингибитором фибробластов. Из-за колхицина средний измеренный модуль Юнга увеличивался в ~1.4 раза. В [4] показано, что средняя жесткость фибробластов определяется механическими свойствами их внешних слоев. Предполагается, что действие колхицина проявляется в упрочнении именно этих слоев. Данные конфокальной микроскопии выявили уплотнение сети актиновых филаментов в таких клетках, что объясняет наши АСМ-наблюдения.

Представленные в работе результаты позволяют следующие выводы: во-первых, фибробласты представляются удобным объектом АСМ-исследований со стабильными характеристиками; во-вторых, измеряемые значения их контактной жесткости можно интерпретировать как количественные параметры; в-третьих, колхицин может способствовать не только деполимеризации тубулиновых, но также и увеличению количества актиновых филаментов, что в итоге упрочняет фибробласты.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-015-00079.

Литература

- [1] Schillers H. et al. *Scientific Reports*. 2017. V. 7. Article number: 5117
- [2] Анкудинов А.В. и др. *Методологические аспекты сканирующей зондовой микроскопии: сб. докл. XIII Междунар. конф.* С. 246–250 (Минск, 16–19 окт. 2018 г.).
- [3] Lanjiao Liu et. al. *Journal of Biomechanics*. 2018. V. 67. № 1. 84–90.
- [4] Халисов М.М. и др. *ПЖТФ*. 2017. Т. 43. № 4. 56–63.

Контроль морфологии систем доставки лекарственных соединений при помощи СЭМ, ЭДС и реологии

К.А. Колбе¹, Н.Н. Сударева², В.Ю. Елоховский², Н.Н. Сапрыкина²

¹ СПбПУ им. Петра Великого, СПб, 195251, Политехническая ул., 29

² ИВС РАН, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр. ВО, 31

эл. почта: kkolbe@yandex.ru

Один из вариантов систем пероральной доставки лекарственных соединений (ЛС) – пористые карбонатные ядра (CaCO_3), заключенные в многослойную оболочку, сформированную методом полиэлектролитной (ПЭ) сборки, т.е. нанесением слоев полимеров с избыточными зарядами разных знаков [1]. При использовании СД карбонатное ядро, содержащее ЛС, либо растворяют [2] либо сохраняют [3]. В данной работе для изготовления оболочки использовали биосовместимые и биоразлагаемые полимеры: полианион альгинат Na (А) и полиамфолит желатин А (Ж). Т.к. величина изоэлектрической точки последнего близка к 8, в нейтральных условиях сборки он является поликатионом. Задача систем доставки (СД) – пролонгирование действия и увеличение стабильности инкапсулированных ЛС в условиях ЖКТ. Заторможенное высвобождение ЛС в организме обеспечивается пористой структурой СД.

Морфология ПЭ оболочек, визуализированная при помощи сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), коррелирует с реологическими характеристиками ПЭ смесей. Состав оболочек определен методом энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС).

Увеличение вязкости смеси А-Ж при определенном составе (А/Ж=1/3) свидетельствует о наличии комплексообразования ПЭ, выражающегося в формировании более плотной оболочки (Рис.1А). Ослабление взаимодействия (А/Ж=3/1) позволяет полимерам проникать в поры CaCO_3 ядра (Рис.1В). В первом случае на поверхности СД присутствуют 3% атомов азота (в молекулах желатина их 18%). В оболочках другого состава (А/Ж=3/1) азот практически не определяется, что подтверждено ЭДС.

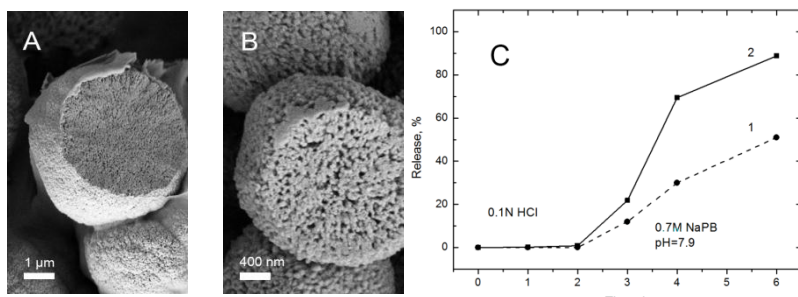


Рис. 1. СЭМ-фото CaCO_3 ядер в оболочках из 5 пар слоев ПЭ разного состава: А/Ж=1/3 (А) и А/Ж=3/1 (В); Высвобождение СОД из CaCO_3 ядер с оболочками из 3 пар слоев А/Ж=1/1(С) в модельные среды желудка (0.1N HCl) и кишечника (0.7M NaPB, pH=7.9). Альгинат.

ММ=300 кДа (1), ММ=1 300 кДа (2).

В кислой среде желудка, где альгинат не растворяется, ПЭ оболочки сохраняют белок. Высвобождение белка в щелочную кишечную среду происходит за счет набухания и растворения альгината оболочки. В отличие от низкомолекулярного альгината с ММ=300 кДа (кривая 1) альгинат с ММ=1 300 кДа формирует оболочки, не проникающие в поры, которые легче набухают в кишечной среде и обеспечивают более интенсивное высвобождение терапевтического белка (кривая 2).

Литература

- [1] D.Volodkin, A.Petrov, M.Prevet, G.Sukhorukov. *Langmuir*. 2004. 20. 3398–3406.
 [2] K.Lepik, A.Muslimov, A.Timin, V.Sergeev et al. *Adv.Healscare Mater*. 2016. DOI:10.1002/adhm.201600843.
 [3] N.Sudareva, O.Suvorova, N.Saprykina, A.Vilesov et al. *J.Microencapsul*. 2016. 33. 487–496.

Влияние изменения показателя преломления внешней среды на оптические свойства структуры «волновод-наночастицы»

А.И. Лихачев, А.В. Нащекин, В.И. Невоит

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: Lihachev@mail.ioffe.ru

В настоящее время материалы с металлическими наночастицами (НЧ) серебра становятся всё более востребованными благодаря их уникальным оптическим свойствам [1]. Так, облучение НЧ светом заданного спектрального диапазона позволяет возбудить в них колебания свободных электронов, что влечет резкое усиление поля на поверхности частиц. Эффект резонансного поглощения света называется эффектом локализованного плазмонного резонанса (ЛПР), а частота этих колебаний зависит от диэлектрической константы среды вокруг частиц. Взаимодействие НЧ, например, с биообъектом, приводит к сдвигу спектрального положения ЛПР, величина которого позволяет определять концентрацию анализируемого вещества. Функционализация поверхности стекол с НЧ серебра путем нанесения на их поверхность белков, комплементарных анализируемому веществу, обеспечивает должную селективность, что перспективно для создания сенсоров биохимического назначения.

В работе использовались покровные стёкла толщиной 0.2 мм. Синтез НЧ со средним размером 25 нм на поверхности стекол проводился методом ионного обмена из расплава AgNO_3 (5 вес.%) + NaNO_3 (95 вес.%) с последующим восстановлением в парах воды [2]. Для устранения влияния атмосферы, а также механического закрепления НЧ при контакте с жидкостью была отработана процедура их фиксации с помощью тонкой плёнки полиамида 6 с толщинами 20–350 нм.

В результате ионного обмена в приповерхностном слое стекла формируется слой, обогащенный ионами серебра, толщиной порядка нескольких микрон [3]. Ввод излучения осуществлялся в геометрии «на просвет». В качестве внешней среды были использованы водные растворы NaCl с концентрациями менее 0.9%. На спек-

трах поглощения наблюдается сдвиг полосы плазмонного резонанса в зависимости от изменения показателя преломления анализируемой жидкости ($n = 1.333 \div 1.344$). Чувствительность системы в такой конфигурации составила порядка 400 нм/единицу показателя преломления.

Таким образом, в работе продемонстрированы перспективы использования стеклянных подложек со структурой типа «волновод-наночастицы серебра» при введении излучения в геометрии «на просвет» для создания биологических и химических сенсоров с высокой чувствительностью. Отработана методика нанесения тонких пленок полиамида 6 в качестве защитного покрытия наночастиц серебра с возможностью последующей функционализации поверхности биосенсора за счет наличие необходимых амидных и свободных амино и карбоксильных групп.

Литература

- [1] В.В. Климов, Наноплазмоника, Физматлит, Москва, (2009).
 [2] П.А. Образцов, А.В. Нащекин и др. ФТТ, **55**, №6, стр. 1180–1186, (2013).
 [3] А.И. Лихачев, А.В. Нащекин и др. ЖТФ. 89, стр. 456–459, (2019).

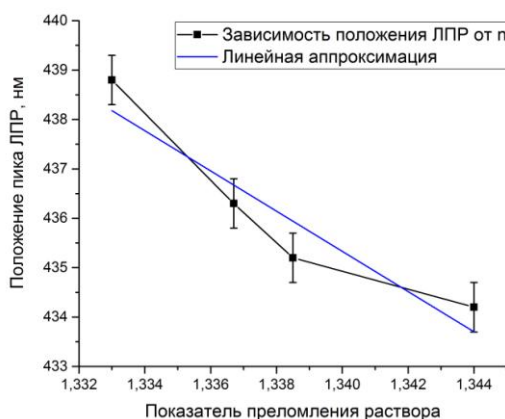


Рис. 1. Определение фактора чувствительности.

Классификации масс-спектров выдыхаемых газов на основе дискриминантного и кластерного анализа

В.В. Манойлов¹, Л.В. Новиков¹, И.В. Заруцкий¹, А.Г. Кузьмин¹, Ю.А. Титов¹, Н.С. Самсонова^{1,2}

¹ Институт аналитического приборостроения РАН, СПб, 190103, Рижский пр., 26

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: manoilov_vv@mail.ru

В данной работе методы дискриминантного и кластерного анализа рассмотрены на примере классификации людей по группам здоровья на основе анализа масс-спектров выдыхаемых газов. Масс-спектры были получены на малогабаритном квадрупольном масс-спектрометре MS7-200 с ионизацией электронным ударом и с прямым капиллярным прогреваемым вводом пробы [1]. Забор выдыхаемого человеком воздуха осуществлялся в специальные тестовые ёмкости, после чего производился анализ.

В работе [2] показано, что дискриминантными признаками для классификации могут служить значения амплитуд на определенных массах линейчатого масс-спектра и значения переменных полученных после преобразования обрабатываемых масс-спектров методом главных компонент (ГК).

Дискриминантный анализ является разделом многомерного статистического анализа, который включает в себя методы классификации многомерных наблюдений по принципу максимального сходства анализируемых наблюдений с наблюдениями, отнесенными к определенным классам по результатам обучения: класс здоровых и класс больных.

Спектральный состав масс этих двух классов пациентов заметно отличается, прежде всего, наличием во второй дополнительных компонентов с массами 55, 59, 64 и 71 Дальтон. Это обстоятельство свидетельствует о наличии изменений в организме, вызванных некоторой болезнью. Можно предположить, что соотношение интенсивностей компонентов масс-спектров содержит информацию о виде заболевания, что позволяет, в свою очередь, после набора определенной статистики эффективно диагностировать это заболевание и, более того, классифицировать вид заболевания.

Кластерный анализ данных Обработка данных состоит из двух этапов: *обучение и классификация* [3]. На этапе *обучения* по спектрам здоровых пациентов формируется пространство главных компонент: вычисление собственных векторов и собственных чисел ковариационной матрицы K_x и вычисление проекций обучающих образцов на оси главных компонент. На этапе *диагностики* анализируется масс-спектр обследуемых пациентов. Вычисляются проекции его масс-спектра на оси главных компонент: T_c . Затем к матрице T_c применяются алгоритмы иерархической агломеративной кластеризации для разделения объектов на кластеры. В результате получим несколько кластеров данных, характеризующих специфику заболевания пациентов.

Рассмотренные алгоритмы классификации дают возможность автоматического принятия решений о различии масс-спектров без визуального анализа информации, представленной в графическом виде. Такое автоматическое принятие решений может быть полезным при массовых экспресс-анализах.

Литература

- [1] Кузьмин А.Г. Квадрупольный масс-спектрометр. Патент на полезн. мод. № 94763 РФ, 27.05.2010
- [2] Манойлов В.В., Титов Ю.А., Кузьмин А.Г., Заруцкий И.В. Методы обработки и классификации масс-спектров выдыхаемых газов с использованием дискриминантного анализа. *Научное приборостроение*. 2016. Т. 26. № 3. 50–57
- [3] Новиков Л.В., Куркина В.В. Многомерная обработка данных масс-спектрометрического анализа состава выдыхаемого воздуха. Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-29: *Сб. трудов XXIX Междунар. науч. конф.: в 12 т.* Т.9. / под общ. ред. А.А. Большакова. – Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т; Санкт-Петербург: СПбГТИ(ТУ), СПбПУ, СПИИРАН; Самара: Самарск. гос. техн. ун-т. 2016. 32–38.

Физико-химические процессы, влияющие на протекание химических реакций в факеле электроспрея

И.А. Громов¹, Е.Н. Алексеюк², Д.О. Кулешов³, Н.Р. Галль¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

³ ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский проспект 26

эл. почта: gromov-24-2@yandex.ru

Электроспрей (ЭРИ) успешно применяется в современной аналитической химии для мягкой ионизации широкого спектра органических соединений, что позволяет его использовать в масс-спектрометрии как универсальный метод для качественного и количественного анализа. Однако, было предложено использовать его как средство не только анализа, но и синтеза химических веществ [1]. На базе этих идей в нашей группе динамично развивается новое направления использования данной технологии: органический синтез «вне колбы», что особенно важно для фармакологии.

Факел электроспрея представляет собой ансамбль заряженных микро- и наночастиц, содержащих в себе раствор реагентов. Капли — это коротко живущие микрореакторы, в которых за счет испарения растворителя непрерывно увеличивается концентрация реагирующих веществ и изменяется pH , что позволяет протекать реакциям гораздо быстрее, чем в колбе [2–3].

Для его успешного применения необходимо управлять протеканием реакции, что требует исследования влияния физико-химических параметров электрораспыления на ее скорость. Такими параметрами являются концентрации растворителя и реагирующих веществ, размеры микрокапель, температура, объемный заряд.

В данной работе было изучено влияние скорости подачи раствора на испарение растворителя из заряженных капель, образующихся при электрораспылении в потоке спутного газа, как в «бесконечном», так и в ограниченном объеме.

Для электрораспыления использовался раствор анилина с ацетоном. Раствор распылялся в диапазоне скоростей от 40 до 150 мкл/мин. Ограниченный объем представлял собой цилиндр диаметром 40 мм, длиной 65 мм, измерялась доля тока пришедшего на противоэлектрод в зависимости от общего тока электрораспыления, что характеризует степень испарения растворителя из капель. Увеличение доли тока на противоэлектрод показывает, что количество долетевших заряженных капель увеличивается, а соответственно ухудшается испарение.

В результате было получено, что в ограниченном объеме доля тока на противоэлектрод максимально возрастает на 20%. При увеличении же скорости подачи раствора как в случае «бесконечного», так и в случае ограниченном объеме доля тока изменяется не более чем на 10%, что с учетом погрешности является незначительным изменением. Однако, стоит отметить, что в ограниченном объеме при скоростях больше 100 мкл/мин часть распыленного вещества осаждалось на стенках, что могло значительно снизить процент заряженных капель долетевших до противоэлектрода. Таким образом, ограничение объема приводит к ухудшению испарения, что ограничивает уменьшение концентрации реагентов в капле. Изменение же скорости на 100 мкл/мин слабо влияет на испарение в «бесконечном объеме».

Литература

- [1] A. T. Lebedev, Ambient ionization mass spectrometry, *Russian Chem. Reviews*. 84:7. 2015. 665–692.
- [2] T. Muller, A. Badu-Tawiah, R. G. Cooks. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 11832. 2012.
- [3] M. Girod, E. Moyano, D. I. Campbell, R. G. Cooks. *Chem. Sci.* 2, 501. 2011.

Масс-спектрометрическая регистрация ионов бериллия методом ЭРИАД

А.А. Дьяченко¹, Н.М. Блащенко², Н.Р. Галль²

¹ ИАП РАН, Санкт-Петербург, Санкт-Петербург, 198095, ул. Ивана Черных, д. 31-33

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: *beni-chester94@mail.ru*

1. Бериллий находит широкое применение в промышленности как легирующий компонент в металлургии, как материал для окон рентгеновских трубок и во множестве других областей [1]. Однако работа с данным металлом сопряжена с опасностью из-за его высокой токсичности [2]. Своевременное отслеживание выбросов бериллия на производствах позволит снизить риски. В качестве решения этой проблемы на технической базе ФТИ им. Иоффе был разработан масс-спектрометр «МИ-20 LowMass» (производитель — ООО МС-Био). Данный прибор предназначен для анализа жидких проб, включающих в себя элементы с массовыми числами 6-30 а.е.м. В качестве штатного метода ионизации на данном приборе реализован ЭРИАД, анализатор представляет собой схему с двойной фокусировкой в геометрии Маттауха-Герцога. Регистрация сигнала осуществляется коллекторной сборкой, включающей в себя ВЭУ-7 и два коллектора, что позволяет данному масс-спектрометру работать в спектрографическом режиме, однако также предусмотрена развертка ускоряющим напряжением. Заказчиком данного прибора выступил ВНИИНМ им. Бочвара.

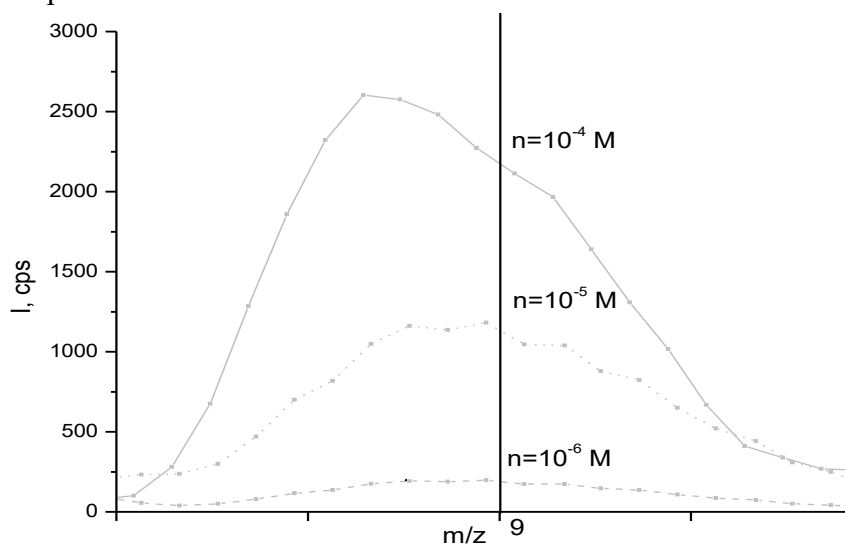


Рис. 1 Зависимость интенсивности пика бериллия от концентрации

2. При экспериментальных испытаниях данного прибора в качестве образца выступил, среди прочих элементов (лития, натрия, магния, бора), бериллий, а именно его сульфат и хлорид. Более полная информация о результатах данных экспериментов будет представлена в более поздних публикациях. Стоит отметить, что регистрируемый сигнал ионов бериллия оказывался различным при концентрации его хлорида в исследуемом растворе до 10^{-6} Моль/л. Это может говорить, в частности, о применимости масс-спектрометрии ЭРИАД как метода контроля содержания данного супертоксиканта в жидкостях.

Литература

[1] Joseph R. (1998). «Beryllium. Metals handbook». ASM International. pp. 690–691.

[2] International Programme On Chemical Safety. «Beryllium: ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA». 106. NY, World Health Organization, 1990. Retrieved 10 April 2011.

Применение «препаративного электроспрея» для проведения реакций в микрокаплях

Д.О. Кулешов¹, И.А. Громов², Д.М. Мазур³, Е.Н. Алексеюк⁴, А.Т. Лебедев³, Н.Р. Галль², Л.Н. Галль¹

¹ ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский проспект, 26

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая улица, 26

³ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, 1

⁴ СПбПУ Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая улица, 29

эл. почта: hellchemist@yandex.ru

Одной из актуальных задач фармацевтики является развитие методов ускоренного создания лекарственных препаратов. На сегодняшний день широкое применение в разработке новых лекарственных препаратов нашли методы комбинаторной химии, подразумевающие массовый синтез потенциально биоактивных веществ с их последующим быстрым скринингом, что приводит к значительному сокращению временных затрат. Основные усилия этой области направлены на ускорение синтеза, подбор оптимальных исходных соединений и условий синтеза, увеличение выхода конечного продукта, миниатюризацию химического оборудования и реализацию возможности online-мониторинга хода синтеза.

Для успешной реализации указанных выше возможностей в едином устройстве предлагается использовать принципиально новый подход, заключающийся в использовании факела электроспрея — метода ионизации растворов, являющегося важнейшим на сегодня способом получения информации в масс-спектрометрии нелетучих биомолекул. Факел электроспрея представляет собой ансамбль микро- и нанокпель распыленного растворителя, содержащего в себе молекулы анализируемых веществ. В рамках развиваемого направления эти молекулы рассматриваются как реагирующие вещества, а капли — как среда их реакций.

Нами разработан прототип устройства, представляющего собой препаративный микрореактор, в котором осуществляется электрораспыление раствора, содержащего реагенты. Образовавшиеся заряженные капли, являющиеся местом протекания химических реакций, транспортируются при совместном действии распыляющего напряжения и потока спутного газа, на сорбент, откуда продукты реакции могут быть экстрагированы. В процессе движения капли испаряются, что приводит к резкому увеличению концентрации реагирующих веществ, и, как следствие, к ускорению протекающих в каплях химических реакций. Управляя температурой, скоростью распыления и скоростью испарения капель, можно в широких пределах варьировать степень протекания реакции и выход продукта.

Концентрацию продуктов и исходных веществ в реакционной зоне можно измерять, забирая из нее часть капель с помощью пробоотборного капилляр в семплер масс-спектрометра; при этом основная часть продукта осаждается на сорбенте. Т.о, микрореактор выступает одновременно и в качестве атмосферной части ионного источника масс-спектрометра.

На сегодняшний день работа прототипа препаративного микрореактора протестирована на кислотнокатализируемых реакциях конденсации аминов с альдегидами и кетонами, в частности, на реакции конденсации анилина с ацетоном.

Сочетание управляемого органического синтеза, проводимого в предлагаемом препаративном микрореакторе, с возможностью online-мониторинга протекания химических реакций с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения позволит заложить основы инновационной технологии, позволяющей значительно ускорить разработку новых лекарственных препаратов, так необходимых человечеству для борьбы с тяжелыми заболеваниями.

Изучение механизма «мягкого» окисления унитиола

Д.О. Кулешов, Л.Н. Галль

ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский проспект, 26

эл. почта: hellchemist@yandex.ru

В настоящее время все более пристальное внимание в науках о жизни уделяется изучению роли слабых физических факторов, особенно — электромагнитных полей, в процессах, протекающих в молекулярных системах живых организмов. В связи со сверхнизкими интенсивностями этих факторов, проявляющихся, однако, в выраженных макроскопических реакциях живых систем, для их регистрации используются, как правило, биологические тесты, а потому весьма актуальной является задача изучения молекулярных систем и биохимических процессов, которые могут быть задействованными в таких реакциях.

Как известно, огромную роль в биохимических процессах, протекающих в живых системах, играют окислительно-восстановительные реакции (ОВР). К их числу относятся ОВР тиолов, окисление которых в мягких физиологических условиях приводит к образованию дисульфидов, причем эта реакция является обратимой. Биотиолы в мягких физиологических условиях легко вступают в разнообразные химические реакции, причем на их скорость оказывают влияние любые внешние воздействия, вызывающие изменения пространственной конфигурации тиолсодержащей молекулы или окружающей ее среды. Этот факт позволил выделить окислительно-восстановительные превращения тиоловых соединений в качестве единой тиол-дисульфидной системы организма (ТДС), представляющей собой совокупность реакционноспособных тиоловых соединений, находящихся в организме в данный момент в восстановленном и окисленном состояниях, и сохраняющих способность к их изменению — окислению или восстановлению.

В.В.Соколовским было показано, что состояние ТДС организма может быть количественно охарактеризовано отношением концентраций сульфгидрильных групп к дисульфидным, т.е. величиной тиол-дисульфидного отношения (ТДО), являющегося интегральным показателем реакции организма на действие окружающей среды. Возможность количественно определить ТДО в свою очередь позволила перейти от теоретических концепций биологических редокс систем к их практическому использованию при изучении механизмов развития и поиске путей лечения заболеваний, а также при использовании ТДО в качестве показателя физиологического состояния организма, его неспецифической резистантности. Используя ТДО в качестве инструмента для оценки редокс состояния живого организма, В.В.Соколовский впервые доказательно связал между собой процессы жизнедеятельности и их изменение под действием солнечной активности, раскрыв, тем самым, биологический механизм влияния внешних физико-химических и космогеофизических факторов на физиологическое состояние живого организма.

Признанные успехи химического теста Дж. Пиккарди (реакция гидролиза хлорида висмута) в установлении влияния космических процессов на свойства этого коллоидного раствора вдохновила В.В.Соколовского предложить модельную химическую систему для изучения реакции ТДС организма на влияние внешних химических, физических и биологических факторов. В качестве перспективной модели ТДС им был предложено использовать реакцию окисления унитиола нитритом натрия, причем за количественный критерий было принято время полуокисления тиоловых групп унитиола (ВПОУ). Полная корреляция между величинами ТДО *in vivo* и ВПОУ позволяет считать этот тест полноценным химическим сенсором *in vitro* для изучения редокс изменения состояния тиоловых соединений живого организма. Унитиоловый тест с измерением ВПОУ нашли широкое применение в изучении биологического влияния геомагнитных и космофизических факторов на живые организмы.

Настоящая работа посвящена изучению механизма «мягкого» окисления унитиола методами масс-спектрометрии и динамического светорассеяния.

Масс-спектрометрия ЭРИАД: количественные измерения нуклидного состава микроэлементов организма

Л.Н. Галль¹, И.А. Громов², Н.С. Самсонова², Т.Ю. Кулешова², А.С. Дьяченко¹, Н.Р. Галль²

¹ Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, ул. И.Черных, 31а, Россия, lngall@yandex.ru

² ФТИ им. А.Ф.Иоффе РАН Санкт-Петербург, 194021, ул Политехническая, 21

эл. почта: gall@ms.ioffe.ru

Во всех живых организмах, кроме макроэлементов (С, N, O, H, S, P, Ca, Cl, Na) присутствует большое количество микроэлементов, число которых составляет несколько десятков, а в организме высших животных и человека присутствует почти вся периодическая таблица, включая даже редкие земли. Большинство этих элементов имеет очень важное значение на клеточном и организменном уровне: они активно участвуют в поддержании гомеостаза и входят в состав важнейших регуляторных молекул.

Еще примерно 30 лет назад было сформулировано представление об «элементном статусе организма» — количественном описании состава микроэлементов, присутствующих в нем. Однако, исследования последних десятков лет показали, что данное представление сугубо недостаточно: концентрация микроэлементов сильно варьирует от органа к органу, и существенно зависит от физиологического состояния организма в целом.

Более того, работы последних лет показывают, что важным является не только распределение микроэлементов, но и их изотопный состав. В ряде работ показано, что изотопная динамика организма существенно зависит от расовой принадлежности, гендерного статуса и физиологического состояния. В настоящий момент нет хорошей модели, которая описывала бы эту динамику, но можно уверенно утверждать, что она заведомо не описывается равновесными представлениями, широко используемыми в неорганическом мире.

До настоящего времени эти исследования сдерживались отсутствием эффективного метода определения изотопных отношений для наиболее практически важных элементов: Mg, Ca, Fe, Zn, Cu, Mo и многих других. Поверхностная термоионизация относительно неэффективна из-за высоких потенциалов ионизации большинства значимых элементов, а ICP MS вносит значительные искажения в измеряемые соотношения из-за интерференций с продуктами плазмохимических реакций, возникающих из-за практической невозможности очистить пробу от остатков органической матрицы.

Идеальным решением проблемы является масс-спектрометрия ЭРИАД, работающая в спектроскопическом режиме, т.е. с одновременной регистрацией всех изотопных пиков данного элемента. Используемый мягкий режим ионизации (электрораспыление) практически не создает молекулярных ионов, способных интерферировать с ионами элементов. Проведенные исследования показали, что в экспериментах легко достигаются точности изотопных измерений в 0.1% и выше, причем измеряемые изотопные отношения не зависят от того, в какой исходной химической форме оказывается проба.

В настоящее время компанией ООО МС-Био в сотрудничестве с ФТИ им. А.Ф.Иоффе РАН и ИАП РАН создан масс-спектрометр LowMass предназначенный в частности для изотопных измерений Li, B и Mg методом ЭРИАД, в разработке находится масс-спектрометр DiercMass для полномасштабных измерений для всех элементов периодической таблицы. Уже первые измерения показали пригодность метода как для определения элементного состава органов и суборганов живых организмов, так и для измерения изотопного состава лития, в том числе в составе сложных органических матриц.

Оценка биологического развития путем анализа процедуры разделения труда

Г.А. Савостьянов

ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, 194223, пр. Тореза, 44

эл. почта: *genasav38@mail.ru*

Известно, что основой становления и развития многоклеточных организмов и их сообществ является процедура разделения труда (функций) между клетками. Однако до сих пор она изучается качественно и во многом понимается интуитивно. Количественная теория, позволяющая измерять и прогнозировать развитие, а также строить естественные параметрические системы различных вариантов многоклеточности, до сих пор не разработана.

В сообщении предлагается формализованный подход к анализу интердисциплинарного аспекта процедуры разделения труда, основы которого предложены в [1, 2]. Вводятся понятия, постулаты и символика, необходимые для описания процедуры разделения труда в простейшей идеализированной единице многоклеточности – гистионе. Исходным принят одноклеточный организм, не способный к разделению труда. Элементарными актами его развития являются: 1) осуществление нововведений, создающих потенции к разделению функций; 2) реализация этих потенций путем выполнения функций специализированными клетками; 3) интеграция таких клеток в гистионы. Для количественной характеристики этой процедуры использованы осмысленные и экспериментально определяемые параметры. Это L — общее число функций, подлежащих разделению; m — число функций, получивших потенции; и n — число функций, реализовавших потенции и ставших специализированными.

Тогда общее число N элементарных актов развития гистиона будет равно

$$N = \frac{(1+m)m}{2} + n$$

Это – новый параметр, который можно использовать для количественного измерения прогрессивного развития гистионов. Оказалось, что такое развитие является циклическим и характеризуется периодическим законом: **при монотонном росте общего числа N актов развития гистионов их состав и структура периодически повторяются.** На этом основании строится параметрическая система гистионов, имеющая вид периодической таблицы. Число ее строк (циклов развития) равно m , а столбцов (длина цикла) — n , при этом $n \leq m$. Формальной основой таблицы является треугольник Паскаля. Она учитывает два вида развития – прогрессивное и девиантное, и отражает их основные закономерности: цикличность, направленность, конечность и параллелизмы. В каждом цикле развития действует закон сохранения потенций, согласно которому **в рамках цикла общее число потенций остается постоянным.** Этот закон впервые дает объяснение причины, по которой стволовыми могут быть не все, а лишь некоторые клетки гистиона. Кроме того, таблица позволяет прогнозировать состав и структуру гистионов и их сообществ в развитии и дает возможность его измерять. Даны примеры такого измерения в биологии и истории. Демонстрируется способ построения из гистионов социальных сетей различного состава и структуры и приводятся примеры реализации таких сетей в пространственной организации тканей.

Таким образом, предлагаемый подход к количественному описанию разделения труда открывает перспективу построения предсказательной теории развития многоклеточных организмов и измерения их развития.

Литература

- [1] Г.А. Савостьянов. *Цитология*. 2016. 58 [8]. 577–593.
- [2] G.A. Savostyanov. *Paleontological Journal*. 2018. 52 [14]. 139–148.

Особенности влияния световой среды с различными спектральными характеристиками на оптические свойства листьев салата и показатели продуктивности

Т.Э. Кулешова¹, И.Н. Черноусов², О.Р. Удалова², Л.М. Аникина², Ю.В. Хомяков², В.Е. Вертебный², А.В. Александров², А.С. Жестков², Н.Р. Галль¹, Г.Г. Панова²

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² АФИ, Санкт-Петербург, 195220, Гражданский, 14

эл. почта: www.piter.ru@bk.ru

Оптические параметры листьев не только характеризуют количество поглощенной и переработанной растением энергии света, но и коррелируют с работой светочувствительных пигментов и протеканием фотосинтетических реакций. Установлено, что спектры поглощения листьев меняются в зависимости от спектра облучения и его интенсивности [1]. Кроме того, поглощение света листом живого растения тесно связано с его физиологическим состоянием, продуктивностью и потребностями, особенно в отношении фотосинтетически активного потока фотонов. Цель данной работы заключалась в исследовании влияния спектральных характеристик светового потока на поглощение света листовой поверхностью салата на фоне вариативного уровня минерального питания.

Растения выращивали методом тонкослойной панопоники в автоматизированной вегетационной светоустановке [2], источниками света в которых служили лампы ДНаТ-400 или светодиодные светильники с различным спектральным составом излучения, в том числе с добавлением ИК-составляющей, величину облучённости установили равную 70-75 Вт/м² ФАР. В качестве источника минерального питания использовали раствор Кнопа в концентрациях 1N, 0,7 N и 0,5 N. Для получения спектров поглощения листьев растений *in vivo* разработана и собрана экспериментальная установка [3].

Полученные значения суммарного поглощения в диапазоне длин волн от 400 до 700 нм варьируют от 39 до 65 %, причем наибольшая доля поглощения приходится на синюю область (400–500 нм) и составляет 16–24 %, для красной (600-700 нм) области характерны значения 8–23 % и в зеленой (500–600 нм) области листья обладают наименьшим поглощением 8–18 %. Для оценки влияния световой среды на поглощение света листьями растений нами предложено использовать величину $I = \Delta A / \Delta t$, описывающую приращение поглощения на прирост биомассы и названную нами индексом светопоглощения. Наилучшим показателем продуктивности соответствовала величина $I \sim 40\%$ на грамм листовой поверхности при росте растения в течение 10 дней.

Анализ данных по росту, развитию и продуктивности растений, сравнение биохимического состава растений салата показали наибольшее положительное влияние квазинепрерывного спектра в ограниченном диапазоне в жёлтой области с добавлением ~10–20% от общей ФАР в ближнем ИК при выращивании на 1 N питательном растворе Кнопа.

Литература

- [1] Шахов А. А., Хазанов В. С., Станко С. А. *Ж. Ботанический журнал*. 1961. 46 [2]. 222.
- [2] Panova G.G., Chernousov I.N., Udalova O.R., Alexandrov A.V., Karmanov I.V., Anikina L.M., Sudakov V.L., Yakushev V.P. *Reports of the Academy of Agricultural Sciences [Doklady RASHN]*. 2015. 4. 17–21.
- [3] Kuleshova T.E., Seredin I.S., Cheglov S.A., Blashenkov M.N., Chumachenko A.V., Feofanov S.V., Kiradiev V.K., Odnoblyudov M.A. *Journal of Physics: Conference Series. IOP Publishing*. 2018. 1135 [1]. 012013.

Биоэлектрические потенциалы в системе «корнеобитаемая среда-растение»: методические аспекты

Т.Э. Кулешова¹, И.Ю. Шеина^{1,2}, О.Р. Удалова³, А.С. Галушко³, Ю.И. Блохин³, А.С. Жестков³, Г.Г. Панова³, Н.Р. Галль¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

³ АФИ, Санкт-Петербург, 195220, Гражданский, 14

эл. почта: www.piter.ru@bk.ru

Характеристикой взаимодействия и движения зарядов в исследуемой живой системе, отражающей биоэлектрическую активность организма и характер протекания метаболических процессов, является биоэлектрический потенциал (БЭП). Возникновение разности потенциалов в условиях тканевой среды возможно или в ходе окислительно-восстановительных процессов при освобождении и связывании электронов [1], либо за счет неравномерности ионных потоков в системе почва-растение [2]. Изменение биопотенциалов растений можно использовать как систему фитомониторинга и регистрации электрофитограмм, кроме того генерируемые при этом биотоки могут быть основой для создания технологии накопления и производства электроэнергии.

Для регистрации БЭП в системе корнеобитаемая среда-растение нами была разработана система неинвазивного поверхностного контакта корней с электродами [3]. Регистрация сигнала проводится в on-line режиме с помощью микроконтроллера Arduino Mega 2560 с временным интервалом записи от секунд до часов в зависимости от задачи.

Для оценки величины генерируемых в системе корнеобитаемая среда-растение биоэлектрических потенциалов в зависимости от параметров растительного организма, факторов внешней среды – влажности, минерального питания, светового режима, конфигурации и материала электродных систем были проведены следующие эксперименты:

1. Изучено влияние материала электрода – нержавеющей стали, графитового войлока, графитовой ткани и графитовых стержней на биосовместимость и величину генерируемых БЭП.

2. Измерены БЭП в условиях варьируемой влажности почвы и организации распространения воды по и против направления роста корней. В условиях достаточной влажности почвы биопотенциал в среднем постоянен и флуктуирует стохастически в интервале от 245 мВ до 275 мВ. При высыхании грунта значения БЭП падают почти в два раза, он восстанавливается после полива, причем время задержки его восстановления увеличивается с ростом вододефицитного периода.

3. Определено изменение БЭП в зависимости от глубины почвы с шагом 50 мм до уровня в 400 мм. В почве без растения потенциалы стационарны и спадают с уменьшением расстояния между электродами, в то время как распространение корней по системе электродов изменяет величину БЭП в связи с диффузией питательных веществ из почвы и выделением ризодепозитов.

4. Исследовано влияние спектральных характеристик освещения на БЭП. Отмечено увеличение потенциала при включении света и в середине светового цикла равномерное падение до прежнего уровня, соответствующего темновой стадии.

5. Рассмотрена возможность применения предложенной системы для генерации биотоков и создания растительно-микробных топливных элементов на примере распространенных сельскохозяйственных культур, выращиваемых в сооружениях защищенного грунта.

Литература

[1] Рубинштейн Д. Л. Общая физиология. Медгиз, 1947. 674 с.

[2] Коловский Р. А. Биоэлектрические потенциалы древесных растений. Наука. Сиб. отд-ние, 1980. 176 с.

[3] Т.Э. Кулешова, А.В. Бушлякова, Н.Р. Галль. *Письма в ЖТФ*. 2019. 45 [5]. 6-8.

Самосогревание зерна злаковых культур при его хранении

В.В. Лоозе, Д.Н. Соколов, А.В. Гаврилов, С.Л. Белецкий

ФГБУ НИИПХ Росрезерва, Москва, 111033, Волочаевская, 40

эл. почта: grain-miller@yandex.ru

Зерно и семена это живые организмы, которые дышат и развиваются. Своевременно не обнаруженный процесс самосогревания зерна приводит к существенному повышению температуры зерна в зоне очага самосогревания, снижению его качественных показателей, растет активность (дыхание), теряется сухой вес (табл.1) [1,3].

Таблица 1. Потеря сухого вещества (%) в пшенице в течение 160 часов

Активность воды, воды, aw, 100.0 %RH = 1.000 Aw	Температура, °С				
	15	20	25	30	35
0.8	0.007	0.02	0.039	0.061	0.133
0.85	0.018	0.027	0.13	0.161	0.372
0.9	0.085	0.226	0.436	0.347	0.774
0.95	0.517	0.762	1.21	1.187	1.239

* при выделенных значениях наблюдается появление плесени

Скорость и степень развития процесса самосогревания зерновых культур, поступающих на хранение, зависит от множества факторов, таких как: качество зерновых, температуры, влажности и сорности зерновой массы, состояния стен и кровли хранилища. При длительном хранении на передний план выходит вопрос измерения и контроля температуры зерновой массы.

Самосогревание зерновых масс бывает трех видов: гнездовое, пластовое и сплошное [2].

Очаг самосогревания может возникнуть в небольшом слое зерна. Температура +35 °С в очаге достигается через 6 суток после начала процесса самосогревания. В этот период температура в зерновом слое около очага всего лишь 22...26 °С. При этом температура +35 °С в зерновом слое, окружающем очаг самосогревания, достигается только через 10 суток. В это время в самом очаге температура доходит до +54 °С, то есть почти до максимального значения.

Пластовое самосогревание может возникнуть в зерновой массе при хранении ее в складах и силосах. Греющийся слой возникает в насыпи зерна в виде горизонтального или вертикального пласта.

Сплошное самосогревание возникает в том случае, если вся зерновая масса, за исключением строго ограниченных периферийных участков, находится в греющемся состоянии. Даже кратковременное хранение теплого влажного и сырого зерна приводит к бурному развитию процесса самосогревания во всей зерновой массе.

Процесс самосогревания зерна, на начальной стадии его развития, достаточно длителен и характеризуется низкой скоростью увеличения температуры. С повышением температуры скорость роста температуры резко увеличивается.

Охлажденное до отрицательной температуры зерно, помещенное в деревянные или железобетонные силосы, в глубинных слоях может сохранить отрицательную температуру в течение года. Температура зерна в силосах, выходящих на южную сторону, и весной и осенью на 3–4° выше, чем в силосах, выходящих на север и запад.

В силосах, обращенных на юг, ранней весной за 2 недели температура зерна повышается на 7°, тогда как и силосах, выходящих на восток и запад — только на 4,5–4,0°; осенью же первые охлаждаются медленнее. Значительные различия в температуре можно обнаружить в слоях зерна, удаленных на различное расстояние от стен силоса.

Исследования этой особенности планируется проводить в ближайшие годы. Это позволит определить оптимальное количество термодатчиков в горизонтальной плоскости, способное обнаруживать такие колебания по температуре.

Литература

- [1] Техника и технология хранения зерна, Юкиш А.Е., Ильина О.И., М.: Дели принт, 2009. 717 с.
- [2] Технические средства контроля температуры зерна, Фейденгольд В. Б., МОРОЗОВ Э., Хлебопродукты, 2006. № 12. 60–61.
- [3] Актуальные проблемы сохранения зерна для хлебороба, Закладной Г.А., Хлебопродукты. 2015. № 5. 43–45.

Физические методы оценки герметичности элеваторных хранилищ

В.В. Лоозе, А.В. Гаврилов, С.Л. Белецкий

ФГБУ НИИПХ Росрезерва, Москва, 111033, Волочаевская, 40

эл. почта: *grain-miller@yandex.ru*

Проверка герметичности швов сборных силосов из железобетона с использованием тепловизионного оборудования относится к пассивному режиму обследования, поскольку в силосных корпусах отсутствует принудительный источник температурного стимулирования (нагревание, охлаждение).

Амплитуда температурного сигнала в месте протечки (инфильтрации) воздуха зависит от перепада температур (температурного напора) между внутренним воздухом и наружной атмосферой. В случае обследования швов силосов (не теплоизолированной однослойной строительной конструкции) дефекты могут быть локальными и занимать незначительную площадь при том, что площадь всей обследуемой поверхности может достигать до 1000 м². Учитывая значительную площадь поверхности и условия обследования (дефекты конструкции и покраски, угол и дальность термосъемки), возможно оценить общее температурное поле. Нахождение конкретных областей инфильтрации воздуха обнаруживается, когда температура наружного воздуха будет отличаться от температуры внутри силоса как минимум на 5⁰С. Наличие такого перепада температур называется температурным напором.

Тепловизионный метод обследования строительных конструкций основан на определении разницы температур между дефектной и целостной поверхностями. Чем больше перепад температур, тем выше точность определения места и площади дефектного участка.

Анализ распределения температур по поверхности отснятых фрагментов (участков поверхности наружных стен) проводится на основе сравнения среднеарифметической величины температуры для выделенной поверхности со значениями температур в исследуемой области. Для понимания механизма: каждому значению температуры присваивается определенный цвет по цветовой гамме радуги – от красного до синего. Для полноты картины на термографических отчетах может быть построена линия профиля. Изменение температур вдоль линии профиля представлено в виде графика.

При герметичных швах разница между температурами наружной и внутренней поверхности стен силоса находится в пределах 1-2,5⁰С. Данный интервал обусловлен разными коэффициентами излучения герметизирующего раствора и бетонной поверхностью сога. В случае негерметичности швов воздух с более низкой или более высокой температурой изнутри сога проникает на наружную поверхность шва и изменяет его температуру. При таких условиях интервал температур увеличивается до 2,5-3⁰С и даже выше, следовательно, необходим анализ температурного поля каждого силоса. Для локализации дефектного участка требуется построение профиля в месте температурной аномалии по линии шва, что позволяет определить интервал перепада температур по линии профиля вокруг аномального участка и с достаточной степенью вероятности определить степень разгерметизации шва. Установлено, что интервал температур с разницей в 4⁰С и более свидетельствует о значительной разгерметизации швов, возможности проникновения в силос атмосферной влаги и, как следствие, необходимости проведения работ по герметизации дефектных участков швов.

Зерно, нагреваемое в летний период до температуры приблизительно 20⁰С, в течение длительного времени сохраняет эту температуру, и только в осенний период она изменяется вследствие длительного понижения температуры наружного воздуха. При этом создается температурный напор до 15⁰С. Аналогичный процесс протекает и в весенний период, когда охлажденное за зиму зерно имеет температуру ниже температуры наружного воздуха на 8-10⁰С. Следовательно, используя существенную разницу температур между наружным воздухом и внутренней температурой в силосе с зерном, можно применять тепловизионное оборудование для оценки состояния швов и на заполненных зерном наружных силосах.

Интерпретация термограмм во многом зависит от температурного разрешения тепловизора. И чем она выше, тем большее внимание необходимо обращать на различного рода изъяны (дефекты) поверхности сканируемого объекта, как то: отслоение краски, выбоины, смещение согов относительно друг друга и т.п., приводящие к искажению температурного поля.

Исследование динамики температуры зерна и относительной влажности воздуха в пристенных слоях силосов при длительном хранении

С.Л. Белецкий, В.В. Лоозе

ФГБУ НИИПХ Росрезерва, Москва, 111033, Волочаевская, 40

эл. почта: *grain-miller@yandex.ru*

Для создания системы измерения горизонтального распределения значений температур в силосах элеваторов из сборного железобетона, были закуплены регистраторы температуры и относительной влажности DS1923-F5 измерительного комплекса iBDL в количестве 25 штук. Датчики были запрограммированы на проведение двух измерений в сутки, установлены в пластиковые держатели и закреплены на канате. Датчики расположены согласно утверждённой схемы расположения.

Анализ годового цикла измерений температуры и относительной влажности межзернового пространства внутри силоса элеваторного комплекса позволил определить толщину слоя зерна, находящегося в наружном силосе возле наружной стены, с критическими значениями температурно-влажностных.

Согласно литературным источникам миграция температурного фронта вглубь зерновой массы протекает достаточно медленно в железобетонных силосах (примерно 10 см в месяц), и значительно быстрее в металлических силосах (примерно 10 см в день). При внешней отрицательной температуре (допустим) в $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ пристенный (10-20 см.) слой зерна при хранении в герметичном сборном железобетонном элеваторе охладится (прогреется) с температуры $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до температуры внешнего воздуха $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ не меньше, чем за 6 мес. При том, что температура зерна на глубине в 1 метр опустится всего не несколько градусов (3–5 градусов). Быстрее охладится пристенный слой зерна металлического силоса без термоизоляции. При тех же условиях время уйдёт в несколько недель (меньше месяца). Для зерна пшеницы и ржи оптимальной температурой хранения является $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; при такой температуре в мировой практике осуществляется длительное хранение большинства, включая злаковые культуры. В условиях РФ оптимальный диапазон длительного хранения товарного зерна пшеницы составляет от $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$, а допустимым можно считать диапазон от $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Однако, в литературных источниках мало данных по исследованию динамики температур в железобетонных силосах, а имеющиеся показывают разные данные.

Задачи, которые были поставлены «Программой экспериментальных исследований температуры зерна пшеницы в наружных силосах элеватора из сборного железобетона» – изучить динамику миграции температурного фронта вглубь зерновой массы на трёх уровнях, выявить критичный (подверженный наибольшему нагреванию–охлаждению) пристенный слой зерна.

Полученные данные и предварительные выводы.

3. Впервые в практике длительного хранения зерна удалось получить данные о годовом изменении температуры зерна и влажности межзернового пространства в пристенном слое на трёх уровнях от наружной стены сога до середины силоса в сборном железобетонном элеваторе;
4. Полученные данные с 25 логгеров показали, что: пристенный слой зерна по всем трём исследуемым уровням с южной стороны силосного корпуса является слой толщиной примерно 50 см, что достаточно много, так как раньше считалось критичным слоем 10–20 см. в этих условиях; данные по влажности межзернового пространства в пристенном слое южной стороны говорят о сохранении этого показателя на допустимом уровне (не более 70%) в течение всего годового цикла, включая данные, полученные непосредственно у внутренней поверхности сога. Тем не менее, в верхнем исследуемом слое у внутренней поверхности стены было наибольшее допустимое значение. Это говорит о том, что конденсат на внутренней поверхности не образуется. Но есть некоторая предрасположенность к появлению конденсата внутри силоса в верхней его части не заполненной зерном; зерно пшеницы не подвержено нежелательному температурному воздействию с расстояния от стены более 50 см; начиная с 1 метра – температурные колебания за год незначительные.

Анализ изменений морфологии онкологических клеток при фотодинамическом воздействии методами голографической томографии и конфокальной флуоресцентной микроскопии

Д.А. Горбенко^{1,2}, А.В. Белашов¹, Т.Н. Беляева³, О.С. Васютинский¹, Е.С. Корнилова³, И.В. Семенова¹

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

³ Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий проспект, 4

эл. почта: *daryarogova7@gmail.com*

Важнейшими проблемами современной онкологии являются рост заболеваемости злокачественными новообразованиями и высокая вероятность метастазирования. Перспективным методом лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ), действие которой основано на физико-химических свойствах фотосенсибилизаторов (ФС), способных селективно накапливаться в патологически измененных тканях с повышенным метаболизмом [1], и активироваться путем локального облучения светом с длиной волны, лежащей в области поглощения молекул данного ФС. Важным аспектом изучения реакции клеток *in vitro* на фотодинамическое воздействие (ФДВ) является чёткая дифференциация механизмов клеточной смерти, каждый из которых сопровождается характерными изменениями клеточной морфологии.

В данной работе для изучения морфологических изменений в клетках, происходящих в процессе их гибели, использовался оптический микроскоп, в котором реализован принцип голографической томографии (ГТ), позволяющий восстанавливать трехмерное распределение показателя преломления во внутриклеточных структурах, что впоследствии может быть использовано для определения механизма клеточной гибели [2, 3]. Анализ морфологических изменений также проводился с помощью конфокальной флуоресцентной микроскопии (КФМ). Метод имеет несколько существенных недостатков, в том числе бличинг (фотовыцветание флуорофоров) и токсичность красителей.

Образцы клеточных культур линии HeLa в экспериментах *in vitro* подвергались ФДВ с ФС Радахлорин, фотофизические свойства которого были детально исследованы ранее. ФДВ осуществлялось на трех различных дозах облучения: 5 Дж, 10 Дж, 20 Дж. После проведения статистического анализа результатов были получены оценки следующих биологических характеристик клеток: объема, сухой массы, средней высоты, площади поверхности мембраны. Дополнительно была исследована динамика гибели клеток по механизмам некроза и апоптоза на протяжении 2,5 часов после облучения.

Определение морфологических параметров клеток также проводилось на основе статистического анализа наборов флуоресцентных изображений, полученных с помощью конфокальной микроскопии с окраской клеток красителем акридиновым оранжевым. Было продемонстрировано хорошее соответствие результатов, полученных методами ГТ и КФМ. Средняя относительная погрешность измерения объема, площади поверхности мембраны и средней высоты, полученных с помощью ГТ и КФМ, составила 14%.

Литература

[1] Siboni, G., Amit-Patito, I., Weizman, E. et al., *Cancer letters*, 196(1), 57–64 (2003)

[2] Т.Ф. Сергеева, М.В. Ширманова, Е.В. Загайнова, К.А. Лукьянов. Современные методы исследования апоптотической гибели клеток (обзор). *Современные технологии в медицине*, 7, 3, 172–182, 2015

[3] P. Y. Liu et al. *Cell refractive index for cell biology and disease diagnosis: past, present and future. Lab Chip*, 16, 4, 634–644, 2016.

Изучение флуоресценции водных растворов молекул ФАД под действием импульсного лазерного излучения

М.К. Краснопевцева¹, В.П. Белик², И.В. Семенова², О.С. Васютинский²

¹ СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: marikrasnop@gmail.com

В последние годы внимание исследователей со всего мира обращено на разработку методов диагностики процессов клеточного метаболизма с помощью определения спектральных свойств внутриклеточных биомолекул. Одной из важных флуоресцирующих внутриклеточных молекул является коэнзим ФАД (флаavin-аденин-динуклеотид), участвующий в катализе многих окислительно-восстановительных реакций в клетках и тканях живых организмов [1].

Известно, что ФАД может иметь одну из двух конформаций: «сложенную» (слабофлуоресцирующую), в которой его изоаллоксазиновая и адениновая группы находятся в непосредственной близости друг к другу, и «открытую» (флуоресцирующую), в которой эти ароматические кольца пространственно разделены. «Сложенная» конформация является стабильной благодаря π - π связи между кольцами и в водном растворе ФАД существует преимущественно в этой конформации. Однако по мере добавления менее полярного растворителя π - π связь ослабевает, и, соответственно, молекулы ФАД переходят в «открытую» конформацию. При этом соотношение интенсивностей флуоресценции «сложенной» и «открытой» конформаций ФАД может служить в качестве индикатора полярности микроокружения в растворах и клетках [2].

В настоящей работе было проведено исследование спектров поглощения и люминесценции молекул ФАД в водном растворе с добавлением метанола. Флуоресценция ФАД возбуждалась импульсным лазерным излучением в диапазоне длин волн 300–500 нм, которое проходило через кварцевую кювету с водным раствором ФАД при температуре 20 °С. В качестве источников возбуждения использовались диодные лазеры. Спектр люминесценции ФАД регистрировался с помощью системы детектирования, состоявшей из монохроматора МДР-12 и фотоумножителя. Было показано, что ФАД имеет две полосы поглощения с пиками в 450 и 375 нм, интенсивность которых существенно зависит от процента метанола в растворе. Также было обнаружено, что полоса люминесценции ФАД имеет максимум при 530 нм, а его интенсивность увеличивается с повышением содержания метанола в растворе. Показано, что полученные в работе результаты могут быть использованы для исследования полярности внутриклеточных сред в живых системах.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований, грант № 18-53-34001.

Литература

[1] Ahmed A Heikal, *Biomark Med.* 2010 Apr; 4(2): 241–263

[2] *J. Phys. Chem. B* 2010, 114, 15254–15260

Исследование роли молекулярных колебаний, возбуждаемых при УФ фотодиссоциации молекул озона на поляризацию угловых моментов образующихся фотофрагментов

Б.В. Семак

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: *spacejh1@gmail.com*

Исследование процесса фотодиссоциации молекул позволяет глубже понять многие фундаментальные физические процессы. Важная информация о динамике диссоциации, форме потенциальных кривых, симметрии возбужденных состояний и роли неадиабатических взаимодействий может быть получена из анализа сечения рассеяния процесса фотодиссоциации [1].

В данной работе было получено сечение рассеяния фотодиссоциации молекулы типа симметричного волчка и исследованы эффекты вращения и колебания возбужденных состояний. Вычисления были проведены при помощи известного метода разложения по сферическим неприводимым тензорам [2]. Угловой момент разлетающихся фотофрагментов может быть ориентирован и выстроен, что соответствует компонентам тензора первого и второго ранга. В отличие от большинства работ по данной тематике разложение волновой функции было произведено не по сферическим гармоникам, а по набору D-функций Вигнера. При проведении вычислений было учтено комплексное вращение молекулы типа симметричного волчка. Анализ полученных при помощи вышеназванных методов результатов приводит к более глубокому пониманию процесса фотодиссоциации в данных системах. Автор благодарит О.С. Васютинского за консультации и помощь при выполнении работы.

Литература

- [1] Eloy R. Wouters, Musahid Ahmed, Darcy S. Peterka, Allan S. Bracker, Arthur G. Suits, and Oleg S. Vasyutinski Imaging in Chemical Dynamics 770 ch. 15.
- [2] D. A. Varshalovich, A. N. Moskalev, and V. K. Khersonskii Quantum Theory of Angular Momentum (World Scientific, Singapore, 1988).

Влияние лазерного излучения длиной волны 0,63 мк на экспрессию генов *acan*, *sox9*, *tgfb3*, *col2a1* в культуре мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток

М.С. Божокин^{1,3}, Д.Б. Вчерашний², С.Г. Ястребов², М.Г. Хотин³, Л.Л. Бейлинсон²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, 195427, улица академика Байкова дом 8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук, улица Политехническая 26, Санкт-Петербург, Россия, 194021

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт цитологии Российской Академии Наук» Санкт-Петербург, Россия, 195427, Тихорецкий проспект, дом 4

эл. почта: yass071@gmail.com

Повреждение суставной поверхности является актуальной проблемой и затрагивает миллионы пациентов по всему миру. Низкая регенеративная способность гиалинового хряща приводит к быстрому прогрессированию деструктивных изменений. В работе проведена оценка изменения экспрессии основных генов, ответственных за хондрогенез, под воздействием лазерного излучения длиной волны 0,63 мкм. Так же, проведено сравнение влияния лазерного излучения с воздействием на культуру клеток рекомбинантного белком Tgfβ3, заведомо влияющим на хондрогенез. ММСК костного мозга половозрелой крысы выделялись из костного мозга в стерильных условиях, высеивались на адгезивный культуральный пластик и помещались в инкубатор со средой CO₂ 37 °С. Первоначальное количество клеток на одну чашку Петри составляло $(0.5 \pm 0.1) \cdot 10^6$ что измерялось на камере Горяева.

В качестве источника излучения, использован малогабаритный полупроводниковый лазер длиной волны 634 nm и мощностью излучения порядка 1.7 мВт. Расчетная плотность мощности излучения составляет порядка $2.12 \cdot 10^{-8} \pm 0.3$ Вт/мм².

На сроках наблюдения 0, 7, 14 и 21 сутки культивирование клеток в соответствующих чашках прекращалось. При помощи набора RNAqueous™-4PCR Total RNA Isolation Kit, выделялась митохондриальная РНК. После чего, из матрицы РНК выделялась кДНК. Получившиеся концентрации кДНК измерялись и нормировались для постановки реакции RT-PCR. Для каждого образца ставилось 5 реакций на пары праймеров следующих генов: *acan*, *tgfb3*, *col2a1*, *sox9*, 18S.

При воздействии лазерного излучения, происходило пиковое увеличение экспрессии генов на сроке 7 суток наблюдения, с заметным снижением при больших сроках (14 и 21 суток). Это было выявлено на генах *tgfb3*, *sox9*, *acan*, кроме гена *col2a1*. Как известно, гены как *sox9* так и *tgfb3* являются индукторами хондрогенеза, запускающие каскад реакций, приводящих к увеличению синтеза белков внеклеточного матрикса коллагена II типа и аггрекана.

Таким образом, модель использования клеточной культуры ММСК может быть успешно применена для исследования влияния различного электромагнитного излучения на пролиферацию клеток в хондрогенном направлении. Согласно полученным данным, показана зависимость увеличения экспрессии генов ответственных за хондрогенез (*tgfb3*, *acan*, *col2a1*, *sox9*) под влиянием лазерного излучения длиной волны 0.63 мкм, а также, белкового воздействия гормоном Tgfβ3 на сроках наблюдения (от 0 до 21 суток).

Гидрогелевые микрочастицы для формирования трехмерных клеточных структур

Н.А. Филатов, О.Д. Тапинова, Д.Д. Ступин, А.С. Букатин

СПбАУ РАН, Санкт-Петербург, 194021, Хлопина, 8к3

эл. почта: nikita.filatov@inbox.ru

В настоящее время активно развивается область 3D биопечати (биопринтинг). Это новые технологии, целью которых является производство искусственных тканей и органов [1]. Использование монодисперсных гидрогелевых микрочастиц с контролируемым размером, на поверхности которых размещены клетки, имеет ряд преимуществ для практического применения при создании биочернил [2,3]. Стоит отметить, что гидрогели широко применяются в качестве каркасного материала для тканевой инженерии благодаря их биосовместимости и биоразлагаемости [3]. В данном направлении большим потенциалом располагают технологии капельной микрофлюидики, которые обеспечивают управление потоками жидкости на микроуровне в специальных чипах, обычно состоящих из коаксиальных потоков или каналов фокусировки потока, которые позволяют формировать монодисперсные капли «вода-в-масле» (макроэмульсию) заданного размера.

В данной работе исследовались методы формирования микрочастиц, которые могут быть использованы в основе *in vitro* системы для 3D культивирования клеток на их поверхности. Для создания микрочастиц применялись микрофлюидные чипы с генераторами макроэмульсии по типу фокусировки потока. Чипы изготавливались с помощью технологии мягкой литографии [6] из полидиметилсилоксана (ПДМС, Sylgard 184, Dow Corning). Для изготовления УФ-отверждаемых капель на основе желатина в качестве водной фазы применялся раствор 8% (по весу) Gelatin methacryloyl (GelMA) и 0,2% (по весу) фотоинициатора Irgacure 2959 в фосфатном буферном солевом растворе (PBS, pH 7,4). В качестве масляной фазы — фторуглеродное масло (BioRAD). Для полимеризации GelMA использовалось УФ-излучение с длиной волны 365 нм. Гидрогелевые микрочастицы из масла переводились в клеточный раствор и смешивались с HeLa клетками для эффективного прикрепления клеток на поверхность капель. Такая смесь инкубировалась при 37 °С и 5% CO₂. После 24 часовой инкубации клетки успешно закрепились на поверхность капель. По аналогии с GelMA также использовались микрочастицы из агарозы с низкой температуры плавления. В этом случае микрочипы нагревались до 40 °С для поддержания агарозы в жидком состоянии. После генерации капель, производилось охлаждение капель до комнатной температуры с целью полимеризации агарозы.

В результате исследований было изучено прикрепление клеток к поверхности гидрогелевых микрочастиц, а также разработана микрофлюидная платформа для 3D культивирования клеток. Эта платформа может быть использована при создании новых типов биочернил для 3D биопринтинга.

Работа выполнена при поддержке Министерства Науки и Образования, проект 16.9790.2017/ВСh.

Литература

- [1] Xianbin D. IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 2018. 301. 012023.
- [2] Cameron J. F., Kerry J. G., Stephen Be., Donald McC., Gordon G. W., Marc in het P. Biomater. Sci. 2013. 1. 224.
- [4] Qiushui C., Stefanie U., Dong C., Radivoje P., Jin-Ming L., David A. W. Lab Chip. 2016. 16. 1–3.
- [5] Aude I. S., Guideng L., Lingshun K., Ci R., Xiaoming C., Jessica K. W., David B., Guikai W., Weian Z. Lab Chip. 2018. 18. 3733–3749.
- [6] Bukatin A. S., Mukhin I. S., Malyshev E. I., Kukhtevich I. V., Evstrapov A. A., Dubina M. V. Tech. Phys. 2016. 61. 1566–1571.

Нанопористые алюмооксидные мембраны для биотехнологии и медицины

А.Н. Кокатев^{1,2}, С.Г. Васильев¹, Н.М. Яковлева^{1,2}, К.В. Степанова¹

¹ Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, 185910, пр. Ленина, 33

² ООО "Нелан-оксид плюс", Петрозаводск, 185026, ул. Ровио, 17

эл. почта: *nelan-oxid@bk.ru*

Нанопористые алюмооксидные мембраны (НПАОМ) имеют ряд преимуществ по сравнению с другими мембранными материалами (полимерными, керамическими и др.), такие как самоорганизованная пористая структура, задаваемый условиями получения размер пор, высокая удельная поверхность и аспектное соотношение, термическая и химическая стабильность, нетоксичность, биологическая активность и биосовместимость. НПАОМ в настоящее время используются в качестве платформы для биосенсоров, изучаются возможности их применения для разделения белков и секвенирования ДНК, исследования процессов роста клеток. Одним из недостатков, сужающим область применения НПАОМ, является их высокая хрупкость, по этой причине весьма актуальным является создание эластичных мембран.

Объектами исследования являлись НПАОМ, полученные анодированием алюминия А99. Исследование поверхности НПАОМ проводилось методом полуконтактной атомно-силовой микроскопии (АСМ) на СЗМ «Солвер-некст» (НТ-МДТ). Для формирования НПАОМ применялись методики одноступенчатого (20% H_2SO_4) и двухступенчатого анодирования (3% $C_2H_2O_4$). Для получения эластичных мембран в качестве электролита первой стадии использовался 3% $C_2H_2O_4$, а на второй — специальный многокомпонентный электролит (МКЭ), представляющего собой смесь щавелевой, лимонной и борной кислот, а также изопропилового спирта. После анодирования последовательно осуществлялось утонение барьерного слоя оксида уменьшением напряжения анодирования и химическое удаление оставшегося алюминия.

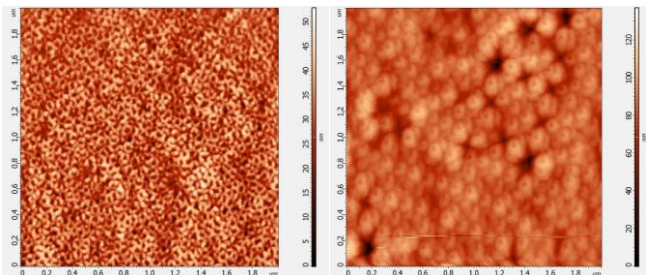


Рис. 1. АСМ-изображения поверхности пористого (слева) и барьерного (справа) слоя НПАОМ, полученной в МКЭ.

АСМ исследования отделенных от металлической подложки пленок, сформированных с применением МКЭ, показали, что полученная оксидная пленка характеризуется диаметром пор $d_p \sim 100$ нм (рис.1а). Примененная методика позволяет после удаления Al получить проницаемую НПАОМ (рис.1б) с диаметром отверстий в барьерном слое порядка 30 нм. Установлено, что полученные при таких условиях НПАОМ толщиной до 20 мкм обладают эластичностью и способны выдерживать угол изгиба до 120° . Методом АСМ было установлено, что применение разработанных технологий анодирования Al позволяет получить НПАОМ различного размера толщиной от 20 до 80 мкм и диаметром регулярных пор $d_p \sim 20$ нм (20% H_2SO_4), 40 нм или 60 нм (3% $C_2H_2O_4$) и 100 нм (МКЭ). Степень открытости пор со стороны барьерного слоя составляет 100% для НПАОМ, полученных в 20% H_2SO_4 и 25% для МКЭ. В 3% $C_2H_2O_4$ могут быть получены НПАОМ со степенью открытости пор 50% и 100%. Таким образом, электрохимическим анодированием Al могут быть получены как симметричные так и асимметричные НПАОМ с задаваемыми условиями процесса толщиной, диаметром регулярных пор и эластичностью [1].

Литература

[1] Патент № 2678055, 22.01.2019 «Способ получения эластичной алюмооксидной наномембраны», авт.: Васильев С.Г., Кокатев А.Н., Яковлева Н.М., Терлецкая М.А., дата приоритета 14.07.2017 г.

Влияние низкочастотного магнитного поля на полиэлектролитные микрокапсулы с наночастицами магнетита

И.А. Бурмистров^{1,2}, Д.Б. Трушина^{2,3}, Т.Н. Бородин², М.М. Веселов¹, Н.Л. Клячко¹, Y. González-Alfaro⁴, Т.В. Букреева^{2,3}

¹ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, 119991, ул. Ленинские Горы, 1

² Институт Кристаллографии ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия, 119333, Ленинский пр., 59

³ НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия, 123098, пл. Академика Курчатова, 1

⁴ Centro de Estudios Avanzados de Cuba (CEAC), CITMA, La Lisa, 17100 La Habana, Cuba

эл. почта: trushina.d@mail.ru

Полиэлектролитные микрокапсулы, получаемые методом последовательной адсорбции молекул на поверхность коллоидных частиц, являются перспективным средством доставки активных веществ [1]. Модификация оболочек капсул наночастицами магнетита позволяет управлять не только локализацией капсул, но и их проницаемостью. Управление проницаемостью микрокапсул при помощи низкочастотного негреющего магнитного поля основано на магнитомеханическом воздействии [2], которое благодаря высокой локальности и безопасности более предпочтительно для применения *in vivo*, чем магнитная гипертермия.

В данной работе изучалось воздействие импульсного магнитного поля (100 мТл, 50 Гц) на капсулы, состоящие из комплекса полиаллиламин гидрохлорид/полистиролсульфонат натрия и наночастиц магнетита. Наночастицы были охарактеризованы с помощью просвечивающего электронного микроскопа, вибромагнетометра, мессбауэровского спектрометра. Эффективность воздействия магнитного поля на микрокапсулы с наночастицами оценивали по изменению проницаемости оболочек капсул для флуоресцентно-меченного полимера с молекулярной массой 3–5 и 70 кДа. В процессе облучения в оболочке и на поверхности капсулы должны формироваться дефекты, которые способствуют проникновению красителя через многослойную оболочку. Визуализацию капсул проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа и просвечивающего электронного микроскопа, лазерного конфокального микроскопа. Были построены профили интенсивности флуоресценции красителя в микрокапсулах, облучаемых импульсным магнитным полем с различной длительностью импульса и паузой между импульсами. Из анализа полученных данных следует, что основное влияние на проницаемость оболочек капсул оказывает пауза между импульсами (чем короче пауза, тем выше проницаемость).

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН при поддержке гранта РФФИ № 18-53-34007 «Куба_т».

Литература

- [1] D. B. Trushina, R. A. Akasov, A. V. Khovankina, T. N. Borodina, T. V. Bukreeva, and E. A. Markvicheva. *J. Mol. Liq.* 2019. 284. 5. 215–224.
- [2] Ю.И. Головин, Н.Л. Клячко, А.Г. Мажуга, С.Л. Грибановский, Д.Ю. Головин, А.О. Жигачев, А.В. Шуклинов, М.В. Ефремова, М.М. Веселов, К.Ю. Власова, А.Д. Усвалиев, И.М. Ле-Дейген, А.В. Кабанов. *Российские нанотехнологии.* 2018. 5–6. 3–25.

Получение и исследование свойств пористых материалов на основе нановолокон из полилактида для тканевой инженерии

Н.А. Завражных¹, В.Е. Юдин^{1,2}, И.П. Добровольская^{1,2}, П.В. Попрядухин^{1,2}

¹ СПбПУ Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

² ИВС РАН, Санкт-Петербург, 199004, Большой пр. ВО д. 31

эл. почта: 27natusya@mail.ru

Тканевая инженерия на сегодняшний день занимает ведущую позицию среди научных направлений. Матрицы на основе синтетических и природных материалов и стволовых или соматических клеток позволяют заменять органы и ткани, потерявшие свои функциональные особенности в результате травм, болезней или иных причин [1].

Современный образ жизни приводит к увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из методов лечения является коронарное шунтирование, но оно не всегда возможно из-за отсутствия здорового участка аутотрансплантата. Таким образом, развитие тканевой инженерии способствует поиску новых решений проблем в кардиохирургии. Эндопротез должен обладать следующими свойствами: биосовместимостью, тромборезистентностью, не вызывать воспалений, быть прочным и эластичным, сохранять свою целостность в активной биологической среде под действием динамических нагрузок [1]. Одним из полимеров, соответствующих всем требуемым характеристикам для создания тканеинженерного препарата, является полилактид [2].

Целью работы являлось получение методом электроформования пористых материалов на основе нановолокон из полилактида и исследование их механических свойств.

В работе использовали биоразлагаемый полимер на основе полилактида L-формы PL10 фирмы Corbion PURAC (Нидерланды). В качестве растворителя использовался хлороформ. Пористые материалы из нановолокон получали методом электроформования на установке «Nanon-01A» (Япония). Полученные материалы подвергались термической обработке при температуре 70 °С в течение часа, в результате чего наблюдалась частичная кристаллизация полимера, уменьшение толщины стенки и увеличение механических характеристик по сравнению с аморфными образцами [3].

В зависимости от скорости вращения приемного электрода (от 500 об/мин до 2500 об/мин), модуль Юнга (E) материалов изменялся нелинейно от 108 МПа до 139 МПа, прочность возрастала от 1,85 МПа до 3,72 МПа, деформации при растяжении изменялась в интервале от 25% до 85%.

При сравнительном анализе полученных трубчатых образцов в экспериментах *in vivo* в качестве имплантатов кровеносных сосудов, показано, что оптимальными характеристиками обладают образцы, полученные при скорости вращения приемного электрода 2500 об/мин.

Литература

- [1] Добровольская И.П., Юдин В.Е., Попрядухин П.В., Ивановна Е.М. Полимерные матрицы для тканевой инженерии. Издательско-полиграфическая ассоциация университетов России, СПб, 2016. 224 с
- [2] М.В. Насонова, Д.К. Шишкова, Ю.А. Кудрявцева Перспективы переработки методом электроформования для биомедицины. Научно производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств» №11 май 2015, г. Кемерово.
- [3] Попов Г.И., Попрядухин П.В., Добровольская И.П., Юдин В.Е., Вавилов В.Н., Юкина Г.Ю., Ивановна Е.М. Разработка и оценка эффективности матрицы из L-полилактида для создания тканеинженерного сосудистого имплантата. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018. Т.1. №1. С. 39–45.

Модификация матриц на основе поли-ε-капролактона аргинином

А.С. Чабина^{1,2}, Ю.А. Нащекина¹

¹ ИИЦ РАН, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий проспект, 4

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: *Chabina-alina@yandex.ru*

Биодеградируемые полимеры широко применяются для создания тканеинженерных конструкций, так как после имплантации в организм они постепенно заменяются живой тканью. Материалы для таких конструкций должны обладать высокой биосовместимостью и не являться цитотоксичными. Одним из используемых полимеров является поли-ε-капролактон, который уже успешно применяется в медицине [1].

Однако его биосовместимость не до конца удовлетворяет требованиям имплантации в организм, так как это гидрофобный синтетический материал, не имеющий поверхностного заряда. Клетки не достаточно хорошо адгезируют на данный материал, вследствие чего полимер нуждается в дополнительной модификации, которая позволит улучшить его биосовместимость.

Одной из возможных модификаций является модификация природной аминокислотой – аргинином, которая участвует в процессах азотистого обмена, регенерации, ангиогенеза и т.д. [2].

В настоящей работе поликапролактоновые матрицы получали методом полива, растворяя полимер в хлороформе. Затем проводилась их обработка в 0,1М, 0,25М, 0,5М водном растворе аргинина и в 0,1М, 0,25М водно-спиртовом растворе аргинина (соотношение воды к изопропиловому спирту (ИПС) 3:1), в течение 10, 30 и 60 минут при T=40 °C и при комнатной температуре в течение суток. После обработки матрицы промывали в дистиллированной воде 10 минут.

Влияние модификации на матрицы было изучено с помощью метода вискозиметрии для наиболее агрессивных условий обработки: в 0,25М водно-спиртовом растворе при нагревании в течение 60 минут; по результатам которой было выявлено, что поверхностная деградация материала незначительна и не оказывает влияния на вязкость растворенных матриц.

После модификаций было изучено влияние присоединённого аргинина на адгезию и жизнеспособность мезенхимальных стромальных клеток (МСК) на поликапролактоновых матрицах и выяснено, что наличие аргининовой модификации улучшает данные показатели. Адгезию клеток оценивали с помощью конфокальной микроскопии, предварительно окрасив посеянные на сутки МСК флуоресцентным красителем DAPI. Было выявлено, что с увеличением количества аргинина на матрицах, количество адгезировавших клеток тоже увеличивается.

Также будет произведена проверка изменения механических свойств материала и изменения угла смачивания в зависимости от условий обработки матриц.

Литература

[1] Robert Lanza, Robert Langer, Joseph P. Vacanti. Principles of Tissue Engineering. Academic Press. Oct. 13, 2011. 1344.

[2] Шейбак В. М., Павлюковец А. Ю. Аргинин и иммунная система — возможные механизмы взаимодействия. *Вестник ВГМУ*. 2013. Т. 12. № 1. 6–13.

Collagen and its modifications by calcium phosphates and antibiotics: the good, the bad and the ugly

T. Suchý^{1,2}, R. Sedláček², M. Šupová¹, L. Vištějnová³, M. Bartoš⁴

¹ Dept. of Composites and Carbon Materials, IRSM CAS, 180 00, Prague 8, Czech Republic

² Faculty of Mechanical Engineering, CTU in Prague, 160 00, Prague 6, Czech Republic

³ Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 323 00 Pilsen, CR

⁴ Institute of Dental Medicine and Institute of Anatomy, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, 120 00 Prague 2, Czech Republic

e-mail: suchy@irsm.cas.cz

Collagen-based materials are being widely studied as potential materials for tissue engineering and regenerative medicine due to the positive effect of collagen on a large number of cell types, its lattice-like organisation ability and for reasons of biocompatibility [1]. However, the application of collagen is limited due to its poor mechanical properties, high swelling rate in aqueous environment, low structural stability and low level of resistivity to the enzymatic degradation of its untreated form [2].

The important limiting factor of collagen applicability is its processing which often represents a compromise between the degree of disruption/modification of its structure and the maximum conservation of the biological functions of the collagen biomaterial. Collagen can be isolated and purified in large quantities and can be processed into a variety of forms such as films, steps, sheets, beads, powder, fibers, tubes, meshes, sponges, membranes or injectable dispersion/solutions. No noninvasive method yet exists for the processing of collagen while fully preserving its native structural properties. The applicability of collagen can be further enhanced by several methods, e.g. physical or chemical cross-linking or modification by various micro and nanoparticles, namely calcium phosphates.

This contributions summarizes our experiences with processing of collagen into three main forms -

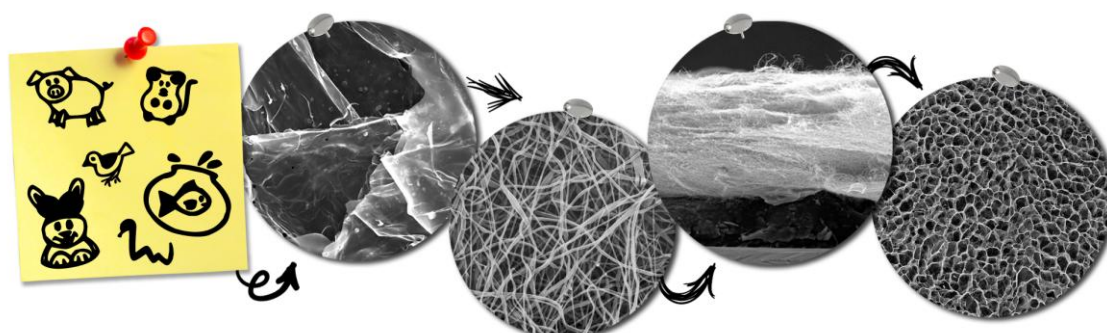


Fig. 1. Collagen is often isolated from skin (fish, mammal, etc.) and can be processed into a variety of forms such as films, fibers, membranes, or sponges.

nanofibers, porous foams and scaffolds, and composite materials based on calcium phosphates [1-3]. The most common problems related to the isolation, handling, electrospinning, and cross-linking of collagen are discussed. Collagen applications in the form of nanocomposite local carriers of antibiotics, scaffolds for bone surgery, and wound dressing are reviewed.

Acknowledgement

This research was financially supported by a grant provided by the Technology Agency of the Czech Republic under project No. TA04010330 and by the Ministry of Health of the Czech Republic under the grant 17-31276A.

References

- [1] T.Suchy et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019. 140. 50–59.
- [2] T.Suchy et al. *J. Mater. Sci. : Mater. Med.* 2018. 29 [20]. 1–14.
- [3] T.Suchy et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017. 100. 219–229.

Использование электропроводящих полимеров для биомедицинских технологий

Н.В. Смирнова^{1,2}, И.Ю. Сапурина¹, М.А. Шишов¹, К.А. Колбе², Е.М. Иванькова^{1,2}, Е.Г. Феклисов², О.А. Емельянов², В.Е. Юдин^{1,2}

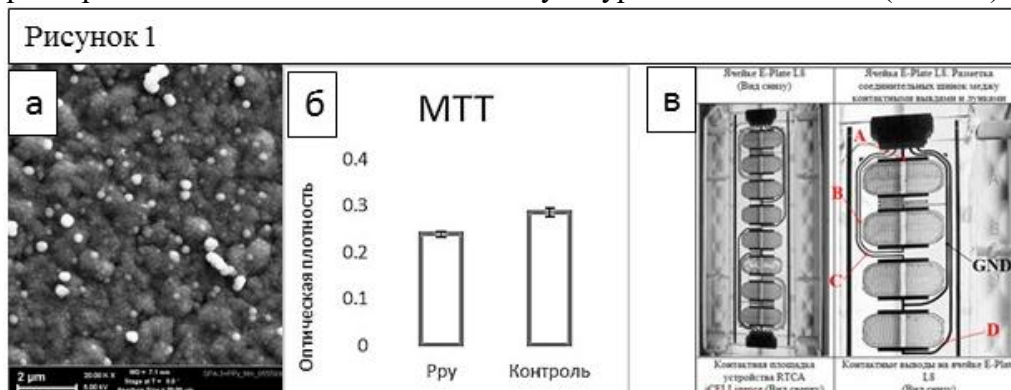
¹ ИВС РАН, Санкт-Петербург, 199004, В.О. Большой пр., 31

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: nvsmirnoff@yandex.ru

Электропроводящие полимеры (ЭП) представляют собой органические высокомолекулярные соединения, обладающие полупроводниковыми свойствами. Обоснована возможность применения ЭП в широком спектре биомедицинских технологий, в том числе для создания биоактивных матриц для тканевой инженерии. В контексте биомедицинского применения наиболее перспективным ЭП является полипиррол (РРy). РРy обладает окислительно-восстановительными свойствами, его электронная и ионная проводимость чувствительна к внешним воздействиям, она контролируемо и обратимо изменяется в диапазоне 10^{-6} – 10^1 См·см⁻¹. Полимер биосовместим как *in vitro*, так и *in vivo*, обладает высокой химической стабильностью на воздухе и в жидкой среде, имеет достаточно высокую электропроводность в физиологических условиях, может быть допирован биологически активными молекулами.

Методом окислительной полимеризации пиррола на поверхности пленочных матриц из сополиамида был сформирован стабильный тонкий слой РРy (Рис. 1а). С использованием культуры дермальных фибробластов человека в ходе МТТ теста нами была показана биосовместимость таких пленочных матриц при использовании их в качестве культуральных подложек (Рис. 1б).



Для дальнейших исследований использовали планшеты E-Plate L8, одноразовые устройства для клеточных импедансометрических тестов в системе RCEA iCELLigence. E-Plate L8 имеет схожую структуру с микролуночными планшетами, в дно каждой лунки встроена матрица золотых сенсорных электродов (Рис. 1в). Методами импедансной спектроскопии с использованием анализатора Hioki IM3570 было проведено исследование электрических свойств пленки РРy, нанесенной на дно лунок. Было показано, что РРy обладает активным сопротивлением, а экспериментальная ячейка может быть использована для изучения электрохимических свойств РРy, а также для проведения электростимуляции клеток посредством электропроводящих подложек.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №19-73-30003

Взаимодействие белковых и полисахаридных микрокапсул с гидрофобным ядром и модельной клеточной мембраны

Е.П. Миронов¹, Т.Н. Бородина¹, Т.В. Букреева^{1,2}

¹ Институт кристаллографии имени А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН

² НИЦ «Курчатовский институт»

эл. почта: mironov.evgenii@gmail.ru

Взаимодействие лекарственной формы с клеточной мембраной в значительной степени зависит от природы включенного вещества, состава поверхности носителя, а также от специфики тканей органа-мишени. Абсорбция лекарственного вещества, а именно, проникновение через биологические мембраны в кровь и ткани, является начальным этапом биологической активности и требует изучения для дальнейшего использования потенциальных носителей лекарственных соединений в терапевтических целях. Такие исследования обычно начинают с экспериментов на модели клеточной мембраны, в качестве которой хорошо зарекомендовали себя ленгмюровские липидные монослои.

В настоящей работе с помощью ванны Ленгмюра, оснащенной весами Вильгельми и микроскопом Брюстера, изучено взаимодействие трех видов микрокапсул с гидрофобным содержимым (из сывороточного альбумина, из диэтиламиноэтилдекстрана с ксантановой камедью и из диэтиламиноэтилдекстрана и ксантановой камеди, покрытые слоем поли-L-лизина) и монослоя 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (ДМФХ) в качестве модели клеточной мембраны.

Изучена потенциальная возможность микрокапсул менять структуру латеральных доменов липидного монослоя при изменении поверхностного натяжения. Для этого капсулы добавлялись в водную субфазу, которая в дальнейшем использовалась для формирования монослоя ДМФХ. Изотермы сжатия ДМФХ на субфазах, содержащих капсулы, имеют схожий наклон и существенно отличаются от контрольного эксперимента на чистой воде. Всплытие как положительно, так и отрицательно заряженных капсул к границе раздела вода/воздух препятствует формированию конденсированной фазы монослоя. Изотерма сжатия монослоя ДМФХ в присутствии белковых капсул имеет хорошо различимое плато в области 20–25 мН/м. Наличие этого плато свидетельствует о том, что в латеральной структуре монослоя происходит фазовый переход, отсутствующий в контрольном эксперименте.

Показано, что капсулы не влияют на структуру уже конденсированного монослоя, но их присутствие в субфазе до нанесения липида на поверхность водной субфазы сильно сказывается на качестве получаемой пленки. Формы изотерм сжатия монослоя ДМФХ для всех трех образцов, полученных для субфаз, изначально содержащих капсулы, схожи, но имеют разное распределение по поверхностному давлению в зависимости от заряда и размера используемых капсул. Благодаря различному составу оболочек капсул можно влиять на силу их взаимодействия с монослоем и на его сжимаемость, тем самым регулируя степень проникновения потенциального содержимого капсул в модельную клеточную мембрану.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00699.

Природа релаксации заряда в трубчатых костях и особенности разрушения компактной костной ткани человека

Х.Ф. Махмудов¹, А.Х. Махмудов², Ш.Х. Файзуллаева³

¹ ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

² ВМА им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ ПСПБГМУ им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

эл. почта: 9213706717@mail.ru

Исследование процессов релаксации заряда в трубчатых костях микро и макроразрушения компактной костной ткани, а также ее микродеформирование производили при одинаковом растяжении на правых большеберцовой кости, изъятых при аутопсии у лиц мужского пола в возрасте от 30–45 лет. Костную ткань исследовали такими различными физическими методами экспериментов, как измерений слабых потенциалов бесконтактным способом. С этой целью был усовершенствован, изготовлен и откалиброван прибор, электрометр (ЭМ) [1, 2]. Генерация пьезоэлектричества возникает, при механических нагрузках, однако механизмы образования и релаксации заряда в длинных трубчатых костях физическими методами практически не изучены. Образование зарядов при деформации [3] и динамика микроразрушения с наносекундным разрешением во времени слабых потенциалов, световой, акустической и электромагнитной эмиссий [4] в твердых композитах, горных породах и полимерах достаточно изучено. Но разрушения костной ткани, как процесса этими методами практически не выявлено.

При деформации кости на ее сжатой поверхности образуются отрицательные электрические заряды, а на противоположной, растягиваемой — положительные. Генерация пьезоэлектричества имеет место при механических нагрузках костей в организме, и эти возникающие электрические заряды могут влиять на изменения молекулярной структуры ДНК, возможны и в реакциях с канцерогенами, при этом без каких-либо химических реакций [5].

Нами впервые изучены механизмы образования и релаксации заряда в длинных трубчатых костях с использованием измерения слабых потенциалов бесконтактным способом и динамика микроразрушения костной ткани с наносекундным разрешением во времени, методами световой, акустической и электромагнитной эмиссий одновременно.

Выводы.

Установлено, что появления заряда и люминесценции связано с начальными этапом процесса разрушения.

Упрочнение коллагена и образование упругих свойств компактной костной ткани происходит на микроструктурном уровне, где низкомолекулярная органическая матрица упрочняется не только при помощи кристаллов гидроксиапатита, но и образованием вокруг них более жестких участков макромолекул коллагена.

Литература

[1] Махмудов Х.Ф., Куксенко В.С. *ФТТ*. 2005. Т. 47. Вып. 5. 856–859.

[2] Махмудов Х.Ф. *Деформация и разрушение материалов*. 2012. № 8. 41–45.

[3] Махмудов Х.Ф. *ЖТФ*. 2011. Т. 81. Вып. 1. с. 76–86.

[4] Махмудов Х.Ф. *Современные наукоемкие технологии*. 2015. № 12-3. 426–428.

[5] Овсянников В. А. *Физика — медицине*. Препринт 1816. Санкт-Петербург 2017. с. 19.

Влияние монохроматического синего света на функцию восприятия времени у лиц с разным типом вегетативной регуляции

А.В. Аладов¹, Д.Н. Берлов³, В.П. Валюхов², О.Л. Власова², А.Л. Закгейм¹, А.А. Панихина³

¹ НТЦ микроэлектроники РАН, г. Санкт-Петербург, 194021, Политехническая ул., 26

² СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая ул., 29

³ РГПУ им. А.И. Герцена, Россия, г. Санкт-Петербург, 191186, наб. реки Мойки, д. 48

эл. почта: aaladov@mail.ioffe.ru

Исследовалось влияние синего монохроматического освещения (длина волны ≈ 460 нм) на восприятие человеком коротких интервалов времени, в зависимости от преобладания активности симпатического или парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС). Испытуемые отмеряли длительность минуты до и после 20-ти минутного светового воздействия монохроматическим синим, или белым светом (контрольная группа). Влияние синего света проявилось в преобладании возбудимости симпатического отдела АНС у 11 испытуемых из 18. Те же испытуемые продемонстрировали тенденцию к укорочению длительности субъективной минуты после светового воздействия. У остальных 7-ми испытуемых сдвиг вегетативного баланса имел противоположную направленность без отличий в отмеривании минутного временного интервала. Аналогичное воздействие белым светом не привело к достоверным изменениям показателей. Результаты исследования предполагают, что индивидуальный эффект влияния монохроматического синего света на функцию восприятия времени может быть опосредован через регуляцию сердечного ритма. Эксперименты показали, что воздействие монохроматического синего света дает существенные по величине перестройки вегетативного баланса (значения показателей общей мощности спектра ГР и индекса вегетативного равновесия ИВР изменялись в среднем по модулю на 45% по сравнению с фоновыми значениями). Разнородная направленность сдвигов связана с различными типами вегетативного реагирования. У испытуемых с высоким уровнем нейротизма активность парасимпатического отдела АНС после воздействия монохроматического синего света сменялась сдвигом вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела АНС. У испытуемых с низким уровнем нейротизма наблюдается противоположная картина. Повышение тонуса коры мозга, усиление уровня бодрствования у части испытуемых согласуется с имеющимися данными о воздействии синего спектра видимого излучения ($\sim 440\text{--}485$ нм) через ганглиозные светочувствительные клетки сетчатки и супрахиазматические ядра гипоталамуса.

Таким образом, подтверждено особое влияние определенной части спектра (460–485 нм) видимого излучения и необходимость введения ограничений на вечерне-ночное освещение с использованием источников света (в особенности люминофорных СД холодно-белого света, имеющих максимум полосы спектра излучения в диапазоне волн 446–477 нм), с заметной долей излучения с длинами волн короче 540 нм, что обусловлено их степенью биологической активности. Также экспериментальные данные подтверждают возможность влияния характеристик освещения монохроматическим синим светом на параметры variability ритма сердца.

Лазерная терапия — клиническое применение

В.А. Овсянников

ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: victorovs@mail.ioffe.ru

В докладе рассмотрены воздействия терапевтических (низкоинтенсивных) лазерных излучений на живые ткани при различных заболеваниях и показано, как и почему столь малые воздействия могут приводить к столь важным результатам [1, 2].

Облучение живых тканей таким излучением приводит к восстановлению их нормального метаболизма и, как результат, к восстановлению их нормальной жизнедеятельности. Цитологические исследования показали, что это излучение поглощается, прежде всего, молекулами АТФ, определяющими энергетику клетки. Происходит восстановление свойств и клеток, и тканей, утраченных из-за заболевания.

Возрастают их регенерационные способности: при переломах костей происходит быстрое и качественное их сращивании; при сращивании нервных волокон лазерное облучение соединённых нервов приводит к восстановлению прохождения сигналов по участку сращивания.

В живых тканях, поражённых от радиоактивных излучений, после лазерной терапии происходит более быстрый рост здоровых тканей с вытеснением поражённых тканей. Лазерное терапевтическое излучение помогло выздоровлению десятков людей, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС.

У онкологических больных, получавших лучевую терапию, значительно уменьшаются лучевые осложнения после курсов лазерной терапии.

При облучении поджелудочной железы при диабете она увеличивает выработку собственного инсулина, и у больного снижается концентрация сахара в крови.

При облучении крови наблюдается увеличение эластичности эритроцитов, что позволяет им проникать в более тонкие капилляры. Одновременно происходит восстановление свойств тканей на внутренней поверхности сосудов. В итоге, происходит значительное увеличение кровоснабжения облучённых тканей. По наблюдениям вместо отдельных сосудов на снимках видят появление густой сети сосудов.

В некоторых направлениях положительные результаты можно получить только с помощью лазерной терапии (при сочетании вирусных гепатитов с ВИЧ – инфекции).

Сейчас лазерная терапия успешно используется более чем в 200 направлениях медицины. При этом в 26 направлениях медицины лазерная терапия оказалась более эффективной, чем фармацевтическая.

В докладе будут подробно рассмотрены направления, в которых автор принимал личное участие. В клиниках Санкт-Петербурга и Москвы к 2003 году по методикам, предложенным автором, лазерную терапию получило около 1000 больных.

Лазерная терапия применялась при лечении:

5. кардиологических заболеваний — инсульт, субдуральные травмы,
6. онкологических заболеваний — различные послеоперационные осложнения, осложнения при лучевой терапии, фотодинамическая терапия, инфекционных заболеваниях — вирусные гепатиты, ВИЧ – СПИД инфекция неврологические заболевания — рассеянный склероз, различные невралгии, эндокринные заболевания — сахарный диабет и лучевые поражения тканей [3–8].

Литература

[1] С.В. Москвин и др. Лазерная терапия в педиатрии. М. 2009, с.415

[2] В.А. Овсянников Механизм лазерной терапии вирусных гепатитов. В кн. "Frontiers in Viral Hepatitis", p. 325–331, Ed. By R.F. Schiinazi et al. in Netherlands, 2002.

[3]–[8] В.А. Овсянников и др. Патенты РФ, № 2112567, № 2153905, № 2142828, № 2200041, № 2679865.

Эффект сохранения псевдоёмкости контакта металл/электролит/клетка

Е.А. Кузина, Д.Д. Ступин

СПбАУ РАН, Академический университет, 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, 8/3

эл. почта: *kuzina.katja@gmail.com*

Сегодня электрическая импедансная спектроскопия находит широкое применение в экспериментальной биофизике [1]. В частности, большую популярность для изучения клеточных популяций получила технология ECIS, которая заключается в измерении временной динамики импеданса у покрытого клетками электрода (контакт металл/электролит/клетка, МЭК). Согласно модели Giaevert-Keese, импеданс контакта МЭК можно описать эквивалентной цепью, состоящей из последовательного соединения электрохимического псевдоёмкостного импеданса (СРЕ-элемента в общем случае [2]) и сопротивления зазора между клеточной мембраной и поверхностью электрода (R-CPE цепь) [1]. В настоящей работе мы предложили уточнение модели Giaevert-Keese, в котором контакт МЭК описывается двумя параллельными R-CPE цепями, одна из которых соответствует пустой поверхности электрода, а другая — поверхности, покрытой клетками.

Данную модель мы проверили в эксперименте по измерению импеданса покрытого клетками HeLa электрода и обнаружили, что двухцепочечная модель лучше описывает иммиттанс контакта МЭК, чем модель Giaevert-Keese. Более того, мы обнаружили эффект сохранения суммы псевдоёмкостей в эксперименте по изучению временной динамики иммиттанса контакта МЭК при добавлении в клеточную среду раствора трипсин-Версена (Рис. 1). Данное явление подтверждает справедливость двухцепочечной модели, поскольку каждая псевдоёмкость в ней пропорциональна соответствующей площади поверхности электрода (пустой и с клетками), а суммарная площадь электрода не меняется. Таким образом, уточненная модель Giaevert-Keese позволяет детально интерпретировать и параметризовать физические и биологические явления, происходящие в контакте МЭК, что может быть использовано в биосенсорике. Мы надеемся, что результаты нашей работы приведут к появлению принципиально новых импедансных биодатчиков, которые позволят решить большинство актуальных проблем цитологии, здравоохранения и экологии. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00363\18.

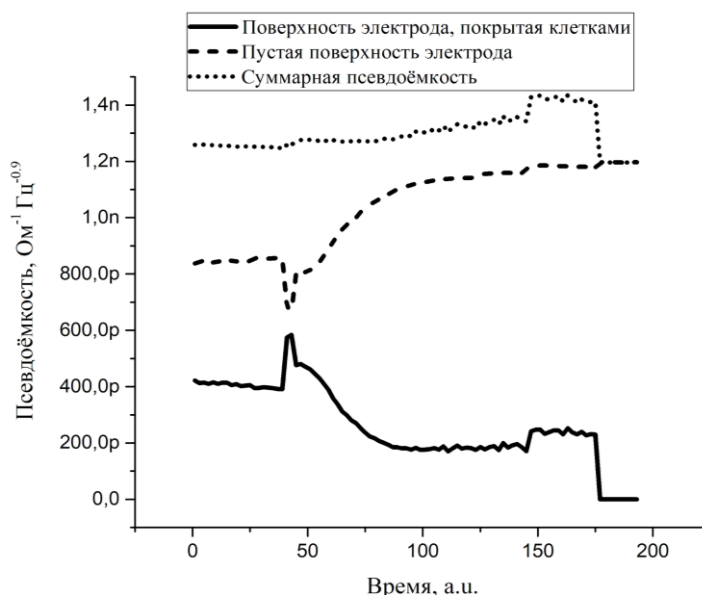


Рис. 1. Эффект сохранения псевдоёмкости.

Литература

- [1] Jiang, Wen G., ed. Electric cell-substrate impedance sensing and cancer metastasis. 2012. Springer Science & Business Media.
- [2] Chang, B. Y., & Park, S. M. 2010. Electrochemical impedance spectroscopy. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, 3, 207–229.

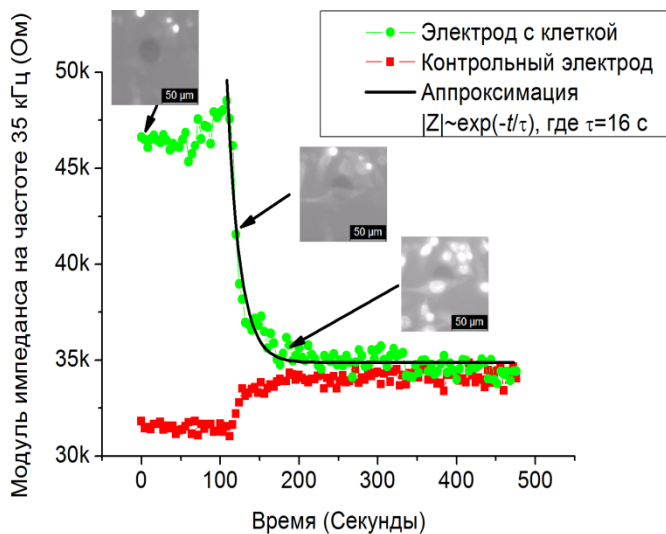
Одиночная клетка как детектор токсинов

Д.Д. Ступин, А.А. Корнев

СПБАУ РАН, Академический университет, 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, 8/3

эл. почта: Stu87@ya.ru

На сегодняшний день биосенсорика является бурно развивающейся областью прикладной биофизики. В частности, большой интерес вызывают биодатчики на основе импедансной спектроскопии (ЭИС), поскольку они не требуют сложной пробоподготовки и позволяют получать результаты сразу в виде электрического сигнала. Недавно в работе [1] был предложен и успешно апробирован ЭИС-биосенсор, чувствительным элементом которого являются одиночные клетки. Однако в своей работе авторы для измерения иммиттанса контакта металл/электролит/клетка (МЭК) использовали технику синхронного усиления (СИ), которая обладает низкой скоростью сбора данных. В настоящей работе мы усовершенствовали предложенный в [1] подход к детектированию токсинов, применив для получения иммиттанса контакта МЭК ранее разработанную нами ЭИС на основе адаптивной фильтрации (АФ-ЭИС) [2], которая не уступая СИ по помехоустойчивости, обладает существенно большей скоростью измерений. Данную технологическую концепцию мы апробировали и сравнили со стандартной флуоресцентной микроскопией (ФМ) в эксперименте по детектированию токсина Тритон X100 с помощью одиночных клеток HeLa, высаженных на дно мультиэлектродной матрицы. Как видно из Рис. 1, при добавлении на 120 с в клеточную среду токсина высокочастотная составляющая (в данном случае на примере 35 кГц) модуля импеданса электрода, содержащего клетку, практически сразу начинает экспоненциально спадать до уровня пустого, контрольного электрода, что говорит о разрушении клеточной мембраны и о гибели клетки (модель Giaever-Keese [3]). В то же время, досто-



верная оценка жизнеспособности клетки с помощью ФМ (появление свечения йодистого пропидия) достигается только спустя 75 с после добавления токсина. Таким образом, предлагаемый биосенсор позволяет регистрировать токсины в режиме реального и обладает лучшим быстродействием, чем ФМ. Стоит также отметить, что полученные с помощью АФ-ЭИС спектры дают возможность по низкочастотной составляющей диагностировать состояние самих электродов, что дополнительно увеличивает надежность регистрации токсинов. Мы надеемся, что разработанный нами биосенсор найдет широкое применение в экологических исследованиях и персональной медицине. Работа выполнена при финансовой

поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00363\18.

Литература

- [1] Asphahani, F., & Zhang, M. 2007. Cellular impedance biosensors for drug screening and toxin detection. *Analyst*. 132(9). 835–841.
- [2] Stupin, D.D., et. al. 2017. Adaptive filtering to enhance noise immunity of impedance and admittance spectroscopy: Comparison with fourier transformation. *Physical Review Applied*, 7(5), 054024.
- [3] Wegener, J., et. al. 2000. Electric cell–substrate impedance sensing (ECIS) as a noninvasive means to monitor the kinetics of cell spreading to artificial surfaces. *Experimental cell research*, 259(1), 158–166.

Возникновение резистентных микроорганизмов

А.Э. Габидова¹, В.А. Галынкин²

¹ ФГУП «Московский эндокринный завод»

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), кафедра технологии микробиологического синтеза

e-mail: 7731254@mail.ru

Одним из самых актуальных вопросов фармацевтической промышленности является проблема создание новых лекарственных препаратов, к которым не вырабатывается резистентность. Нами показано, что резистентность микроорганизмов к лекарственным соединениям выявляется в почве, где все микроорганизмы находятся в биопленках – сложных архитектурных образованиях, а также в симбиозах с растениями и простейшими организмами [1]. В этих системах под влиянием внутренних взаимодействий между микроорганизмами возникла система защиты в виде антибиотиков и других вторичных метаболитов. Предварительно было показано, что в клетках микроорганизмов, которые обитали в почве до появления человека, обнаружены гены ответственные за экспрессию ферментных систем, определяющих резистентность к различным антибиотикам и дезинфицирующим соединениям. Вероятно, сложные социальные взаимоотношения в популяциях микроорганизмов являются причиной возникновения защитных систем у отдельных видов микроорганизмов — это и представляет собой необходимость возникновения генетических и биохимических систем обеспечивающих ригидность клеток. В природных биопленках, которые представляют собой гетерогенные популяции различных видов микроорганизмов, при внешних воздействиях происходит горизонтальный обмен плазмидами, которые содержат генную информацию по синтезу метаболитов защиты, в частности антибиотиков [2]. Таким образом, в природе происходит обмен генетической информацией между различными видами микроорганизмов. В частности, в природе происходит перенос генетического материала и появляются микроорганизмы с множественной ригидностью к патогенным микроорганизмам, т.е. нечувствительным к лекарственным препаратам. В настоящее время одними из возможных заменителей антибиотиков могут быть низкомолекулярные пептиды, которые обладают противомикробной активностью, но по отношению к ним не обнаружена резистентность.

Литература

- [1] Габидова А.Э., Галынкин В.А. Теоретические основы возникновения резистентности в почве. *Экологическая химия*. 2018. №27(1). 22–30.
- [2] Федоренко В.А. Генетический механизм устойчивости актиномицетов к аминогликозидным антибиотикам. *Антибиотики и химиотерапия*. 1999. №9. 29–36.

ТГц диагностика онкологического метилирования ДНК

К.Б. Таранец¹, Н.Т. Баграев², Л.Е. Клячкин², А.М. Маляренко²

¹ СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

² ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, 194021, Политехническая, 26

эл. почта: constanttaranets@gmail.com

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, за 2018 год было зарегистрировано около 9.6 миллионов смертельных исходов у людей, болеющих раком [1]. Среди женщин самым распространенным типом рака является рак молочной железы. Данный тип рака поддается неоперабельному лечению только если обнаруживается на ранних стадиях, однако используемые методы для диагностики, такие как ультразвуковое, цитологическое и рентгенографическое, не дают желаемого результата. В этой связи актуальным становится поиск новых методов для диагностики онкологических заболеваний, которые по своему разрешению будут превосходить вышеназванные. В последнее время особое внимание уделяется применению в медицине терагерцевого (ТГц) излучения. В частности, в работе Х. Чёна с соавторами показано, что вследствие метилирования ДНК, характерного для онкологического заболевания, в спектре излучения пораженной ткани появляются характерные пики в области 1.5 ТГц. Более того, положение пиков и их спектральные сдвиги также зависят от типа рака [2].

В данной работе для изучения онкологического метилирования ДНК использовался спектрометр способный излучать в ТГц спектральном диапазоне, а также принимать отраженный сигнал от биоткани. Основным элементом спектрометра являлся кремниевый наносандвич (КНС), который представляет собой сверхузкую кремниевую квантовую яму р-типа (*p-Si-QW*), ограниченную δ -барьерами, сильно легированными бором ($5 \cdot 10^{21} \text{ cm}^{-3}$) на поверхности *n-Si* (100) [3]. Ранее было показано, что атомы бора в δ -барьерах образуют тригональные дипольные центры с отрицательной корреляционной энергией ($B^+ - B^-$) вследствие *negative-U* реакции: $2B^0 \rightarrow B^+ + B^-$. Было показано, что при пропускании тока исток-сток краевые каналы, состоящие из дипольных центров бора, являются эффективными источниками и приемниками ТГц излучения, характеристиками которого можно

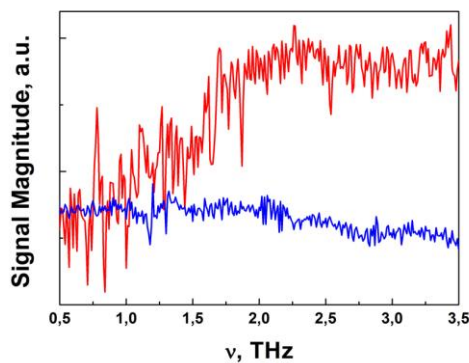


Рис. 1. Спектральный отклик ТГц излучения, отраженного от биоткани при наличии (красный спектр) и в отсутствии (синий спектр) онкологического заболевания.

управлять, благодаря встроенным микрорезонаторам.

В ходе исследования измерялись вольт-амперные характеристики (ВАХ) излучающего КНС в условиях приема отраженного сигнала от биоткани. Таким образом, ВАХ КНС представляют собой баланс генерации и поглощения ТГц излучения и несут в себе информацию о свойствах био-ткани. На рис. 1 видны особенности ВАХ в области 1.5 ТГц характерные для развития онкологии, которая взаимосвязана с метилированием ДНК.

Литература

- [1] World Health Organization, Web. 12 September 2018, "Cancer" <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] H. Cheon et al., *Scientific Reports* 2016. 37103
- [3] N.T. Bagraev et al., *Phys.: Cond. Matter* 2008. 164202

Исследование влияния электромагнитного спектра на скорость культивирования микроводорослей *Chlorella sorokiniana*

А. Туми

СПбПУ, Санкт-Петербург, 195251, Политехническая, 29

эл. почта: toumi.amira@hotmail.com

Представлены результаты исследования влияния трех различных световых спектров на скорость роста микроводорослей *Chlorella sorokiniana*. Контроль роста биомассы микроводорослей проводили по изменению оптической плотности суспензии водорослей. Зеленые микроводоросли активно изучаются учеными и используются во многих областях, таких как пищевые и кормовые биотехнологии, фармацевтика, биоэнергетика и многие другие. Одной из наиболее изученных среди зеленых микроводорослей является хлорелла, поскольку этот вид обладает многими преимуществами: высокая скорость роста, способность накапливать ценные компоненты (белки, жиры, полисахариды и др.) в высоких концентрациях и способность очищать воду от загрязняющих веществ, таких как тяжелые металлы [1]. Было изучено влияние освещения на скорость культивирования *Chlorella* и показано, что спектр света оказывает определенное влияние на его рост [2 - 3]. Для изучения влияния электромагнитного спектра на скорость культивирования микроводорослей была разработана и создана установка, представленная на рис. 1.

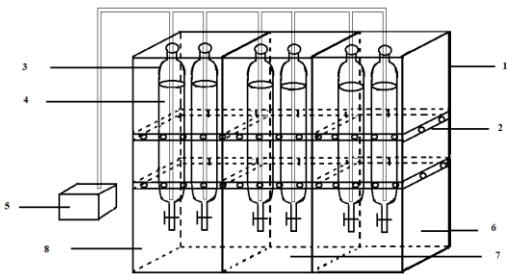


Рис. 1. Экспериментальная установка для изучения влияния спектра света на рост биомассы *C.*

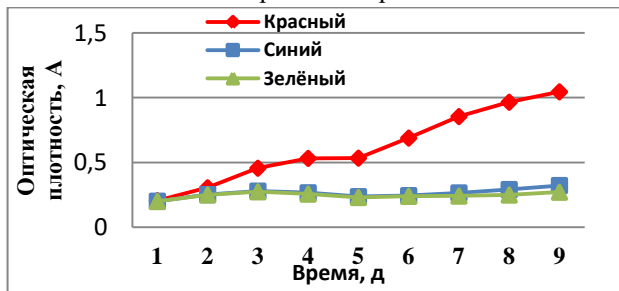


Рис. 2. Зависимость рост биомассы *C.sorokiniana* от спектра излучения

Микроводоросли *Chlorella sorokiniana* выращивали в питательной среде со всеми необходимыми микро- и макроэлементами в течении 9 дней при температуре 25 ± 1 °С. Изучение влияния спектра освещения на рост биомассы *Chlorella sorokiniana* проводили в разработанной установке (рис.1), для этого были использованы три разных светофильтра: красный, синий и зелёный с максимальной поглощающей способностью при 545, 628, 724 нм соответственно. Интенсивность света составила в среднем 800 Лк. Биомассу перемешивали 2 раза в день и проводили постоянную аэрацию при подачи атмосферного воздуха.

На Рис. 2 представлена зависимость оптической плотности от времени. Результаты исследования показали, что скорость роста биомассы микроводоросли *Chlorella sorokiniana* повышается при воздействии электромагнитного излучения при $\lambda = 545$ нм (красного света). Вероятней всего это связано с тепловым воздействием данного света.

Литература

- [1] Н.А. Политаева, Ю.А. Смятская, Т.А. Кузнецова, Л.Н. Ольшанская, Р.Ш. Валиев. *Культивирование и использование микроводорослей Chlorella и высших водных растений ряска letna*. Саратов: ИЦ «Наука». 2017. 125.с.
- [2] N. Politaeva, Y. Smyatskaya, V. Slugin, A. Toumi, M. Bouabdelli. Effect of laser radiation on the cultivation rate of the microalga *Chlorella sorokiniana* as a source of biofuel. IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 2018.115(1),012001C1.
- [3] М. А. Алексеев, С. С. Иванова, К. О. Коршунов, А. С. Малахов, О. А. Трофимчук, И. Г Шевченко. Влияние спектров трех светодиодных модулей на прирост микроводоросли хлорелла в искусственных условиях. *Сборник тезисов докладов «9-й семинар СО РАН – УрО РАН Термодинамика и материаловедение»*. 2014. С. 40 (30 июня-4 июля, г. Новосибирск)

Математическое обобщение кристаллографии Бульёнова

А.С. Бердников, Н.Р. Галль, А.А. Фёдоров, Ю.А. Титов

ИАП РАН, Санкт-Петербург, 190103, Рижский пр. 26

эл. почта: asberd@yandex.ru

Классическая кристаллография заменяет принцип минимизации свободной энергии [1] в равновесных системах атомов и молекул на принцип плотного заполнения трёхмерного пространства при симметричном продолжении элементарной структуры-зародыша на всё пространство в результате применения соответствующей дискретной группы симметрий [2]. Это позволяет эффективно рассчитывать структуры кристаллов при отсутствии точного знания о потенциалах взаимодействия между атомами [2].

Однако классическая кристаллография хорошо работает лишь для относительно простых кристаллов. В частности, она не способна предсказать структуру сложных биоорганических молекул (ДНК, РНК, белков), поскольку для этих объектов исследование их химической структуры с помощью рентгеноструктурного анализа, электронографии и нейтронографии не выявляет наличия классической геометрической симметрии в расположении атомов и валентных углов и тем самым не подтверждает справедливость критерия о максимально плотной (симметричной) упаковке атомов в этих химических структурах.

Та же самая ситуация возникает для межмолекулярных водных структур, динамическим образом образующихся и распадающихся в чистой воде при слабых и сверхслабых внешних воздействиях, для многослойных метастабильных гидратационных оболочек, возникающих при наличии в воде гидрофильных и гидрофобных центров (катионов, анионов и органических соединений с соответствующими функциональными группами), для любых других систем с «сильными» и «слабыми» связями. Для «живых» биоорганических структур, соответствующих клеткам *in vivo*, ситуация осложняется тем, что эти системы ни в каком смысле не могут считаться равновесными, а соответствующие им молекулярные и межмолекулярные структуры существуют лишь при постоянном притоке внешней энергии и немедленно распадаются, как только такой приток прекращается [3].

Н.А. Бульёновым был предложен выход из этой ситуации, названный им обобщённой кристаллографией [4-8]. Вместо того, чтобы добиваться плотного заполнения атомами трёхмерного евклидова пространства, он аксиоматически предложил критерий максимально полной связности в подходящем римановом (неевклидовом) пространстве для вспомогательной структуры, составленной из жёстких фиксированных элементов (молекулярных модулей), разделяя тем самым влияние «сильных» и «слабых» химических связей. Этот подход обеспечивает потрясающие совпадения химических структур, рассчитываемых по методу Н.А. Бульёнова, с наблюдаемыми результатами, однако выглядит несколько сомнительным с точки зрения ортодоксальной физики. Задачей данной работы является согласование между собой традиционных вариационных принципов современной физики и критерия максимальной связности в обобщённой кристаллографии Н.А. Бульёнова.

Литература

- [1] Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Статистическая физика. Часть 1. (Сер. «Теоретическая физика», том V). Изд. 3-е, доп. М.: Наука, 1976. 584 с.
- [2] Егоров-Тисменко Ю.К.. Кристаллография и кристаллохимия. М.: КДУ, 2005. 587 с.
- [3] Галль Л.Н. Физические принципы функционирования материи живого организма. СПб.: Изд-во Поли-технич. ун-та, 2014. 400 с.
- [4] Бульёнов Н.А. Вестник Нижегородского ун-та им. Н.И.Лобачевского. Физика твёрдого тела. 1998. Вып. 1. 19-30.
- [5] Лобышев В.И., Соловей А.Б., Бульёнов Н.А. Биофизика. 2003. 48 [6]. 1011-1022.
- [6] Бульёнов Н.А. Биофизика. 2005. 50 [5]. 620-624.
- [7] Бульёнов Н.А., Желиговская Е.А. Биофизика. 2013. 58 [1]. 8-26.
- [8] Марченко А.О., Соловей А.Б., Лобышев В.И. Биофизика. 2013. 58 [1]. 27-35.

Авторский указатель

- Vačáková L., 12
Bartoš M., 13, 186
Bolotina L., 60, 117
Bon V., 150
Cockburn I.A., 118
Cresta V., 70
Derets N., 70
Dolenko T.A., 63
Domenici V., 70
Farrakhova D., 117
Farrakhova D.S., 60
Filová E., 12
Foltán R., 13
Ganusov V.V., 118
González-Alfaro Y., 183
Jayaraj M.K., 161
Karmakova T., 117
Kasas S., 22
Kaskel S., 150
Khomich A.A., 63
Klein P., 138
Knodel M.M., 76
Kudryavtsev O.S., 63
Loschenov V., 117
Loschenov V.B., 60
Lushnikov S.G., 67
Maklygina Yu., 117
Maklygina Yu.S., 60
Martynková G.S., 12
Milavec J., 70
O'Connor J., 118
Panich A.M., 100
Pankratov A., 117
Plyutinskaya A., 117
Rešetič A., 70
Romanishkin I.D., 60
Sedláček R., 186
Senkovska I., 150
Shames A.I., 100
Shenderova O.A., 63
Sluban M., 70
Smirnov I., 113
Španko M., 13
Steinerová M., 12
Sucharda Z., 12
Suchý T., 12, 13, 186
Šupová M., 12, 186
Umek P., 70
Vištejnová L., 138, 186
Vlasov I.I., 63
Zalar B., 70
Zenkov V., 118
Авакян С.В., 112
Аладов А.В., 36, 190
Алейник Д.Я., 16
Александров А.В., 172
Алексеева С.А., 73
Алексенский А.Е., 100
Алексеюк Е.Н., 166, 168
Амахин Д.В., 80, 81, 85
Андрианов В.В., 99
Аникин А.Н., 145
Аникина Л.М., 172
Анисимов А.Н., 64, 147
Анкудинов А.В., 94, 162
Антонов В.И., 39
Аргунова Т.С., 132
Артамонов А., 44
Архипов М.В., 108, 120, 121
Асатрян Г.Р., 146
Ахлюстина Е.В., 116
Ахметова А.И., 34
Бабунц Р.А., 146
Багаева В.В., 44
Баграев Н.Т., 111, 139, 140, 195
Бадалян А.Г., 146
Байрамов Б.Х., 136
Байрамов Ф.Б., 136
Бакалдина О.А., 28
Баранец И.В., 73
Баранов П.Г., 64
Баранова Л.А., 112
Баюков О.А., 28
Бегидов А.А., 110
Безверхний Н.О., 88, 90
Бейлинсон Л.Л., 180
Белашов А.В., 48, 49, 50, 177
Белецкий С.Л., 122, 174, 175, 176
Белик В.П., 89, 178
Бельский Д.Б., 148
Бельтюков Я.М., 90
Бельтюкова Д.М., 89
Беяева Т.Н., 48, 49, 89, 141, 177
Бердников А.С., 105, 197
Березина А.В., 78
Береснев В.Н., 73
Беркович А.Е., 10, 47
Берлов Д.Н., 36, 190
Беспалов В.Г., 47, 50
Бессонов В.Б., 42
Блащенко Н.М., 167
Блохин Ю.И., 126, 173
Богачев Ю.В., 98, 143
Богодвид Т.Х., 99
Боголюбов Д.С., 44
Боголюбова И.О., 44
Божокин М.С., 180
Бойкова И.В., 54
Бойцов В.М., 133
Болдырева А.В., 28
Большаков Е.П., 148
Бородин Т.Н., 137, 183, 188
Бреев И.Д., 64
Бреев И.Д., 147
Бронзов Т.П., 148
Букатин А.С., 159, 181
Букреева Т.В., 46, 137, 183, 188
Бурлаков А.Б., 102
Бурлаков Е.О., 83
Бурмистров И.А., 183
Бурцев А.А., 148
Бурцев В.А., 148
Бутко А.В., 53
Бутко В.Ю., 53
Быков Н.Ю., 10
Ваганов С.А., 148
Валеев В.Ф., 156
Валеева Л.Р., 156
Валуева С.В., 134, 135
Валюхов В.П., 36, 190
Ванин А.Ф., 66
Васильев А.Л., 58
Васильев С.Г., 182
Васин А.А., 101, 142
Васина Л.В., 52
Васюков В.М., 131
Васютинский О.С., 9, 48, 49, 50, 87, 88, 89, 90, 177, 178
Вертебный В.Е., 172
Верхлютов В.М., 82, 83
Веселов М.М., 183
Власова К.Ю., 96
Власова О.Л., 190
Возняковский А.А., 54
Возняковский А.П., 54
Волков (мл.) А.А., 101, 142
Волков А.А., 101, 142
Волков А.Я., 134
Волошин С.В., 37
Воробьев Н.И., 119
Втюрин А.Н., 150
Вуль А.Я., 51, 100
Вчерашний Д.Б., 180
Вылегжанина М.Э., 134, 135
Габидова А.Э., 194

- Гаврилов А.В., 174, 175
 Гаврилов Г.В., 41
 Гайнутдинов Х.Л., 99
 Галль Л.Н., 103, 168, 169, 170
 Галль Н.Р., 166, 167, 168, 170, 172, 173, 197
 Галушко А.С., 108, 173
 Галынкин В.А., 194
 Гапоненко И.Н., 52
 Гарифуллин А.Д., 37
 Гельфонд М.Л., 21, 51, 134
 Герасимова Ю.В., 28
 Гилева А.М., 96
 Глухова К.А., 154
 Головин П.А., 111
 Головин Ю.И., 29, 131
 Голубев В.Г., 133
 Голубок А.О., 32
 Гольцев М.В., 56
 Горбенко Д.А., 48, 177
 Горбунова И.А., 88, 90
 Горбунова Ю.Г., 15
 Горин Д.А., 115
 Грабов В.М., 114
 Грачев П.В., 62
 Грибановский С.Л., 131
 Григорьев Е.Б., 78
 Громов И.А., 166, 168, 170
 Грязнов А.Ю., 123
 Гудкина Ж.В., 132
 Гук К.К., 123
 Гурин А.С., 146
 Гусакова Л.П., 120, 121
 Гуткин Б.С., 23, 75
 Гуткин М.Ю., 132
 Давыдов В.Ю., 53
 Дарвиш Д.М., 94
 Двирник А.В., 126
 Демина П.А., 46
 Денисов А.А., 99
 Денисова Н.В., 40
 Дмитриев А.В., 71, 151, 152
 Добровольская И.П., 92, 97, 184
 Долбня И.В., 153
 Долуденко И.М., 137
 Досина М.О., 99
 Драгавцев В.А., 107
 Дрозд Е.С., 56
 Дынина А.М., 28
 Дьяченко А.А., 167
 Дьяченко А.С., 170
 Евлампиева Н.П., 51
 Евстрапов А.А., 160
 Евтюгин В.Г., 156
 Егорихина М.Н., 16
 Егоров В.К., 120
 Егоров Е.В., 120
 Единач Е.В., 146
 Елисеев И.А., 53
 Елисеев С.И., 148
 Елоховский В.Ю., 93, 94, 163
 Емельянов О.А., 187
 Енукашвили Н.И., 44
 Ергина Ю.Л., 80
 Ермакова Е.Д., 47
 Есин Т.А., 144
 Еуров Д.А., 133
 Ефимов В.Н., 65
 Ефремов П., 39
 Жестков А.С., 172, 173
 Жигачев А.О., 29
 Жижимова Ю.С., 116
 Жилинская Н.Т., 50
 Жихорева А.А., 48, 49, 50
 Жуков М.В., 32
 Завражных Н.А., 97, 184
 Загорский Д.Л., 137
 Зайцев А.А., 114
 Зайцев А.В., 80, 81, 86
 Закгейм А.Л., 190
 Закиров И.И., 110
 Заломаева Е.С., 104
 Замаро А.С., 99
 Зарипова Р.И., 99
 Заруцкий И.В., 165
 Захаров Д.Г., 75
 Захарян Ю.Г., 127
 Зефиоров А.В., 81
 Зефиоров Т.Л., 99
 Зиновьев Е.В., 17
 Зиятдинова Н.И., 99
 Змитриченко Ю.Г., 47
 Зорин Н.М., 84
 Иванов А.И., 124
 Иванов И.В., 134
 Иванова П.Н., 104
 Иванькова Е.М., 93, 97, 187
 Июдин В.С., 99
 Кадухина Е.Е., 155
 Калинин Н.В., 148
 Калмыков А.Е., 158
 Канаш Е.В., 108
 Касаткин И.А., 97
 Кастро Р.А., 37
 Ким К.Х., 86
 Клячкин Л.Е., 139, 140, 195
 Клячко Н.Л., 29, 96, 183
 Кляшторный В.Г., 154
 Ковалевская Е.И., 47
 Коваленко А.Н., 35
 Ковылин Р.С., 16
 Коган В.Т., 78
 Кожемяков А.П., 119
 Козелецкая М.Г., 81
 Козленок А.В., 78
 Козырев С.В., 10
 Кокатев А.Н., 182
 Колбе К.А., 163, 187
 Коледов В.В., 161
 Колинко И.П., 40
 Колоскова О.О., 96
 Комаров А.А., 127
 Комарова М.С., 79
 Коняхин С.В., 133
 Корнев А.А., 193
 Корнилова Е.С., 43, 48, 49, 89, 141, 177
 Коткас И.Е., 44
 Котова А.В., 44
 Кочетов А.А., 108
 Краснопевцева М.К., 178
 Кривов С.А., 125
 Крылов А.С., 150
 Крылов Б.В., 162
 Крылова С.Н., 150
 Кувшинов А.Ю., 37
 Кузина Е.А., 192
 Кузнецов А.С., 75
 Кузнецов Д.В., 114
 Кузнецов С.В., 45
 Кузнецова А.А., 74
 Кузьмин А.Г., 105, 165
 Кукина Ю.С., 126
 Кулешов Д.О., 166, 168, 169
 Кулешова Т.Э., 172, 173
 Кулешова Т.Ю., 170
 Кульвелис Ю.В., 51
 Кульчицкий В.А., 99
 Кумзеров Ю.А., 53
 Курбанова Л.А., 96
 Курдюков Д.А., 133
 Курочкин В.Е., 157
 Кухаренко Л.В., 56
 Ладыгина В.П., 28
 Лазукин А.В., 125
 Ларионов И.А., 42

- Лебедев А.А., 53
 Лебедев А.Т., 168
 Лебедев В.Т., 51
 Лебедев С.П., 53
 Лебединский К.М., 35
 Левчук К., 44
 Леонтьева Е.А., 141
 Ливанова А.А., 144
 Литвинов И.К., 89, 141
 Лихачев А.И., 164
 Лобанова М.М., 14
 Лоозе В.В., 122, 174, 175, 176
 Лоскутов С.И., 119
 Лощенов В.Б., 59, 62, 116
 Лукашенко Т.А., 160
 Луконина О.А., 94
 Лукьянец Е.А., 116
 Лукьянченко Е.М., 120
 Лушников С.Г., 71, 151, 152
 Мазур Д.М., 168
 Макаров В.И., 62
 Макарова Е.А., 116
 Маклыгина Ю.С., 59
 Малафеев К.В., 93
 Малярченко А.М., 139, 140, 195
 Манойлов В.В., 165
 Марквичева Е.А., 95, 96
 Марченко Н.В., 44
 Масленникова И.И., 44
 Махмудов А.Х., 189
 Махмудов Х.Ф., 189
 Меерович Г.А., 116
 Мелешко Т.К., 134
 Мельник Б.С., 68, 72, 154
 Миндукшев И.В., 44, 159
 Миронов Е.П., 188
 Мороз-Водолажская Н.Н., 56
 Москалев А.С., 62
 Москалюк О.А., 93
 Москвин А.С., 69, 84
 Мохов Е.Н., 64
 Мясоедов А.В., 158
 Нагибина Г.С., 68
 Надервиль Т.А., 73
 Назарова О.В., 135
 Нащекин А.В., 164
 Нащекина Ю.А., 94, 185
 Неверовская А.Ю., 54
 Невойт В.И., 164
 Никитин А.М., 125
 Никитин П.И., 27
 Никитина А.В., 143
 Никитина Е.А., 104
 Николаев М.В., 79
 Новиков Л.В., 165
 Новикова И.И., 54
 Ноев Н.А., 145
 Нуждин В.И., 156
 Ободовский А.В., 42
 Овсянников В.А., 191
 Окулова Ю.Д., 72
 Орлова А.О., 30, 141
 Осадчий А.Е., 74
 Осадько И.С., 61
 Осин Ю.Н., 156
 Павлова Л.П., 36
 Паламарчук К.В., 46
 Панихина А.А., 190
 Панова Г.Г., 108, 172, 173
 Пархоменко М.П., 106
 Пашкевич С.Г., 99
 Пеннийянен В.А., 162
 Пирмагомедов Р.Я., 119
 Плотникова Л.В., 37
 Подзорова С.А., 162
 Подольская Е.П., 77
 Полоскин Е.Д., 136
 Поляков М.А., 109
 Поляничко А.М., 37
 Поминова Д.В., 45
 Попова Е.Н., 93, 97
 Попрядухин П.В., 97, 184
 Потрахов Н.Н., 123, 149
 Почкаева Е.И., 52
 Прияткин Н.С., 108, 121
 Пройдакова В.Ю., 45
 Пухальский Я.В., 119
 Рогов А.М., 156
 Рогова Д.А., 49
 Романишкин И.Д., 45, 59, 116
 Романов В.А., 50
 Романов Н.Г., 146
 Романова Ю.М., 116
 Рубцова Ю.П., 16
 Руденко В.Н., 120
 Рудницкая Г.Е., 160
 Рябова А.В., 45, 59
 Савостьянов Г.А., 171
 Салова А.В., 49
 Сальников В.В., 65, 156
 Сальникова Ж.А., 37
 Самохвалов А.А., 148
 Самсонова Н.С., 165, 170
 Санин А.Е., 81
 Сапач А.Ю., 96
 Сапожников И.Д., 32
 Сапрыкина Н.Н., 97, 163
 Сапурина И.Ю., 187
 Сасин М.Э., 88, 90
 Семак Б.В., 179
 Семенов А.Л., 50
 Семёнов В.А., 85
 Семенов К.Н., 52
 Семенова И.В., 48, 49, 50, 177, 178
 Семенютин В.Б., 39
 Сенчик К.Ю., 47
 Сергушичев К.А., 148
 Сердюков Ю.А., 125
 Сидоров А.В., 114
 Скверчинская Е.А., 159
 Слюсарева Е.А., 150
 Слюсаренко М.А., 51
 Смирнов А.А., 148
 Смирнов А.Н., 53
 Смирнов А.П., 37
 Смирнова Е.Ю., 81, 86
 Смирнова Н.В., 187
 Смятская Ю.А., 18, 153
 Соболева Е.Б., 80
 Соколов Д.Н., 122, 174
 Соловцова И.Л., 52
 Сопрун Л.А., 38
 Сорокин Л.М., 158
 Станишевский А.В., 41
 Староверов Н.Е., 123
 Старцев С.А., 101, 142
 Степанов А.А., 101, 142
 Степанов А.Л., 156
 Степанова К.В., 182
 Стефанов В.Е., 104
 Столяр С.В., 28
 Ступин Д.Д., 14, 181, 192, 193
 Сударева Н.Н., 163
 Сурма С.В., 104
 Суханова Т.Е., 33, 57, 73, 134
 Сушкин М.Е., 52
 Тапинова О.Д., 181
 Таранец К.Б., 139, 195
 Темирязов А.Г., 33, 55
 Темирязова М.П., 33, 55
 Тиганова И.Г., 116
 Тимошук К.И., 162
 Тимшина М.В., 148

Авторский указатель

- Титов Ю.А., 105, 165, 197
Томкович М.В., 133
Топоров В.В., 136
Точильников Г.В., 47
Трушина Д.Б., 137, 183
Туми А., 153, 196
Тупик А.Н., 160
Удалова О.Р., 108, 172, 173
Успенская Ю.А., 146
Ушаков В.А., 133
Файзуллаева Ш.Х., 189
Фаррахова Д.С., 59
Фаттахов Я.В., 145
Фахрутдинов А.Р., 145
Федоров А.А., 157
Фёдоров А.А., 197
Федосеев А.И., 71, 151, 152
Феклистов Е.Г., 187
Филатов Н.А., 181
Фомин М.А., 140
фон Гратовски С.В., 106, 161
Фотиади А.Э., 36
Фролов В.В., 11
Фронтцек А.В., 152
Фурсей Г.Н., 109, 110
Халисов М.М., 94, 162
Харченко М.В., 44
Холопова Е.Д., 123
Хомяков Ю.В., 172
Хотин М.Г., 180
Чабина А.С., 185
Чакчир О.Б., 136
Чалисова Н.И., 104
Чарыкова И.Н., 16
Чвалун С.Н., 91
Черноусов И.Н., 108, 172
Черняков А.Е., 36
Чижик С.А., 56
Чижов А.В., 80, 81, 86, 155
Чубинской-Надеждин В.И., 32
Шапошников А.И., 119
Шаройко В.В., 52
Швидченко А.В., 51, 100
Шевченко М.И., 84
Шейна И.Ю., 173
Шишов М.А., 187
Шмаков С.В., 133
Шмыков А.Ю., 157
Шуклинов А.В., 131
Щеголев Б.Ф., 104
Юдин В.Е., 16, 17, 92, 93, 94, 97, 184, 187
Юдина Е.Б., 51, 100
Юртаева С.В., 65
Якиманский А.В., 134
Яковлева Н.М., 182
Якуцени П.П., 10
Яминский И.В., 31, 34
Япаров Б.Я., 69
Ярославцев Р.Н., 28
Ястребов С.Г., 38, 41, 180
Яфарова Г.Г., 99

Содержание

Лекции школы молодых ученых

Пн-1л	О.С. Васютинский Лазерные методы диагностики биомолекул и клеток.....	9
Пн-2л	А.Е. Беркович , Н.Ю. Быков, С.В. Козырев, П.П. Якуцени Ультразвуковая тераностика: от физики к медицине	10
Пн-3л	В.В. Фролов Физические аспекты ядерной магнитнорезонансной томографии	11
Пн-4л	М. Šupová , T. Suchý, Z. Sucharda, E. Filová, M. Steinerová, L. Bačáková, G. S. Martynková The X-factor - A reality competition to discover what is behind the <i>in vitro</i> behaviour of calcium phosphates	12
Пн-5л	М. Bartoš , T. Suchý, M. Španko, R. Foltán Micro-CT application in collagen-based porous tissue engineering scaffolds.....	13
Пн-6л	М.М. Лобанова , Д.Д. Ступин Искусственное зрение: современные достижения и пути дальнейшего развития.....	14
Пн-7л	Ю.Г. Горбунова Новые фотосенсибилизаторы на основе тетрапиррольных соединений	15
Пн-8л	М.Н. Егорихина , Д.Я. Алейник, И.Н. Чарыкова, Ю.П. Рубцова, Р.С. Ковылин, В.Е. Юдин Возможности широкопольной флуоресцентной микроскопии при визуализации клеток на различных матрицах-носителях	16
Пн-9л	Е.В. Зиновьев , В.Е. Юдин Полимерные материалы и биоконпозиты для клеточных технологий	17
Пн-10л	Ю.А. Смятская Культивирование и использование микроводорослей <i>Chlorella sorokiniana</i>	18

Пленарные доклады

Вт-1.1пл	М.Л. Гельфонд Локальная и системная фотодинамическая терапия в лечении больных с диссеминированными опухолевыми заболеваниями.....	21
Вт-1.2пл	S. Kasas Nanomotion based antibiotic sensitivity test	22
Вт-1.3пл	B.S. Gutkin Mathematical models of motivation physiology: from neurodynamics of dopamine to behavior	23

Тематические сессии

Вт-А-2.1п	П.И. Никитин Магнитные наночастицы для медицинской <i>in vitro</i> диагностики и доставки лекарственных препаратов <i>in vivo</i>	27
Вт-А-2.2у	С.В. Столяр, Ю.В. Герасимова , В.П. Ладыгина, О.А. Баюков, Р.Н. Ярославцев, А.В. Болдырева, О.А. Бакалдина, А.М. Дынина Магнитные наноконпозиты на основе полисахаридов для создания биоматериалов направленного внутриклеточного действия	28
Вт-А-2.3у	Ю.И. Головин, А.О. Жигачев , Н.Л. Клячко Физический метод макроскопической локализации действия переменного магнитного поля на магнитные наночастицы в рамках концепции наномангнитомеханической акутации.....	29

Вт-А-2.4п	А.О. Орлова Фотофизика комплексов полупроводниковых квантоворазмерных нанокристаллов с тетрапиррольными соединениями	30
Вт-А-3.1п	И.В. Яминский Экспериментальные возможности бионаноскопии в решении практических задач биологии и медицины	31
Вт-А-3.2у	М.В. Жуков, И.Д. Сапожников, В.И. Чубинской-Надеждин, А.О. Голубок Селективная микроскопия клеточных структур.....	32
Вт-А-3.3у	М.П. Темиряева, Т.Е. Суханова, А.Г. Темиряев Кельвин-зонд микроскопия для исследования биологически активных систем с наночастицами различной природы.....	33
Вт-Б-3.4у	А.И. Ахметова, И.В. Яминский Биофизические принципы обнаружения вирусов, бактерий и биомакромолекул с помощью пьезокерамических биосенсоров	34
Вт-Б-1.1п	К.М. Лебединский, А.Н. Коваленко Физиологические и физические аспекты медицинского мониторинга.....	35
Вт-Б-1.2у	А.В. Аладов, Д.Н. Берлов, В.П. Валухов, Л.П. Павлова, А.Э. Фотиади, А.Е. Черняков Мобильный прибор психофизиологической экспресс-диагностики.....	36
Вт-Б-1.3у	Л.В. Плотникова, Ж.А. Сальникова, А.П. Смирнов, А.Д. Гарифуллин, А.Ю. Кувшинов, С.В. Волошин, А.М. Поляничко, Р.А. Кастро Диэлектрическое исследование сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом	37
Вт-Б-1.4у	С.Г. Ястребов, Л.А. Сопрун Урбанизация и сахарный диабет 1 типа	38
Вт-Б-2.1п	В.И. Антонов, П. Ефремов, В.Б. Семенютин Мальформации сосудов головного мозга: диагностика, моделирование, лечение	39
Вт-Б-2.2у	И.П. Колинко, Н.В. Денисова Математическое моделирование нарушений перфузии миокарда, диагностируемых методом ОЭКТ	40
Вт-Б-2.3у	Г.В. Гаврилов, А.В. Станишевский, С.Г. Ястребов Факторный анализ интракраниометрических параметров при заболеваниях центральной нервной системы.....	41
Вт-Б-2.4у	В.Б. Бессонов, А.В. Ободовский, И.А. Ларионов Применение микрофокусной томографии при исследованиях биологических объектов.....	42
Вт-Б-3.1п	Е.С. Корнилова Высокоспецифичная доставка с помощью наночастиц на примере комплексов квантовых точек с эпидермальным фактором роста.....	43
Вт-Б-3.2у	Н.И. Енукашвили, В.В. Багаева, К. Левчук, Д.С. Боголюбов, И.О. Боголюбова, М.В. Харченко, А.В. Котова, И.И. Масленникова, А. Артамонов, Н.В. Марченко, И.В. Миндукшев, И.Е. Коткас Детекция стволовых клеток, содержащих интернализированные магнитные наночастицы <i>in vivo</i> , методом МРТ	44
Вт-Б-3.3у	Д.В. Поминова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, С.В. Кузнецов, А.В. Рябова Мультифункциональные биосенсоры на основе наночастиц, легированных редкоземельными ионами.....	45

Вт-Б-3.4у	Т.В. Букреева , П.А. Демина, К.В. Паламарчук Коллойдосомы для инкапсулирования и доставки гидрофобных лекарств	46
Ср-А-1.1п	В.Г. Беспалов , Г.В. Точильников, К.Ю. Сенчик, Е.Д. Ермакова, Е.И. Ковалевская, Ю.Г. Змитриченко, А.Е. Беркович Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук в лечении злокачественных и доброкачественных опухолей	47
Ср-А-1.2у	И.В. Семенова , А.В. Белашов, А.А. Жихорева, Д.А. Горбенко, Т.Н. Беляева, Е.С. Корнилова, О.С. Васютинский Мониторинг реакции клеток <i>in vitro</i> на фотодинамическое воздействие методами цифровой голографии	48
Ср-А-1.3у	А.В. Белашов , А.А. Жихорева, Д.А. Рогова, Т.Н. Беляева, А.В. Салова, Е.С. Корнилова, И.В. Семенова, О.С. Васютинский Детектирование морфологических изменений живых клеток в процессе апоптоза с помощью голографической микроскопии	49
Ср-А-1.4у	А.А. Жихорева , А.В. Белашов, В.Г. Беспалов, О.С. Васютинский, Н.Т. Жилинская, В.А. Романов, А.Л. Семенов, И.В. Семенова Анализ фазовых изображений клеток асцитической жидкости крыс линии Wistar для оценки эффективности противоопухолевой терапии	50
Ср-А-2.1у	Ю.В. Кульвелис , А.В. Швидченко, Е.Б. Юдина, Н.П. Евлампиева, М.А. Слюсаренко, М.Л. Гельфонд, В.Т. Лебедев, А.Я. Вуль Детонационные наноалмазы как перспективный носитель лекарственных веществ для расширения возможностей фотодинамической терапии	51
Ср-А-2.2у	И.Н. Гапоненко, М.Е. Сушкин, Е.И. Почкаева, И.Л. Соловцова, Л.В. Васина, К.Н. Семенов, В.В. Шаройко Антиоксидантные, антирадикальные, токсические свойства и гемосовместимость C ₆₀ -(L-аргинина) ₈	52
Ср-А-2.3у	А.В. Бутко , В.Ю. Бутко, С.П. Лебедев, А.Н. Смирнов, И.А. Елисеев, В.Ю. Давыдов, А.А. Лебедев, Ю.А. Кумзеров Детектирование биологических веществ в водных растворах с помощью графеновых транзисторных структур	53
Ср-А-2.4у	А.П. Возняковский , И.И. Новикова, И.В. Бойкова, А.Ю. Неверовская, А.А. Возняковский 2D углеродные наноструктуры для иммобилизованных микробных биопрепаратов	54
Ср-А-3.1п	А.Г. Темирязов , М.П. Темирязева Возможности современной атомно-силовой микроскопии для исследования биообъектов	55
Ср-А-3.2п	Л.В. Кухаренко , С.А. Чижик, Е.С. Дрозд, М.В. Гольцев, Н.Н. Мороз-Водолажская Метод атомно-силовой микроскопии в определении внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных ИБС	56
Ср-А-3.3у	Т.Е. Суханова Зондовая микроскопия в исследовании полимерных носителей лекарственных препаратов	57
Ср-А-3.4п	А.Л. Васильев Современные методы просвечивающей электронной микроскопии в исследовании биологических объектов	58
Ср-А-4.1п	В.Б. Лощенов , Ю.С. Маклыгина, А.В. Рябова, Д.С. Фаррахова, И.Д. Романишкин Нанопотосенсибилизаторы для фотодиагностики и фотодинамической терапии рака	59

Ср-А-4.2у	D.S. Farrakhova, Yu.S. Maklygina, I.D. Romanishkin, L. Bolotina, V.B. Loschenov The intercellular distribution dynamics of various forms of the fluorescent indocyanine green dye on tumor models <i>in vivo</i>	60
Ср-А-4.3у	И.С. Осадько FRET между флуоресцирующими белками клетки в качестве биосенсора	61
Ср-А-4.4у	В.И. Макаров, П.В. Грачев, А.С. Москалев, В.Б. Лощенов Повышение резкости и глубины флуоресцентной визуализации тканей в ближнем инфракрасном диапазоне с использованием клинически разрешенных фотосенсибилизаторов	62
Ср-Б-1.1п	I.I. Vlasov, O.A. Shenderova, O.S. Kudryavtsev, A.A. Khomich, T.A. Dolenko Carbon-dot-decorated nanodiamonds for biomedical applications	63
Ср-Б-1.2п	А.Н. Анисимов, И.Д. Бреев, Е.Н. Мохов, П.Г. Баранов Квантовые сенсоры магнитного поля на основе спиновых центров окраски в SiC	64
Ср-Б-1.3у	С.В. Юргаева, В.Н. Ефимов, В.В. Сальников Метод ЭПР-спектроскопии в изучении биогенных кристаллических оксидов железа в тканях	65
Ср-Б-1.4п	А.Ф. Ванин ЭПР изучение динитрозильных комплексов железа с тиол-содержащими лигандами как «рабочей формы» монооксида азота в живых организмах	66
Ср-Б-2.1п	S.G. Lushnikov Interdependence structure and dynamics of globular proteins	67
Ср-Б-2.2у	Г.С. Нагибина, Б.С. Мельник Использование программ, предсказывающих нативно-развернутые участки, для дизайна стабильных форм белков	68
Ср-Б-2.3у	А.С. Москвин, Б.Я. Япаров Влияние фазового перехода ЖК-гель в липидном бислое на функционирование рианодиновых каналов.....	69
Ср-Б-2.4у	N. Derets, A. Rešetič, J. Milavec, P. Umek, M. Sluban, B. Zalar, V. Domenici, V. Cresta Thermomechanical response of main-chain liquid crystal elastomers with different degrees of crosslinking	70
Ср-Б-2.5у	А.В. Дмитриев, А.И. Федосеев, С.Г. Лушников Влияние многократного рассеяния на поведение неупругого рассеяния света в окрестности тепловой денатурации	71
Ср-Б-2.6у	Ю.Д. Окулова, Б.С. Мельник Анализ структурно-функциональных особенностей лёд-связывающего белка (IBP) и его модификаций в изолированных системах.....	72
Ср-Б-2.7у	С.А. Алексеева, И.В. Баранец, В.Н. Береснев, Т.А. Надервиль, Т.Е. Суханова Влияние концентрации дифильных молекул ПАВ на гелеобразование водных дисперсий	73
Ср-Б-3.1п	А.Е. Осадчий, А.А. Кузнецова Неинвазивная функциональная магнитоэнцефалография на основе предположения о волновом распространении нейрональной активности	74
Ср-Б-3.2п	Д.Г. Захаров, Б.С. Гуткин, А.С. Кузнецов Динамические механизмы управления динамикой дофаминергических нейронов среднего мозга.....	75
Ср-Б-3.3п	Markus M. Knodel Spatially resolved simulations upon realistic geometries.....	76

Содержание

Ср-Б-4.1п	Е.П. Подольская Технология Ленгмюра, как инструмент органического и биоорганического анализа.....	77
Ср-Б-4.2п	А.В. Козленок , А.В. Березина, В.Т. Коган, Е.Б. Григорьев Возможности выявления новых маркеров сердечно-сосудистых заболеваний и признаков дезадаптации к физической нагрузке с применением функциональной масс- спектрометрии.....	78
Ср-В-1.1у	М.С. Комарова , М.В. Николаев Модуляция вызванных разрядов нейронов префронтальной коры мозга крысы антагонистами глутаматных ионотропных рецепторов	79
Ср-В-1.2у	Д.В. Амахин , Е.Б. Соболева, Ю.Л. Ергина, А.В. Чижов, А.В. Зайцев Особенности синаптической передачи в энторинальной коре головного мозга в ходе эпилептоподобной активности в моделях <i>in vitro</i>	80
Ср-В-1.3у	А.В. Чижов , А.Е. Санин, М.Г. Козелецкая, Д.В. Амахин, Е.Ю. Смирнова, А.В. Зефирова, А.В. Зайцев Простейшая модель иктальных и интериктальных разрядов	81
Ср-В-1.4у	В.М. Верхлютов Реконструкция бегущих волн в коре головного мозга человека по данным ЭЭГ и МЭГ.....	82
Ср-В-2.1у	Е.О. Бурлаков , В.М. Верхлютов Математическое моделирование бегущих волн в коре головного мозга.....	83
Ср-В-2.2у	М.И. Шевченко , Н.М. Зорин, А.С. Москвин Моделирование внутриклеточного механизма возникновения и подавления сердечной аритмии.....	84
Ср-В-2.3у	В.А. Семёнов , Д.В. Амахин Применение уравнения Гольдмана-Ходжкина-Катца для описания спада ГАМК- опосредованных ионных токов	85
Ср-В-2.4у	Е.Ю. Смирнова , А.В. Зайцев, К.Х. Ким, А.В. Чижов Область спайковой активности нейрона на плоскости входных параметров — тока и проводимости.....	86
Чт-А-1.1п	О.С. Васютинский Исследование молекул, важных для биологии и медицины методами фемтосекундной лазерной спектроскопии	87
Чт-А-1.2у	И.А. Горбунова , Н.О. Безверхний, М.Э. Сасин, О.С. Васютинский Исследование затухания поляризованной флуоресценции молекул НАДН при двухфотонном возбуждении в водных растворах метанола	88
Чт-А-1.3у	Д.М. Бельтюкова , В.П. Белик, Т.Н. Беляева, Е.С. Корнилова, И.К. Литвинов, И.В. Семенова, О.С. Васютинский Регистрация сигнала фосфоресценции синглетного кислорода в клетках	89
Чт-А-1.4у	Н.О. Безверхний , И.А. Горбунова, Я.М. Бельтюков, М.Э. Сасин, О.С. Васютинский Исследование молекул триптофана методом поляризованной флуоресценции при двухфотонном возбуждении	90
Чт-А-2.1п	С.Н. Чвалун Биосовместимые биоразлагаемые полимеры: от биомедицинских применений к крупнотоннажному производству.....	91
Чт-А-2.2у	В.Е. Юдин , И.П. Добровольская Электропроводящие полимерные материалы для тканевой инженерии	92

Чт-А-2.3у	К.В. Малафеев , О.А. Москалюк, В.Е. Юдин, Е.М. Иванькова, Е.Н. Попова, В.Ю. Елоховский Исследование влияния модификации хитиновых наночастиц на физико-механические свойства полилактидных композитных волокон.....	93
Чт-А-2.4у	Ю.А. Нащекина , Д.М. Дарвиш, О.А. Луконина, М.М. Халисов, А.В. Анкудинов, В.Ю. Елоховский, В.Е. Юдин Гели природного происхождения для регенеративной медицины.....	94
Чт-А-3.1п	Е.А. Марквичева Биодеградируемые матрицы на основе природных и синтетических полимеров для регенеративной медицины	95
Чт-А-3.2у	А.М. Гилева , А.Ю. Сапач, Л.А. Курбанова, К.Ю. Власова, О.О. Колоскова, Н.Л. Клячко, Е.А. Марквичева Катионные липосомы на основе липопептидов для направленной доставки противоопухолевых препаратов.....	96
Чт-А-3.3у	И.П. Добровольская , Н.А. Завражных, П.В. Попрядухин, И.А. Касаткин, Е.Н. Попова, Е.М. Иванькова, Н.Н. Сапрыкина, В.Е. Юдин Структура и свойства трубок на основе микроволокон из L-полилактида	97
Чт-Б-1.1п	Ю.В. Богачев Магнитно-резонансная тераностика	98
Чт-Б-1.2у	Х.Л. Гайнутдинов , В.В. Андрианов, В.С. Июдин, Г.Г. Яфарова, С.Г. Пашкевич, М.О. Досина, А.С. Замаро, Т.Х. Богодвид, Р.И. Зарипова, Н.И. Зиятдинова, А.А. Денисов, В.А. Кульчицкий, Т.Л. Зефирова Изменение содержания оксида азота и меди в головном мозге и сердце крыс после моделирования ишемии и ограничения двигательной активности	99
Чт-Б-1.3у	А.Е. Алексенский , А.М. Panich, А.І. Shames, А.В. Швидченко, Е.Б. Юдина, А.Я Вуль Наночастицы алмаз/гадолиний как новый контрастирующий агент для ядерной магнитной томографии	100
Чт-Б-1.4у	А.А. Васин , А.А. Волков (мл.), А.А. Степанов, С.А. Старцев, А.А. Волков Электродинамические свойства воды и льда по данным диэлектрической спектроскопии.....	101
Чт-Б-2.1п	А.Б. Бурлаков Чувствительность биологических объектов к слабым электромагнитным полям и излучениям в критические периоды эмбриогенеза.....	102
Чт-Б-2.2у	Л.Н. Галль К вопросу воздействия слабых ЭМП на живые организмы.....	103
Чт-Б-2.3у	Н.И. Чалисова , Б.Ф. Щеголев, С.В. Сурма, Е.А. Никитина, П.Н. Иванова, Е.С. Заломаева, В.Е. Стефанов Воздействие слабого статического магнитного поля на развитие органотипической культуры тканей различного генеза.....	104
Чт-Б-2.4у	А.С. Бердников, А.Г. Кузьмин, Ю.А. Титов Редокс-реакция азосочетания как химический сенсор электромагнитного действия на биологические системы.....	105
Чт-Б-3.1п	С.В. фон Гратовски , М.П. Пархоменко Физические методы прижизненных исследований растений и миллиметровая спектроскопия для неразрушающего прижизненного мониторинга влажности растений в реальном времени	106
Чт-Б-3.2п	В.А. Драгавцев Необходимость разработки физических приборов для быстрой (без смены поколений)	

	идентификации генотипов при отборах в расщепляющихся и диких популяциях растений.....	107
Чт-Б-3.3п	Г.Г. Панова , О.Р. Удалова, Е.В. Канаш, А.С. Галушко, А.А. Кочетов, Н.С. Прияткин, М.В. Архипов, И.Н. Черноусов Основы физического моделирования «идеальных» агроэкосистем.....	108
Чт-Б-3.4у	Г.Н. Фурсей , М.А. Поляков Новый класс портативных рентгеновских аппаратов на основе катодов из графеноподобных структур	109
Чт-Б-3.5у	Г.Н. Фурсей, А.А. Бегидов , И.И. Закиров Метод высокоинтенсивной точечной рентгеновской обработки растительных объектов.....	110
Пт-А-1.1п	П.А. Головин, Н.Т. Баграев Источники и приёмники ТГц излучения на основе микрорезонаторов, встроенных в краевые каналы кремниевых наносандвичей.....	111
Пт-А-1.2у	С.В. Авакян , Л.А. Баранова Воздействие микроволнового излучения на живой организм	112
Пт-А-1.3у	Igor Smirnov The Effect of Low Intensity Electromagnetic Fields on Water Molecular Structure and its Medical Applications.....	113
Пт-А-1.4у	В.М. Грабов, А.А. Зайцев, Д.В. Кузнецов, А.В. Сидоров Термоэлектрические и термоэлектрокинетические явления в коллоидных системах, модельных биологическим жидкостям живых организмов	114
Пт-А-2.1п	Д.А. Горин Комбинация методов фотоники и наноструктурированных частиц для биомедицинских применений	115
Пт-А-2.2у	Г.А. Меерович, Е.В. Ахлюстина , И.Г. Тиганова, Е.А. Макарова, Ю.С. Жижимова, И.Д. Романишкин, Е.А. Лукьянец, Ю.М. Романова, В.Б. Лощенов Наноструктурированный фотосенсибилизатор на основе тетракаатионного производного бактериохлорина для фотодинамической инактивации биопленок грамотрицательных бактерий.....	116
Пт-А-2.3у	Yu. Maklygina , D. Farrakhova, L. Bolotina, A. Plyutinskaya, T. Karmakova, A. Pankratov, V. Loschenov Co-culture spheroid model for preclinical intercellular nanophotosensitizer-mediated tumor study.....	117
Пт-А-2.4у	Viktor Zenkov, James O'Connor, Ian A. Cockburn, Vitaly V. Ganusov Activated malaria-specific CD8 T cells search for the malaria-infected hepatocytes randomly.....	118
Пт-Б-1.1у	Я.В. Пухальский , А.И. Шапошников, Н.И. Воробьев, С.И. Лоскутов, Р.Я. Пирмагомедов, А.П. Кожемяков Изменение состава и уровня организованности корневых выделений у симбиосистемы гороха посевного в условиях применения гирромагнитных полей.....	119
Пт-Б-1.2у	Е.М. Лукьянченко , М.В. Архипов, В.К. Егоров, В.Н. Руденко, Л.П. Гусакова, Е.В. Егоров Возможности применения рентгеновских волноводов-резонаторов для локального воздействия на биологические объекты	120
Пт-Б-1.3у	М.В. Архипов , Н.С. Прияткин, Л.П. Гусакова Методические аспекты воспроизводимости физико-агрономических экспериментов....	121
Пт-Б-1.4у	В.В. Лоозе , Д.Н. Соколов, С.Л. Белецкий Оценка теплового эффекта термоокисления образцов зерна ржи.....	122

Пт-Б-1.5у	Н.Е. Староверов , А.Ю. Грязнов, Е.Д. Холопова, К.К. Гук, Н.Н. Потрахов Повышение информативности микрофокусных рентгеновских изображений семян.....	123
Пт-Б-2.1у	А.И. Иванов Физико-химический статус дерново-подзолистых почв и современные возможности управления им.....	124
Пт-Б-2.2у	А.В. Лазукин , Ю.А. Сердюков, А.М. Никитин, С.А. Кривов Действие продуктов плазмы поверхностного барьерного разряда на прорастание злаков	125
Пт-Б-2.3у	Ю.И. Блохин , А.В. Двирник, Ю.С. Кукина Измерение влажности в корнеобитаемом слое импедансным влагомером почв с емкостным датчиком	126
Пт-Б-2.4у	Ю.Г. Захарян , А.А. Комаров Адаптация агротехнологических решений как управление климатическими рисками.....	127
Стендовые сессии		
1. Наноматериалы в биологии и медицине		
Чт-1.1с	А.В. Шуклинов , С.Л. Грибановский, В.М. Васюков, Ю.И. Головин Научно-исследовательское оборудование для управления биохимическими процессами переменным магнитным полем	131
Чт-1.2с	Ж.В. Гудкина , Т.С. Аргунова, М.Ю. Гуткин Особенности механического поведения дентина как биокompозита с наноразмерной структурой.....	132
Чт-1.3с	С.В. Шмаков , В.А. Ушаков, С.В. Коняхин, В.М. Бойцов, Д.А. Еуров, Д.А. Курдюков, М.В. Томкович, В.Г. Голубев Исследование проникновения и внутриклеточной локализации монодисперсных сферических частиц мезопористого кремнезема.....	133
Чт-1.4с	С.В. Валуева , Т.Е. Суханова, М.Л. Гельфонд, М.Э. Вылегжанина, А.Я. Волков, И.В. Иванов, Т.К. Мелешко, А.В. Якиманский Полимерные молекулярные щетки, загруженные фотосенсибилизатором — радахлорином и наночастицами селена	134
Чт-1.5с	С.В. Валуева , М.Э. Вылегжанина, О.В. Назарова Медь-, серебро- и селенсодержащие биоактивные наносистемы на основе синтетического полиамфолита.....	135
Чт-1.6с	Б.Х. Байрамов, Ф.Б. Байрамов, Е.Д. Полоскин , В.В. Топоров, О.Б. Чакчир Лазерная спектроскопия неупругого рассеяния света полупроводниковых наноструктур на основе кремния сопряженных с биоматериалами	136
Чт-1.7с	И.М. Долуденко , Д.Б. Трушина, Т.Н. Бородина, Т.В. Букреева, Д.Л. Загорский Цилиндрические наночастицы, полученные матричным синтезом, для функционализации полимерных нанокапсул	137
Чт-1.8с	L. Višejnová , P. Klein Materials for efficient long term cultivation of primary hepatocytes.....	138
Чт-1.9с	К.Б. Таранец , Н.Т. Баграев, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко Терагерцевый отклик от био-ткани как основа диагностики и лечения в персонифицированной медицине	139
Чт-1.10с	М.А. Фомин , Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко, Н.Т. Баграев Транспортные свойства ДНК на поверхности наноструктур.....	140

Содержание

Чт-1.11с	И.К. Литвинов , Е.А. Леонтьева, А.О. Орлова, Е.С. Корнилова, Т.Н. Беляева Внутриклеточная локализация нетаргетных КТ зависит от их концентрации и определяет степень цитотоксичности 141
2. Радиоспектроскопические методы в науках о жизни	
Чт-2.1с	А.А. Васин , А.А. Волков (мл.), А.А. Степанов, С.А. Старцев, А.А. Волков Транспортные свойства жидкой воды в терминах ион-молекулярной модели 142
Чт-2.2с	Ю.В. Богачев, А.В. Никитина Оптимизация параметров импульсных РЧ последовательностей для исследований МРТ в присутствии магнитных наночастиц 143
Чт-2.3с	А.А. Ливанова, Т.А. Есин Danio rerio как <i>in vivo</i> система для радиобиологических исследований 144
Чт-2.4с	А.Н. Аникин, Н.А. Ноев , Я.В. Фаттахов, А.Р. Фахрутдинов Однородность и стабильность магнитного поля магнитно-резонансного томографа с индукцией 0.4 Тл 145
Чт-2.5с	Е.В. Единач , Ю.А. Успенская, А.С. Гурин, Р.А. Бабунц, Г.Р. Асатрян, Н.Г. Романов, А.Г. Бадалян Исследования методом высокочастотного ЭПР сцинтилляционных материалов для ПЭТ и КТ на основе гранатов 146
Чт-2.6с	И.Д. Бреев , А.Н. Анисимов Квантовые сенсоры температуры на основе спиновых центров окраски в SiC 147
3. Технологии медицинского мониторинга и визуализации	
Чт-3.1с	В.А. Бурцев, А.А. Бурцев, Д.Б. Бельский, Е.П. Большаков, Т.П. Бронзов, С.А. Ваганов, С.И. Елисеев, Н.В. Калинин , А.А. Самохвалов, К.А. Сергушичев, А.А. Смирнов, М.В. Тимшина Установка «ЭКСТРИМ-М» для задач динамической структурной биологии 148
Чт-3.2с	Н.Н. Потрахов Отечественные технические средства для получения трехмерных рентгеновских изображений в биомедицинской инженерии и агроселекционных технологиях 149
4. Динамика биополимеров	
Чт-4.1с	А.С. Крылов , I. Senkovska, V. Von, S. Kaskel, Е.А. Слюсарева, С.Н. Крылова, А.Н. Втюрин Исследования бистабильных переключаемых металлоорганических каркасов DUT-8(Ni) методом спектроскопии КРС 150
Чт-4.2с	А.И. Федосеев , А.В. Дмитриев, С.Г. Лушников Температурное поведение скорости и затухания гиперзвука в натрий-фосфатном и натрий-ацетатном буферах 151
Чт-4.3с	А.В. Фронтцек , А.В. Дмитриев, А.И. Федосеев, С.Г. Лушников Аномальное температурное поведение скорости гиперзвука в водных растворах с различной концентрацией гуанидин гидрохлорида 152
Чт-4.4с	И.В. Долбня , А. Туми, Ю.А. Смятская Биополимеры из микроводорослей 153
Чт-4.5с	К.А. Глухова , В.Г. Кляшторный, Б.С. Мельник Зеленый флуоресцентный белок как контейнер для токсичного пептида бактенецина .. 154
5. Математические методы моделирования в клеточной нейрофизиологии	
Чт-5.1с	Е.Е. Кадухина , А.В. Чижов Сравнительный анализ моделей Na^+/K^+ -АТФазы в задаче об установлении возбудимого состояния нейрона 155

6. Нанодиагностика и зондовые технологии в биологии и медицине

Чт-6.1с	В.Г. Евтюгин , А.М. Рогов, Л.Р. Валеева, В.В. Сальников, Ю.Н. Осин, В.Ф. Валеев, В.И. Нуждин, А.Л. Степанов Микроструктурированные подложки полученные методом ионной имплантации и возможность их использования для подсчета бактерий.....	156
Чт-6.2с	А.А. Федоров , В.Е. Курочкин, А.Ю. Шмыков Моделирование кинетики сигнала флуоресцентного зонда в ходе полимеразной цепной реакции	157
Чт-6.3с	А.В. Мясоедов , А.Е. Калмыков, Л.М. Сорокин Структура дентина по данным просвечивающей электронной микроскопии и микротомографии	158
Чт-6.4с	А.С. Букатин , Е.А. Скверчинская, И.В. Миндукшев Оценка деформируемости эритроцитов в микропотоке	159
Чт-6.5с	А.Н. Тупик , Г.Е. Рудницкая, Т.А. Лукашенко, А.А. Евстапов Исследование влияния материалов микрофлюидных чипов на полимеразную цепную реакцию	160
Чт-6.6с	М.К. Jayaraj, В.В. Коледов , С.В. фон Гратовски Исследование роли клеточных протеинов в условиях нейродегенеративных заболеваний с помощью нанозахвата	161
Чт-6.7с	К.И. Тимошук , М.М. Халисов, А.В. Анкудинов, В.А. Пенниайнен, С.А. Подзорова, Б.В. Крылов Нативные фибробласты как тест-объект для атомно-силовой микроскопии.....	162
Чт-6.8с	К.А. Колбе , Н.Н. Сударева, В.Ю. Елоховский, Н.Н. Сапрыкина Контроль морфологии систем доставки лекарственных соединений при помощи СЭМ, ЭДС и реологии	163
Чт-6.9с	А.И. Лихачев , А.В. Нашекин, В.И. Невойт Влияние изменения показателя преломления внешней среды на оптические свойства структуры «волновод-наночастицы».....	164
7. Масс-спектрометрические методы для биомедицинских задач		
Чт-7.1с	В.В. Манойлов, Л.В. Новиков, И.В. Заруцкий, А.Г. Кузьмин, Ю.А. Титов, Н.С. Самсонова Классификации масс-спектров выдыхаемых газов на основе дискриминантного и кластерного анализа	165
Чт-7.2с	И.А. Громов , Е.Н. Алексеюк, Д.О. Кулешов, Н.Р. Галль Физико-химические процессы, влияющие на протекание химических реакций в факеле электроспрея.....	166
Чт-7.3с	А.А. Дьяченко , Н.М. Блащенко, Н.Р. Галль Масс-спектрометрическая регистрация ионов бериллия методом ЭРИАД	167
Чт-7.4с	Д.О. Кулешов , И.А. Громов, Д.М. Мазур, Е.Н. Алексеюк, А.Т. Лебедев, Н.Р. Галль, Л.Н. Галль Применение «препаративного электроспрея» для проведения реакций в микрокаплях	168
Чт-7.5с	Д.О. Кулешов , Л.Н. Галль Изучение механизма «мягкого» окисления унитиола	169
Чт-7.6с	Л.Н. Галль, И.А. Громов, Н.С. Самсонова, Т.Ю. Кулешова, А.С. Дьяченко, Н.Р. Галль Масс-спектрометрия ЭРИАД: количественные измерения нуклидного состава микроэлементов организма	170

8. Физические методы в агро- и генетико-селекционных технологиях

- Чт-8.1с **Г.А. Савостьянов**
Оценка биологического развития путем анализа процедуры разделения труда.....171
- Чт-8.2с **Т.Э. Кулешова**, И.Н. Черноусов, О.Р. Удалова, Л.М. Аникина, Ю.В. Хомяков, В.Е. Вертебный, А.В. Александров, А.С. Жестков, Н.Р. Галль, Г.Г. Панова
Особенности влияния световой среды с различными спектральными характеристиками на оптические свойства листьев салата и показатели продуктивности172
- Чт-8.3с **Т.Э. Кулешова**, И.Ю. Шеина, О.Р. Удалова, А.С. Галушко, Ю.И. Блохин, А.С. Жестков, Г.Г. Панова, Н.Р. Галль
Биоэлектрические потенциалы в системе «корнеобитаемая среда-растение»: методические аспекты.....173
- Чт-8.4с В.В. Лоозе, Д.Н. Соколов, А.В. Гаврилов, **С.Л. Белецкий**
Самосогревание зерна злаковых культур при его хранении.....174
- Чт-8.5с В.В. Лоозе, А.В. Гаврилов, **С.Л. Белецкий**
Физические методы оценки герметичности элеваторных хранилищ175
- Чт-8.6с **С.Л. Белецкий**, В.В. Лоозе
Исследование динамики температуры зерна и относительной влажности воздуха в пристенных слоях силосов при длительном хранении176

9. Физические методы в фотобиологии

- Чт-9.1с **Д.А. Горбенко**, А.В. Белашов, Т.Н. Беляева, О.С. Васютинский, Е.С. Корнилова, И.В. Семенова
Анализ изменений морфологии онкологических клеток при фотодинамическом воздействии методами голографической томографии и конфокальной флуоресцентной микроскопии177
- Чт-9.2с М.К. Краснопевцева, В.П. Белик, И.В. Семенова, О.С. Васютинский
Изучение флуоресценции водных растворов молекул ФАД под действием импульсного лазерного излучения.....178
- Чт-9.3с **Б.В. Семак**
Исследование роли молекулярных колебаний, возбуждаемых при УФ фотодиссоциации молекул озона на поляризацию угловых моментов образующихся фотофрагментов179
- Чт-9.4с М.С. Божокин, **Д.Б. Вчерашний**, С.Г. Ястребов, М.Г. Хотин, Л.Л. Бейлинсон
Влияние лазерного излучения длиной волны 0,63 мк на экспрессию генов *acan*, *sox9*, *tgfb3*, *col2a1* в культуре мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток.....180

10. Полимерные материалы для биомедицины

- Чт-10.1с **Н.А. Филатов**, О.Д. Тапинова, Д.Д. Ступин, А.С. Букатин
Гидрогелевые микрочастицы для формирования трехмерных клеточных структур181
- Чт-10.2с **А.Н. Кокатев**, С.Г. Васильев, Н.М. Яковлева, К.В. Степанова
Нанопористые алюмооксидные мембраны для биотехнологии и медицины.....182
- Чт-10.3с И.А. Бурмистров, **Д.Б. Трушина**, Т.Н. Бородина, М.М. Веселов, Н.Л. Клячко, Y. González-Alfaro, Т.В. Букреева
Влияние низкочастотного магнитного поля на полиэлектролитные микрокапсулы с наночастицами магнетита183
- Чт-10.4с **Н.А. Завражных**, В.Е. Юдин, И.П. Добровольская, П.В. Попрядухин
Получение и исследование свойств пористых материалов на основе нановолокон из полилактида для тканевой инженерии.....184
- Чт-10.5с **А.С. Чабина**, Ю.А. Нащекина
Модификация матриц на основе поли-ε-капролактона аргинином.....185

Содержание

Чт-10.6с	T. Suchý, R. Sedláček, M. Šupová, L. Vištějnová, M. Bartoš Collagen and its modifications by calcium phosphates and antibiotics: the good, the bad and the ugly	186
Чт-10.7с	Н.В. Смирнова, И.Ю. Сапурина, М.А. Шишов, К.А. Колбе, Е.М. Иванькова, Е.Г. Феклистов, О.А. Емельянов, В.Е. Юдин Использование электропроводящих полимеров для биомедицинских технологий	187
Чт-10.8с	Е.П. Миронов, Т.Н. Бородина, Т.В. Букреева Взаимодействие белковых и полисахаридных микрокапсул с гидрофобным ядром и модельной клеточной мембраны	188
Чт-10.9с	Х.Ф. Махмудов, А.Х. Махмудов, Ш.Х. Файзуллаева Природа релаксации заряда в трубчатых костях и особенности разрушения компактной костной ткани человека.....	189
11. Взаимодействие слабых электромагнитных полей (ЭМП) с живыми клетками и организмами		
Чт-11.1с	А.В. Аладов, Д.Н. Берлов, В.П. Валухов, О.Л. Власова, А.Л. Закгейм, А.А. Панихина Влияние монохроматического синего света на функцию восприятия времени у лиц с разным типом вегетативной регуляции	190
Чт-11.2с	В.А. Овсянников Лазерная терапия — клиническое применение	191
Чт-11.3с	Е.А. Кузина, Д.Д. Ступин Эффект сохранения псевдоемкости контакта металл/электролит/клетка	192
Чт-11.4с	Д.Д. Ступин, А.А. Корнев Одиночная клетка как детектор токсинов.....	193
Чт-11.5с	А.Э. Габидова, В.А. Галынкин Возникновение резистентных микроорганизмов	194
Чт-11.8с	К.Б. Таранец, Н.Т. Баграев, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко ТГц диагностика онкологического метилирования ДНК.....	195
Чт-11.9с	А. Туми Исследование влияния электромагнитного спектра на скорость культивирования микроводорослей <i>Chlorella sorokiniana</i>	196
Чт-11.10с	А.С. Бердников, Н.Р. Галль, А.А. Фёдоров, Ю.А. Титов Математическое обобщение кристаллографии Бульёнова.....	197
Авторский указатель		201
Содержание		205



MYSINT100 RM – 3D LMF принтер по металлу для медицины, имплантологии, биологии, аддитивного производства

- расширенный список материалов для печати;
- инновационная технология лазерного спекания;
- для работы необходим только 3D CAD файл и порошок;
- готовые изделия превосходят по прочности аналоги, изготовленные методом литья.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ПЕЧАТИ

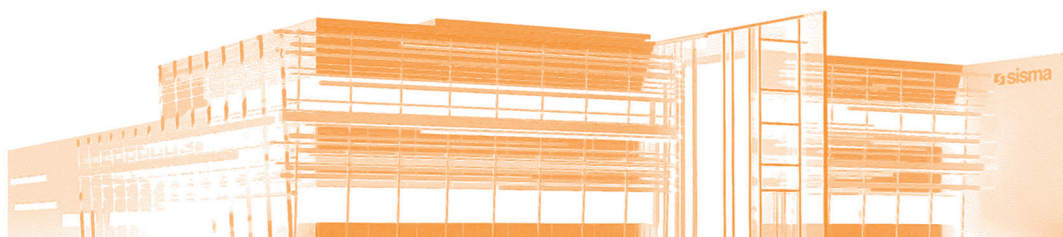
- кобальт-хром
- драгоценные металлы
- бронза
- нержавеющая сталь
- мартенситностареющие стали
- никелевые сплавы
- титан
- алюминиевые сплавы

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

диаметр лазерного пятна:	30/55 мкм
высота печати:	100 мм
диаметр печати:	100 мм
тип лазерного источника:	волоконный
толщина слоя регулируемая:	20-40 мкм



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИТАНА, БИОСОВМЕСТИМОГО МАТЕРИАЛА, В АДДИТИВНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ ПОЗВОЛЯЕТ СОЗДАВАТЬ МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ И ЭНДОПРОТЕЗЫ С НЕОБХОДИМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПОРИСТОСТИ



Sisma S.P.A. — итальянский производитель лазерного оборудования, 3-D принтеров по металлу и пластику. Более 50 лет компания разрабатывает и выпускает оборудование для ювелирной промышленности, медицины, аддитивного производства.

ООО «Серния Инжиниринг» — официальный дилер компании SISMA на территории РФ.
info@sernia.ru | +7 495 204 13 17 | www.sernia.ru

SERNIA инжиниринг
СОЕДИНЯЯ НАУКУ И ТЕХНОЛОГИИ

Третья международная конференция со школой молодых ученых
«Физика — наукам о жизни»

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии ФГБУ «ПИАФ» НИЦ «Курчатовский институт»
188350, Гатчина Ленинградской обл., Орлова роща
Зак. 254, тир. 200, уч.-изд. л. 15.6, 27.09.2019 г.
Формат 60×84/8, печать офсетная.