



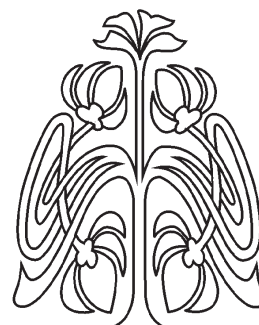
## ЛОКАЛЬНЫЙ КЛАСТЕР г. САРАТОВА, ОРГАНИЗОВАННЫЙ В РАМКАХ 7-й РАМОЧНОЙ ПРОГРАММЫ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНСОРЦИУМА «ФОТОНИКА ДЛЯ ЖИЗНИ» («PhotonicS4Life»)

Local Cluster Saratov Organized in Framework of the Seventh Framework Programme of Commission of the European Communities «Photronics4Life»

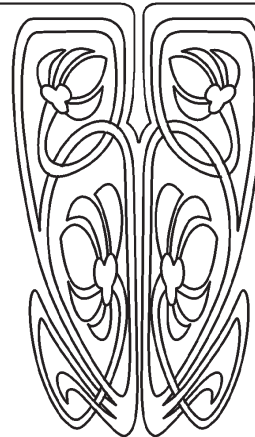
Взаимопроникновение физики и биологии с практическим выходом в медицину особенно быстро и успешно происходит в течение последних 40–50 лет. Прежде всего это проявляется в виде применения физических методов и приборов на их основе в медико-биологических исследованиях. Физические методы являются уникальным инструментом исследования во многих областях естествознания. В биологических исследованиях они занимают особое место, так как представляют собой почти единственный инструмент, позволяющий изучать разнообразные биологические процессы *in vivo*. Взаимосвязь биологических и физико-математических методов и подходов обусловила здесь заметные успехи. С другой стороны, существенный прогресс в разработке неинвазивных методов многофункционального клинического мониторинга различных заболеваний связан в значительной мере с развитием оптических методов диагностики. В дерматологии, офтальмологии, гинекологии, гастроэнтерологии, нейрохирургии оптические методы перспективны для диагностики, локализации и лечения злокачественных новообразований, фотодинамической и фототермической терапии различных заболеваний, маммографии и томографии головного мозга. В офтальмологии при лечении глаукомы, отслоения сетчатки глаза и ряда других заболеваний широко применяется трансклеральная фотокоагуляция тканей глазного яблока – цилиарного тела, сетчатки глаза и т. д. Оптические методы используются для мониторинга функциональной активности мозга, сердечной деятельности, работы сосудистой системы, определения скорости кровотока и лимфотока, объема крови в биотканях и степени ее оксигенации.

В то же время сложность решаемых проблем требует серьезной координации совместных усилий физиков, биологов и медиков, направленных на их решение. Программа «Photronics4Life» 7-й рамочной программы Евросоюза является структурой, деятельность которой направлена на данную координацию. В настоящее время Саратовский государственный университет является единственным в Российской Федерации научным центром, который стал участником программы «Photronics4Life». В университете активно развиваются современные методы физико-биологических исследований, которые находят все более широкое применение в современной медицине.

В данном выпуске представлены работы участников конференции «Workshop of Local Cluster Saratov (LCS) Photronics4Life FP-7», проходившей в Саратовском государственном университете 11 марта 2011 года, на которой обсуждались многие проблемы, связанные с применением современных физических методов в медицинских исследованиях.



**НАУЧНЫЙ  
ОТДЕЛ**





Оптика наночастиц с плазмонным резонансом и её приложения в биосенсорике и биомедицине представляет собой новую область нанобиотехнологии и биофотоники, называемую биоплазмоникой. Применение золотых наночастиц с плазмонным резонансом в цитологических исследованиях и изменение морфологических показателей костного мозга и периферической крови при длительном воздействии золотых наночастиц исследуется в двух статьях данного выпуска. В другой работе данного направления исследуются морфологические изменения во внутренних органах лабораторных животных при однократном введении наночастиц железа.

Возможность генерации узкополосного высококогерентного излучения, а также широкополосного излучения с малой длиной когерентности лежит в основе методов корреляционной и доплеровской спектроскопии, лазерной интерферометрии и оптической когерентной томографии (ОКТ). Эти методы эффективно используются для изучения динамических и структурных особенностей нормальных и патологически измененных биологических объектов. Одна из работ данного выпуска посвящена развитию интерференционных методов исследования биотканей и еще одна работа – исследованию клеток крови человека методом полнопольной микроинтерферометрии в белом свете.

Детектирование и корреляционная обработка спекл-структур также позволяют получать диагностическую информацию о пространственно-временной организации биологических объектов. Примером наиболее важных медицинских задач, для решения которых перспективны корреляционно-оптические методы, является исследование параметров микроциркуляции крови с использованием метода лазерной спекл-визуализации. Одна из статей этого выпуска направлена на решение данной задачи. Еще одна статья связана с компьютерным моделированием зависимости фрактальной размерности биоспеклов от условий облучения.

Исследования последних лет показали перспективность использования ОКТ для решения проблем визуализации внутренних структур биотканей. При этом особенно перспективным является комбинация методов оптической когерентной томографии и наночастиц. В двух работах данного выпуска рассматривается возможность улучшения визуализации внутренней структуры биотканей путем повышения контрастности изображений с помощью введения наночастиц диоксида титана при различных методах доставки частиц в биоткань.

Метод измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) направлен на оценку степени упругости стенок сосудов. Значение СРПВ используется в медицинской практике как показатель жесткости артериальных сосудов, его рост считается маркером как атеросклероза, так и возрастных изменений. Одна из работ этого выпуска посвящена анализу динамических и спектральных характеристик сигнала, отражающего быстрые изменения скорости распространения пульсовой волны. В этой статье приведены экспериментальные данные и результаты моделирования, характеризующие быстрые колебания величины СРПВ.

В одной из работ выполнено модельное исследование закономерностей формирования динамических режимов в ансамблях нефронов с топологией гемодинамической и васкулярной связи по типу двоичного дерева. В этой работе проведено сравнение полученных *in vivo* экспериментальных данных с результатами численного эксперимента и выявлен механизм автолокализации гемодинамического взаимодействия, в основе которого лежит взаимокompенсация ритмов модуляции потоков крови на каждом уровне ветвления сосудов.

А. Н. Баикатов  
М. А. Виленский  
В. В. Тучин



## ФИЗИКА

УДК 57.085.4, 57.085.22, 535.361.22

### ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПРОНИКНОВЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ $TiO_2$ В ТКАНИ ЗУБА ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ



Н. А. Трунина, В. В. Тучин\*

Саратовский государственный университет  
Институт проблем точной механики и управления РАН, Саратов  
E-mail: trunina1987@mail.ru, tuchinv@mail.ru

Проникновение наночастиц в ткани зуба представляет значительный интерес при решении проблем, связанных с уменьшением чувствительности зуба, укреплением и восстановлением эмали, при отбеливании с косметическими целями. В настоящей работе продемонстрирована принципиальная возможность использования оптической когерентной томографии для визуализации проникновения наночастиц в ткани зуба. В результате длительной обработки образца зубной ткани суспензией наночастиц двуоксида титана наблюдается заметное (до 5 дБ) увеличение сигнала ОКТ с глубин 300–600 мкм, что свидетельствует о проникновении наночастиц в эмаль и дентин.

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, эмаль, дентин, наночастицы диоксида титана.

#### Visualization of Penetration of $TiO_2$ Nanoparticles into Tooth Tissues Samples Using Optical Coherence Tomography

N. A. Trunina, V. V. Tuchin

Penetration of nanoparticles into the tooth tissues is of significant interest in solving the problems, related to the reduction of the tooth sensitivity, enamel strengthening and restoration and cosmetic bleaching. In the present paper we demonstrate the possibility to use optical coherent tomography for visualization of penetration of nanoparticles into the tooth tissues. As a result of long-term treatment of the tooth tissue sample with the suspension of titanium dioxide nanoparticles we observed significant (up to 5 dB) growth of the OCT signal intensity from the depth 300–600  $\mu\text{m}$  which is an evidence of nanoparticles penetration into the enamel and dentin.

**Key words:** optical coherent tomography, enamel, dentin, nanoparticles of titanium dioxide.

#### Введение

Взаимодействие наночастиц с тканями зуба может оказаться перспективным при решении ряда терапевтических и косметических проблем, к которым относится уменьшение чувствительности зуба к внешним воздействиям, укрепление и восстановление эмали, а также косметическое отбеливание зубов. Проблемам и перспективам применения наночастиц и нанотехнологий в ме-

дицине и, в частности, в стоматологии посвящено несколько обзорных статей [1,2]. Потенциальное применение нанотехнологий в медицине очень широко [2]. Это визуализация и диагностика, целевая доставка лекарственных препаратов, терапия и инженерия тканей. Наиболее разработанным и уже широко используемым направлением использования наночастиц в стоматологии на сегодняшний день является их добавление в составы, применяемые для восстановления поврежденной зубной ткани [2]. Другие направления еще находятся в стадии экспериментального исследования. Одна из актуальных задач стоматологии – закупоривание дентинных тубул с целью уменьшения чувствительности зуба. Для этой цели в работе [3] использовались наночастицы золота с последующим лазерным воздействием. Внедрение антибактериальных наночастиц в тубулы может использоваться как способ их доставки для улучшения дезинфекции корневого канала. Авторы [4] показали, что эффективность такого внедрения можно повысить с помощью высокоинтенсивного ультразвукового воздействия, приводящего к коллапсу кавитационных пузырьков. С целью отбеливания дентина в работе [5] использовался раствор 3.5%-ной перекиси водорода с взвесью наночастиц диоксида титана. Отбеливающий агент применялся на срезах дентина с последующим воздействием 405 нм диодным лазером или галогеновой лампой. С помощью спектрофотометрических измерений был продемонстрирован значительный эффект отбеливания в результате указанного комбинированного воздействия. Наконец, в работе [6] исследовалось восстановление эмали зуба с помощью наночастиц гидроксиапатита и было обнаружено принципиальное значение их размера. Частицы с размером 20–40 нм, типичным



для собственных структурных элементов эмали, обеспечивали создание прочного покрытия на ее поверхности, устойчивого к кислотным агентам, в то время как частицы большего размера таким эффектом не обладали.

Во всех указанных задачах в большей или меньшей степени возникает необходимость неразрушающего мониторинга проникновения наночастиц в глубь ткани зуба. Одним из перспективных средств такого мониторинга является оптическая когерентная томография (ОКТ). В недавних работах [7–9] нами продемонстрирована эффективность метода ОКТ при мониторинге диффузии химических агентов в дентине зуба человека. В настоящей работе впервые предпринята попытка распространения указанной методики на исследование проникновения наночастиц диоксида титана в эмаль и дентин образцов зуба человека *in vitro*.

## 1. Материалы и методы

### 1.1. Исследуемые образцы и методика проведения эксперимента

В работе исследовались образцы дентина и эмали зуба человека. Зубы удалялись в стоматологической клинике в результате плановой операции. После удаления для поддержания естественных свойств они хранились в физиологическом растворе при температуре  $\sim 4^\circ\text{C}$  в защищенном от света месте. Смоченные водой образцы зубов распиливались с помощью алмазного диска вдоль или поперек дентинных канальцев. Полученные поперечные и продольные срезы зуба человека затем шлифовались. В поперечном срезе дентинные канальца располагались перпендикулярно поверхности среза зуба. Затем образцы обрабатывались ортофосфорной кислотой (37%) и помещались в ультразвуковую ванну на 10 мин для очистки от пыли и осколков, оставшихся после распиливания. Далее измерялись толщины полученных образцов.

На предварительном этапе микроскопические изображения образцов регистрировались с использованием оптического микроскопа (Axio Imager, Carl Zeiss, увеличение 32). Это делалось с целью предварительного определения характера распределения дентинных канальцев в образцах – размеров и плотности распределения тубул по поверхности спила.

Для обработки образцов использовалась суспензия наночастиц двуокиси титана  $\text{TiO}_2$  (размер частиц  $<100$  нм, Aldrich, USA) в Poly(Sodium4-Styrene-Sulfonate) с концентрацией наночастиц 10 мг/мл.

В начале эксперимента проводилось контрольное ОКТ-сканирование образцов, еще не обработанных наночастицами. Суспензия наночастиц  $\text{TiO}_2$  предварительно помещалась в ультразвуковую (УЗ) ванну на 15 мин. Ультразвук с частотой 43–45 кГц использовался для предотвращения седиментации наночастиц.

Образцы погружались в кювету с суспензией наночастиц  $\text{TiO}_2$ , а кювета помещалась в УЗ ванну на 15 мин. для стимуляции проникновения наночастиц в толщу зубной ткани. Затем поверхность образца промывалась водой и просушивалась в воздушном потоке в течение 30 мин. Эти меры предпринимались для удаления остатков взвеси с поверхности образца. После этого производилось его ОКТ-сканирование. Подобная процедура повторялась несколько раз, после чего образцы снова помещались в кювету с суспензией  $\text{TiO}_2$  и оставлялись в ней до следующего дня. Полная продолжительность эксперимента с одним образцом составляла 10 дней.

### 1.2. Экспериментальная установка

Визуализация проникновения наночастиц в ткани зуба осуществлялась с помощью системы спектральной оптической когерентной томографии THORLABS Spectral Radar OCT. В этой системе источником излучения служит сверхлюминесцентный диод с центральной длиной волны излучения 930 нм. Ширина спектральной полосы составляет 100 нм, выходная мощность – 2 мВт, разрешение системы по глубине – 6.2 мкм, оптическая глубина сканирования – 1.6 мм. Параметры томографа не позволяют получать изображение отдельных наночастиц, поэтому об их присутствии и концентрации можно судить по изменению средних оптических параметров зондируемых слоев образца.

### 1.3. Обработка ОКТ-изображений

Обработка ОКТ-изображений, полученных в ходе экспериментов, проводилась следующим образом. В выбранной области ОКТ-изображения проводилось усреднение по группе соседних столбцов исходной матрицы изображения (А-сканов) с целью подавления шумовой составляющей сигнала. В результате для каждой выбранной области получалась усредненная зависимость интенсивности сигнала ОКТ от глубины. Присутствие наночастиц в толще образца приводит к изменению как коэффициента отражения зондируемого слоя, так и коэффициента ослабления в вышележащих слоях образца, проходящих зондирующим излучением в прямом и обратном

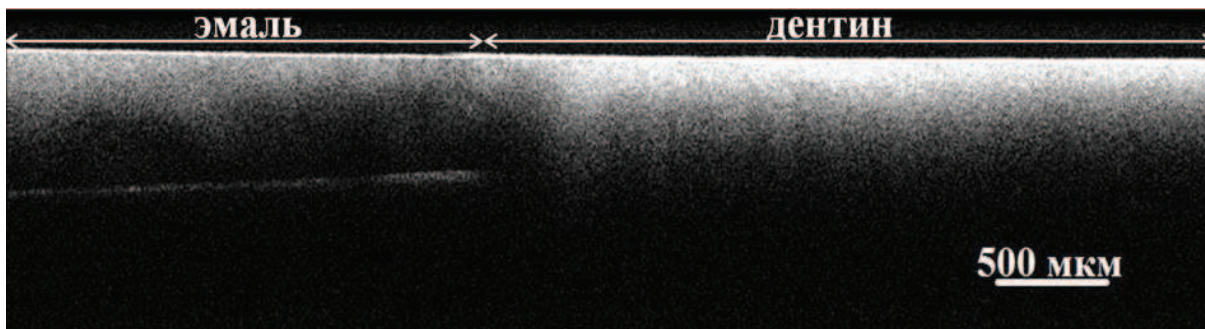


Рис. 1. ОКТ-изображение среза зуба человека до обработки наночастицами  $\text{TiO}_2$

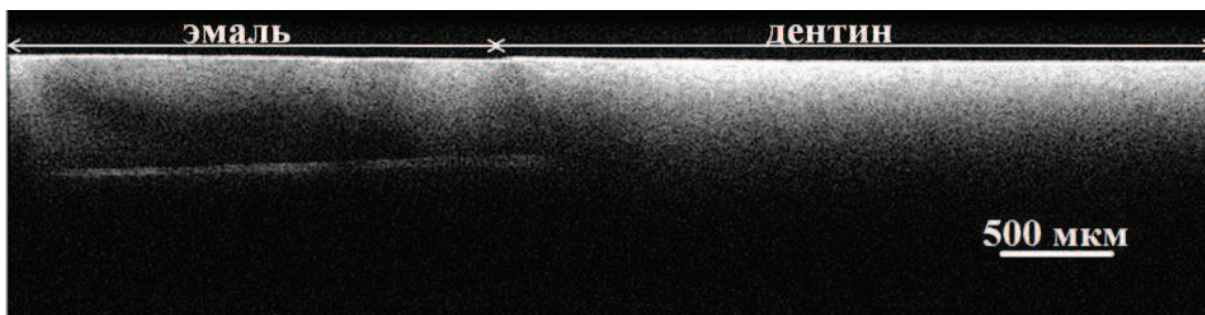


Рис. 2. ОКТ-изображение среза зуба человека после обработки наночастицами  $\text{TiO}_2$  в течение 5 суток

направлении. Эти изменения проявляются в усредненной зависимости интенсивности сигнала ОКТ от глубины зондирования [7–12].

## 2. Результаты и их обсуждение

На рис. 1 показано ОКТ-изображение среза зуба человека до обработки частицами диоксида титана, а на рис. 2 – после обработки. Видны области как дентина (справа), так и эмали (слева). Яркость каждой точки изображения пропорциональна интенсивности сигнала ОКТ, приходящего от соответствующей точки образца. Из сравнения рис. 1 и рис. 2 можно заключить, что после длительной обработки взвесью наночастиц диоксида титана ОКТ-изображение образца несколько меняется. Визуально, без дополнительной обработки, эти изменения оценить трудно, однако видно, что происходит некоторое увеличение рассеивающих свойств образца на глубине порядка сотен микрометров от поверхности. Можно интерпретировать это как проявление проникновения наночастиц в образец. Для количественной оценки указанных изменений были построены усредненные А-сканы, полученные в различные моменты времени в процессе обработки образца наночастицами диоксида титана (рис. 3, 4). Видно, что с течением

времени вид А-скана постепенно меняется, причем наибольшее увеличение сигнала ОКТ (до 5 дБ) наблюдается непосредственно вблизи передней поверхности образца и на глубинах 300–600 мкм от нее, то есть вблизи задней поверхности образца, имевшего геометрическую толщину около 0.5 мм. Ясно видимый максимум на глубине около 500 мкм соответствует сигналу отражения от задней поверхности образца вместе с подложкой. Размытость этого максимума возникает за счет многократного рассеяния. Отметим, что за счет этого же механизма возникают «хвосты» ОКТ-изображений рассеивающих объектов в области прозрачной подложки, на которой они расположены [13]. Смещение указанного максимума вправо на рис. 4 (эмаль) по сравнению с рис. 3 (дентин) вызвано тем, что на всех рисунках глубина выражена в единицах оптической длины пути (так как ОКТ определяет ее по времени задержки сигнала), а эмаль имеет несколько больший показатель преломления, чем дентин. Таким образом, рост сигнала ОКТ отмечается вблизи передней и задней границ образца и может быть связан с проникновением наночастиц диоксида титана в эмаль и дентин среза зуба человека. Однако о точной глубине проникновения судить сложно,

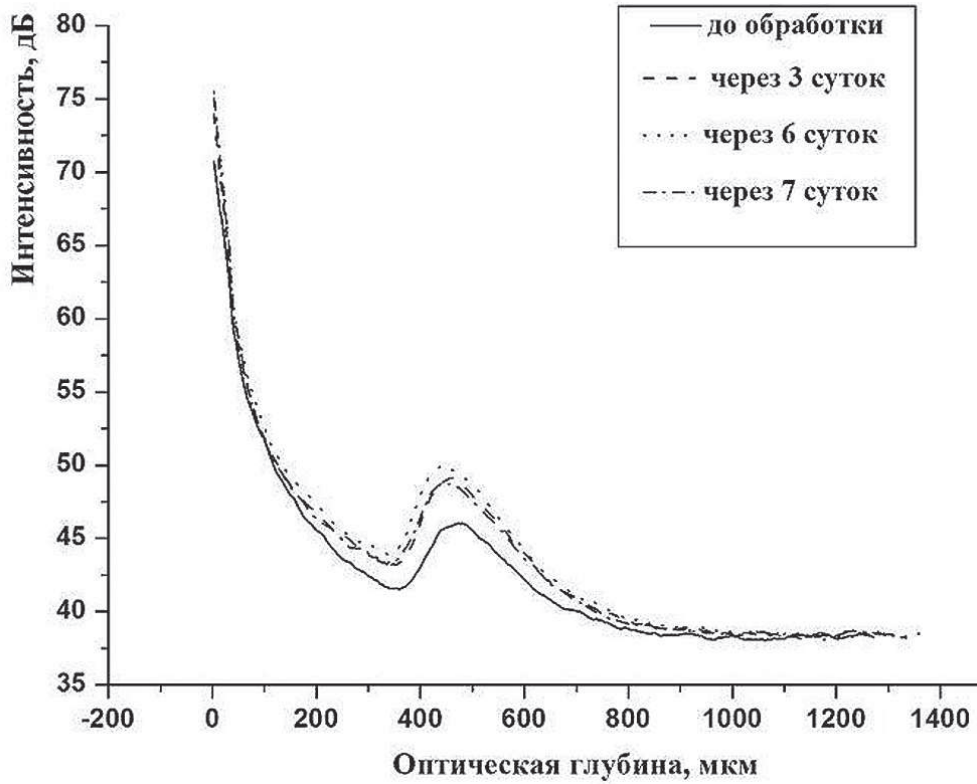


Рис. 3. Усредненные А-сканы, полученные в различные моменты времени в процессе обработки дентина наночастицами  $\text{TiO}_2$

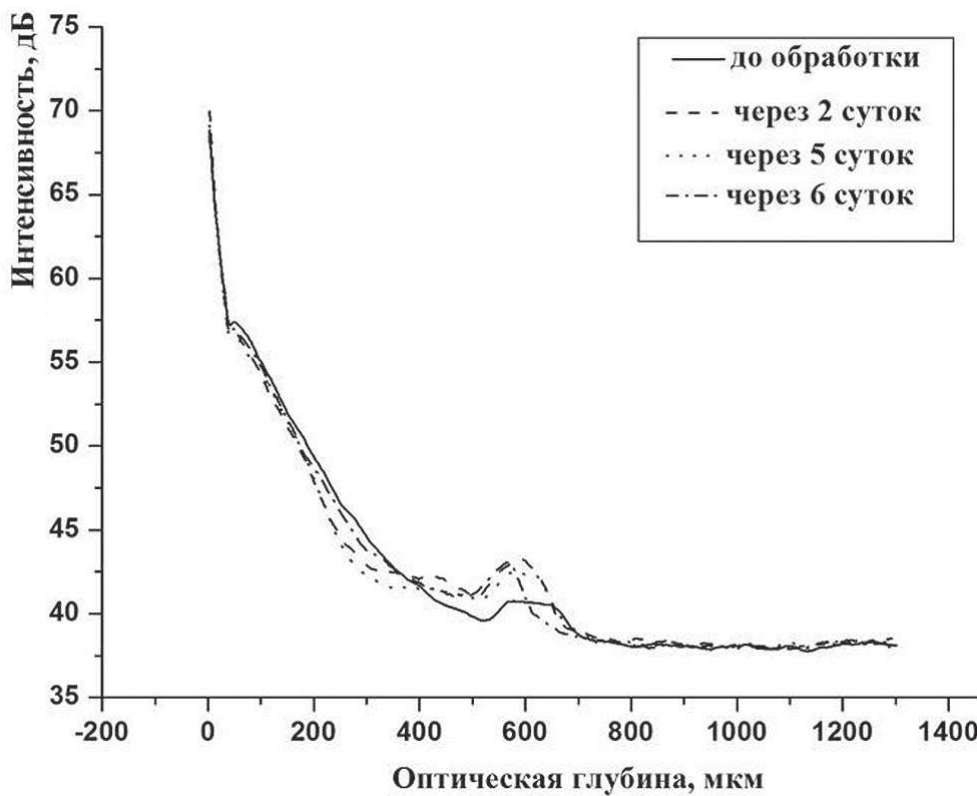


Рис. 4. Усредненные А-сканы, полученные в различные моменты времени в процессе обработки эмали наночастицами  $\text{TiO}_2$



так как наночастицы, внедренные в приповерхностные слои, могут значительно увеличить кратность рассеяния фотонов и соответственно время их задержки. Если этот эффект интерпретировать в терминах однократного рассеяния, он будет истолкован как проникновение наночастиц на большую глубину.

Временной ход процесса представляется различным для дентина и эмали. Если для дентина основные изменения, судя по виду сигнала ОКТ (см. рис. 3) происходят в течение первых трех дней эксперимента, а затем происходят лишь незначительные его колебания, то для эмали изменения продолжают и на 5–6-й день эксперимента. Объяснение этих явлений требует более детального анализа.

Диффузия агента, в котором взвешены наночастицы, также может происходить в ходе данного эксперимента, однако, как можно ожидать на основании наших предшествующих работ [7–9], она должна вызывать оптическое просветление образца, то есть ослабление, а не усиление его рассеивающих свойств.

### Заключение

Исследована возможность использования оптической когерентной томографии для визуализации проникновения наночастиц в ткани зуба. Результаты ОКТ-сканирования и обработки полученных изображений показали, что в результате многодневной обработки образца зубной ткани суспензией наночастиц двуокиси титана наблюдается заметное (до 5 дБ) увеличение сигнала ОКТ с глубин, достигающих 300–600 мкм, что является свидетельством проникновения наночастиц двуокиси титана в эмаль и дентин зуба.

### Благодарности

Авторы благодарны В. Л. Дербову за помощь в обсуждении результатов.

*Исследование проведено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере Седьмой рамочной программы Комиссии Европейского Союза PHOTONICS4LIFE (грант № 224014 Network of Excellence for Biophotonics).*

### Список литературы

1. *Uskokovic V., Bertassoni L. E.* Nanotechnology in dental sciences : Moving towards a finer way of doing dentistry // *Materials*. 2010. Vol. 3. P.1674–1694.
2. *Gupta J.* Nanotechnology applications in medicine and dentistry // *JICD*. 2011. Vol. 2. P. 1–8.
3. *Liu M.-H., Chan Ch.-H., Ling J.-H., Wang Ch.* Filling in dentinal tubules // *Nanotechnology*. 2007. Vol. 18. P. 475104–475109.
4. *Shrestha A., Fong S.-W., Khoo B.-Ch., Kishen A.* Delivery of antibacterial nanoparticles into dentinal using high-intensity focused ultrasound // *JOE*. 2009. Vol. 35, № 7. P. 1028–1033.
5. *Suemori T., Kato J., Nakazawa T., Akashi G., Hirai Y.* A new non-vital tooth bleaching method using titanium dioxide and 3.5% hydrogen peroxide with a 405-nm diode laser or a halogen lamp // *Laser Phys. Lett.* 2008. Vol. 5, № 6. P. 454–459.
6. *Li L., Pan H., Tao J., Xu X., Mao C., Gu X., Tamg R.* Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks // *J. Mater. Chem*. 2008. Vol. 18. P. 4079–4084.
7. *Trunina N. A., Lychagov V. V., Tuchin V. V.* OCT monitoring of diffusion of clearing agents within tooth dentin // *Proc. SPIE*. 2009. Vol. 7443. P. 74432D.
8. *Trunina N. A., Lychagov V. V., Tuchin V. V.* OCT monitoring of diffusion of water and glycerol through tooth dentin in different geometry of wetting // *Proc. SPIE*. 2010. Vol. 7563. P. 75630U.
9. *Трунина Н. А., Лычагов В. В., Тучин В. В.* Исследование диффузии воды через дентин зуба человека методом оптической когерентной томографии // *Опт. и спектр.* 2010. № 2. С. 1246–1252.
10. *Ghosn M. G., Sudheendran N., Wendt M., Glasser A., Tuchin V. V., Larin K. V.* Monitoring of glucose permeability in monkey skin *in vivo* using Optical Coherence Tomography // *J. Biophot.* 2010. Vol. 3, № 1–2. P. 25–33.
11. *Ghosn M. G., Tuchin V. V., Larin K. V.* Nondestructive quantification of analyte diffusion in cornea and sclera using optical coherence tomography // *IOVS*. 2007. Vol. 48, № 6. P. 2726–2733.
12. *Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befrui N. A., Tuchin V. V., Larin K. V.* Differential permeability rate and percent clearing of glucose in different regions in rabbit sclera // *J. Biomed. Opt.* 2008. Vol. 13, № 2. P. 021110-1–021110-6.
13. *Zimnyakov D. A., Pravdin A. B., Kuznetsova L. V., Kochubey V. I., Tuchin V. V.* Random media characterization using the analysis of diffusing light data on the basis of an effective medium model // *J. Opt. Soc. Amer. A*. 2007. Vol. 24, № 3. P.711–723.



УДК 535: 53.06

## КОНТРАСТИРОВАНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ НАНОЧАСТИЦ

Э. А. Генина, С. А. Киндер, А. Н. Башкатов, В. В. Тучин

Саратовский государственный университет  
E-mail: eagenina@yandex.ru

Рассматривается возможность улучшения визуализации внутренней структуры печени на оптических когерентных томограммах путем повышения их контрастности с помощью введения наночастиц диоксида титана в различных суспензиях и при различных методах доставки частиц в биоткань. Получены значения контраста внутренних структур печени *in vitro*.

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, наночастицы, контраст, печень.

### Contrasting in Optical Coherence Tomography Imaging of Liver by Nanoparticles

E. A. Genina, S. A. Kinder, A. N. Bashkatov, V. V. Tuchin

Possibility of improvement of inner liver structure visualization in optical coherent tomograms by increasing their contrast due to administration of titanium dioxide nanoparticles in various suspensions and at various methods of delivering of the particles into the tissue is considered. Values of contrast of inner liver structures *in vitro* are obtained.

**Key words:** optical coherent tomography, nanoparticles, contrast, liver.

### Введение

За последнее время в ходе исследований было доказано эффективное применение оптической когерентной томографии (ОКТ) в таких направлениях клинической практики, как гинекология, гастроэнтерология, урология, дерматология, офтальмология, отоларингология, стоматология и т.д. [1–3]. ОКТ представляет собой неинвазивный метод визуализации внутренней структуры оптически неоднородных объектов, основанный на принципах низкокогерентной интерферометрии, использующей свет ближнего инфракрасного (ИК) диапазона (0.75–1.3 мкм) [1,2]. ОКТ позволяет изучать внутреннюю микроструктуру покровных тканей организма: кожи и слизистых оболочек на глубину до 2 мм с пространственным разрешением 10–15 мкм без нарушения целостности биотканей [1–5]. В то же время в результате оптической неоднородности биологических тканей происходит многократное рассеяние зондирующего излучения, что в значительной степени ограничивает глубину зондирования и контрастирование отдельных структур [6, 7]. В настоящее время для решения этой проблемы ши-



роко используются такие приемы, как компрессия мягких тканей [5, 8] и оптическое просветление. При оптическом просветлении в биоткань вводятся вещества, которые снижают светорассеяние в биотканях в результате согласования показателей преломления структурных элементов тканей и окружающей их среды. К таким веществам относятся некоторые иммерсионные жидкости: глицерин, пропиленгликоль, концентрированные растворы глюкозы, благодаря которым достигается оптическое просветление биотканей [5,9–13].

Помимо иммерсионных жидкостей для изменения оптических свойств биологических тканей в последнее время стали применяться наноразмерные частицы, например: золотые наноболочки, наностержни, нанокубики, а также наночастицы серебра, диоксида титана и другие [14–19].

Использование контрастирующих наночастиц приводит к усилению ОКТ-сигнала от внутренних неоднородностей биологических тканей за счёт рассеяния зондирующего излучения назад [14–16].

В данной работе были рассмотрены контрастирующие свойства наночастиц диоксида титана в различных суспензиях и при различных методах доставки частиц в ткань печени.

### 1. Методы и материалы

В работе использовался нанопорошок  $\text{TiO}_2$  (634662-100G, Sigma-Aldrich Co., США), состоящий из смеси рутильной и анатазной форм диоксида титана с размером наночастиц  $<100$  нм. Для улучшения проникновения частиц в ткань печени использовались суспензии наночастиц в физиологическом растворе (водный 0.9 мг/мл раствор NaCl) и полиэтиленгликоле с молекулярным весом 300 (ПЭГ-300) (202371-250G, Sigma-Aldrich Co., США). Концентрация наночастиц в суспензии составляла 0.5 г/мл.

Для усиления проницаемости тканей печени применялось ультразвуковое (УЗ) воздействие. В качестве источника ультразвука использовался УЗ излучатель Dinatron 125 (Dinatronics, США).





Частота УЗ – 1 МГц, плотность мощности – 1.5 Вт/см<sup>2</sup> в непрерывном режиме. Время облучения составляло 5 и 10 мин.

Образцы биоткани размером 3×3×1 см<sup>3</sup> вырезались из интактной говяжьей печени. Верхняя плотная оболочка удалялась. Образцы помещались в чашки Петри и смачивались физиологическим раствором для предотвращения высыхания в процессе исследования. Образцы разделялись на четыре серии по четыре образца в каждой: 1) интактные образцы; 2) образцы, на поверхность которых тонким слоем наносилась суспензия TiO<sub>2</sub> в физиологическом растворе и проводилась обработка УЗ последовательно в течение 5 мин, а затем, после удаления суспензии, еще 5 мин; 3) образцы, на поверхность которых тонким слоем наносилась суспензия TiO<sub>2</sub> в ПЭГ-300 на 30 мин; 4) образцы, на поверхность которых тонким слоем наносилась суспензия TiO<sub>2</sub> в ПЭГ-300 и проводилась обработка УЗ аналогично серии 2.

Контроль за транспортом наночастиц в ткани печени осуществлялся с помощью оптического когерентного томографа Thorlabs Spectral Radar OCT (OСR930, Thorlabs, США) на длине волны 930 нм. ОКТ сканирование проводилось до обработки, после 5-минутного и после 10-минутного облучения УЗ образцов из 2–5 серий.

Контраст изображения неоднородностей на рисунке оценивался по формуле

$$\text{contrast} = \frac{R_1 - R_2}{R_1 + R_2}, \quad (1)$$

где  $R_1$  и  $R_2$  – соответственно амплитуды ОКТ сигнала на А-скане в области неоднородности на ее верхней и нижней границах (рис. 1).

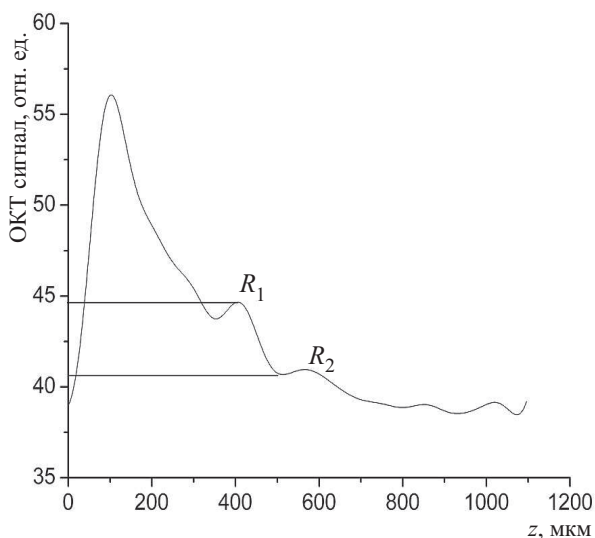


Рис. 1. А-скан ОКТ изображения биоткани.  $R_1$  и  $R_2$  – амплитуды ОКТ сигнала на границах неоднородности

## 2. Результаты и их обсуждение

В серии рис. 2–5 представлены результаты ОКТ сканирования образца интактной печени (рис. 2), образцов, обработанных суспензиями TiO<sub>2</sub> в физиологическом растворе (рис. 3) и ПЭГ-300 (рис. 4, 5) На рисунках вертикальная и горизонтальная черты соответствуют 500 мкм.

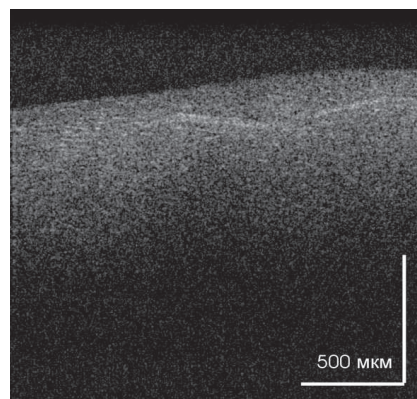


Рис. 2. ОКТ изображение образца интактной печени (образец из серии 1)

Структура ткани печени на ОКТ изображении (рис. 2) достаточно однородна. Неразличимость внутренней структуры образца на изображении связана с тем, что показатели преломления ткани печени (1.39 [20]) и стенок сосудов, пронизывающих печень (1.36–1.38 [20]) в диапазоне длин волн, на котором происходит сканирование, достаточно близки. Глубина зондирования биоткани составляет порядка 300–400 мкм. В верхней части изображения наблюдается небольшое повышение интенсивности сигнала, соответствующее, по-видимому, уплотнению ткани. Однако контрастность этой неоднородности на изображении интактной ткани невелика. Результат оценки контраста, рассчитанного по формуле (1), представлен в таблице.

**Контраст изображения неоднородностей на А-сканах ОКТ изображений печени и глубина зондирования при использовании в качестве контрастирующего вещества наночастиц диоксида титана**

№ серии	Контраст изображения	Глубина зондирования, мкм
1	0.11±0.01	350±50
2	a	0.18±0.01
	б	0.17±0.03
3	0.15±0.02	500±50
4	a	0.17±0.01
	б	0.18±0.02

Примечание. Воздействие УЗ: a – 5-минутное; б – 10-минутное.

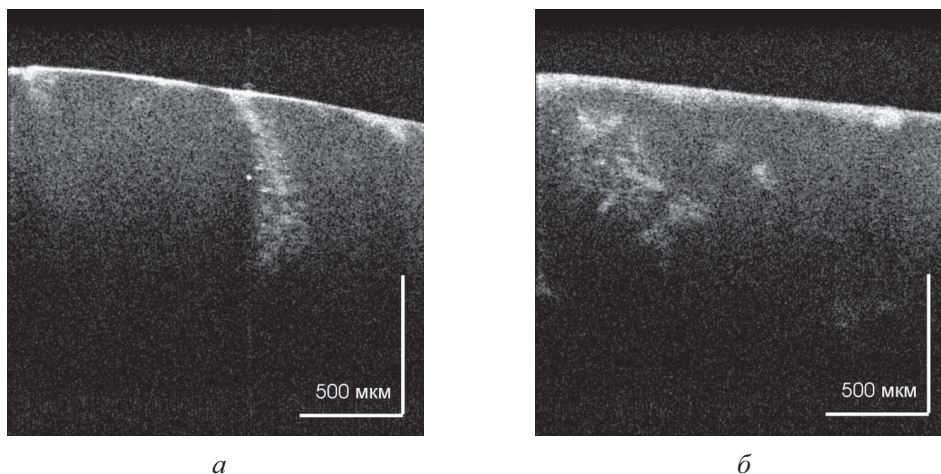


Рис. 3. ОКТ изображения образцов печени после 5-минутного (*a*) и 10- минутного (*б*) воздействия УЗ на поверхность биоткани, покрытую суспензией наночастиц  $\text{TiO}_2$  в физиологическом растворе (образцы из серии 2)

На рис. 3 хорошо видно, что наночастицы  $\text{TiO}_2$  проникли в ткань печени, о чем свидетельствует увеличение сигнала от более глубоких слоев биоткани. Показатель преломления  $\text{TiO}_2$  составляет в среднем 2.7 [21]. Таким образом, свет отражается от границы раздела биоткань-частица, что дает возможность наблюдать их изображения более четко. На рис. 3, *a* хорошо видны неоднородности внутри ткани печени. За счет воздействия УЗ наблюдается проникновение наночастицы  $\text{TiO}_2$  в кровеносные сосуды и движение их по сосудам в глубь биоткани. Глубина зондирования в этом случае достигает  $\sim 600$  мкм. Значительно повышается контраст изображения (см. таблицу).

По сравнению с изображениями образцов печени на рис. 3, *a*, на рис. 3, *б* наблюдается более равномерное распределение наночастиц в биоткани. Это связано с дополнительным воздействием УЗ. Глубина зондирования при этом не увеличивается, контраст также остается приблизительно на том же уровне (см. таблицу).

Использование ПЭГ-300 в качестве основы суспензии позволяет повысить глубину зондирования биоткани по сравнению с интактным состоянием. В случае, когда суспензия использовалась без дополнительной обработки УЗ, глубина зондирования составила  $\sim 500$  мкм (рис. 4, таблица). При 10-минутном воздействии УЗ она достигла 800 мкм (рис. 5, таблица). Увеличение глубины зондирования связано с просветляющим действием ПЭГ-300, поскольку он является иммерсионным агентом с показателем преломления  $n = 1.41$ . Проникая во внутритканевое пространство печени и смешиваясь с внутритканевой жидкостью ( $n = 1.35$  [20]) и кровью ( $n = 1.4$  [20]), он выравнивает показатели различных компонентов

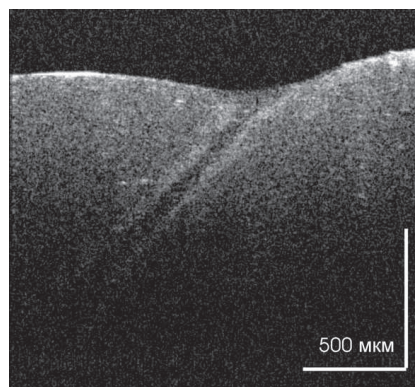


Рис. 4. ОКТ изображение образца печени после ее взаимодействия с суспензией наночастиц  $\text{TiO}_2$  в ПЭГ-300 в течение 30 мин (образец из серии 3)

биоткани, что приводит к снижению рассеяния поверхностных слоев биоткани и повышает уровень сигнала, отраженного от более глубоких слоев. Таким образом, использование ПЭГ-300 способствует оптическому просветлению биоткани, что наряду с использованием УЗ позволяет более точно локализовать структурные неоднородности внутри образцов печени (см. рис. 5, *a*, *б*).

Исходя из анализа полученных результатов, можно утверждать, что введение наночастиц диоксида титана в ткань печени позволяет существенно увеличить контраст изображения неоднородностей внутри биоткани и глубину детектирования их локализации. Небольшие колебания значений контраста, по-видимому, связаны с различиями в структуре неоднородностей, выбранных для анализа. Однако на представленных рисунках хорошо видно, что контраст изображений объектов, находящихся на большей глубине, увеличивается при ис-

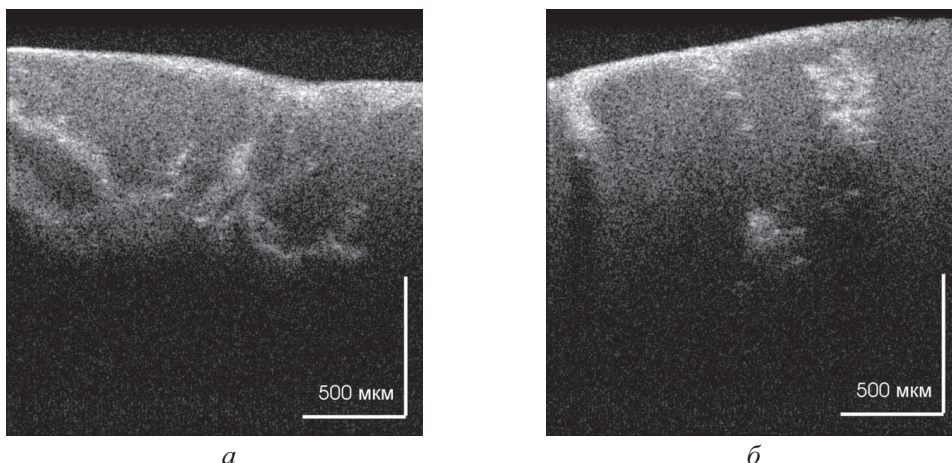


Рис. 5. ОСТ изображения образцов печени после 5- (а) и 10-минутного (б) воздействия УЗ на поверхность биоткани, покрытую суспензией наночастиц  $\text{TiO}_2$  в ПЭГ-300 (образцы из серии 4)

пользовании ПЭГ-300 в качестве носителя наночастиц по сравнению с физиологическим раствором. В то же время комбинированное воздействие УЗ и ПЭГ-300 на транспорт наночастиц  $\text{TiO}_2$  приводит к увеличению глубины зондирования ткани печени и еще большему увеличению контраста изображения неоднородностей внутри биоткани.

#### Заключение

В данной работе было проведено сравнение контрастирующих свойств различных суспензий наночастиц  $\text{TiO}_2$ , а также способов их доставки внутрь тканей печени. При использовании суспензий наночастиц диоксида титана контрастность изображений увеличивается в  $1.6 \pm 0.06$  раз. При этом глубины зондирования биоткани существенно различаются в зависимости от основы суспензии (физиологический раствор или ПЭГ-300). При использовании в качестве основы суспензии физиологического раствора глубина, на которой достаточно отчетливо наблюдаются структурные неоднородности, составляет  $\sim 600$  мкм, в то время как при использовании ПЭГ-300 она достигает  $\sim 800$  мкм, что существенно при зондировании биологических объектов.

Результаты данного исследования могут быть использованы при разработке новых и оптимизации существующих методов диагностики и терапии новообразований в печени с использованием наночастиц.

*Исследование проведено при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (гос. контракты № 02.740.11.0484, 02.740.11.0879), Седьмой ра-*

*мочной программы Комиссии Европейского Союза PHOTONICS4LIFE (грант № 224014 Network of Excellence for Biophotonics).*

#### Список литературы

1. Optical Coherence Tomography : Technology and Applications / eds. W. Drexler, J. G. Fujimoto. Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. 1330 p.
2. Fercher A. F., Drexler W., Hitzenberger C. K., Lasser T. Optical coherence tomography – principles and applications // Rep. Prog. Phys. 2003. Vol. 66. P. 239–303.
3. Sergeev A. M., Dolin L. S., Reitze D. N. Optical tomography of biotissues past, present, and future // Optics & Photonics News. 2001. Vol. 12. P. 28–35.
4. Wang R. K., Tuchin V. V. Optical coherence tomography – light scattering and imaging enhancement // Coherent-Domain Optical Methods : Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science. 2 vols. / ed. V. V. Tuchin. Vol. 2. Boston : Kluwer Academic Publishers, 2004. P. 3–60.
5. Руководство по оптической когерентной томографии / под ред. Н. Д. Гладковой, Н. М. Шаховой, А. М. Сергеева. М. : Физматлит, Медкнига, 2007. 296 с.
6. Fedosseeva M. S., Kirillin M. Yu., Priezzhev A. V., Myllyla R. Estimation of contribution of multiple scattering into the optical coherence tomography signal from layers of different biological tissues // Proc. SPIE. 2005. Vol. 5771. P. 283–290.
7. Schmitt J. M. Optical coherence tomography: a review // IEEE J. Select Topics Quant. Electron. 1999. Vol. 5. P. 1205–1215.
8. Аэрба П. Д., Кириллин М. Ю., Абелевич А. И., Загайнова Е. В., Каменский В. А. Компрессия как метод повышения информативности оптической когерентной томографии биотканей // Опт. и спектр. 2009. Т. 107, № 6. С. 901–906.
9. Tuchin V. V., Xu X., Wang R. K. Dynamic optical coherence tomography in studies of optical clearing, sedimentation,



- and aggregation of immersed blood // *Appl. Opt.* 2002. Vol. 41, № 1. P. 258–271.
10. Wang R. K., Elder J. B. Propylene glycol as a contrasting agent for optical coherence tomography to image gastrointestinal tissues // *Lasers Surg. Med.* 2002. Vol. 30. P. 201–208.
  11. Genina E. A., Bashkatov A. N., Tuchin V. V. Tissue optical immersion clearing // *Expert Rev. Med. Devices.* 2010. Vol. 7, № 6. P. 825–842.
  12. Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befruji N. A., Tellez A., Granada J. F., Larin K. V. Permeability of hyperosmotic agent in normal and atherosclerotic vascular tissues // *J. Biomed. Opt.* 2008. Vol. 13, № 1. P. 010505.
  13. Ghosn M. G., Sudheendran N., Wendt M., Glasser A., Tuchin V. V., Larin K. V. Monitoring of glucose permeability in monkey skin *in vivo* using optical coherence tomography // *J. Biophotonics.* 2010. Vol. 3, № 1–2. P. 25–33.
  14. Kirillin M., Shirmanova M., Sirotkina M., Bugrova M., Khlebtsov B., Zagaynova E. Contrasting properties of gold nanoshells and titanium dioxide nanoparticles for optical coherence tomography imaging of skin : Monte Carlo simulations and *in vivo* study // *J. Biomed. Opt.* 2009. Vol. 14, № 2. P. 021017.
  15. Zagaynova E. V., Shirmanova M. V., Kirillin M. Yu., Khlebtsov B. N., Orlova A. G., Balalaeva I. V., Sirotkina M. A., Bugrova M. L., Agrba P. D., Kamensky V. A. Contrasting properties of gold nanoparticles for optical coherence tomography: phantom, *in vivo* studies and Monte Carlo simulation // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol. 53. P. 4995–5009.
  16. Kim C. S., Wilder-Smith P., Ahn Y.-C., Liaw L.-H., Chen Z., Kwon Y. J. Enhanced detection of early-stage oral cancer *in vivo* by optical coherence tomography using multimodal delivery of gold nanoparticles // *J. Biomed. Opt.* 2009. Vol. 14, № 3. P. 034008.
  17. Генина Э. А., Долотов Л. Е., Терентюк Г. С., Баикатов А. Н., Маслякова Г. Н., Тучин В. В., Ярославский И. В., Альтишулер Г. Б. Фракционная лазерная микроабляция кожи для усиления ее проницаемости для наночастиц // *Квант. электроника.* 2011. Т. 41, № 5. С. 396–401.
  18. Billaud P., Huntzinger J.-R., Cottancin E., Lerme J., Pellarin M., Arnaud L., Broyer M., Del Fatti N., Valee F. Optical extinction spectroscopy of single silver nanoparticles // *Eur. Phys. J. D.* 2007. Vol. 43. P. 271–274.
  19. Попов А. П., Приезжев А. В., Ладеман Ю., Мюлльер Р. Влияние многократного рассеяния света на наночастицах диоксида титана, имплантированных в приповерхностный слой кожи, на пропускание излучения в разных диапазонах длин волн // *Квант. электроника.* 2007. Т. 37, № 1. С. 17–21.
  20. Тучин В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. М.: Физматлит, 2010. 488 с.
  21. URL: Refractive index database: <http://refractiveindex.info/?group=CRYSTALS&material=TiO2> (дата обращения: 28.11.2011).

УДК 535.4

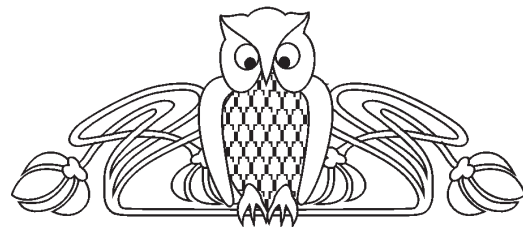
## ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ В ОБЛАСТИ НОГТЕВОГО ЛОЖА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ СПЕКЛ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Д. Н. Агафонов, П. А. Тимошина, М. А. Виленский,  
И. В. Федосов, В. В. Тучин

Саратовский государственный университет  
E-mail: aga@optics.sgu.ru

Рассмотрена применимость метода анализа пространственного контраста лазерных спеклов для исследования параметров микроциркуляции в ногтевом ложе, а также их динамики с использованием градуировочных данных, полученных в измерениях на фантоме биоткани. С данной целью проведены исследования оптимальных условий формирования и регистрации спекл-изображений и создано программное обеспечение, реализующее адаптивный алгоритм. Данные микроскопических исследований капилляров ногтевого ложа были использованы для контроля результатов спекл-визуализации.

**Ключевые слова:** контраст лазерных спеклов, LASCA, капилляроскопия, фантом.



### The Study of Nail Bed Microcirculation by Laser Speckle-Imaging Technique

D. N. Agafonov, P. A. Timoshina, M. A. Vilensky,  
I. V. Fedosov, V. V. Tuchin

The applicability of laser speckle contrast analysis technique for study of nail bed microcirculation parameters was investigated. Parameters and their dynamics were considered using calibration data obtained with biotissue phantom. Optimal conditions of formation and registration of speckle images were discussed and program for adaptive operation and processing was presented. The data of microscopic observations of nail bed capillary network was used to verify the results of speckle visualization.

**Key words:** laser speckle contrast, LASCA, capillaroscopy, phantom.



### Введение

Мониторинг динамики микроциркуляции крови является одним из инструментов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе связанных с наличием диабета, и сопутствующих им морфологических изменений. Обнаружение патологий гемодинамики и структуры микрокапиллярной сети может быть особенно важным при принятии медицинских решений не только на стадии диагностики, но и в процессе лечения [1–3].

В работе представлены результаты исследования капиллярного кровотока в ногтевом ложе пальца человека, проведенные с использованием метода анализа пространственного контраста лазерных спеклов (sLASCA), являющегося одним из вариантов лазерной спекл-визуализации [4, 5]. Методика анализа пространственного контраста позволяет проводить исследования нестационарных рассеивающих объектов со сложной динамикой, обладая большим разрешением по времени по сравнению с методом анализа временного контраста спекл-картины (tLASCA), где значения получают по нескольким последовательно получаемым изображениям. При этом, однако, теряется пространственное разрешение [5].

Предварительно, перед проведением *in vivo* измерений, была исследована применимость предлагаемой методики для контроля микроциркуляции в физиологических границах скоростей кровотока в капиллярной сети и определены оптимальные параметры проведения измерений. Для этих целей использовался фантом, специально созданный для моделирования оптических свойств поверхностных слоёв ткани, по каналам которого с контролируемой скоростью пропусклась взвесь частиц. Полученные при этом калибровочные данные и результаты микроскопических измерений были использованы для итоговой интерпретации и анализа данных спекл-визуализации микроциркуляции.

### Материалы и методы

При анализе пространственного контраста  $K$  расчет производится по единичному регистрируемому изображению спекл-поля по квадратной области, размер которой обычно составляет  $5 \times 5$  или  $7 \times 7$  точек [5, 6]:

$$K = \frac{\sigma}{\langle I \rangle} = \frac{\sqrt{\frac{1}{N^2 - 1} \sum_{i=1}^{N^2} \left( I_i - \frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^{N^2} I_j \right)^2}}{\frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^{N^2} I_j}, \quad (1)$$

где  $N$  – размер области расчета,  $I_i$  – яркость точек изображения.

В случае развитого спекл-поля, формирующегося при однократном рассеянии от стационарного объекта, значение контраста равно единице. Однако при получении изображений цифровым или иным способом, при конечном времени регистрации и наличии динамики рассеивающего объекта контраст уменьшается. Можно показать, что значение контраста напрямую зависит от параметров движения [7, 8]. В случае, когда рассеяние происходит на ансамбле частиц (взвеси, суспензии и т. п.), контраст будет также зависеть от оптических свойств базового вещества, частиц, их формы, размеров и характера агрегации. При этом также следует учитывать эффекты многократного рассеяния и конечность длины когерентности лазерного излучения. Таким образом, теоретический учет всех параметров, влияющих на измеряемые значения контраста, в общем случае представляется крайне сложной, либо неразрешимой задачей [8]. В связи с этим в данной работе рассмотрена возможность применения калибровки с использованием фантома.

Для проведения исследований использовалась экспериментальная установка, схема которой показана на рис. 1.

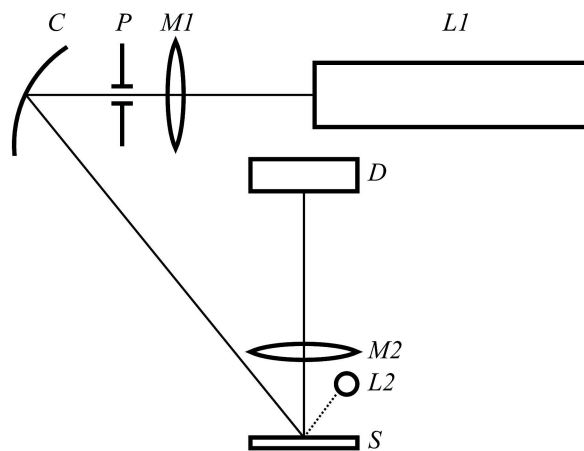


Рис. 1. Схема экспериментальной установки. В режиме спекл-визуализации: пучок излучения когерентного источника  $L1$  (He-Ne лазер ГН-5П, длина волны – 633 нм) расширялся до необходимого сечения с помощью микрообъектива  $M1$  (Ломо, 8×), диафрагмы  $P$  (10 мкм) и коллимирующего зеркала  $C$  и направлялся на исследуемый объект  $S$ . В режиме микроскопии: использовался 8-элементный светодиодный осветитель  $L2$  (центральная длина волны ~517 нм). Рассеянное излучение через микрообъектив  $M2$  (Ломо, 10×) попадало на детектор  $D$  (КМОП камера Basler A602f)

Данная установка позволяла проводить регистрацию изображений одного и того же участка образца как в когерентном свете (освещение лазером), так и при некогерентном освещении



(светодиоды) без механической перенастройки. В связи с тем, что в конечном итоге объектом исследований является кровоток, для спекл-визуализации использовался красный He-Ne лазер с длиной волны 633 нм, на которой наблюдается существенное рассеяние зондируемого излучения эритроцитами. Для микроскопических исследований применялось зелёное освещение (центральная длина волны ~517 нм), что обусловлено высоким поглощением крови в данной спектральной области и, таким образом, приводит к увеличению контрастности изображений.

Для проведения измерений и расчета контраста в среде LabVIEW 8.5 (National Instruments, США) была создана программа, позволяющая в режиме реального времени с частотой до 100 кадров в секунду регистрировать распределения интенсивности спекл-поля и рассчитывать по формуле (1) по указанной оператором области средний контраст или пространственное распределение контраста с параллельной визуализацией. Для регистрации использовалась монохромная камера Basler A602f (в режиме 8-битного цвета с 256 градациями яркости и размером кадра до 656×491 пикселей).

*Микроскопические исследования микроциркуляции ногтевого ложа*

Для получения параметров кровотока и геометрии капиллярной сети были проведены микроскопические исследования ногтевого ложа пальца руки человека. В области кутикулы были локализованы отдельные капиллярные петли, для которых путём анализа записанных видеоизображений получены геометрические размеры и скорости кровотока.

Для уменьшения рассеяния в эпидермисе и выравнивания оптической плотности тканей на поверхность кожи наносился просветляющий агент – 50%-ный водный раствор глицерина с ДМСО [9].

*Исследование применимости метода sLASCA с использованием фантома*

Фантом, использованный для моделирования микроциркуляции, имел следующую структуру: базовое вещество – эпоксидная смола с рассеивающей композицией; верхний слой каналов с диаметром 180–200 мкм располагался на глубине 230–250 мкм; на глубине 2 мм находились дополнительные каналы, моделировавшие сосуды дермы. Цифровая камера регистрировала изображения одного из каналов верхнего слоя. Кровоток моделировался пропусканием по каналам фантома взвеси частиц красного пигмента. Скорость по-

тока регулировалась с использованием дозатора лекарственных веществ MLW Lineomat, Германия.

Одним из самых важных параметров при исследованиях контраста является время регистрации спекл-картины – экспозиция. Несмотря на то что существует возможность, в известных пределах, программного управления экспозицией используемой камеры (параметр shutter speed), в реальном эксперименте имеются ограничения, не позволяющие выбирать любое доступное значение. Так, в связи с разными у различных образцов коэффициентами поглощения и рассеяния, характеристиками внутренней динамики (или в случае их временных или пространственных вариаций у одного образца), при неизменной интенсивности падающего излучения наблюдаются существенные различия в статистике регистрируемого распределения интенсивности, а следовательно, и рассчитываемом на его основе контрасте.

Автоматизированный алгоритм настройки параметров цифровой камеры, который был разработан и включен в состав используемой программы анализа контраста, позволил в некоторых пределах компенсировать указанные выше различия путем оптимального подбора усиления (gain) и яркости (brightness) при фиксированной экспозиции. Тем не менее, в случае недостаточного времени накопления или слишком большого количества света, падающего на детектор камеры за время экспозиции, статистика интенсивности регистрируемого изображения искажается вследствие частичного погружения в темновой шум или соответственно «перегрузки» светочувствительных элементов детектора.

Другим важным моментом была необходимость определить применимость метода анализа контраста для мониторинга динамики реального кровотока микрокапиллярной сети. Взяв за основу полученные ранее в микроскопических исследованиях значения скорости микроциркуляции, а также данные других авторов, авторы статьи провели исследования зависимости контраста, рассчитанного методом sLASCA, от скорости движения частиц. В качестве объекта использовался тот же фантом, по каналам которого пропускалась взвесь частиц красного красителя с объемной концентрацией около 1% и размером частиц 7–10 мкм. Скорость движения потока частиц регулировалась с использованием дозатора и устанавливалась в пределах 0–8 мм/с, чтобы покрыть все возможные физиологические значения скорости капиллярного кровотока.

Измерения контраста проводились при экспозициях камеры 5 мс и 10 мс – минимальных



значениях, при которых отсутствовали заметные искажения статистики регистрируемой интенсивности из-за недостаточности падающего на детектор излучения, рассеянного образцом.

*Динамика микроциркуляции ногтевого ложа при окклюзии*

В эксперименте исследовался средний контраст спеклов в области кутикулы ногтевого ложа при контролируемой динамике микроциркуляции. Для этого рука добровольца на несколько секунд пережималась манжетой тонометра (модель Medica CS-105), вследствие чего наблюдалась блокада кровотока в капиллярах. Затем давление

в манжете быстро сбрасывали и записывали данные о контрасте как функции времени. Данные исследования проводились как с использованием просветляющего агента (50%-ный водный раствор глицерина с ДМСО), так и без него.

**Результаты и их обсуждение**

Разработанное программное обеспечение позволило провести расчет пространственного распределения контраста и оценить относительные значения скоростей в области ногтевого ложа (рис. 2, а), а также провести дальнейшие исследования применимости метода sLASCА и динамики микроциркуляции ногтевого ложа при окклюзии.

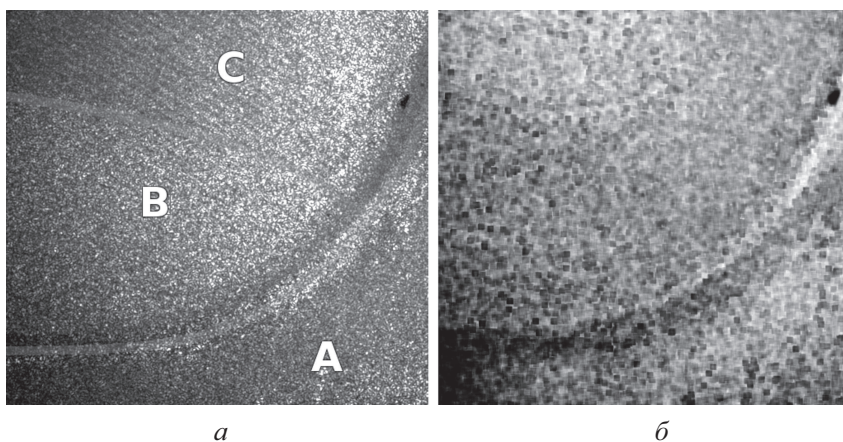


Рис. 2. Изображение ногтя пальца руки человека в когерентном свете (а) и соответствующее пространственное распределение контраста спекл-картины (б) (инвертировано : меньше контраст – ярче точка). А – область кутикулы, В – лунка, С – область ногтя

Результат работы программы – расчет пространственного распределения контраста, полученного по одному изображению спекл-картины с использованием фотообъектива Мир-1В (относительное отверстие 1:2,8, фокусное расстояние 37 мм), показан на рис. 2, б. Наблюдается заметно более высокое значение контраста в области лунки (~0.62) по сравнению с областями кутикулы и ногтя (~0.54), что объясняется фактом пониженной микроциркуляции в этой области.

Микроскопические исследования позволили получить параметры кровотока и геометрии капиллярной сети. Полученные значения хорошо согласуются с данными из других источников: ширина петли – 20–60 мкм, диаметр капилляров – 9–20 мкм, линейная скорость движения эритроцитов – до 200–300 мкм/с [3, 4]. Глубина залегания рассмотренных капиллярных петель составляла порядка 150–250 мкм. При этом использование просветляющего агента оказалось крайне важным фактором, позволившим осуществить данные измерения.

На рис. 3. приведен график зависимости контраста от экспозиции камеры в случае броуновского и быстрого упорядоченного движения рассеивателей в канале фантома. Заметно существенное падение контраста как при малых, так

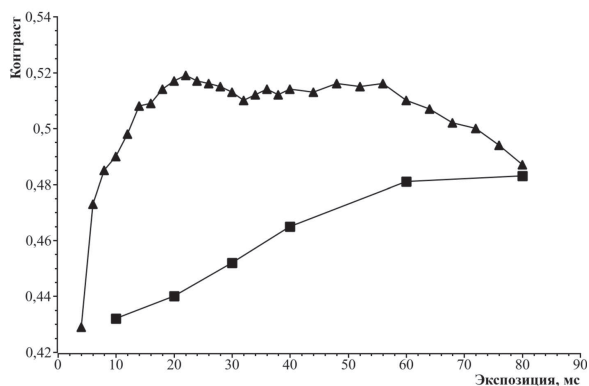


Рис. 3. Зависимость контраста спекл-картины от экспозиции камеры: ▲ – при броуновском движении рассеивателей; ■ – при движении рассеивателей в каналах фантома со скоростью 10 мм/с



и при больших значениях экспозиции, вызванное искажением статистики регистрируемой интенсивности. Данный факт говорит о необходимости внимательного выбора параметров при регистрации спекл-картины. Кроме того, видно, что наибольшее различие контраста при изменении скорости рассеивателей (большая чувствительность метода анализа контраста) находится в области малых экспозиций.

Результаты измерений, показанные на рис. 4, подтверждают указанный выше факт большей чувствительности метода при меньших экспозициях, а также показывают наибольшую зависимость контраста от скорости в области до 0.5 мм/с, т. е. именно для реальных скоростей микроциркуляции ногтевого ложа.

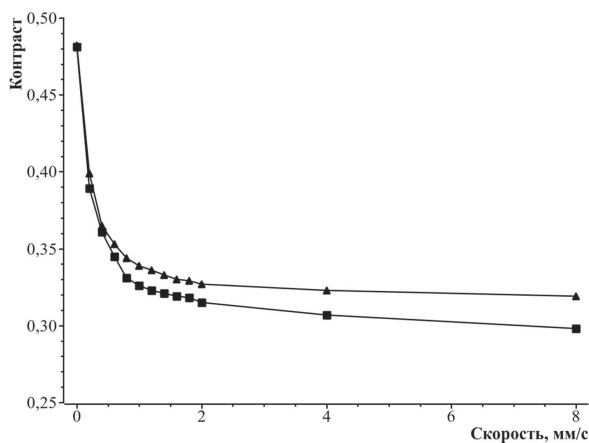


Рис. 4. Зависимость контраста от скорости упорядоченного движения рассеивателей в каналах фантома для экспозиций: ▲ – 10 мс; ■ – 5 мс. Значения для нулевой скорости фактически соответствуют скорости броуновского движения частиц

Предварительные измерения показали также, что объемная концентрация частиц в области единиц процента заметно не влияет на область наибольшей чувствительности. Однако требуются дальнейшие исследования для больших концентраций частиц, вплоть до физиологических значений гематокрита.

На рис. 5 отражены результаты измерений контраста в ногтевом ложе пальца при окклюзии и последующей релаксации. Значения контраста при блокаде кровотока ( $\sim 0.65$ ) соответствовали «нулевым» значениям скорости на градуировочной кривой (см. рис. 4). После сброса давления в манжете скорость кровотока в течение 6–8 с быстро росла (контраст падал до  $\sim 0.38$ ), а затем восстанавливался до первоначальных значений (контраст  $\sim 0.43$ ). Примечательно, что непосредственно после начала восстановления кровотока наблюдалась постокклюзионная ги-

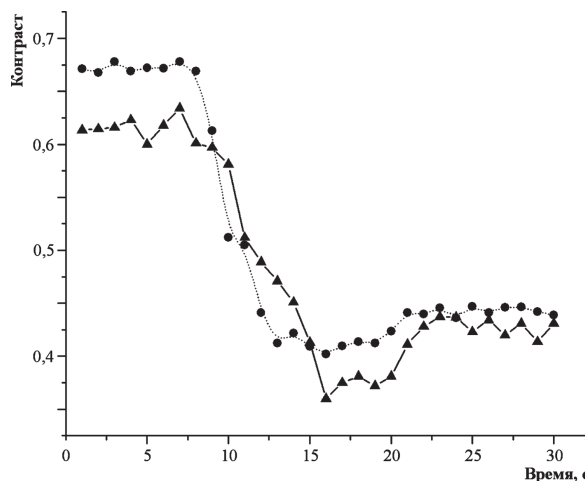


Рис. 5. Изменения значения контраста при окклюзии и последующей релаксации: ▲ – сухая кожа; ● – кожа с просветляющим агентом. Давление в манжете тонометра было сброшено на 8-й с

перемия – повышение скорости сверх средних первоначальных значений, длившаяся около 5 с ( $\sim 0.3$  мм/с), после чего кровоток постепенно стабилизировался до  $\sim 0.18$  мм/с (оценка скорости по градуировочной кривой на рис. 4).

Использование просветляющего агента в данном эксперименте не дало ожидаемого заметного повышения чувствительности [10], так как наблюдаемые отношения скоростей микроциркуляции во время и после блокады кровотока примерно равны. Тем не менее, полученная иммерсия в поверхностном роговом слое кожи существенно снизило эффекты рассеяния на поверхности, приводящие к дополнительному снижению контраста. Это повысило точность оценки абсолютных значений скорости кровотока, однако требуются дальнейшие исследования влияния различных факторов на возможность точного измерения абсолютных значений скорости кровотока методом анализа контраста.

Таким образом, в данной работе показана возможность исследования динамики микроциркуляции в ногтевом ложе пальца человека с использованием метода анализа пространственного контраста лазерных спеклов и градуировочных данных, полученных при измерениях на фантоме. Показаны некоторые ограничения и техники, влияющие на применимость и точность рассмотренного метода.

#### Благодарности

Фантом для исследований предоставлен Научно-образовательным институтом оптики и биофотоники. Авторы выражают особую благо-





дарность группе разработчиков: В. В. Лычагову, Э. А. Гениной, А. Н. Башкатову и В. И. Кочубею.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 09-02-01048-а, 224014), Седьмой рамочной программы Комиссии Европейского Союза в области технических и естественных наук (грант № 224014 PHOTONICS4LIFE of FP7-ICT-2007-2), Министерства образования и науки РФ (проекты № 1.4.09; 2.1.1/4989; 2.2.1.1/2950 и госконтракты № 02.740.11.0484; 02.740.11.0770; 02.740.11.0879).

### Список литературы

1. *Hern S., Mortimer P. S.* Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy // *Clin. Exp. Dermatol.* 1999. Vol. 24. P. 473–478.
2. *Виленский М. А., Агафонов Д. Н., Зимняков Д. А., Тучин В. В., Здражевский Р. А.* Спекл-корреляционный анализ микрокапиллярного кровотока ногтевого ложа // *Квант. электроника.* 2011. Т. 41, № 4. С. 324–328.
3. *Bukhari M., Herrick A. L., Moore T., Manning J., Jayson M. I. V.* Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis // *Br. J. Rheum.* 1996. Vol. 35. P. 1127–1131.
4. *Briers J. D., Webster S.* Laser speckle contrast analysis (LASCA) : a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow // *J. Biomed. Opt.* 1996. Vol. 1. P. 174–179.
5. *Luo Q., Qiu J., Li P.* Blood flow cytometry and cell aggregation study with laser speckle // *Advanced optical flow cytometry : methods and disease diagnoses / ed. V. V. Tuchin.* Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011. 734 p.
6. *Briers J.D.* Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging // *Physiol. Meas.* 2001. Vol. 22. P. R35–R66.
7. *Boas D.A., Dunn A.K.* Laser speckle contrast imaging in biomedical optics // *J. Biomed. Opt.* 2010. Vol. 15(1). P. 011109.
8. *Duncan D.D., Kirkpatrick S.J.* Can laser speckle flowmetry be made a quantitative tool? // *J. Opt. Soc. Amer. A : Opt. Image Sci. Vis.* 2008. Vol. 25(8). P. 2088–2094.
9. *Tuchin V. V.* Optical Clearing of Tissues and Blood. Bellingham : SPIE Press, 2006. 254 p.
10. *Zhu D., Wang J., Zhi Z., Wen X., Luo Q.* Imaging dermal blood flow through the intact rat skin with an optical clearing method // *J. Biomed. Opt.* 2010. Vol. 15. P. 026008.

УДК 535.417: 616.379-008.64

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА «ЭРИТРОЦИТ – ПЛАЗМА» НАТИВНОГО МАЗКА КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ПОЛНОПОЛЬНОЙ МИКРОИНТЕРФЕРОМЕТРИИ В БЕЛОМ СВЕТЕ



А. Л. Кальянов, Л. И. Малинова\*, Е. В. Боголюбова,  
И. В. Смирнов, В. В. Лычагов, В. П. Рябухо

Саратовский государственный университет  
E-mail: kalyanoval@yandex.ru

\*ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии»  
Министерства здравоохранения и социального развития РФ  
E-mail: sarniik@yandex.ru

В работе представлены результаты исследования морфофункциональных свойств эритроцитов пациентов с ишемической болезнью сердца в нативном мазке крови методом полнополевой микроинтерферометрии в белом свете. Получены трехмерные изображения и профили поверхности комплекса «отдельно расположенный эритроцит – окружающая плазма крови». Сопоставлена динамика угла наклона плазмы крови вблизи отдельно расположенного эритроцита во времени в процессе внутривенной стандартизированной нагрузки глюкозой у больных ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** низкокогерентная интерферометрия, полнополевая интерферометрия, интерференционная микроскопия, морфофункциональные свойства эритроцитов, перфузия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

### Investigation of «Erythrocyte – Plasma» Complex in Native Human Blood Slide Using White-Light Full-Field Microinterferometry

A. L. Kalyanov, L. I. Malinova, E. V. Bogolyubova,  
I. V. Smirnov, V. V. Lychagov, V. P. Ryabukho

Morphofunctional properties of erythrocytes in native blood slide of coronary heart disease patients are investigated using white light full-field microinterferometry. Three dimensional images and surface profiles of complex «single RBC – surrounding blood plasma» are shown. Dynamic of slope angle of the plasma near the RBC during standardized intravenous glucose load is explored. The dynamic of patients with coronary heart disease is compared with one of patients with coronary heart disease and diabetes mellitus.



**Key words:** low-coherence interferometry, full-field interferometry, interference microscopy, morphofunctional properties of erythrocyte, perfusion, coronary heart disease, diabetes mellitus.

### Введение

Расшифровка патогенетических механизмов нарушения коронарного кровообращения к настоящему времени остается нерешенной мультидисциплинарной проблемой, одним из аспектов которой является модификация миокардиальной перфузии в условиях нарушений углеводного обмена. Влияние повышения уровня глюкозы в крови на увеличение риска развития ИБС обнаружено во многих проспективных исследованиях. В работах [1,2] было показано, что у лиц с высоким уровнем тощаковой и посленагрузочной глюкозы отмечается достоверно более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Еще с середины 80-х гг. в работе [3] было отмечено увеличение смертности от ИБС при увеличении выраженности нарушений углеводного обмена. К настоящему времени нарушения толерантности к глюкозе рассматриваются как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистой патологии [4], а сахарный диабет — как сердечно-сосудистое заболевание.

Хроническая гипергликемия, вызывая увеличение концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена, приводит к накоплению их в плазме и сосудистой стенке (доказано на модели гипергликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа [5,6]). Гликозиляты увеличивают аттрактивность человеческих лимфоцитов Т-типа к эндотелиальным клеткам [7], тем самым способствуя повышению содержания Т-лимфоцитов в атеросклеротической бляшке. Таким образом, гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента атером.

Поддержание стабильного коронарного кровотока является результирующей многих компонент. В настоящей работе мы остановились на влиянии морфофункционального состояния эритроцитов.

К настоящему времени показано изменение морфофункционального состояния эритроцитов у больных с хронической гипергликемией, которое выражается в комплексе нарушений, связанных с повышенным гликированием белков крови и гемоглобина, а также с патохимическими особенностями мембран эритроцитов (состояние катионтранспортных систем, структурно-функциональная перестройка мембраны, изменение интенсивности мембранстабилизирующих процессов) [8]. Кроме

того, метаболические процессы, индуцируемые глюкозой, проявляются активизацией процессов перекисного окисления липидов мембран эритроцитов, вызывающих их дестабилизацию и изменение чувствительности красных кровяных клеток к различным раздражителям [9].

При сахарном диабете 2-го типа изменяется форма эритроцитов. Уже на этапе скрытых нарушений углеводного обмена отмечается увеличение доли макроцитов [9]. При исследовании морфологических особенностей у больных с диабетическими ангиопатиями выявлен полиморфизм их размеров, сферичность формы, клетки-«тени», значительное количество деформированных и гемолизированных эритроцитов [10].

Известно достаточно большое количество методик, позволяющих оценить морфофункциональные свойства эритроцитов: оптическая микроскопия, проточная цитометрия, нефелометрия, разнообразные методы изучения седиментации эритроцитов в различных средах, моделирование кровотока, как *in vitro*, так и в моделях на животных, вискозиметрия цельной крови и ее компонентов и т. д.

«Поведение» эритроцитов в потоке определяется в том числе и способностью белков цитоскелета образовывать нековалентные связи с макромолекулами плазмы. Оценка выраженности такой «сорбционной» способности эритроцитов при помощи вышеперечисленных методов либо косвенна, либо невозможна, что и обусловило выполнение настоящего исследования. Представлены результаты использования метода сканирующей полнопольной интерференционной микроскопии [11–14] для получения изображений эритроцитов в нативном мазке и визуализации их формы с оценкой приклеточного слоя плазмы.

### Сканирующий полнопольный микроинтерферометр

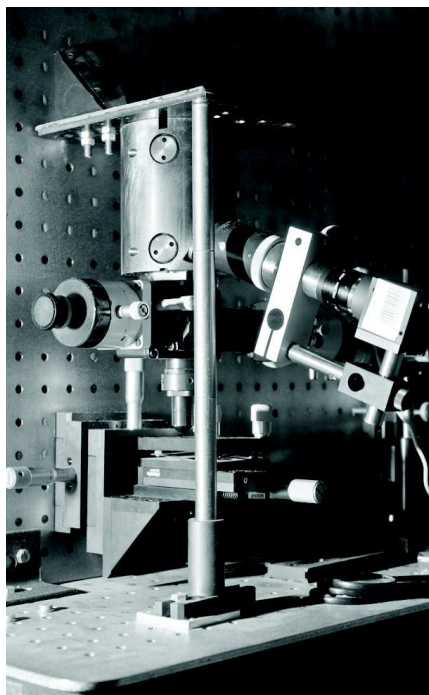
Традиционная оптическая схема интерференционного микроскопа подразумевает наблюдение и регистрацию двумерных микроскопических изображений поверхности объекта с интерференционными полосами, характер искривления которых несет информацию о рельефе поверхности исследуемого объекта. В данной работе использовался модифицированный вариант интерференционного микроскопа, позволяющего осуществлять автоматическое изменение (сканирование) оптической разности хода в интерферометре путем перемещения объекта и параллельную запись микроинтерференционных изображений при каждом новом положении объекта относительно интер-



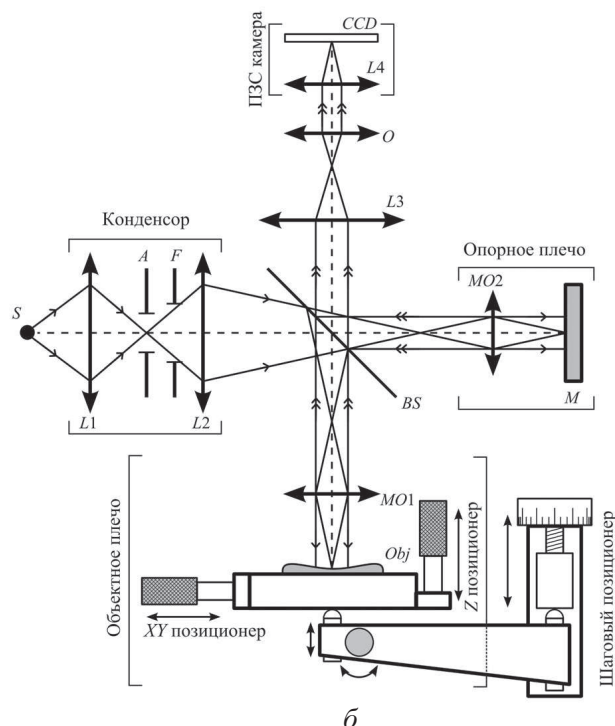
ферометра и, следовательно, при каждом новом значении оптической разности хода [11,12]. Такой подход, известный в низкокогерентной интерферометрии, оптической когерентной томографии и конфокальной микроскопии, в данном случае позволяет восстанавливать форму поверхности объекта и его объемную внутреннюю структуру посредством формирования набора двумерных интерферограмм-сечений структуры объекта плоскостями, перпендикулярными к поверхности

объекта. Такие интерферограммы также могут рассматриваться как микроинтерференционные изображения объекта.

Разработанная система сканирующей полнопольной интерференционной микроскопии (рис. 1, а) позволяет проводить исследования биологических объектов на клеточном уровне и визуализировать отдельные клетки. В ее основу положена схема микроинтерферометра Линника, изображенная на рис. 1, б. Для получения необ-



а



б

Рис. 1. Система сканирующей полнопольной интерференционной микроскопии: а – внешний вид, б – оптико-механическая схема:  $S$  – протяженный источник света,  $L1, L2, L3$  – линзы,  $A, F$  – диафрагмы,  $MO1, MO2$  – микрообъективы,  $BS$  – светоделитель,  $Obj$  – объект,  $M$  – зеркало,  $O$  – окуляр,  $L4$  – объектив цифровой камеры,  $CCD$  – ПЗС матрица

ходимого продольного и поперечного разрешения системы использован тепловой источник света и монохромная ПЗС-матрица без ИК-фильтра для регистрации изображения. Это позволило получить интерференционный импульс, ширина которого не превышает 1 мкм. Сканирование осуществлялось с помощью специально разработанного объектного столика, основанного на шаговом позиционере Standa 8MT173-25, обеспечивающего перемещение объекта с шагом 0.015 мкм в объектном плече интерферометра вдоль оптической оси системы.

Объектом исследований служили эритроциты в мазке крови на стеклянных подложках. Программный комплекс обработки и визуализации данных предоставляет возможность автоматического сканирования объекта и последующей обработки и визуализации полученных данных.

Для достижения высокой степени автоматизации, необходимой для исключения человеческого фактора при получении и анализе интерференционных изображений, в разработанном программном комплексе реализованы алгоритмы машинного зрения для автоматического поиска изображений эритроцитов на поверхности подложки в поле зрения камеры, отвечающих заданным требованиям, таким как расстояние до соседних эритроцитов, размер и форма. Результаты сканирования можно представить как набор сигналов, записанных различными элементами (пикселями) ПЗС-матрицы в плоскости изображения. Другими словами, получается набор одномерных зависимостей интенсивности оптического поля от положения объекта (в зависимости от разности хода) для различных точек в плоскости изображения в интерферометре.

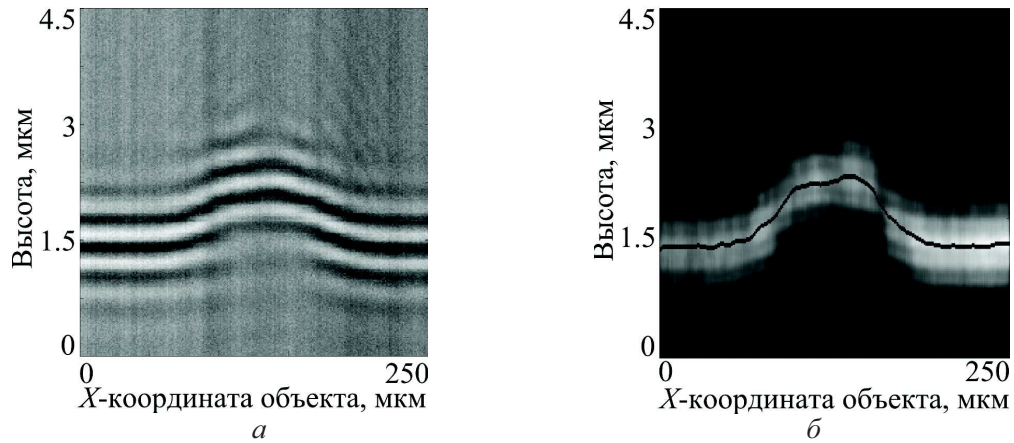


Рис. 2. В-скан эритроцита мазка крови на поверхности стекла: *a* – XZ-интерферограмма-изображение, *б* – выделенная огибающая интерференционного сигнала и программно восстановленный профиль сечения поверхности

На рис. 2, *a* представлен скан эритроцита на стеклянной подложке в плоскости XZ (В-скан), а на рис. 2, *б* – огибающая интерференционного импульса, выделен максимум огибающей, показывающий форму поверхности эритроцита в выбранном сечении.

На рис. 3 представлены трехмерные изображения эритроцита. Для получения таких изображений определялось положение центра огибающей интерференционного импульса в каждом А-скане, после чего по этим точкам строилась поверхность.

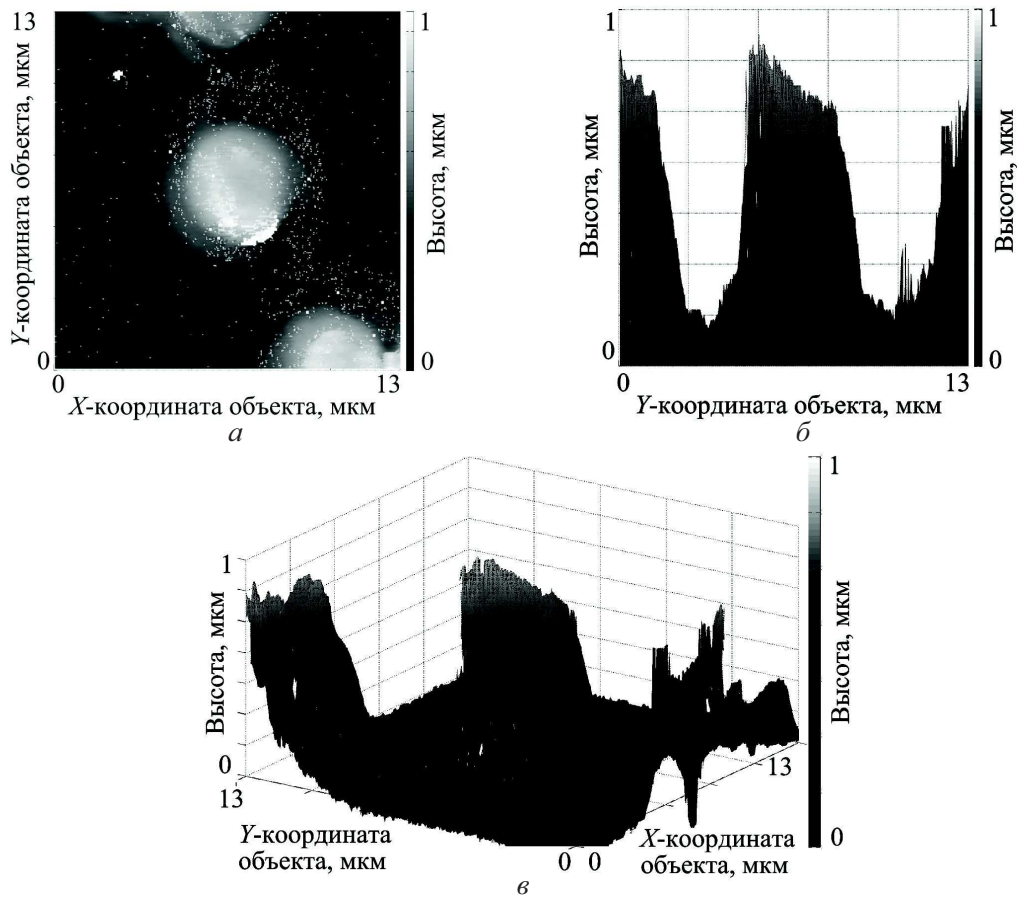


Рис. 3. Трехмерная поверхность эритроцита на стеклянной подложке, построенная с помощью разработанного программного комплекса по экспериментальным данным: *a* – XY-проекция, *б* – YZ-проекция, *в* – трехмерный график поверхности эритроцита



Таким образом в ходе выполнения работы были получены экспериментальные микроинтерференционные изображения эритроцитов в мазке нативной крови. Разработаны алгоритмы, позволяющие восстанавливать форму поверхности клетки из серии микроинтерференционных изображений. На основе полученных экспериментальных данных и с использованием этих алгоритмов восстановлена форма поверхности исследованных биологических клеток.

**Влияние острой гипергликемии на морфофункциональные свойства эритроцитов пациентов с ишемической болезнью сердца**

В исследование были включены пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) (стенокардией напряжения II и III функционального класса по Канадской классификации), составившие основную группу. В группу сравнения вошли больные со стенокардией напряжения II и III функционального класса по Канадской классификации, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Наличие атеросклеротического поражения коро-

нарных артерий верифицировалось проведением прямой селективной ангиокардиографии. Исследование проводилось на добровольной основе с соблюдением всех требований Хельсинской декларации.

У больных после 12–14-ти часового голодания определялся уровень глюкозы капиллярной крови экспресс-методом при помощи портативного глюкометра «Smart Scan» с приготовлением нативного мазка крови, который и считался контрольным. Затем проводилось внутривенное болюсное введение 40%-ного раствора глюкозы в стандартной индивидуальной дозе – 0.5 мг сухого вещества/кг массы тела. Через 10, 30, 60 и 120 мин. от момента введения глюкозы у пациента также определялся уровень глюкозы крови и приготавливались мазки капиллярной крови, в которых проводилась оценка изменения толщины слоя плазмы при переходе ее от подложки к отдельно расположенному эритроциту.

На рис. 4 представлена динамика изменения тангенса угла наклона этой поверхности в процессе внутривенной нагрузки глюкозой. Ноль соответствует исходному (контрольному) состоянию.

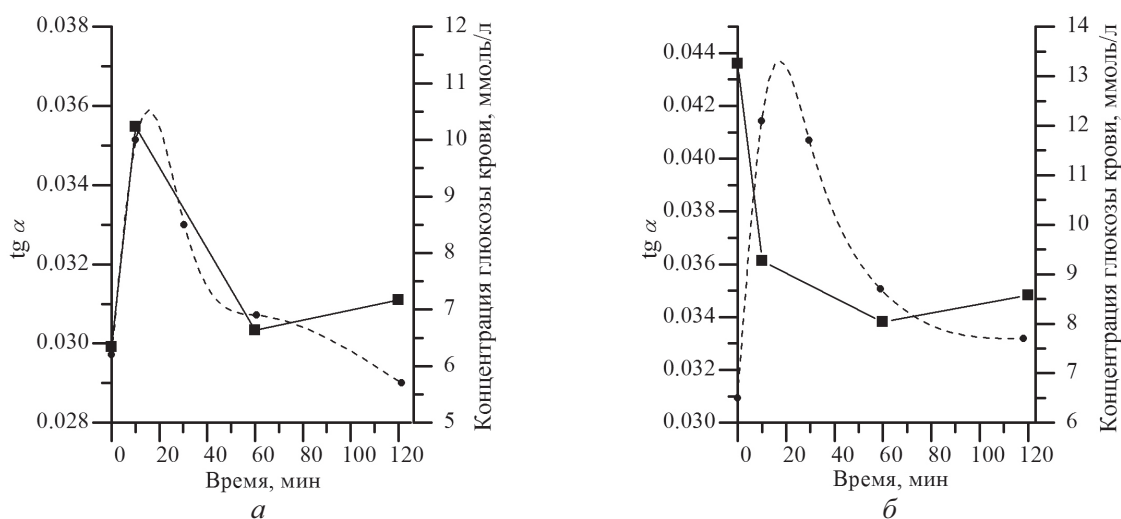


Рис. 4. Сопоставление динамики изменения тангенса угла наклона поверхности плазмы при переходе к отдельно расположенному эритроциту (квадраты) и динамики изменения концентрации глюкозы (пунктир) в процессе внутривенной нагрузки глюкозой: а – у больных основной группы (ИБС), б – у больных группы сравнения (ИБС + сахарный диабет 2-го типа). Левая шкала ординат – тангенс угла наклона

Как видно из представленных данных, пациенты основной группы и группы сравнения характеризуются качественными различиями динамики тангенса угла наклона поверхности плазмы в процессе внутривенной нагрузки глюкозой. Если для больных ИБС отмечается практически синхронное нарастание тангенса угла наклона поверхности плазмы к отдельно расположенному эритроциту и уровня гликемии,

то для больных группы сравнения эти параметры меняются в противофазе.

Изменение толщины приклеточного слоя нативной плазмы во многом определяется характером и прочностью нековалентных связей, образующихся между белками плазмы и цитоскелета эритроцита, что, в свою очередь, характеризует, с одной стороны, сорбционные, а с другой стороны – вязко-упругие свойства эритроцитарной мембраны.



Полученные данные не противоречат известным к настоящему времени изменениям агрегатно-суспензионного состояния крови при ИБС и сахарном диабете 2-го типа. Описано повышение агрегационной способности эритроцитов для обеих форм патологии, однако преимущественным агрегатом в первом случае является фибриноген, тогда как для пациентов с сахарным диабетом эту роль в основном принимают на себя молекулы а-глобулинов.

### Выводы

В настоящем исследовании проведена оценка изменения функционального состояния мембраны эритроцитов в процессе внутривенной нагрузки глюкозой. Полученные результаты выявили диаметрально противоположную динамику изученных параметров, что может свидетельствовать о принципиальных различиях патогенетического механизма формирования перфузионных расстройств при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2-го типа, и нуждается в дальнейшем исследовании.

Разработана методика, позволяющая в автоматическом режиме проводить исследование образцов крови на покровных стеклах. Высокая степень автоматизации обеспечивает исключение человеческого фактора при обработке результатов, а возможность изучения образцов, стандартно используемых в медицинской практике, делает возможным интеграцию предложенной методики с обычно проводимыми медицинскими исследованиями.

Полученные результаты наглядно демонстрируют возможность применения полнопольной сканирующей микроинтерферометрии в белом свете для получения изображений эритроцитов в нативном мазке и визуализации их формы с оценкой приклеточного слоя плазмы в задачах диагностики патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

*Исследования проведены при финансовой поддержке Аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2011 годы)» и НТП ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (государственные контракты № 02.740.11.0879, 02.740.11.0770).*

### Список литературы

1. Fuller J. H., Shipley M. J., Rose G., Jarrett R. J., Keen H. Mortality from coronary heart disease and

stroke in relation to degree of glycaemia : the Whitehall study // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1983. Vol. 287. P. 867–870.

2. Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J., Pyorala K., Pyorala M., Forhan A., Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 360–367.
3. Butter W. J., Ostrander L. D., Carman W. J., Lamphier D. E. Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh study. Long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors // Amer. J. Epidemiol. 1985. Vol. 121. P. 541–547.
4. Haffner S. M., Mykkanen L., Festa A., Burke J. P., Stern M. P. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects : implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic care // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 975–980.
5. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 318. P. 1315–1321.
6. Baynes J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes // Diabetes. 1991. Vol. 40. P. 405–412.
7. Schmidt A. M., Hori O., Cao R., Yan S. D. Brett J., Wautier J. L., Ogawa S., Kuwabara K., Matsumoto M., Stern D. RAGE : a novel cellular receptor for advanced glycation end products // Diabetes. 1996. Vol. 45. Suppl. 3. P. S77–80.
8. Бондарь Т. П., Козинец Г. И. Морфофункциональное состояние эритроцитов периферической крови при поздних сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 2 (обзор литературы) // Клин. лаб. диагн. 2002. № 12. С. 22–34.
9. Кравец Е. Б., Колосова М. В., Новицкий В. В., Степанова Е. А. Белковый спектр и состояние липидного бислоя мембран эритроцитов у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом (по данным электрофореза в полиакриламидном геле и флуоресцентного анализа) // Бюл. exper. биол. 2000. № 3. С. 306–309.
10. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. М., 1989. 169 с.
11. Optical coherence tomography : technology and applications / eds. W. Drexler, J. G. Fujimoto. New York : Springer, 2008. 1330 p.
12. Лычагов В. В., Кальянов А. Л., Рябухо В. П. Низкокогерентная микроинтерферометрия внутренней структуры кристаллизовавшейся плазмы крови // Опт. и спектр. 2009. Т. 107, № 6. С. 909–916.
13. Dubois A., Vabre L., Voccaro A., Beaurepaire E. High-resolution full-field optical coherence tomography with a Linnik microscope // Appl. Opt. 2002. Vol. 41, №. 4. P. 805–812.
14. Вишняков Г. Н., Левин Г. Г., Минаев В. Л. Томографическая микроскопия трехмерных фазовых объектов в частично когерентном свете // Опт. и спектр. 2003. Т. 95, № 1. С. 142–146.

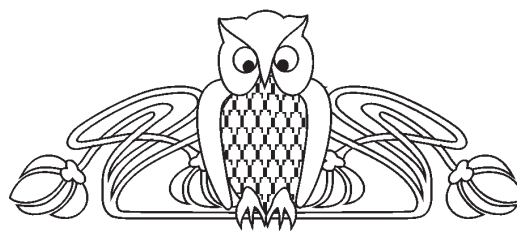


УДК 535.412: 535.417: 681.723.26

## ПРОЯВЛЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ МОНОХРОМНОГО ДЕТЕКТОРА В ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. Л. Кальянов, В. В. Лычагов, И. В. Смирнов, В. П. Рябухо

Саратовский государственный университет  
E-mail: kalyanoval@yandex.ru



В работе рассмотрено влияние спектральных характеристик монохромного детектора изображения на спектр регистрируемого излучения в низкокогерентном микроинтерферометре полного поля. Показана зависимость формы интерференционного импульса и периода осцилляций в сигнале от спектра чувствительности детектора. Представлены результаты численного моделирования и экспериментальных измерений спектральных характеристик микроинтерферометра Линника с применением монохромного детектора изображения и теплового источника света.

**Ключевые слова:** когерентность, низкокогерентная интерферометрия, полнопольная интерферометрия, интерференционная микроскопия.

### Effect of Spectral Properties of Image Sensor on Interference Experiment

A. L. Kalyanov, V. V. Lychagov,  
I. V. Smirnov, V. P. Ryabukho

Influence of spectral properties of monochrome image sensor on spectrum of detecting radiation in full-field low-coherence microinterferometer is investigated. Dependence of interference pulse shape and period of interference fringes on the spectrum is shown. Simulated results and experimental measurements of integral transmission spectrum of Linnik microinterferometer with the silicon monochrome image sensor and thermal light source are presented.

**Key words:** coherence, low-coherence interferometry, full-field interferometry, interference microscopy.

### Введение

В последнее время матричные детекторы изображения получили широкое распространение в методах интерференционного контроля и изучения поверхности и внутренней структуры объектов технического и биологического происхождения [1,2]. Благодаря возросшему быстродействию и уменьшению стоимости стало возможным построение интерференционных систем на основе монохромных или цветных цифровых датчиков изображения.

Вместе с тем исследование внутренней структуры сложных биологических объектов микро- и наномасштаба средствами оптической интерферометрии накладывает существенные ограничения на когерентные свойства излуче-

ния, используемого для зондирования объекта [1,2]. Продольное пространственное разрешение интерференционной системы определяется шириной интерференционного импульса, которая в большинстве практически значимых случаев совпадает с длиной временной когерентности. Две неоднородности, расстояние между которыми меньше длины временной когерентности, не будут разрешаться системой. Использование широкополосных источников света позволяет сузить интерференционный импульс и увеличить разрешающую способность интерферометра [3–6].

В работах [7–9] показано, что взаимодействие источника излучения и детектора, различных элементов оптической схемы, а также спектральные свойства самого объекта могут приводить к значительному искажению спектра излучения, участвующего в формировании регистрируемой интерференционной картины, что в значительной степени влияет на форму и ширину функции когерентности.

В данной работе проведены исследования влияния спектральных свойств элементов интерферометрической системы и детектора изображения на форму интерференционного импульса. Исследования выполнялись на базе микроинтерферометра Линника МИИ-4. Для регистрации сигнала использовалась цифровая монохромная камера Thorlabs DCU223M на базе ПЗС-матрицы Sony ICX204AL с предустановленным ИК фильтром Thorlabs FGB37, тепловой источник излучения – лампа накаливания для системы освещения микроскопа 8 В, 28 Вт. Для установления теоретического соответствия между спектральными и корреляционными свойствами оптических полей, измеренными экспериментально, или рассчитанными, использовалась теорема Винера–Хинчина.

### Теоретический расчет спектра излучения в низкокогерентной интерференционной системе

Спектральная чувствительность наиболее распространенных кремниевых полупроводни-



ковых датчиков изображения матричного типа, изготовленных по технологии ПЗС или КМОП, лежит в области от 400 до 1000 нм и зависит от технологии изготовления и легирующих элементов, а максимум чувствительности может варьироваться от сине-зеленой до ближней ИК области спектра. Спектр излучения, участвующего в формировании детектируемой интерференционной картины, определяется формой кривой спектральной чувствительности и существенно отличается от спектра излучения источника.

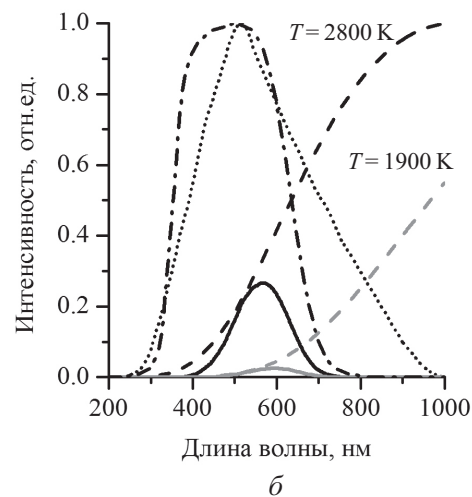
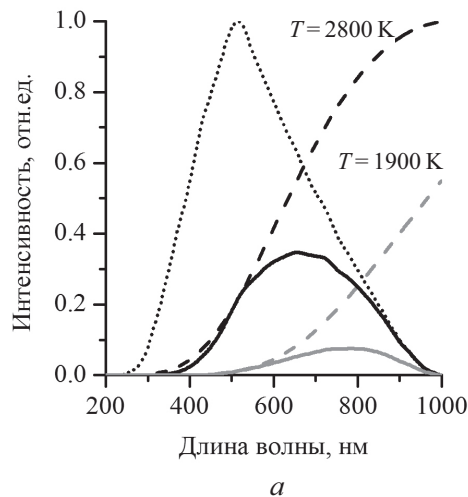


Рис. 1. Спектр чувствительности кремниевого матричного датчика изображения Sony ICX204AL по данным производителя (пунктир), спектр пропускания ИК фильтра, установленного в камере Thorlabs DCU223M (штрихпунктирная линия), спектры излучения теплового источника при температурах 2800 К и 1900 К (штриховые линии) и соответствующие им результирующие спектры (сплошные линии): без ИК фильтра (а) и с ИК фильтром (б)

Графики, представленные на рис. 1, а показывают существенное отличие эффективного спектра как от спектра источника, так и от спектра чувствительности детектора. В случае цветовой температуры источника 2800 К центральная длина волны эффективного спектра  $\lambda_0 = 650$  нм, а ширина спектрального контура на полувысоте  $\Delta\lambda = 360$  нм. В случае цветовой температуры 1900 К  $\lambda_0$  возрастает до 780 нм, а  $\Delta\lambda$  уменьшает до 300 нм. Сужение спектрального контура излучения приводит к увеличению длины временной когерентности и соответственно снижению разрешающей способности интерферометрической системы.

В используемой камере Thorlabs DCU223M установлен ИК фильтр марки Thorlabs FGB37, экспериментально измеренный спектр пропускания которого изображен на рис. 1, б штрихпунктирной линией.

Использование ИК фильтра приводит к дополнительному сужению эффективного спектра. Центральные длины волн составляют 570 нм при цветовой температуре 2800 и 600 нм при 1900 К,

На рис. 1, а штрихом показаны спектры излучения абсолютно черного тела при температуре 2800 К (черный) и 1900 К (серый), пунктиром показан спектр чувствительности ПЗС-матрицы Sony ICX204AL без ИК фильтра по данным производителя. Сплошными линиями показаны рассчитанные эффективные спектры излучения при различных температурах, полученные путем произведения значений спектров излучения источника и спектров чувствительности детектора.

ширина спектра 170 нм и 150 нм соответственно (см. рис. 1, б). Следует отметить, что в этом случае смещение центральной длины волны спектра излучения менее выражено. Если в отсутствие ИК фильтра смещение спектра может быть оценено в величину  $\approx 130$  нм (см. рис. 1, а), то для случая на рис. 1, б смещение составляет только  $\approx 30$  нм. Кроме того, при сравнении рис. 1, а и 1, б становится очевидно, что использование ИК фильтра приводит к дополнительному смещению спектров в коротковолновую область по сравнению с матрицей без фильтра. Величина этого смещения составила  $\approx 80$  нм и  $\approx 180$  нм для источников с температурой 2800 и 1900 К соответственно. Отношение ширины спектра к центральной длине волны при этом изменилось с 0.61 до 0.35 для источника с температурой 2800 К и с 0.44 до 0.29 для источника с температурой 1900 К.

Обсуждаемые выше эффективные спектры излучения источника рассчитаны исходя из наличия экспериментально измеренных спектров излучения теплового источника, чувствительно-





сти камеры, пропускания ИК фильтра. Согласно теореме Винера–Хинчина [10,11] в соответствие каждому из этих спектров на рис. 1 можно поставить функцию когерентности оптического поля, имеющего данный эффективный спектр времен-

ных частот. На рис. 2 приведены действительные части и модули нормированных функций когерентности для четырех рассматриваемых комбинаций источников излучения (с температурой 1900 К и 2800 К) и детекторов (с ИК фильтром и без него).

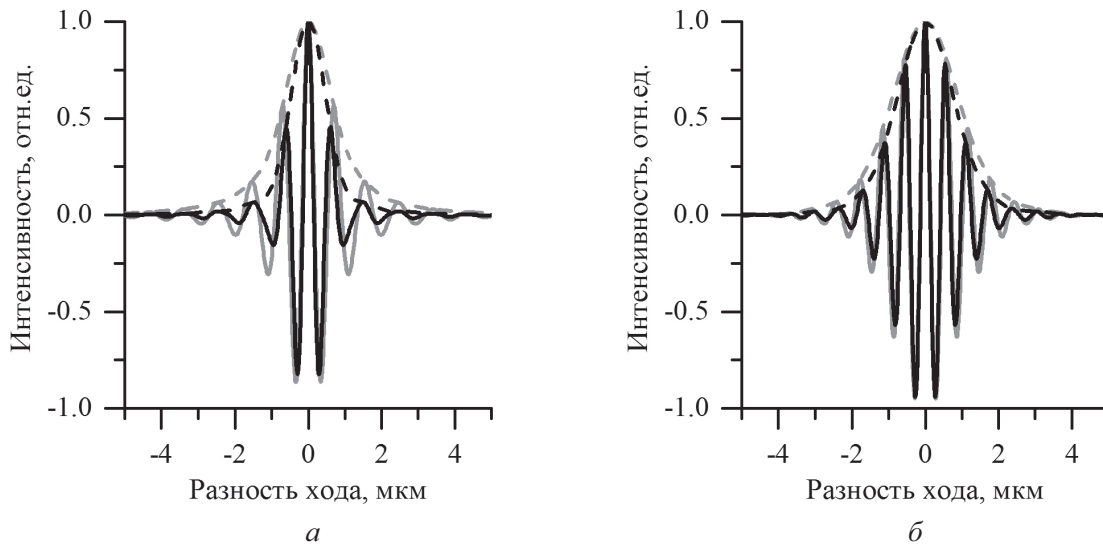


Рис. 2. Нормированная функция когерентности (выделена серым) и ее модуль (выделен черным) для источника с температурой 2800 К (сплошная линия) и 1900 К (пунктир) при использовании в качестве детектора кремниевого матричного датчика изображения Sony ICX204AL без ИК фильтра (а) и с ИК фильтром (б)

Функцию временной когерентности в методах интерференционной микроскопии и томографии можно рассматривать как импульсный отклик системы на единичное воздействие, в качестве которого выступает какая-либо неоднородность или граница слоя, на которой происходит рассеяние или отражение доли энергии освещающего излучения. Приведенные на рис. 2 графики могут быть расценены как такого рода интерференционный сигнал. Выводы, сделанные ранее на основе выявленных закономерностей изменения эффективного спектра источника, подтверждаются видом этих графиков. Преимущественное влияние заключается в уширении интерференционного импульса и изменении периода интерференционной осцилляции.

#### Экспериментальные измерения эффективного спектра излучения

В ходе проведенных экспериментов была решена обратная задача определения эффективного спектра по интерференционному сигналу. В качестве источника излучения использовалась лампа накаливания с источником тока, калиброванным на цветовую температуру 1900 К и 2800 К.

На рис. 3 представлены интерференционные импульсы и их огибающие для цветовой температуры излучения источника 1900 К (рис. 3, а) и

2800 К (рис. 3, б), полученные с помощью микроинтерферометра Линника.

Интерференционный импульс, измеренный в эксперименте, шире теоретического, содержит большее число осцилляций. Полуширина импульса при 2800 К составляет 1.1 мкм, при 1900 К – 1.2 мкм. При этом различия двух импульсов для разных температур источника значительно меньше предполагаемых. Такое несоответствие с теорией свидетельствует о несовпадении рассчитанного и реального эффективных спектров. По полученной интерферограмме был восстановлен эффективный спектр излучения, участвующего в формировании интерференционного сигнала. На рис. 3, в представлены эффективный спектр источника излучения при цветовой температуре 1900 К и использовании ПЗС-камеры без ИК фильтра и спектр, рассчитанный на основе интерференционного импульса, а на рис. 3, г – соответствующие спектры для температуры источника 2800 К. Значительное несовпадение спектров в ИК области связано со спектральными свойствами элементов оптической схемы микроинтерферометра МИИ-4, оптимизированных для работы в видимой области спектра. Результирующие спектры уже расчетных и слабо зависят от цветовой температуры источника.

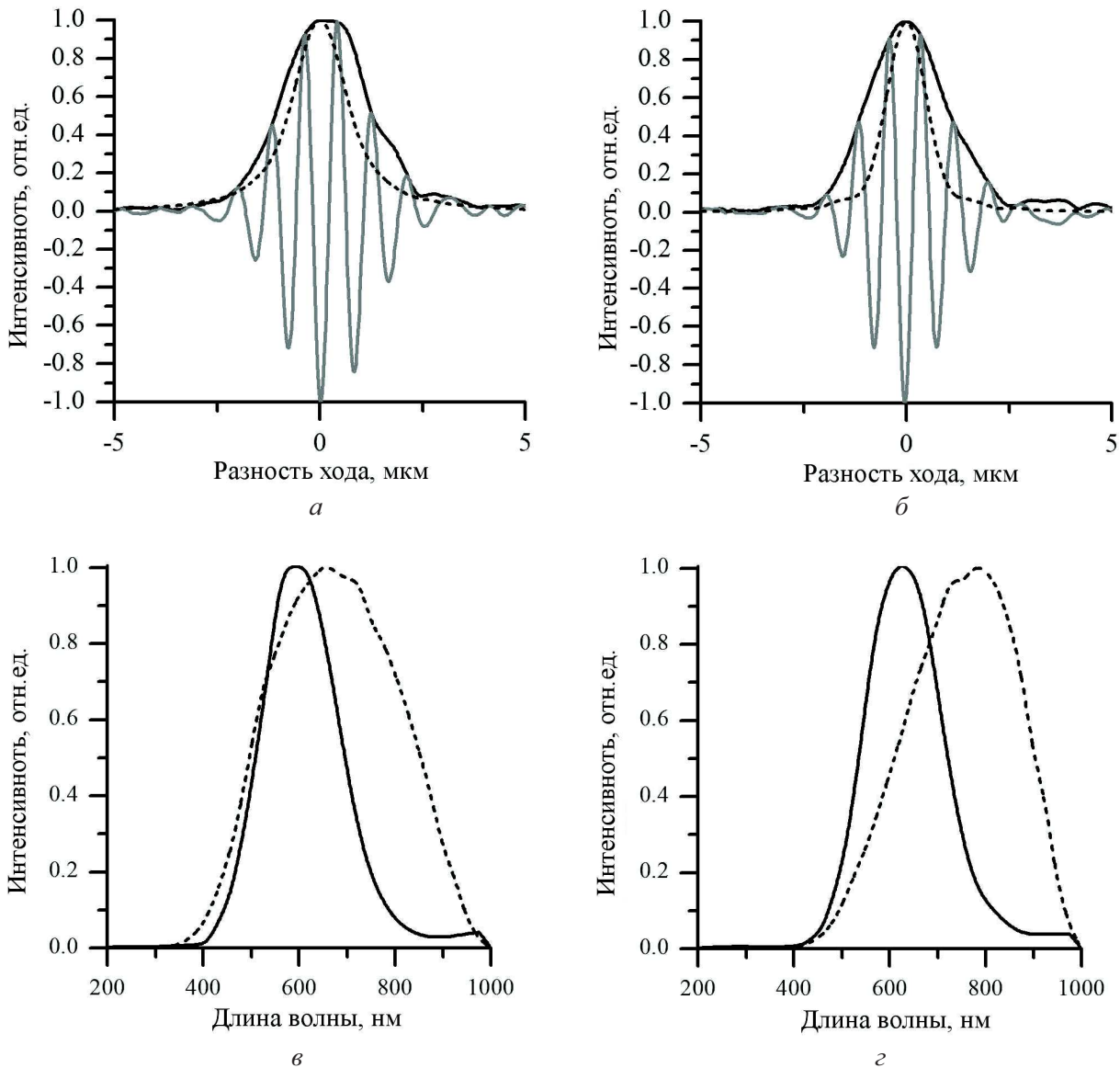


Рис. 3. Нормированный интерференционный импульс (серый) и его огибающая (черный), измеренные экспериментально (сплошная линия) и рассчитанные из спектра (пунктир) при использовании детектора изображения Sony ICX204AL без ИК фильтра для источника с температурой 1900 К (а) и 2800 К (б); эффективные спектры, рассчитанные на основании спектральных характеристик источника и детектора (пунктир) и восстановленные из интерференционного импульса (сплошная линия) при использовании ПЗС-камеры без ИК фильтра: 1900 К (в) и 2800 К (г)

Максимум эффективного спектра приходится на 595 нм для 2800 К, ширина спектра составляет 245 нм. Центральная длина волны смещена на 60 нм в коротковолновую область по сравнению со спектром, рассчитанным теоретически. Для 1900 К максимум приходится на длину волны 625 нм. При этом ширина составляет 240 нм. В этом случае несоответствие спектров более значительное, центральная длина волны смещена на 160 нм.

На рис. 4, а и 4, б представлены интерференционные импульсы и их огибающие, полученные на микроинтерферометре Линника при температуре источника 1900 К и 2800 К соот-

ветственно, зарегистрированные ПЗС-камерой Thorlabs DCU223M с поставляемым в комплекте ИК фильтром. Полуширина импульсов при 2800 К и 1900 К одинакова и составляет 1 мкм. Также на рис. 4, а и 4, б показаны интерференционные импульсы, смоделированные на основании рассчитанных эффективных спектров.

Видно, что измеренные в эксперименте и рассчитанные теоретически интерференционные импульсы близки по форме и ширине, совпадают по количеству осцилляций, что означает схожесть эффективных спектров. Можно ожидать, что спектр, рассчитанный теоретически, немного

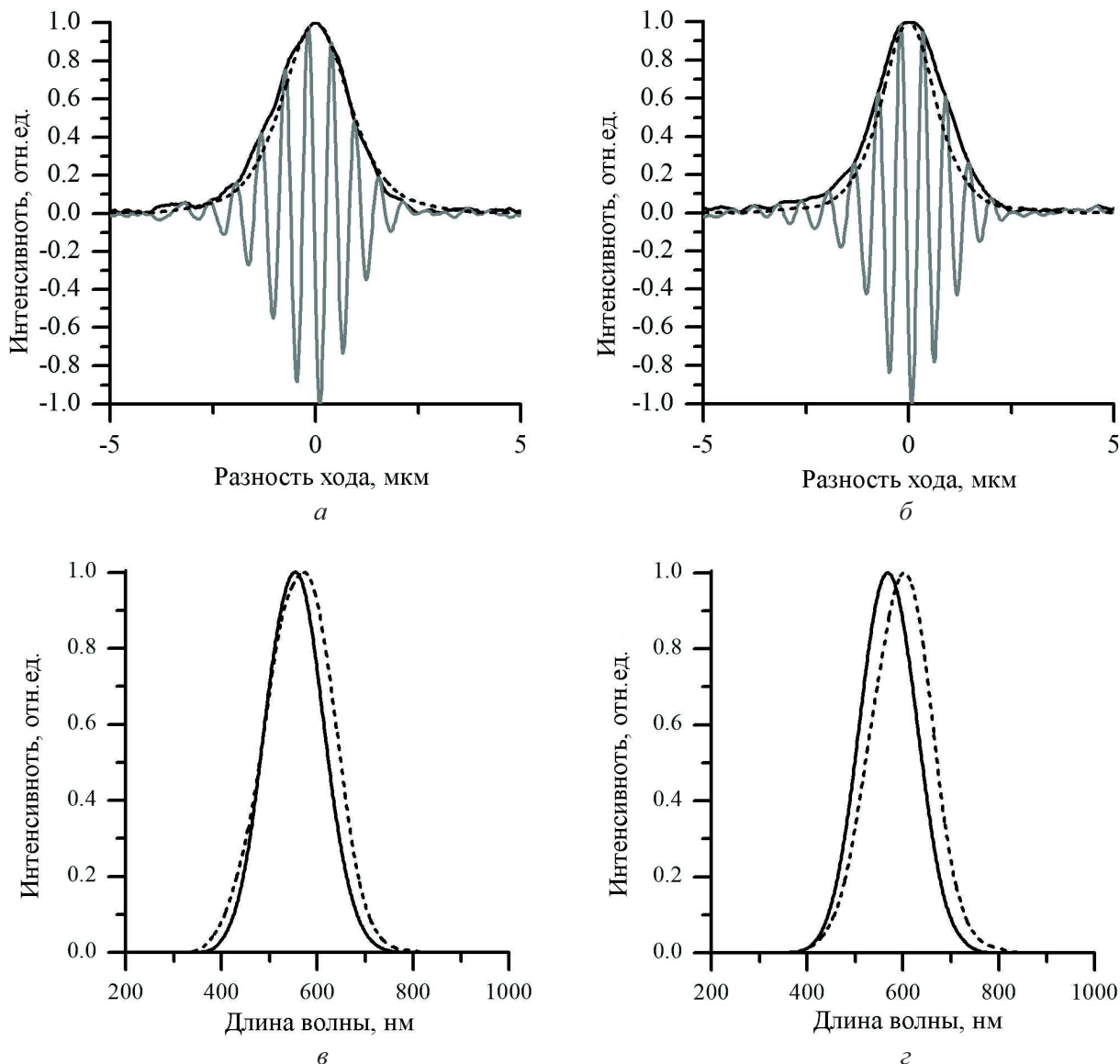


Рис. 4. Нормированный интерференционный импульс (серый) и его огибающая (черный) измеренные экспериментально (сплошная линия) и рассчитанные из спектра (пунктир) при использовании детектора изображения Sony ICX204AL с ИК фильтром для источника с температурой 1900 К (а) и 2800 К (б); эффективные спектры, рассчитанные на основании спектров излучения лампы накаливания и чувствительности датчика изображения (пунктир) и восстановленные из интерференционного импульса (сплошная линия) при использовании ПЗС-камеры с ИК фильтром: 1900 К (в) и 2800 К (г)

шире реального. На рис. 4, в представлены эффективный спектр источника излучения при цветовой температуре 1900 К и использовании ПЗС-камеры с ИК фильтром и спектр, рассчитанный на основе интерференционного импульса, а на рис. 4, г – соответствующие спектры для температуры источника 2800 К. Центральные длины волн составляют 570 нм и 555 нм соответственно, а ширины совпадают и равны 140 нм.

Сравнение графиков, приведённых на рис. 3–4 позволяет сделать вывод о значительном влиянии спектральных свойств оптической системы МИИ-4 на интерференционный сигнал. Кроме

того, проявляется влияние ИК фильтра, ограничивающего результирующий спектр в длинноволновой области. Эти факторы увеличивают ширину интерференционного импульса, регистрируемого системой, и уменьшают потенциальную разрешающую способность.

**Выводы**

Установлено совместное влияние спектра излучения источника и спектра чувствительности приемника при регистрации интерференционного сигнала в высокоразрешающих интерференционных системах, используемых для изучения



внутренней структуры объектов как технического, так и биологического происхождения. Эффекты, связанные с этим, проявляются, главным образом, при интерферометрии в белом свете, и в значительной степени влияют на разрешающую способность интерференционных систем [4–9].

Широкое распространение матричных детекторов изображения и их применение в интерферометрических исследованиях делает необходимым учет оптических и конструктивных особенностей таких детекторов при обработке интерферограмм [1,2,7]. В рамках данной работы описано влияние, которое матричный монохроматический датчик изображения оказывает на интерференционный сигнал. Продемонстрирован способ оценки разрешающей способности системы на основе данных о спектральных свойствах входящих в нее компонент.

Представленные результаты демонстрируют эффективность применения предложенной методики расчета результирующего спектра для задач интерферометрии объектов биологического и технического происхождения и показывают зависимость интерференционного сигнала от спектральных свойств источника освещения, детектора изображения и оптической системы.

*Исследования проведены при финансовой поддержке Аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2011 годы)» и НТП ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (государственные контракты № 02.740.11.0879, 02.740.11.0770).*

УДК 53.047

## ДИНАМИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

Д. Э. Постнов, Р. Н. Корешков, О. В. Семьякина-Глушковская

Саратовский государственный университет  
E-mail: postnov@info.sgu.ru  
E-mail: glushkovskaya@mail.ru

Работа посвящена анализу динамических и спектральных характеристик сигнала, отражающего быстрые изменения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Приведены характеристики отклика сигнала СРПВ в высокочастотном НФ диапазоне (от 0.1 до 0.5 Гц), описано модельное представление гипотезы о природе этих колебаний.

**Ключевые слова:** сосудистый тонус, скорость распространения пульсовой волны.

### Список литературы

1. Optical coherence tomography : technology and applications / eds. W. Drexler, J. G. Fujimoto. New York : Springer, 2008. 1330 p.
2. Torok P., Kao F.-J. Techniques and Advanced Systems // Optical Imaging and Microscopy. New York : Springer Berlin Heidelberg, 2007. 499 p.
3. Rosen J., Takeda M. Longitudinal spatial coherence applied for surface profilometry // Appl. Opt. 2000. Vol. 39, № 23. P. 4107–4111.
4. Рябухо В. П., Кальянов А. Л., Лычагов В. В., Лякин Д. В. Влияние ширины контура частотного спектра на поперечную когерентность оптического поля // Опт. и спектр. 2010. Т. 108, № 6. С. 979–984.
5. Рябухо В. П., Лякин Д. В., Лычагов В. В. Продольная когерентность оптического поля протяженного пространственно некогерентного источника // Компьютерная оптика. 2009. Т. 33, № 2. С. 175–184.
6. Рябухо В. П., Лякин Д. В., Лычагов В. В. Длина продольной когерентности оптического поля // Опт. и спектр. 2009. Т. 107, № 2. С. 296–301.
7. Ohmi M., Haruna M. Ultra-high resolution optical coherence tomography (oct) using a halogen lamp as the light source // Opt. Review. 2003. Vol. 10, № 5. P. 478–481.
8. Brundavanam M. M., Viswanathan N. K., Rao D. N. Effect of input spectrum on the spectral switch characteristics in a white-light Michelson interferometer // J. Opt. Soc. Amer. 2009. Vol. 26, № 12. P. 2592–2599.
9. Bajraszewski T., Wojtkowski M., Szkulmowski M., Szkulmowska A., Huber R., Kowalczyk A. Improved spectral optical coherence tomography using optical frequency comb // Opt. Exp. 2008. Vol. 16, № 6. P. 4163–4176.
10. Борн Э., Вольф Э. Основы оптики. М., 1973. 760 с.
11. Мандель Л., Вольф Э. Оптическая когерентность и квантовая оптика. М., 2000. 896 с.



### Dynamic and Spectral Characteristics of Time Series Describing Pulse Wave Velocity

D. E. Postnov, R. N. Koreshkov,  
O. V. Semyachkina-Glushkovskaya

We analyze the dynamic and spectral characteristics of the signals that reflects the rapid changes in pulse wave velocity (PWW). We



describe the characteristics of PWV signal in the high frequency HF range (from 0.1 to 0.5 Hz) and suggest a simple model that illustrates our hypotheses.

**Key words:** vascular tone, pulse wave velocity.

### Введение

Метод измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) направлен на оценку степени упругости стенок сосудов. Методика измерения СРПВ с помощью двух микрофонных датчиков была впервые предложена в середине XX в. [1] и в практически неизменном виде используется по сей день. Появляются и новые способы, основанные на ультразвуковой локации [2], на измерении формы огибающей сигнала сфигмодатчика при вариации давления в нем [3] или на методе кардиоваскулярного магнитного резонанса [4]. Разработаны и продолжают сопоставляться различные методы расчета временной задержки при прохождении пульсовой волны от одного датчика до другого [4–6].

Значение СРПВ используется в медицинской практике как показатель жесткости артериальных сосудов, его рост считается маркером как атеросклероза [7], так и возрастных изменений [6]. Стандартная методика измерения направлена на получение единственной числовой величины, характеризующей состояние сосудистой системы в целом. Однако в последние годы растет понимание того, что СРПВ является динамически меняющейся величиной, чувствительной к изменению состояния организма. Так, в ряде работ исследуется вопрос о связи как частоты сердечных сокращений (ЧСС), так и ее варибельности с величиной СРПВ [8–10]. В работе [11] исследовались медленные изменения СРПВ в норме, выявлена достоверная зависимость от времени суток. В [12] показано, что у больных с почечной недостаточностью изменение величины СРПВ хорошо коррелирует с проведением процедуры гемодиализа. В работе [9] установлено значительное (до 50%) различие в скорости пульсовой волны для правых и левых конечностей у пациентов с психическими расстройствами, затрагивающими одно из полушарий мозга, тогда как в норме такое отличие пренебрежимо мало.

Во всех вышеперечисленных публикациях анализируются лишь крайне медленные изменения СРПВ. В то же время общепринято, что значительный вклад в величину СРПВ вносит текущее значение тонуса сосудов, которое постоянно меняется в ответ на действие ряда гуморальных и нейрогенных механизмов регуляции артериального давления [13, 14]. При анализе

литературы не удается обнаружить систематизированных результатов по быстрым изменениям СРПВ, в то время как потребность в таком анализе обусловлена, например, развитием представлений о механизмах развития гипертонической болезни на самой ранней стадии [15, 16].

Как представляется, целенаправленным исследованиям диагностического потенциала быстрых изменений величины СРПВ должен предшествовать общий анализ их типичных динамических и спектральных характеристик как в состоянии покоя, так и в ответ на стандартные тестовые воздействия. Именно эта задача решается в данной работе.

### Методика эксперимента

Для проведения экспериментов использовался полиграф МР-100 фирмы «Віорас system Inc.», позволяющий вести одновременную запись ряда физиологических параметров [17]. Для получения информации о СРПВ использовались пьезомикрофоны, установленные на выбранные точки сосудистого русла. На рис. 1 даны схема расположения датчиков (а) и алгоритм обработки сигнала (б). Отметим, что оценка СРПВ возможна только в момент прохождения пульсовой волны, и потому получаемый график стробирован кардиоритмом. Полученные данные представляли собой синхронно записанные временные ряды величины ЧСС, временной задержки для крупных и мелких сосудов, а также дыхательной активности. Величина временной задержки пересчитывалась в величину СРПВ путем ее деления на расстояние между датчиками. В качестве стресс-воздействия использовались дыхательная проба (искусственное изменение внешнего дыхания), ментальный стресс – решение арифметических задач при дефиците времени и игровой стресс. Измерения проводились на группе добровольцев возрастной категории около 20–22 лет.

Описанные ниже результаты основаны на анализе высокочастотной HF-составляющей сигнала СРПВ (частоты выше 0.1 Гц), которые получались путем цифровой фильтрации (фильтр Баттерворта 3-го порядка) из исходной временной реализации.

### Результаты эксперимента

Грубая оценка частоты наблюдаемых HF-колебаний дает величину 0.3–0.5 Гц. Применительно к механизмам, управляющим микроциркуляцией, этот частотный диапазон практически не используется в диагностических целях [18], а соответствующие физиологические реакции плохо

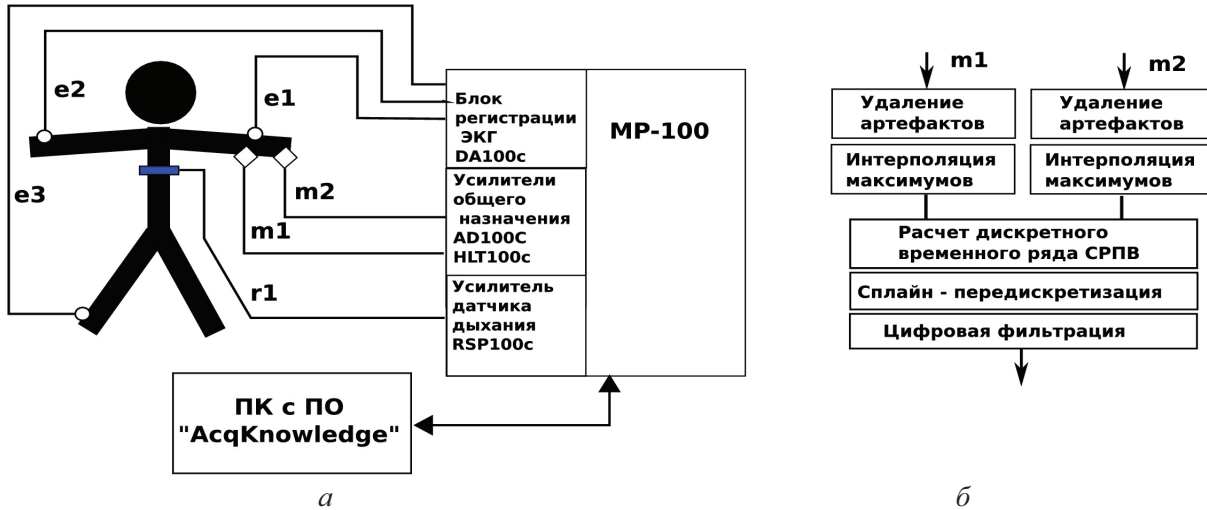


Рис. 1. К описанию методики: *a* – схема эксперимента; на испытуемом закрепляются электроды ЭКГ  $e_1$ ,  $e_2$ ,  $e_3$ , датчик ритма дыхания  $r_1$ , пьезомикрофоны  $m_1$  и  $m_2$ ; данные по всем каналам регистрируются измерителем MP-100 и сохраняются с помощью ПО AcqKnowledge; *б* – основные этапы обработки данных при вычислении СРПВ

изучены либо не документированы вообще. В рамках данной работы ставилась задача дать общую характеристику наблюдаемому ритму, выявить степень его корреляции с другими процессами того же частотного диапазона и, на уровне гипотезы, объяснить его происхождение. Для оценки достоверности наличия быстрых колебаний СРПВ проводилась специальная серия экспериментов, в том числе – при увеличении частоты дискретизации регистрируемых сигналов в 5 раз (до 1 кГц). Они показали, что суммарная ошибка применяемой методики много меньше, чем регистрируемая амплитуда колебаний скорости.

Известно, что в области частот 0.2 Гц – 0.5 Гц заметный вклад в изменение интенсивности кровотока вносит ритм дыхания [18]. Считается, что в качестве внешнего модулирующего сигнала он и определяет наблюдаемую в этом частотном диапазоне колебательную активность. На рис. 2 приведены нормированные фурье-спектры мощности трех сигналов: дыхания (серый), СРПВ для мелких сосудов (тонкая черная линия) и СРПВ для крупных сосудов (утолщенная черная линия). Видно, что на панели (*a*) пики максимальной интенсивности СРПВ по крупным сосудам и область подъема спектра СРПВ по мелким сосудам действительно совпадают с пиком сигнала дыхания. Однако анализ графиков, приведенных на панели (*б*) рисунка, дает другой результат. В этом случае ритм дыхания был принудительно сдвинут на частоту 0.13 Гц (испытуемый синхронизовал дыхание с ритмом, задаваемом компьютерной программой). Видно, что область максимальной интенсивности спектра сигналов СРПВ по-

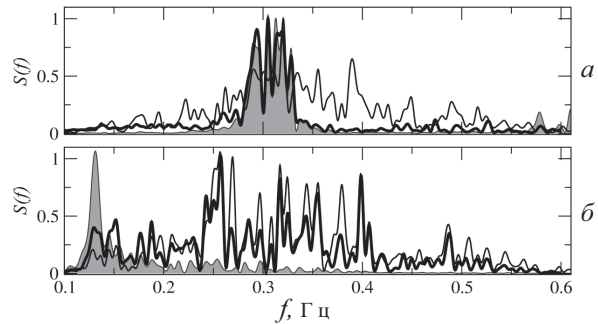


Рис. 2. Нормированный спектр мощности сигналов дыхания (серый), СРПВ по крупным и мелким сосудам (утолщенная и тонкая линии соответственно): *a* – при свободном ритме дыхания частоты максимумов всех трех сигналов совпадают; *б* – при замедленном ритме дыхания (пик на 0.13 Гц) имеет место подъем сигналов СРПВ в диапазоне 0.24–0.42 Гц

прежнему лежит в диапазоне 0.2–0.4 Гц, причем графики для крупных и мелких сосудов неплохо совпадают. Таким образом, есть основание утверждать, что имеет место самостоятельная колебательная активность в указанном частотном диапазоне, причем данные ритмы способны синхронизоваться с внешним сигналом (дыхание) либо между собой.

Описанные выше результаты позволяют предположить, что наблюдаемая ритмическая активность порождена, скорее, центральными, нежели локальными механизмами. Для проверки данного предположения была проведена специальная серия экспериментов, в рамках которой проводилась синхронная регистрация сигналов СРПВ по мелким сосудам ладони посредством двух каналов измерения (рис. 3 и

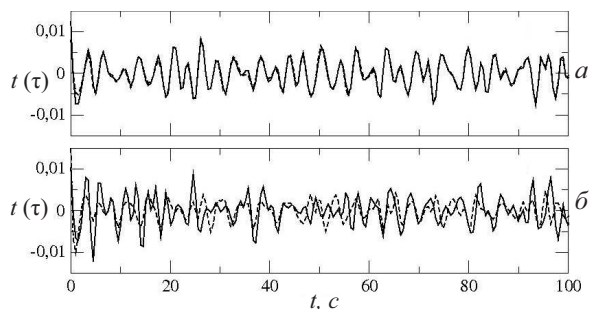


Рис. 3. К вопросу о пространственной корреляции HF-компонент сигнала СРПВ. Временные реализации величины задержки  $\tau(t)$  при прохождении пульсовой волны от запястья к дистальным фалангам пальцев. Частоты ниже 0.1 Гц убраны посредством цифровой фильтрации. Сигналы записаны с разных пальцев одной руки (а), с одноименных пальцев разных рук (б)

подпись к нему). Высокая степень корреляции сигналов (0.9 для пальцев одной руки и 0.51 для разных рук) подтверждает данную гипотезу.

### Математическая модель

Описанные выше результаты говорят о том, что наиболее вероятным источником анализируемого ритма является нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. Как известно, он реализуется посредством активации клеток гладкой мускулатуры сосудов со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы. В работах [19–21] показано, что соответствующие моторные нейроны, как правило, генерируют по одному импульсу в каждом всплеске активности (берсте), причем их активность не синхронизована во времени. Однако экспериментально регистрируемый сигнал суммарной активности симпатического нерва представляет собой более или менее регулярные колебания с частотой от 0.4 Гц (в норме) до 1 Гц (при наличии патологий ССС) [19]. Логично предположить, что наблюдаемые быстрые колебания сосудистого тонуса есть отражение именно этого сигнала. Заметим, что в процессе измерений происходит неизбежное стробирование его кардиоритмом, имеющим (в норме) примерно вдвое большую частоту. Вариабельность обоих ритмов обуславливает динамический сдвиг как частоты, так и амплитуды регистрируемых экспериментально значений скорости распространения пульсовой волны.

В целях оценки адекватности данной гипотезы была предложена упрощенная функциональная математическая модель, на качественном уровне описывающая формирование сигнала нейрогенной компоненты сосудистого тонуса:

$$\dot{x}_i = x_i - x_i^3 / 3 - y_i; \quad (1)$$

$$\dot{y}_i = x_i + I + G(t) + D \xi(t), i = 1 \dots N; \quad (2)$$

$$\tau_s \dot{s} = \sum_l^N x_l - s. \quad (3)$$

Здесь первые два уравнения описывают ансамбль из  $N = 6000$  модельных нейронов Фитсхью–Нагумо [22] с быстрой переменной  $x_i$  (мембранный потенциал) и медленной переменной  $y_i$ , возбуждаемых общим сигналом  $G(t)$ , который имитирует сигнал симпатической активности, исходящий из соответствующих отделов нервной системы. Параметры  $\varepsilon = 0.04$  и  $I = 1.1$  задают соотношение характерных времен переменных и порог активации нейрона соответственно. В каждый из нейронов включен также независимый источник шума  $D \xi_i(t)$  что обеспечивает разброс порогов срабатывания нейронов, который в реальности обусловлен как флуктуациями окружения, так и вариабельностью размеров самих моторных нейронов. Третье уравнение в максимально упрощенном виде описывает процесс активации (со временем реакции  $\tau_s$ ) клеток гладкой мускулатуры участка сосудистого русла и последующего суммирования их активности в виде изменения тонуса  $S$ . В силу линейности использованного уравнения для активации и для упрощения модели суммирование внесено в (3). Для имитации процесса измерений величина  $RR$ -интервала кардиоритма  $RR(t)$  предполагалась независимой от  $G(t)$  и флуктуирующей вокруг некоторого среднего значения:  $RR(i) = RR_0 + \Delta RR$ , где  $\Delta RR$  – случайная добавка, равномерно распределенная в интервале от  $-0.03 RR_0$  до  $+0.03 RR_0$ . Соответственно временной ряд самого кардиоритма (моменты времени прихода пульсовой волны) определялся как  $T(j) = \sum RR(i)$ .

Итоговый сигнал, имитирующий измерения СРПВ, получался применением формулы стробирования:

$$PWW(i) = \int_0^{T_{obs}} s(t) \delta(t - T(i)),$$

где  $T_{obs}$  – время наблюдения,  $\delta(t)$  – дельта-функция Дирака, а все  $T_i$  не превосходят  $T_{obs}$ . При численном интегрировании модельных уравнений 6000 нейронов ансамбля генерируют импульсы случайным образом под воздействием источников шума, интенсивность которых подобрана так, что частота такой спонтанной генерации в отсутствие сигнала  $G(t)$  мала. Увеличение  $G(t)$  уменьшает порог активации каждого нейрона и увеличивает вероятность индуцированной шумом генерации импульса. В результате суммарный сигнал от всех нейронов представляет собой суперпозицию



импульсных сигналов и, в отличие от каждого из них, меняется во времени по закону, приблизительно воспроизводящему  $G(t)$ . Таким же образом, но более сглажено в силу интегрирующего действия уравнения, меняется и  $s(t)$ . Характеристики итогового временного ряда определяются как формой  $s(t)$ , так и соотношением между  $RR_0$  и периодом  $G(t)$ .

Описанное выше модельное представление позволило предложить объяснение результатов экспериментов, полученных при анализе реакции на дыхательную пробу. А именно, в то время как в низкочастотной области характер отклика СРПВ по крупным сосудам был стабилен (уменьшение), в HF диапазоне наблюдалась разнонаправленная реакция, вплоть до полного исчезновения быстрых изменений СРПВ в момент проведения пробы, что проиллюстрировано на рис. 4, а. С учетом того факта, что в норме частота генерации

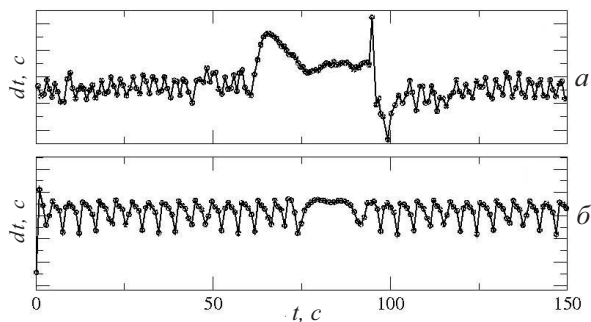


Рис. 4. Временные реализации величины задержки  $dt$  при прохождении пульсовой волны от запястья к дистальным фалангам пальцев во время реакции на дыхательную пробу (а) и результаты численного интегрирования математической модели при нарастании и последующем спаде частоты  $G(t)$  (б)

импульсов моторными нейронами составляет около 0.4 Гц [21], а также того, что при дыхательной пробе сигнал симпатической активности растет как по амплитуде, так и по частоте, можно предположить, что резкое уменьшение амплитуды регистрируемых быстрых изменений СРПВ может наблюдаться в тот момент, когда текущая частота кардиоритма оказывается ровно в два раза больше, чем частота сигнала симпатической активности, когда частота стробирования оказывается равной частоте Найквиста [23].

На рис. 4, б приведены результаты моделирования такой ситуации. Для этого предполагалось, что сигнал  $G(t)$  имеет форму гармонического сигнала с медленно меняющимися амплитудой и частотой  $G(t) = A(t)\sin(\Omega(t)t)$ , где амплитуда  $A(t)$  и частота  $\Omega(t)$  сначала нарастают (активация при дыхательной пробе), а затем спадают (релакса-

ция) в течение времени наблюдения. Как следует из рисунка, и визуальные характеристики самого временного ряда модельного сигнала, и реакция на имитацию дыхательной пробы качественно совпадают с результатами эксперимента.

### Заключение

В данной работе приведены экспериментальные данные и результаты моделирования, характеризующие быстрые колебания СРПВ. По мнению авторов, результаты данной работы свидетельствуют в пользу перспективности дальнейшей разработки и тестирования методов измерения и анализа СРПВ как динамического параметра, характеризующего не только общее состояние сосудистой системы (что общепринято ныне), но и характер отклика на стрессы различного происхождения. В частности, интересной и важной задачей на перспективу представляется разработка методов восстановления сигнала симпатической активности по временным рядам СРПВ, что требует либо новых методов регистрации с частотой измерения выше, чем частота кардиоритма, либо разработки компьютерных алгоритмов восстановления сигнала при частоте дискретизации, близкой к частоте Найквиста.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность программе Network of Excellence for Biophotonics (PHOTON-ICS4LIFE) of the Seventh framework programme of Commission of the European Communities за возможность публикации.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» (гос. контракт № 441П).*

### Список литературы

1. Continuous pulse wave velocity recording for indirectly monitoring blood pressure in man // Med. Electron. Biol. Engng. 1965. Vol. 3. P. 321–324.
2. Trawinski Z. New method for measure regional pulse wave velocity by means of RF ultrasonic signals // Molecular and Quantum Acoustics. 2008. Vol. 29. P. 163–169.
3. Naidu M., Reddy B., Yashmaina S., Patnaik A., Rani P. Validity and reproducibility of arterial pulse wave velocity measurement using new device with oscillometric technique A pilot study // BioMed. Engng. OnLine. 2005. Vol. 4, № 49.
4. Ibrahim E., Johnson K., Miller A., Shaffer J., White R. Measuring aortic pulse wave velocity using high-field





- cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques // *J. of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010. Vol. 12, № 26.
5. *McLaughlin J., McNeill M., Braun B., McCormack P.* Piezoelectric sensor determination of arterial pulse wave velocity // *Physiological Measurement*. 2003. Vol. 24. P. 693.
  6. *Sutton-Tyrrell K., Mackey R., Lubkov R., Vaitkevicius P., Spurgeon H., Lakatta E.* Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly // *AJH*. 2001. Vol. 14. P. 463–468.
  7. *Yeragani V., Kumar R., Bar K., Chokka P., Tancer M.* Exaggerated differences in pulse wave velocity between left and right sides among patients with anxiety disorders and cardiovascular disease // *Psychosomatic Medicine*. 2007. Vol. 69. P. 717–722.
  8. *Lantelme P., Mestre C., Lievre M., Gressard A., Milon H.* Heart rate an important confounder of pulse wave velocity assessment // *Hypertension*. 2002. Vol. 39. P. 1083–1087.
  9. *Millasseau S., Stewart A., Patel S., Redwood S., Chowienzyk P.* Evaluation of carotid–femoral pulse wave velocity influence of timing algorithm and heart rate // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. P. 222–226.
  10. *Perkins G. M., Owen A., Swaine I., Wiles J.* Relationships between pulse wave velocity and heartrate Variability in healthy men with arrange of moderate-to-vigorous Physical activity levels // *Eur. J Appl. Physiol*. 2006. Vol. 98. P. 516–523.
  11. *Bodlaj G., Berg J., Biesenbach G.* Diurnal variation of pulse wave velocity assessed noninvasively by applanation tonometry in young healthy men // *Yonsei Medical J*. 2007. Vol. 48, № 4. P. 665–670.
  12. *Iorio B., Cucciniello E., Alinei P., Torraca S.* Reproducibility of regional pulse-wave velocity in uremic subjects // *Hemodialysis Intern*. 2010. Vol. 14, iss. 4. P. 441–446.
  13. *Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А. А. Каменского, А. Г. Камкина. М.: Изд. центр «Академия», 2004. 1072 с.*
  14. *Морман Д., Хеллер Л.* Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб. : Изд-во «Питер», 2000. 256 с.
  15. *Семячкина-Глушкова О. В., Анищенко Т. Г., Бердникова В. А., Найденова О. С.* Половые особенности холинергической регуляции сердечно-сосудистой системы у здоровых и гипертензивных крыс // *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 2008. Т. 146, № 7. С. 33–37.
  16. *Семячкина-Глушкова О. В., Анищенко Т. Г., Бердникова В. А.* Роль социального стресса и оксида азота в развитии гипертонии // *Изв. Самарского науч. центра РАН*. 2008. Т. 2, № 2. С. 154–158.
  17. *BIOPAC System, Inc. Sophisticated Solutions for Data Acquisition and Analysis. URL: www.biopac.com (дата обращения: 14.01.2012).*
  18. *Крупаткин А. И., Сидоров В. В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 256 с.
  19. *Elam M., McKenzie D., Macefield V.* Mechanism of sympathoexcitation single-unit analysis of muscle vasoconstrictor neurons in awake OSAS subjects // *J. Appl. Physiol*. 2002. Vol. 93. P. 297–303.
  20. *Macefield V., Elam M.* Comparison of the firing patterns of human postganglionic sympathetic neurones and spinal alfa motoneurones during brief bursts // *Exp. Physiol*. 2003. Vol. 89, № 1. P. 82–88.
  21. *Lambert E., Straznicky N., Schlaich M., Murray E., Dawood T., Hotchkin E., Lambert G.* Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related // *Hypertension*. 2007. Vol. 50. P. 862–868.
  22. *FitzHugh R. A.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // *Biophys. J*. 1961. Vol. 1. P. 445–446.
  23. *Хованова Н. А., Хованов И. А.* Методы анализа временных рядов : учеб. пособие. Саратов : Изд-во ГосУНЦ Колледж, 2001. 120 с.

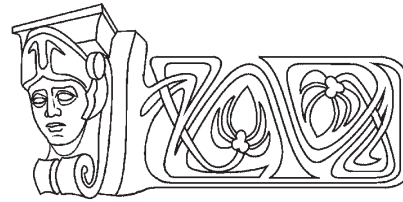


УДК 535.361

## ЗАВИСИМОСТЬ ФРАКТАЛЬНОЙ РАЗМЕРНОСТИ БИОСПЕКЛОВ ОТ УСЛОВИЙ ОБЛУЧЕНИЯ: КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

А. С. Ульянов

Саратовский государственный университет  
E-mail: UlyanovAS@mail.ru



В работе представлены результаты компьютерного моделирования процессов рассеяния лазерного излучения на модели биологических объектов, обладающих фрактальными свойствами. Изучена зависимость фрактальной размерности формирующихся спекл-структур от фрактальных характеристик биообъекта и соотношения между диаметром освещающего пучка и характерными размерами биофрактала.

**Ключевые слова:** фрактальная размерность, ковер Серпинского, биофрактал, фрактальные спеклы.

### Dependence of Fractal Dimension of Biospeckles on Conditions of Illumination: Computer Simulation

A. S. Ulyanov

There were presented results of computer simulation of processes of scattering of laser light on biological objects with fractal structure. Dependence of fractal dimension of speckle pattern formed under illumination of model of biological object on fractal properties of object of interest and on correlation between diameter of laser beam and dimensions of biofractal was investigated.

**Key words:** fractal dimension, Sierpinsky carpet, biofractal, fractal speckles.

#### Введение

Под фракталами понимают сложные геометрические фигуры, обладающие свойством самоподобия [1]. Говоря иными словами, фигура, обладающая фрактальными свойствами, состоит из нескольких частей, каждая из которых подобна (либо приближённо подобна) всей фигуре в целом.

Фрактальные структуры часто встречаются в природе и изучаются в самых разных отраслях науки. В биомедицинской оптике спекл-поля широко используются в оптической диагностике биотканей [2]. При этом следует отметить, что в большинстве случаев флуктуации развитых спекл-полей подчиняются гауссовому распределению [3]. Однако иногда статистика спеклов может отличаться от гауссовой.

В биологии, медицине и биофизике анализ фрактальной размерности спекл-структур нашел достаточно широкое применение. Как показано в работах [4–6], если объект обладает фрактальными свойствами, то спекл-структуры, образованные при рассеянии света на этих объектах, тоже могут

обладать фрактальными свойствами. Существует ряд работ, посвященных исследованию специфического класса так называемых «фрактальных спеклов» (см. [7] и библиографию к ней).

По нашему мнению, фрактальными свойствами, должны обладать так называемые структурированные спекл-поля [8]. Фрактальность случайных оптических полей может проявляться при суперпозиции двух или более кросс-поляризованных статистически независимых спекл-структур [9]. Часто оптические фракталы наблюдаются при рассеянии света на агрегатах частиц [10–12].

Целью данной работы является детальное изучение характеристик «фрактальных биоспеклов», выполненное на основе компьютерного моделирования. В статье проведен анализ зависимости фрактальной размерности биоспеклов (на примере ковра Серпинского) в зависимости от таких характеристик фрактальной структуры, как глубина фрактала и его геометрические размеры при различных условиях облучения.

#### 1. Модель биофрактала: ковер Серпинского

Наиболее известным модельным детерминированным фракталом является ковер Серпинского. На рис. 1, а–г представлена топология ковра Серпинского с различной глубиной фрактальной структуры.

Использование именно этой фрактальной структуры при изучении фрактальных свойств спекл-полей было обусловлено несколькими причинами. Одной из них является простота аналитического задания такой структуры. Не менее важным является лёгкость изменения глубины фрактальной структуры рассеивающего объекта.

Фрактальная размерность определяется методом покрытия. Подробное описание метода в данной работе не приводится в связи с тем, что метод широко используется и многократно описан в литературе. В частности, детальное описание метода приведено в работах [13–15].

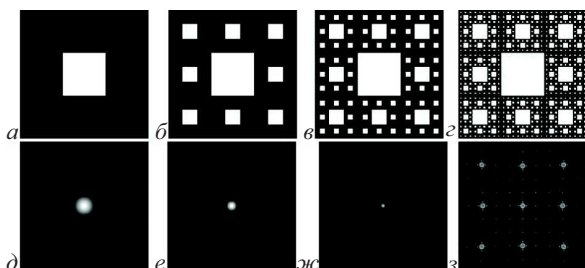


Рис. 1. Изображение топологии фрактальной структуры с числом итераций: а – одна; г – четыре; д–з – дифракционные картины, сформированные при облучении структуры различного поперечного размера от 10 до 80 мкм, соответствующие а–г

## 2. Результаты компьютерного моделирования

### 2.1. Влияние размеров облучаемого объекта

На рис. 2 а, б приведены теоретически рассчитанные дифракционные картины, соответствующие структурам, изображенным на рис.1, а, г, представлены зависимости, определяющие фрактальную размерность полученной дифракционной картины (рис. 2, в, д). На указанных рисунках по оси абсцисс отложена величина  $s$ , равная  $\log_2$  от размера покрывающих ячеек.

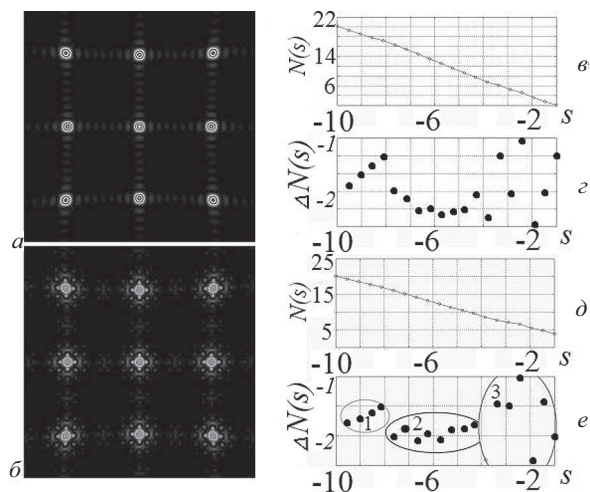


Рис. 2. Дифракционные картины, полученные при моделировании облучения структур, представленных на рис.1, а, г, и соответствующие им зависимости (рис.2, в, д), определяющие фрактальную размерность. На рис. 2, е отмечены области, соответствующие различным режимам образования фрактальных структур

По оси ординат на верхних графиках (рис. 2, в, д) отложена функция  $N(s)$ , равная  $\log_2$  от количества покрывающих ячеек, на нижних (рис. 2, г, е) – приращение функции  $\Delta N(s)$ . Фрактальную размерность  $F$  можно определить следующим соотношением:

$$F = -\frac{N(s)}{s}.$$

Как видно из графика функции  $N(s)$ , величина фрактальной размерности превышает 2, что говорит об отсутствии фрактальной структуры. Однако важно подчеркнуть, что на приведенных графиках функции  $N(s)$  можно выделить три характерные области (они показаны на рис. 2, е).

Проанализируем поведение графика функции  $N(s)$  в каждой из упомянутых областей. В области № 1 точки графика функции  $\Delta N(s)$  принадлежат прямой, тангенс угла наклона которой стремится к нулю при увеличении числа итераций фрактальной структуры. Иными словами, горизонтально расположенная прямая на графике функции  $\Delta N(s)$  означает появление линейного участка на графике функции  $N(s)$ , что соответствует наличию фрактальной структуры.

Проведем кривую, аппроксимирующую точки, принадлежащие области №2. При малом числе итераций фрактальной структуры форма этой кривой близка к параболе. В пределе график функции  $\Delta N(s)$  стремится к горизонтально расположенной прямой. Следовательно, в области №2 также начинают проявляться фрактальные свойства.

С увеличением числа итераций фрактальной структуры в области № 3 фрактальные свойства рассеивающего объекта не проявляются.

### 2.2. Влияние размера освещающего пучка

Обычно считается [16], что поперечная корреляционная функция  $C_{\perp}(r)$  пространственных флуктуаций интенсивности во фрактальном спекл-поле описывается выражением вида

$$C_{\perp}(r) = r^{2(D-2)},$$

где  $r$  – пространственная координата,  $D$  – параметр, лежащий в интервале  $1 < D < 2$ . При этом продольная корреляционная функция [3] имеет следующий вид:

$$C_{\parallel}(\Delta z) = \Delta z^{D-2},$$

где  $\Delta z$  – расстояние между соседними точками наблюдения двух спекл-полей, отсчитываемое вдоль продольной координаты (т. е. вдоль оптической оси системы).

В численном эксперименте проводился анализ фрактальных размерностей изображений, формирующихся при освещении ковра Серпинского размерами 2x2 мм гауссовым пучком размерами от 0.5 до 2 мм. Шаг изменения диаметра пучка составлял 170 мкм. Соотношение между диаметром колонии  $D$  и диаметром пучка  $d$  описывается тривиальным выражением

$$Ratio = \frac{d}{D}.$$

Структура освещенного гауссовым пучком объекта представлена на рис. 3, а–в (для трех раз-

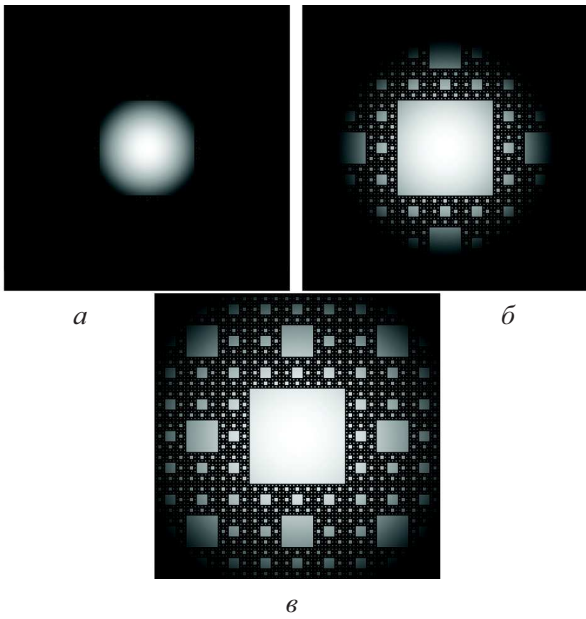


Рис. 3. Структура фрактального объекта (ковёр Серпинского), освещенного гауссовым пучком: *a* – *Ratio* = 0.33; *б* – *Ratio* = 0.66; *в* – *Ratio* = 1

личных значений *Ratio*). Результаты вычисления фрактальных размерностей приведены на рис. 4, *a–в* (соответствующих рис. 3, *a–в*).

Зависимость фрактальной размерности *F* от параметра *Ratio* приведена на рис. 5, *a*. Анализ зависимости, представленной на последнем рисунке, позволяет сделать вывод о том, что фрактальная размерность изображения объекта существенным образом зависит от соотношения между диаметром пучка и размером изучаемой фрактальной структуры. Относительное изменение величины фрактальной размерности может достигать 15%.

### 2.3. Влияние положения освещающего пучка

Было проведено исследование зависимости фрактальной размерности от положения центра освещающего пучка относительно центра фрактального объекта. Для характеристики величины смещения использовалась относительная величина

$$Shift = \frac{\Delta}{D},$$

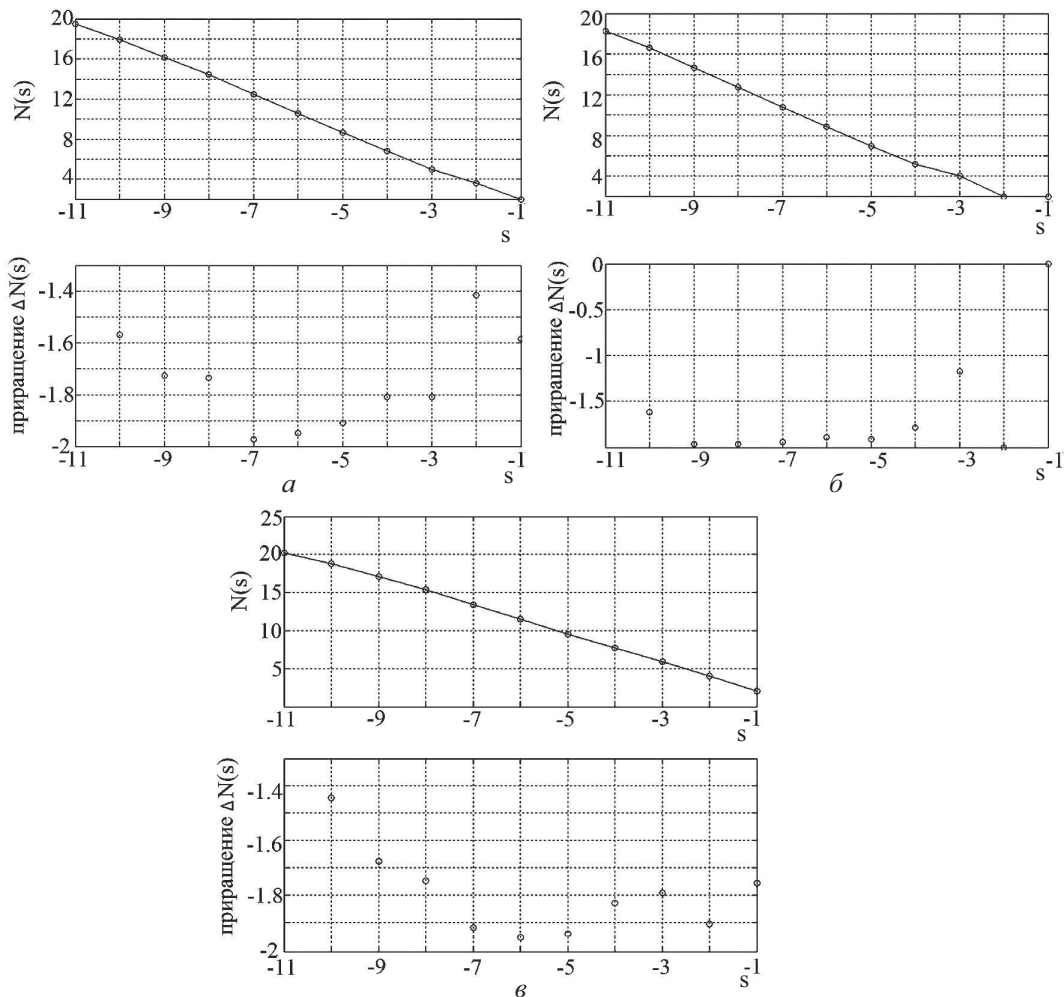


Рис. 4. Зависимости, определяющие фрактальную размерность: *a* – *Ratio* = 0.33; *б* – *Ratio* = 0.66; *в* – *Ratio* = 1

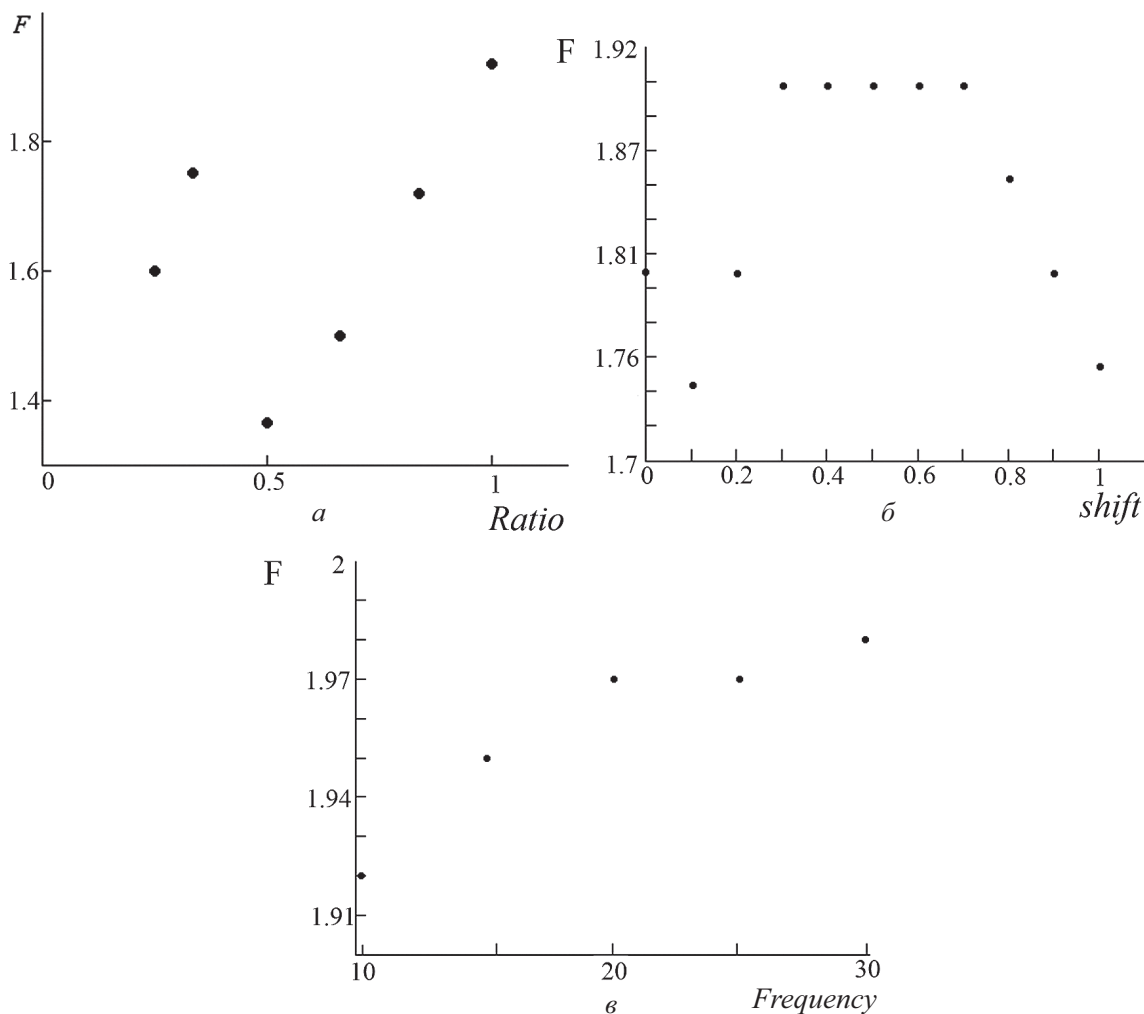


Рис. 5. Зависимость фрактальной размерности изображения объекта от условий освещения  $a$  – зависимость от параметра;  $b$  – зависимость от смещения центра пучка относительно центра объекта;  $v$  – зависимость от частоты интерференционных полос

где  $\Delta$  – расстояние между центром гауссова пучка и центром фрактального объекта. Анализируемая зависимость  $F(Shift)$  представлена на рис. 5, б. Видно, что при большом смещении пучка ( $Shift = 0.5$ ) фрактальная размерность изменяется более чем на 8%.

#### 2.4. Влияние периода интерференционных полос

Изображение объекта может быть промодулировано полосами, формирующимися в результате интерференции света в стенках чашки Петри или в ИК фильтре, покрывающем поверхность CMOS камеры.

В компьютерном эксперименте период варьировался от 1/30 до 1/10 размера изображения фрактального объекта. Контраст полос был принят равным 1. Более удобно оперировать частотой полос, зависимость от которой представлена на рис. 5, в. Относительное изменение величины

фрактальной размерности невелико и не превышает 1.5%.

#### Заключение

В работе описаны данные, полученные при компьютерном моделировании дифракционных картин, образующихся при облучении лазерным светом объектов, обладающих фрактальной структурой.

Результаты компьютерного моделирования показывают, что данный метод чрезвычайно чувствителен к условиям облучения колоний и влиянию различных факторов, таких как формирование интерференционных полос, смещение центра освещающего светового пучка относительно центра исследуемого объекта. Корректное определение фрактальной размерности биоспеклов потребует крайне тщательной настройки оборудования.



Исследование проведено при финансовой поддержке программы У.М.Н.И.К., Министерства образования и науки РФ (проекты № 1.4.09 и № 2.1.1/4989) и НТП ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (гос. контракт № 02.740.11.0879).

#### Список литературы

1. Mandelbrot B. The Fractal Geometry of Nature. San Francisco : W. H. Freeman and Co., 1982.
2. Тучин В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1998.
3. Dainty J. C. Topics in Applied Physics. Berlin : Springer – Verlag, 1975.
4. Ishii K., Asakura T. Correlation Properties of Light Backscattered Multiply from Fractal Aggregates of Particles Under Brownian Motion // J. Biomed. Opt. 1999. Vol. 4(2). P. 230.
5. Dogariu A., Uozumi J., Asakura T. Ballistic propagation of light through fractal gels // Waves in Random Media. 1994. Vol. 4. P. 1.
6. Wada N., Uozumi J., Asakura T. Effects of random noise on bispectra of fractal objects // Pure Appl. Opt. 1995. Vol. 4. P. 857.
7. Funamizu H., Uozumi J. Generation of fractal speckles by means of a spatial light modulator // Optics Express. 2007. Vol. 15(12). P. 7415.
8. Hanson S. G., Jakobsen M. L., Hansen R. S., Yura T. H. Compound speckles and their statistical and dynamical properties // Proc. SPIE. 2008. Vol. 7008. P. 70080M.
9. Okamoto T., Fujita S. Statistical properties of three-dimensional speckle distributions produced by crossed scattered waves // JOSA A. 2008. Vol. 25(12). P. 3030.
10. Khlebtsov N. G. An approximate method for calculating scattering and absorption of light by fractal aggregates // Optics and Spectroscopy. 2000. Vol. 88(4). P. 594.
11. Schmitt J. M., Kumar G. Optical scattering properties of soft tissue : a discrete particle model // Applied Optics. 1998. Vol. 37(13). P. 2788.
12. Wang R. K. Modelling optical properties of soft tissue by fractal distribution of scatters // J. Mod. Opt. 2000. Vol. 47. P. 103.
13. Иванов А. В., Короновский А. А., Минюхин И. М., Яшков И. А. Определение фрактальной размерности овражно-балочной сети города Саратова // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2006. Т. 14, № 2. С. 64.
14. Ulyanov A. S. Analysis of Fractal Dimensions in the express diagnostics of bacterial colonies // Optics and Spectroscopy. 2009. Vol. 107(6). P. 866.
15. Ulyanov A. S. Identification of tissues with pathological changes using laser speckles // Quantum Electronics. 2008. Vol. 38(6). P. 557.
16. Uozumi J., Ibrahim M., Asakura T. Fractal Speckles // Opt. Commun. 1998. Vol. 156. P. 350.

УДК 535.4:681.7.064.45

## МЕТОД ЦИФРОВОЙ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКЛ-ФОТОГРАФИИ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ МИКРОПЕРЕМЕЩЕНИЙ РАССЕИВАЮЩИХ ОБЪЕКТОВ

Л. А. Максимова, Н. Ю. Мысина\*, А. А. Гребенюк\*,  
Б. Б. Горбатенко\*\*, В. П. Рябухо\*

Институт проблем точной механики и управления РАН, Саратов

\*Саратовский государственный университет

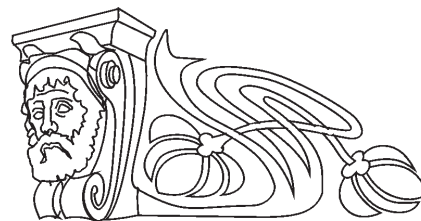
\*\*Саратовский государственный технический университет

E-mail: MaksimovaLA@yandex.ru; E-mail: Nataliamysina@yandex.ru;

E-mail: GrebenyukAA@yandex.ru; E-mail: rvp@sgu.ru; E-mail: gorbor@pochta.ru

Рассматривается метод двухэкспозиционной спекл-фотографии с цифровой записью спекл-структуры дифракционного поля и численной обработкой спеклограмм для определения микро-смещений рассеивающих объектов. Обсуждаются особенности реализации метода спекл-фотографии с записью цифровых спеклограмм в дальней области дифракции и в области сфокусированного изображения. Выполнены натурные и численные эксперименты с целью получения измерительной информации о микро-смещении объекта.

**Ключевые слова:** спекл-структура, цифровая спекл-фотография, фурье-спеклограмма, дифракционное гало, пространственный спектр, интерферограмма.



#### Technique of Digital Laser Speckle-Photography for Measurement of Scattered Object Microdisplacement

L. A. Maksimova, N. Yu. Mysina, A. A. Grebenyuk,  
B. B. Gorbatenko, V. P. Ryabukho

Speckle-photography with two-exposition digital recording of speckle-structure of diffraction field and numerical specklegram processing for measurements of scattering object micro displacement is considered. Methods for realization of speckle-photography technique with recording of digital specklegrams in far field diffraction area and in field of focused image are discussed. Natural and numerical experiments



to obtain measuring information on object micro displacement are performed.

**Key words:** speckle-pattern, digital speckle-photography, Fourier specklegram, diffraction halo, spatial spectrum, interferogram.

### Введение

Спекл-структура рассеянного лазерного излучения несет информацию о поверхности объекта, о ее форме и пространственном положении. Микросмещение или деформация поверхности приводит к пространственному перемещению спекл-структуры, измерение величины которого позволяет определять смещение самой поверхности. Для этих целей используется двухэкспозиционная запись спекл-структуры и наблюдение картины интерференционных полос в поле дифракции лазерного пучка на записанных спекл-структурах – двухэкспозиционной спеклограмме [1–5]. Первая экспозиция соответствует начальному, недеформированному состоянию поверхности, вторая экспозиция – измененному состоянию объекта.

Высокоразрешающие цифровые средства записи изображений позволяют реализовать в численном виде методы лазерных интерференционных измерений [6–8]. Спекл-структуры, соответствующие исходному и смещенному состояниям объекта, записываются цифровым способом. Затем с помощью численных методов два изображения складываются или вычитаются и подвергаются фурье-преобразованию. Получаемый пространственный спектр суммы спеклограмм оказывается промодулированным интерференционными полосами, параметры которых характеризуют величину и направление смещения объекта [9, 10].

Увеличение разрешающей способности цифровых средств записи изображений обеспечило возможность записи цифровых спеклограмм и, следовательно, перейти от трудоемкого аналогового метода спекл-фотографии, связанного с химической обработкой фотопластинок, к использованию цифрового метода спекл-фотографии, с помощью которого возможна реализация многоэкспозиционной (многокадровой) цифровой записи с интервалом в доли секунды.

### Способы и схемы реализации аналогового метода спекл-фотографии

Метод двухэкспозиционной спекл-фотографии [1, 9, 10] основан на определении величины смещения спеклов рассеянного лазерного излучения или в плоскости изображения поверхности объекта, или в плоскости дифракционного

поля. Микросмещение рассеивающей поверхности вызывает соответствующее смещение спекл-структуры [2], наклон поверхности приводит к повороту всей спекл-структуры вокруг оси наклона. Если рассеянное объектом поле переотображается линзой, то поворот спекл-структуры проявится как поперечное смещение спекл-структуры в задней фокальной плоскости линзы. Поперечное смещение спекл-структуры в предметной плоскости при сдвиге или деформации объекта можно зарегистрировать в виде поперечного смещения спекл-структуры в плоскости действительного изображения.

Смещение спеклов определяется по параметрам картины интерференционных полос, наблюдаемых в дифракционном гало, образующемся при освещении фрагмента спеклограммы лазерным пучком (рис. 1, а). В другом варианте метода интерференционные полосы наблюдаются в плоскости изображения двухэкспозиционной спеклограммы, формируемого путем пространственно-частотной фильтрации оптического поля, дифрагированного на спеклограмме в когерентно оптическом процессоре (рис. 1, б) [1, 11].

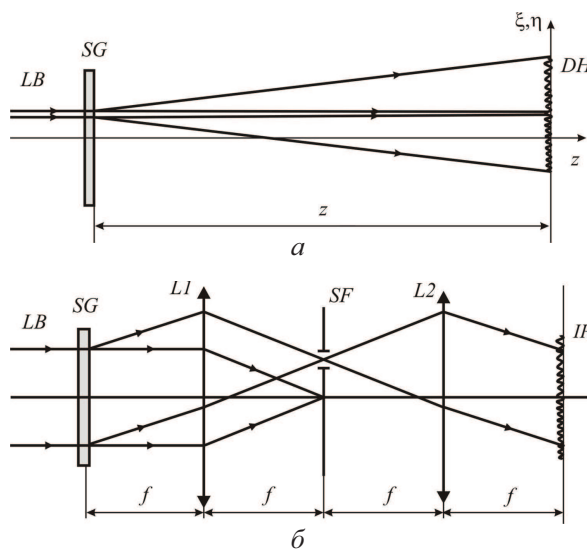


Рис. 1. Схемы формирования интерференционной картины в дальнем поле дифракции лазерного пучка на двухэкспозиционной спеклограмме (а) и путем пространственно-частотной фильтрацией поля, рассеянного спеклограммой (б): *LB* – лазерный пучок; *SG* – спеклограмма; *DH* – дифракционное гало с интерференционными полосами; *L1* и *L2* – собирающие линзы; *SF* – пространственный фильтр; *IP* – интерференционная картина в плоскости изображения спеклограммы

При регистрации спекл-картин в плоскости сфокусированного изображения объекта этими методами определяются поперечные (тангенциальные) смещения поверхности объекта. Нор-



мальные смещения поверхности не вызывают достаточных сдвигов спекл-структуры изображения по отношению к продольным размерам спеклов. Для измерения таких смещений необходима регистрация спекл-структуры в дифракционном поле – в области расфокусированного изображения – в ближней, или в дальней областях дифракции. В этих случаях смещение спеклов на спеклограмме определяется величиной или локального угла наклона поверхности объекта при регистрации спекл-картин в ближней области дифракции – в плоскости расфокусировки, или наклона объекта как целого при регистрации в фурье-плоскости. Вращение объекта в собственной плоскости вызывает вращательное движение спекл-структуры и в ближней и в дальней областях дифракции и поэтому также может быть измерено методом спекл-фотографии в фурье-плоскости.

### Компьютерное моделирование метода спекл-фотографии

В случае цифровой записи спекл-структур записываются два и более цифровых кадров: на первом – спекл-структуру, формирующуюся при исходном состоянии объекта, на втором и последующих – спекл-структуры, формирующиеся при смещенных состояниях объекта. Затем с помощью численных методов два изображения складываются (или вычитаются) и подвергаются численному фурье-преобразованию [9, 10]. Данные процедуры применимы для цифровой записи спеклограмм как в плоскости сфокусированного изображения объекта, так в области дифракции дальнего поля [9, 12–14]. Современное развитие технических средств позволяет проводить регистрацию спекл-структур без трудоемкой химической обработки фотопластинок. В настоящее время широко используется цифровая регистрация на матрицу фотоприемного устройства. Поскольку матрица имеет пиксельную структуру, то в этом случае, когда речь идет о фурье-преобразовании в цифровой спекл-фотографии, имеется в виду дискретное фурье-преобразование.

$$I(\xi, \eta) = |F(\xi, \eta) \pm F_{\Delta}(\xi, \eta)|^2 = |F(\xi, \eta)|^2 \left| 1 \pm \exp\left(i2\pi \frac{\Delta n_p}{M} \xi\right) \right|^2 = 2|F(\xi, \eta)|^2 \left( 1 \pm \cos\left(2\pi \frac{\Delta n_p}{M} \xi\right) \right). \quad (3)$$

Отсюда получаем выражение для периода полос  $\Lambda_p$  в пикселях и формулу расчета смещения спеклов в пикселях  $\Delta n_p$ :

$$\Delta n_p = \frac{M}{\Lambda_p}. \quad (4)$$

Выражение (4) показывает, что спекл-структура смещается на число пикселей, равное

В работе для представления о процессах дискретного фурье-преобразования выполнено компьютерное моделирование метода цифровой спекл-фотографии. Матрицы со смоделированными спекл-структурами исходного и смещенного состояний объекта складываются или вычитаются, затем подвергаются численному фурье-преобразованию. В результате такой процедуры формируется матрица дифракционного гало с интерференционными полосами. Полученные с помощью моделирования интерферограммы (рис. 2) показывают, что число пикселей, на которое задавалось смещение спекл-структуры, равно количеству формирующихся интерференционных полос. Справедливость такого положения подтверждает формальный анализ дискретного фурье-преобразования.

Числовые матрицы-изображения спекл-структур исходного и смещенного состояний объекта размером  $N \times M$  представляют собой дискретные распределения интенсивностей оптических полей  $I(x, y)$  и  $I(x - \Delta n_p, y)$ . Эти числовые матрицы подвергаются дискретному фурье-преобразованию (рис. 3). Фурье-образ числовой матрицы, отражающей исходное состояние спекл-структуры, можно записать в следующем виде:

$$F(\xi, \eta) = \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N I(x, y) \exp\left[i2\pi \left(\frac{x}{M} \xi + \frac{y}{N} \eta\right)\right], \quad (1)$$

где  $x, y$  и  $\xi, \eta$  – дискретные значения координат в числах пикселей матрицы. Фурье-образ матрицы, содержащей смещенное состояние спекл-структуры на  $\Delta n_p$  пикселей, можно записать в следующем виде:

$$F_{\Delta}(\xi, \eta) = \sum_{x=0}^{M-1} \sum_{y=0}^{N-1} I(x - \Delta n_p, y) \exp\left[i2\pi \left(\frac{x}{M} \xi + \frac{y}{N} \eta\right)\right] = F(\xi, \eta) \exp\left[i2\pi \frac{\Delta n_p}{M} \xi\right]. \quad (2)$$

Для распределения интенсивности фурье-образа суммарной матрицы, содержащей спекл-структуру исходного и смещенного состояния объекта, с учетом (1) и (2) можно записать

количество интерференционных полос, формирующихся на матрице в результате дискретного фурье-преобразования. Для определения смещения в линейных величинах необходимо  $\Delta n_p$  умножить на известное межпиксельное расстояние матрицы  $\Delta l_p$  в микрометрах.



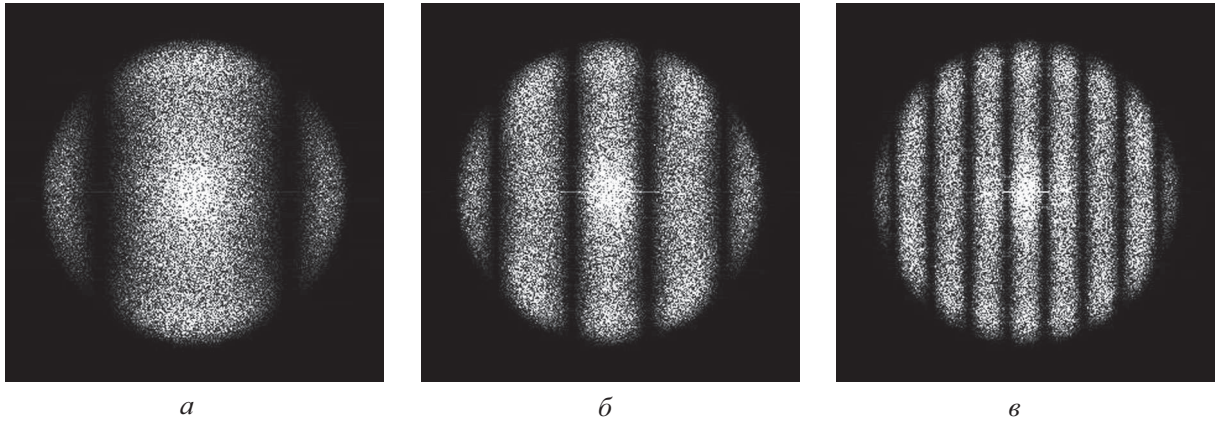


Рис. 2. Смоделированные картины пространственного спектра суммы спеклограмм с различными взаимными сдвигами  $\Delta n_p$  в пикселях: а –  $\Delta n_p = 2$ ; б –  $\Delta n_p = 5$ ; в –  $\Delta n_p = 10$

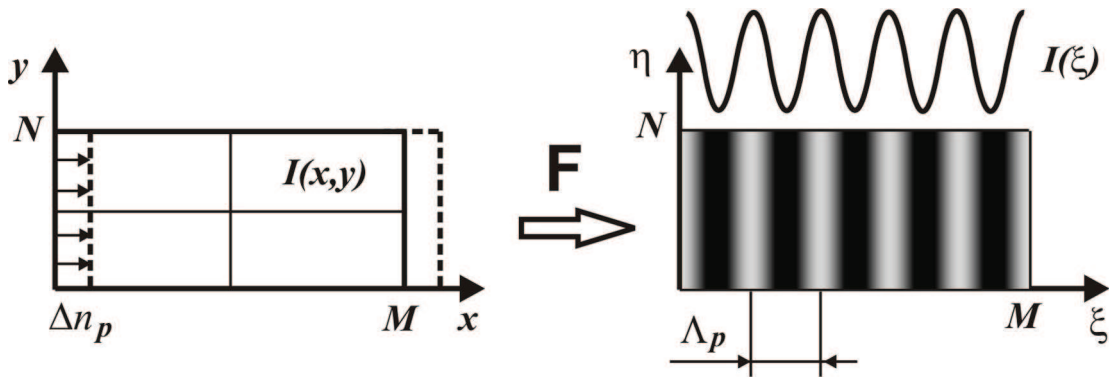


Рис. 3. Формирование интерференционной картины в результате дискретного фурье-преобразования числовой матрицы, содержащей исходное и смещенное состояния спекл-структуры

**Определение величины микросмещения объекта с помощью метода цифровой спекл-фотографии**

На рис. 4 представлена схема процесса формирования дифракционного гало с интерференционными полосами при однородном смещении спекл-структуры в дальней области дифракции. При наклоне поверхности объекта на угол  $\alpha$  вокруг оси, лежащей в плоскости поверхности

объекта, спекл-структура дифракционного поля испытывает однородное поперечное смещение

$$\Delta x_s \approx \alpha(1 + \cos \gamma) z_0, \quad (5)$$

где  $z_0$  – расстояние от плоскости предмета до плоскости записи;  $\gamma$  – угол падения лазерного пучка на объект. На рис. 5 приведено изображение пространственного спектра экспериментальной двухэкспозиционной цифровой Фурье-спеклограммы наклона объекта на малый угол  $\alpha$ .

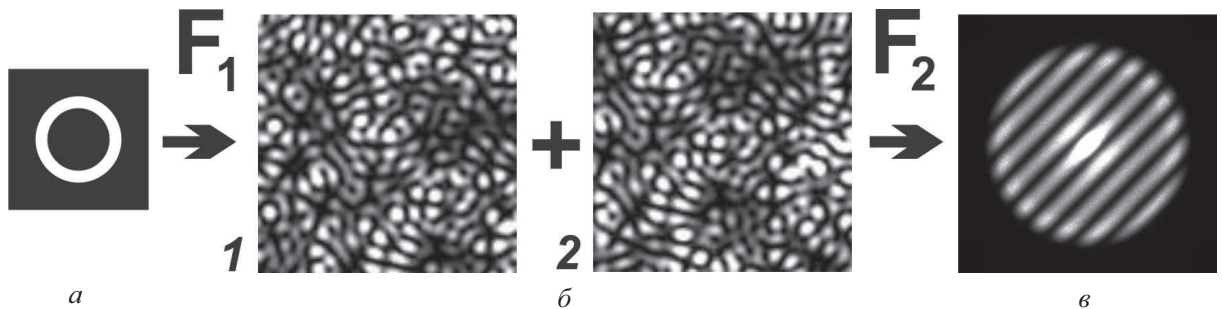


Рис. 4. Фурье-преобразования на этапе формирования и записи двухэкспозиционной фурье-спеклограммы (а–б) и на этапе численной обработки цифровой спеклограммы (б–в): а – пространство предмета; б – область пространственных частот объектного поля; в – область пространственного спектра спеклограммы с дифракционным гало

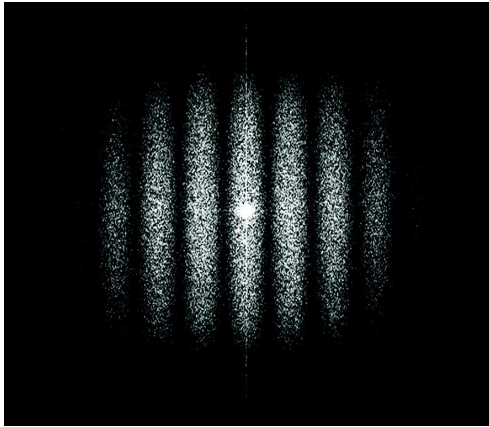


Рис. 5. Пространственный спектр экспериментальной двухэкспозиционной цифровой фурье-спеклограммы наклона объекта на малый угол  $\alpha \approx 1.13 \cdot 10^{-4}$  рад  $\approx 23''$  (спеклограммы получены для  $\lambda \approx 0.63$  мкм,  $\gamma = 30^\circ$ ,  $z_0 = 1$  м)

Взаимное смещение спеклов на спеклограммах  $\Delta n_p$  определяется с помощью формулы (4). В линейном выражении величина смещения спеклов  $\Delta x_s$  в плоскости ПЗС-матрицы определяется произведением

$$\Delta x_s = \Delta n_p \Delta l_p, \quad (6)$$

где  $\Delta l_p$  – межпиксельное расстояние на ПЗС-матрице. Таким образом, из (4)–(6) для определения угла наклона  $\alpha$  получаем

$$\alpha = \frac{M \Delta l_p}{\Lambda_p (1 + \cos \gamma) z_0}. \quad (7)$$

Для предельного разрешения спекл-структуры ПЗС-матрицей достаточно, чтобы на каждый спекл в направлении смещения приходилось не менее 3 пикселей ПЗС-матрицы. Это условие следует из теоремы Котельникова (соотношения Найквиста) [15]:

$$f_d \geq 2 f_{S \max}, \quad (8)$$

где  $f_d$  – пространственная частота дискретизации,  $f_{S \max}$  – максимальная пространственная частота сигнала, которым в данном рассмотрении служит спекл-структура, определяющая максимальную частоту сигнала.

Нижняя граница диапазона измеряемых величин с помощью метода цифровой спекл-фотографии определяется минимальным разрешимым матрицей смещением в один пиксель, в линейном выражении от 3.5 мкм, а верхняя – количеством разрешимых полос в пределах числовой матрицы. Если на один период приходится 3 пикселя согласно (8), то максимальное количество разрешимых полос, а следовательно, согласно (4), максимально допустимое смещение спекл-структуры в плоскости матрицы, выраженное в пикселях, равно третьей части размера матрицы

в пикселях в направлении смещения. При этом присутствует процесс декорреляции фурье-образа спекл-структур, обусловленный смещением записываемой спекл-структуры за пределы ПЗС-матрицы, что снижает видимость интерференционных полос в формируемом дифракционном гало.

Цифровые технологии позволяют использовать многоэтапный (многоэкспозиционный) процесс записи спекл-структур при смещении объекта, что позволяет наблюдать процесс изменения состояния контролируемого объекта, обойти эффект декорреляции спекл-структур начального и конечного состояний объекта и расширить верхнюю границу допустимого диапазона измерений путем сравнения промежуточных состояний спекл-структур. Возможность численной процедуры сглаживания спекл-эффекта в результирующем интерференционном сигнале повышает точность определения периода интерференционных полос в пределе с точностью до одного пикселя изображения. При допустимом диапазоне смещения спекл-структуры в плоскости ПЗС-матрицы в условиях нашего эксперимента диапазон измерения углов поворота объекта в собственной плоскости находился в пределе от нескольких секунд до половины градуса.

### Заключение

Цифровая запись и численная обработка спекл-модулированных дифракционных полей позволяют реализовать методы оптических измерений, подобные аналоговым методам спекл-фотографии, расширяет функциональные и метрологические возможности аналоговых методов. Использование цифровой записи спеклограмм в общем случае в ближней области дифракции, включая область расфокусированного изображения объекта, позволяет существенно расширить функциональные возможности метода цифровой спекл-фотографии по отношению к разным типам смещений поверхности рассеивающего объекта. Цифровые технологии существенно расширяют функциональные и прикладные возможности метода, повышают его производительность и информативность.

Метод двухэкспозиционной спекл-фотографии может эффективно использоваться для анализа деформаций и параметров вибраций, определения малых смещений (поворотов, сдвигов и т.п.) объектов с оптически грубыми, рассеивающими поверхностями, для измерения параметров потоков жидкостей и в биомедицинских приложениях. В ряде практических случаев метод спекл-фотографии оказывается удобнее и



проще методов интерферометрии, поскольку не требуется формирования опорного пучка, что существенно упрощает оптическую установку.

### Благодарности

Авторы благодарят кандидата физико-математических наук В. В. Лычагова, кандидата физико-математических наук О. А. Перепелицыну, кандидата физико-математических наук Д. В. Лякина за помощь в экспериментальных исследованиях.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2011 гг.)» (проекты № 2.1.1/4973, 2.2.1.1/2950).*

### Список литературы

1. Джоунс Р., Уайкс К. Голографическая и спекл-интерферометрия / пер. с англ. М. : Мир, 1986. 328 с.
2. Франсон М. Оптика спеклов / пер. с англ. М. : Мир, 1980. 171 с.
3. Разумовский И. А. Интерференционно-оптические методы механики деформируемого твердого тела. М. : Изд-во Моск. гос. техн. ун-та, 2007. 240 с.
4. Резчиков А. Ф., Рябухо В. П. Высокора разрешающие интерференционные методы контроля рельефа поверхности и слоистой структуры изделий точного машиностроения и приборостроения // Проблемы машиностроения и надежности машин. 2010. Вып. 1. С. 68–79.
5. Гужов В. И., Ильиных С. П. Компьютерная интерферометрия : учеб. пособие. Новосибирск : Изд-во Новосиб. гос. техн. ун-та, 2004. 252 с.
6. Schnars U., Jueptner W. Digital holography. Springer-Verlag, 2004. 164 p.
7. Baltiysky S., Gurov I., De Nicola S., Ferraro P., Finizio A., Coppola G. Characterization of microelectromechanical systems by the digital holography method // The Imaging Science J. 2006. Vol. 54. № 2. P.103–110.
8. Дифракционная компьютерная оптика / под ред. В. А. Сойфера М. : Физматлит, 2007. 736 с.
9. Горбатенко Б. Б., Гребенюк А. А., Максимова Л. А., Перепелицына О. А., Рябухо В. П. Спекл-фотография и голографическая интерферометрия с цифровой записью дифракционного поля в фурье-плоскости // Комп. оптика. 2010. Вып. 34, № 1. С. 69–81.
10. Горбатенко Б. Б., Рябухо В. П., Гребенюк А. А., Мысина Н. Ю., Максимова Л. А. Контроль микроперемещений методами цифровой голографической и спекл-интерферометрии // Вестн. СГТУ. 2010. Вып. 4(49). С. 14–24.
11. Laser speckle and related phenomena. Topics in Applied Physics / ed. J. C. Dainty. Berlin : Springer-Verlag, 1975. Vol. 9. 286 p.
12. Горбатенко Б. Б., Гребенюк А. А., Максимова Л. А., Рябухо В. П. Пространственный спектр (дифракционное гало) фурье-спеклограммы рассеивающего объекта // Комп. оптика. 2009. Т. 33, № 1. С. 43–51.
13. Рябухо В. П., Горбатенко Б. Б., Максимова Л. А. Цифровая голография с виртуальной опорной волной // Изв. Саратов. ун-та. Нов.сер. 2008. Т. 8. Сер. Физика, вып. 2. С.11–23.
14. Горбатенко Б. Б., Максимова Л. А., Рябухо В. П. Восстановление голограммной структуры по цифровой записи фурье-спеклограммы // Опт. и спектр. 2009. Т. 106, № 2. С. 321–328.
15. Oppenheim A. V., Schaffer R. W. Digital signal processing. New Jersey : Prentice-Hall, Inc. ; Englewood Cliffs, 1975. 416 p.

УДК 621.372

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МНОГОСЛОЙНЫХ ВОЛНОВОДНЫХ МАГНИТОДИЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СТРУКТУР С ПОЛОСКОВЫМИ И ЩЕЛЕВЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ НА ГРАНИЦАХ РАЗДЕЛА СРЕД



С. В. Алексутова

Саратовский государственный университет  
E-mail: aleksutova@list.ru

В работе изложен эффективный алгоритм моделирования сложных многослойных электродинамических систем с полосковыми и щелевыми элементами на границах раздела сред. Разработан подход к построению алгоритма автоматизированного проектирования подобных систем по заданной топологии поперечного сечения и параметрам системы.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, распространение электромагнитных волн, дисперсионное уравнение, многослойные волноводящие структуры, полосковые линии, щелевые линии, метод Галеркина.

### Mathematical Modelling Multilayered Waveguides Magnitodielectrical Structures with Strip and Slot Elements on Borders of Section of Environments

S. V. Aleksutova

The effective algorithm of modeling of difficult multilayered electrodynamic systems with strip and slot elements on borders of layers is presented. The approach to construction of algorithm of the automated designing of such systems by a given topology and parameters was developed.



**Key words:** mathematical modeling, propagation of electromagnetic waves, dispersion equation, multilayered waveguides structures, strip lines, slot lines, Galerkin's method.

### Введение

Многослойные магнитоэлектрические структуры с полосковыми и щелевыми линиями на границах сред используются при проектировании элементной базы различных высокочастотных устройств и систем в радиофизике, оптике и технике.

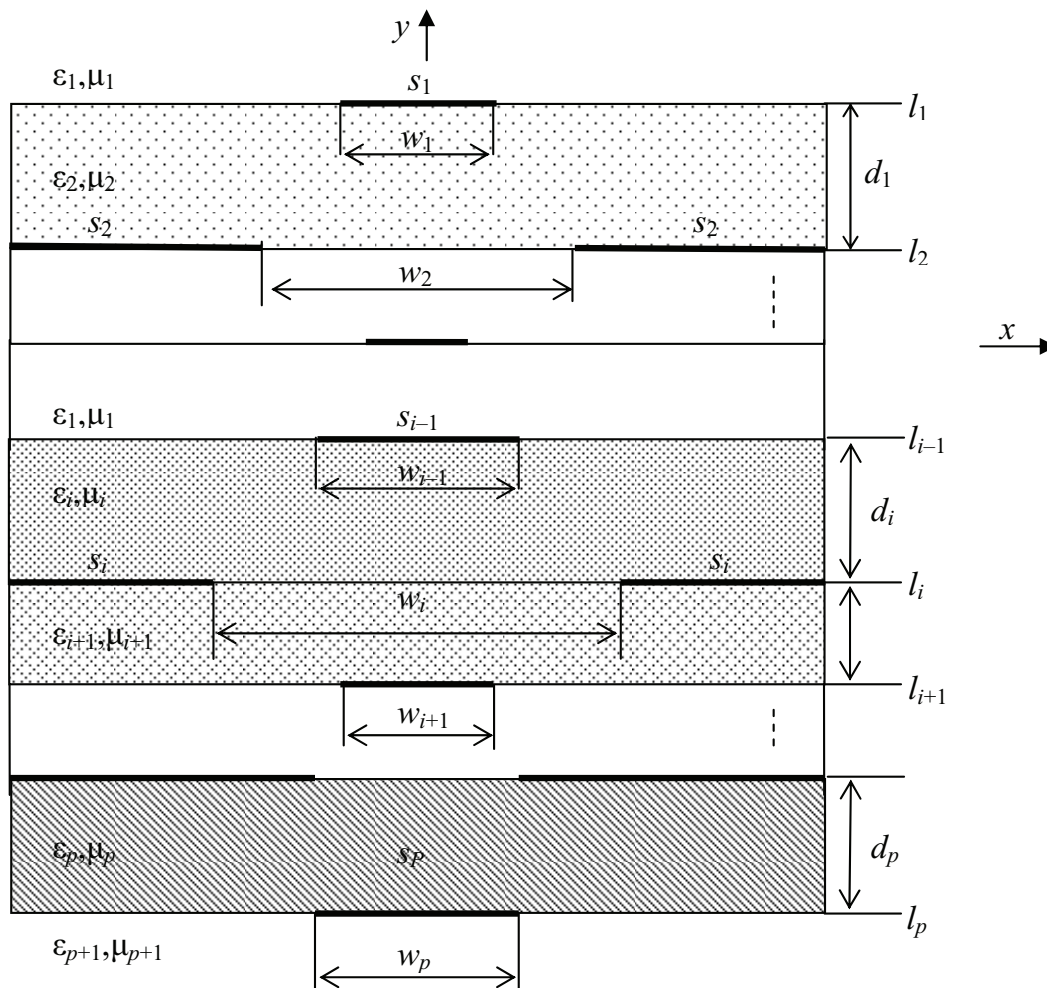
Использование строгих методов анализа и синтеза при моделировании означает применение алгоритмов на основе уравнений Максвелла и строгих решений уравнений движения. Несомненный интерес представляет расчет полей электромагнитных мод в многослойных магнитоэлектрических волноводах, характер поведения дисперсионных кривых, особенности распространения волн [1, 2]. С расширением топологии волноведущих структур значительно рас-

ширяется спектр собственных волн, варьируется характер их поведения в частотном диапазоне. При этом расширяются возможности управления и выбора характеристик распространения волн при проектировании тех или иных устройств [3]. Одновременно усложняется задача построения строгих математических моделей для их численного исследования [4]. Решение подобных задач путем прямого сшивания полей на границах раздела сред ведет к значительному усложнению формулировки модели.

В данной работе предлагается эффективный подход к построению математических моделей подобных структур.

### Построение математической модели

Рассмотрим многослойную магнитоэлектрическую структуру с полосковыми и щелевыми линиями на границах раздела сред, поперечное сечение которой изображено на рисунке.



Поперечное сечение многослойной магнитоэлектрической структуры с полосковыми и щелевыми линиями на границах раздела сред



Структура состоит из плоскопараллельных магнитоэлектрических слоев толщиной  $d_i$  и проницаемостями  $\varepsilon_i, \mu_i$ , не ограниченных в направлении оси  $x$  и  $z$ . На границах раздела сред  $l_i$  может находиться по одному полосковому либо щелевому волноведущему элементу шириной  $w_i$ . Плоскость  $YOZ$  является продольной плоскостью симметрии системы, регулярной по оси  $z$ . Металлические поверхности  $s_i$ , образующие полосковые элементы и полуплоскости вне щелевых элементов, считаются бесконечно

тонкими, потери в металле и диэлектрике не учитываются.

Задача определения мод, имеющих распространение в рассматриваемой структуре, сводится к решению уравнений Максвелла с известными граничными условиями на границах раздела сред и границах рассматриваемой области. Учитывая однородность задачи в направлении оси  $z$ , будем искать решение уравнений Максвелла для полей  $E$  и  $H$  в виде зависимости от электрических и магнитных потенциалов  $V^e$  и  $V^h$  в виде [5]:

$$\begin{aligned} E_z &= j \frac{k_i^2 - \beta^2}{\beta} V^e(x, y) e^{j(\omega t - \beta z)}, & H_z &= j \frac{k_i^2 - \beta^2}{\beta} V^h(x, y) e^{j(\omega t - \beta z)}, \\ E_x &= \left[ \frac{\partial V^e}{\partial x} + \frac{\omega \mu_0 \mu_i}{\beta} \frac{\partial V^h}{\partial y} \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, & H_x &= \left[ \frac{\partial V^h}{\partial x} - \frac{\omega \varepsilon_0 \varepsilon_i}{\beta} \frac{\partial V^e}{\partial y} \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, \\ E_y &= \left[ \frac{\partial V^e}{\partial y} - \frac{\omega \mu_0 \mu_i}{\beta} \frac{\partial V^h}{\partial x} \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, & H_y &= \left[ \frac{\partial V^h}{\partial y} + \frac{\omega \varepsilon_0 \varepsilon_i}{\beta} \frac{\partial V^e}{\partial x} \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, \end{aligned} \quad (1)$$

где  $\beta$  – неизвестное продольное волновое число,  $\omega$  – круговая частота,  $\varepsilon_0, \mu_0$  – электрическая и магнитная проницаемости свободного про-

странства,  $k_i^2 = k_0^2 \varepsilon_i \mu_i$ ,  $k_0 = \omega \sqrt{\varepsilon_0 \mu_0}$ .

Сами потенциалы при этом удовлетворяют волновым уравнениям вида

$$\left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + k_i^2 - \beta^2 \right] V^e(x, y) = 0, \quad \left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + k_i^2 - \beta^2 \right] V^h(x, y) = 0. \quad (2)$$

Касательные компоненты полей на границе раздела сред подчиняются условиям:

$$E_z^+ - E_z^- = 0, \quad E_x^+ - E_x^- = 0, \quad (3)$$

$$H_z^+ - H_z^- = -J_x, \quad H_x^+ - H_x^- = J_z, \quad (4)$$

где индексы «+» и «-» определяют значения полей по разные стороны границы раздела сред;  $J_x, J_z$  – компоненты плотности тока на металлической поверхности  $s_i$  границы раздела сред  $l_i$ .

### Поиск решения задачи

Учитывая бесконечность структуры по оси  $x$ , применим к уравнениям (1)–(4) преобразование Фурье по переменной  $x$  в виде

$$\tilde{F}(\alpha) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} F(x) e^{-j\alpha x} dx. \quad (5)$$

В результате полученных преобразований перейдем от исходной задачи к поиску решения уравнений в пространстве преобразований Фурье вида

$$\begin{aligned} \tilde{E}_z &= j \frac{k_i^2 - \beta^2}{\beta} \tilde{V}^e(\alpha, y) e^{j(\omega t - \beta z)}, & \tilde{H}_z &= j \frac{k_i^2 - \beta^2}{\beta} \tilde{V}^h(\alpha, y) e^{j(\omega t - \beta z)}, \\ \tilde{E}_x &= \left[ j\alpha \tilde{V}^e + \frac{\omega \mu_0 \mu_i}{\beta} \frac{\partial \tilde{V}^h}{\partial y} \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, & \tilde{H}_x &= \left[ j\alpha \tilde{V}^h - \frac{\omega \varepsilon_0 \varepsilon_i}{\beta} \frac{\partial \tilde{V}^e}{\partial y} \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, \\ \tilde{E}_y &= \left[ \frac{\partial \tilde{V}^e}{\partial y} - j\alpha \frac{\omega \mu_0 \mu_i}{\beta} \tilde{V}^h \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, & \tilde{H}_y &= \left[ \frac{\partial \tilde{V}^h}{\partial y} + j\alpha \frac{\omega \varepsilon_0 \varepsilon_i}{\beta} \tilde{V}^e \right] e^{j(\omega t - \beta z)}, \end{aligned} \quad (6)$$

$$\left[ \frac{\partial^2}{\partial y^2} - \gamma_i^2 \right] \tilde{V}^e(\alpha, y) = 0, \quad \left[ \frac{\partial^2}{\partial y^2} - \gamma_i^2 \right] \tilde{V}^h(\alpha, y) = 0, \quad (7)$$



где  $\tilde{V}^e$  и  $\tilde{V}^h$  – спектральные образы искомым потенциалов  $V^e$  и  $V^h$ ,  $\alpha$  – спектральный коэффициент разложения в преобразовании Фурье или постоянная распространения вдоль оси  $x$ ,  $\gamma_i^2 = \alpha^2 + \beta^2 - k_i^2$ .

Решения уравнений (7) для  $V^e$  и  $V^h$  в одиночном  $i$ -том выделенном слое могут быть записаны в виде :

$$\begin{aligned} \tilde{V}_i^e(\alpha, y) &= [A_i(\alpha) sh \gamma_i y + B_i(\alpha) ch \gamma_i y], \\ \tilde{V}_i^h(\alpha, y) &= [C_i(\alpha) sh \gamma_i y + D_i(\alpha) ch \gamma_i y]. \end{aligned} \quad (8)$$

Здесь  $A_i, B_i, C_i, D_i$  – неизвестные амплитудные коэффициенты. Значения их определим из граничных условий для потенциалов  $V^e$  и  $V^h$ . Зададимся на границах  $l_{i-1}$  и  $l_i$  выделенного  $i$ -го слоя распределением электрического поля

$$\tilde{e}_{i-1} = \begin{pmatrix} \tilde{e}_x \\ \tilde{e}_z \end{pmatrix}_{i-1}, \quad \tilde{e}_i = \begin{pmatrix} \tilde{e}_x \\ \tilde{e}_z \end{pmatrix}_i.$$

Из условия согласования компонент электрического поля на границах слоя при  $y = y_{i-1}$  и  $y = y_i$  получаем:

$$\begin{aligned} j \frac{k_i^2 - \beta}{\beta} [A_i(\alpha) sh \gamma_i y_{i-1} + B_i(\alpha) ch \gamma_i y_{i-1}] &= \tilde{e}_{zi-1}, \\ j \frac{k_i^2 - \beta}{\beta} [A_i(\alpha) sh \gamma_i y_i + B_i(\alpha) ch \gamma_i y_i] &= \tilde{e}_{zi}, \\ j \alpha [A_i(\alpha) sh \gamma_i y_{i-1} + B_i(\alpha) ch \gamma_i y_{i-1}] &+ \\ + \frac{\omega \mu_0 \mu_i}{\beta} \gamma_i [C_i(\alpha) ch \gamma_i y_{i-1} + D_i(\alpha) sh \gamma_i y_{i-1}] &= e_{xi-1}, \\ j \alpha [A_i(\alpha) sh \gamma_i y_i + B_i(\alpha) ch \gamma_i y_i] &+ \\ + \frac{\omega \mu_0 \mu_i}{\beta} \gamma_i [C_i(\alpha) ch \gamma_i y_i + D_i(\alpha) sh \gamma_i y_i] &= \tilde{e}_{xi}. \end{aligned} \quad (9)$$

Откуда находим:

$$\begin{aligned} A_i(\alpha) &= \frac{\beta}{j(k_i^2 - \beta) sh \gamma_i d_i} [\tilde{e}_{zi-1}(\alpha) ch \gamma_i y_i - \tilde{e}_{zi}(\alpha) ch \gamma_i y_{i-1}], \\ B_i(\alpha) &= \frac{\beta}{j(k_i^2 - \beta) sh \gamma_i d_i} [\tilde{e}_{zi}(\alpha) sh \gamma_i y_{i-1} - \tilde{e}_{zi-1}(\alpha) sh \gamma_i y_i], \\ C_i(\alpha) &= \frac{\beta}{\omega \mu_0 \mu_i \gamma_i sh \gamma_i d_i} \left[ (\tilde{e}_{xi} sh \gamma_i y_{i-1} - \tilde{e}_{xi-1} sh \gamma_i y_i) - \right. \\ &\quad \left. - \frac{\alpha \beta}{k_i^2 - \beta^2} (\tilde{e}_{zi} sh \gamma_i y_{i-1} - \tilde{e}_{zi-1} sh \gamma_i y_i) \right], \\ D_i(\alpha) &= \frac{\beta}{\omega \mu_0 \mu_i \gamma_i sh \gamma_i d_i} \left[ (\tilde{e}_{xi-1} ch \gamma_i y_i - \tilde{e}_{xi} ch \gamma_i y_{i-1}) - \right. \\ &\quad \left. - \frac{\alpha \beta}{k_i^2 - \beta^2} (\tilde{e}_{zi-1} ch \gamma_i y_i - \tilde{e}_{zi} ch \gamma_i y_{i-1}) \right]. \end{aligned} \quad (10)$$

Подставляя (10) в (8), запишем выражения потенциалов  $V^e$  и  $V^h$  через амплитудные коэффициенты в слое:

$$\begin{aligned} \tilde{V}_i^e(\alpha, y) &= \frac{\beta}{j(k_i^2 - \beta) sh \gamma_i d_i} [\tilde{e}_{zi-1} sh \gamma_i (y - y_i) - \\ &\quad - \tilde{e}_{zi} sh \gamma_i (y - y_{i-1})], \\ \tilde{V}_i^h(\alpha, y) &= \frac{\beta}{\omega \mu_0 \mu_i \gamma_i th \gamma_i d_i} [\{\tilde{e}_{xi-1} ch \gamma_i (y - y_i) - \\ &\quad - \tilde{e}_{xi} ch \gamma_i (y - y_{i-1})\} - \frac{\alpha \beta}{k_i^2 - \beta^2} \{\tilde{e}_{zi-1} ch \gamma_i (y - y_i) - \\ &\quad - \tilde{e}_{zi} ch \gamma_i (y - y_{i-1})\}]. \end{aligned} \quad (11)$$

Решения уравнений для потенциалов  $\tilde{V}^e$  и  $\tilde{V}^h$  многослойной структуры должны удовлетворять граничным условиям на границах раздела сред. Подставляя (11) с учетом (6) в (3) и (4), получаем следующее функциональное уравнение для  $i$ -той границы раздела сред :

$$A_{i-1} \tilde{e}_{i-1} + A_{ii} \tilde{e}_i + A_{i+1} \tilde{e}_{i+1} = \tilde{J}, \quad (12)$$

где  $\tilde{e}_i = \begin{pmatrix} \tilde{e}_x \\ \tilde{e}_z \end{pmatrix}_j$  – образ Фурье распределения электрического поля на границе  $l_j$  ( $j=i, i, i+1$ );

$\tilde{J}_i = \begin{pmatrix} \tilde{J}_x \\ \tilde{J}_z \end{pmatrix}_i$  – образ Фурье распределения тока на

металлической поверхности  $i$ -той границы;  $A_{ij}$  – квадратные матрицы второго порядка.

Функциональное уравнение связывает распределения полей  $\tilde{e}_{i-1}, \tilde{e}_i, \tilde{e}_{i+1}$  на границах  $i-1, i, i+1$  и тока  $\tilde{J}_i$  на  $i$ -той границе раздела сред. Для практической реализации метода эффективно формировать функциональное уравнение в таком виде, где в качестве неизвестных распределений полей  $\tilde{e}_i$  на бесконечных границах раздела сред и токов  $\tilde{J}_i$  на металлических полуплоскостях выступают распределения полей  $\tilde{E}_i$  на щелевых и токов  $\tilde{I}_i$  на полосковых линиях, имеющих конечные интервалы их распределения. Именно эти функции определены только на ширине волноведущего щелевого или полоскового элемента соответственно. Поэтому функциональное уравнение (12) будет иметь следующий вид для  $i$ -той границы со щелевым элементом :

$$A_{i-1} \tilde{e}_{i-1} + A_{ii} \tilde{E}_i + A_{i+1} \tilde{e}_{i+1} = \tilde{J}_i, \quad (13)$$

и для  $i$ -той границы с полосковым элементом :

$$B_{i-1} \tilde{e}_{i-1} + B_{ii} \tilde{I}_i + B_{i+1} \tilde{e}_{i+1} = \tilde{e}_i. \quad (14)$$



$$\text{Здесь } A_{ii-1} = \begin{pmatrix} -\frac{p_i}{s_i} & -\frac{\alpha}{s_i} \\ -\frac{\alpha}{s_i} & -\frac{\sigma_i}{s_i} \end{pmatrix}; \quad A_{ii} = \begin{pmatrix} \frac{p_i + p_{i+1}}{t_i} & \frac{\alpha}{t_i} + \frac{\alpha}{t_{i+1}} \\ \frac{\alpha}{t_i} + \frac{\alpha}{t_{i+1}} & \frac{\sigma_i}{t_i} + \frac{\sigma_{i+1}}{t_{i+1}} \end{pmatrix}; \quad A_{ii+1} = \begin{pmatrix} -\frac{p_{i+1}}{s_{i+1}} & -\frac{\alpha}{s_{i+1}} \\ -\frac{\alpha}{s_{i+1}} & -\frac{\sigma_i}{s_{i+1}} \end{pmatrix};$$

$$B_{ii-1} = A_{ii}^{-1} \cdot A_{ii-1}; \quad B_{ii} = A_{ii}^{-1}; \quad B_{ii+1} = A_{ii}^{-1} \cdot A_{ii+1};$$

$$p_i = \frac{k_i - \beta^2}{\beta}; \quad \sigma_i = \frac{\alpha^2 - M_i \xi_i \gamma_i^2}{p_i}; \quad M_i = \frac{\omega \mu_0 \mu_i}{\beta}; \quad \xi_i = \frac{\omega \varepsilon_0 \varepsilon_i}{\beta};$$

$$s_i = M_i \gamma_i \text{sh } \gamma_i d_i; \quad t_i = M_i \gamma_i \text{th } \gamma_i d_i; \quad \gamma_i = \alpha^2 + \beta^2 - k_i^2.$$

Использование базовых уравнений (13), (14) позволяет построить общие функциональные уравнения для всей многослойной структуры, изображенной на рисунке. Опуская

громоздкие выкладки, запишем функциональное уравнение для композиционной системы общего вида для  $i$ -той границы со щелевым элементом:

$$L_{ih^+}^+ \tilde{E}_{h^+} + \sum_{j=i+1}^{h^+-1} R_{ij}^+ \tilde{I}_j + Q_{ii} \tilde{E}_i + \sum_{j=i-1}^{h^+-1} R_{ij}^- \tilde{I}_j + L_{ih^-}^- \tilde{E}_{h^-} = \tilde{J}_i. \quad (15)$$

Для границы с полосковым элементом получаем:

$$D_{ii} \left[ F_{ih^+}^+ \tilde{E}_{h^+} + \sum_{j=i+1}^{h^+-1} P_{ij}^+ \tilde{I}_j + B_{ii} \tilde{I}_i + \sum_{j=i-1}^{h^+-1} P_{ij}^- \tilde{I}_j + F_{ih^-}^- \tilde{E}_{h^-} \right] = \tilde{a}_i, \quad (16)$$

где операторы уравнений (15) и (16) являются комбинациями матриц  $A$  и  $B$ .

Здесь введены следующие обозначения :

$$L_{ih^\pm}^\pm = A_{ii\pm 1} (C_{i\pm 1 i\pm 1}^{-1} B_{i\pm 1 i\pm 2}) \dots (C_{h^\pm \mp 1 h^\pm \mp 1}^{-1} B_{h^\pm \mp 1 h^\pm}), \quad R_{ij}^\pm = \sum_{\ell=j}^{h^\pm \mp 1} (A_{ii\pm 1} Y_{i\pm 1 \ell} C_{\ell \ell}^{-1} Y_{\ell j} B_{jj}),$$

$$Q_{ii} = H_{ii}^+ + A_{ii} + H_{ii}^-, \quad H_{ii}^\pm = \sum_{\ell=i\pm 1}^{h^\pm \mp 1} (A_{ii\pm 1} Y_{i\pm 1 \ell} C_{\ell \ell}^{-1} Y_{\ell i\pm 1} Y_{i\pm 1 i}), \quad Y_{i\pm 1 \ell} = (C_{i\pm 1 i\pm 1}^{-1} B_{i\pm 1 i\pm 2}) \dots (C_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1} B_{\ell \mp 1 \ell}),$$

$$Y_{\ell i\pm 1} = (B_{\ell \ell \mp 1} C_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1}) \dots (B_{i\pm 2 i\pm 1} C_{i\pm 1 i\pm 1}^{-1}), \quad Y_{\ell j} = (B_{\ell \ell \mp 1} C_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1}) (B_{\ell \mp 1 \ell \mp 2} C_{\ell \mp 2 \ell \mp 2}^{-1}) \dots (B_{j\pm 1 j} C_{jj}^{-1}),$$

$$C_{\ell \ell} = I - B_{\ell \ell \mp 1} C_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1} B_{\ell \mp 1 \ell}, \quad \ell = i \pm 2, i \pm 3, \dots, h^\pm \mp 1,$$

$$C_{i+1 i+1} = I, \quad Y_{\ell \ell} = I, \quad \ell = i, i \pm 1, \dots, h^\pm \mp 1, \quad \text{где } I - \text{единичная матрица,}$$

$$F_{ih^\pm}^\pm = \bar{Y}_{ih^\pm \mp 1} B_{h^\pm \mp 1 h^\pm}, \quad D_{ii} = \prod_{\ell=i+1}^{h^\pm \mp 1} (T_{ii}^{-1}), \quad P_{ij}^\pm = \sum_{\ell=i+1}^{h^\pm \mp i} (B_{ii\pm 1} \bar{Y}_{i\pm 1 \ell} T_{\ell \ell}^{-1} \bar{Y}_{\ell j} B_{jj}),$$

$$T_{ii}^{-1} = I - \prod_{k=i+1}^{\ell} ({}_{k\pm 1} T_{ii}) (B_{ii\pm 1} \bar{Y}_{i\pm 1 \ell} T_{\ell \ell}^{-1} \bar{Y}_{\ell i\pm 1} B_{i\pm 1 i}),$$

$$\bar{Y}_{ih^\pm \mp 1} = (B_{ii\pm 1} T_{i\pm 1 i\pm 1}^{-1}) (B_{i\pm 1 i\pm 2} T_{i\pm 2 i\pm 2}^{-1}) \dots (B_{h^\pm \mp 2 h^\pm \mp 1} T_{h^\pm \mp 1 h^\pm \mp 1}^{-1}),$$

$$\bar{Y}_{i\pm 1 \ell} = (T_{i\pm 1 i\pm 1}^{-1} B_{i\pm 1 i\pm 2}) (T_{i\pm 2 i\pm 2}^{-1} B_{i\pm 2 i\pm 3}) \dots (T_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1} B_{\ell \mp 1 \ell}),$$

$$\bar{Y}_{\ell j} = (B_{\ell \ell \mp 1} T_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1}) (B_{\ell \mp 1 \ell \mp 2} T_{\ell \mp 2 \ell \mp 2}^{-1}) \dots (B_{j\pm 1 j} T_{jj}^{-1}),$$



$$\bar{Y}_{\ell i \pm 1} = (B_{\ell \ell \mp 1} T_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1})(B_{\ell \mp 1 \ell \mp 2} T_{\ell \mp 2 \ell \mp 2}^{-1}) \dots (B_{i \pm 2 i \pm 1} T_{i \pm 1 i \pm 1}^{-1}),$$

$$T_{\ell \ell} = I - B_{\ell \ell \mp 1} T_{\ell \mp 1 \ell \mp 1}^{-1} B_{\ell \mp 1 \ell}, \quad \ell = i \pm 2, i \pm 3, \dots, h^{\pm} \mp 1, \quad T_{ii} = I, \quad T_{i+i+1} = I.$$

Уравнения (15), (16) позволяют получить эффективный алгоритм автоматизированного построения математических моделей подобных структур произвольной топологии. Построенный алгоритм сводит решение исходной задачи по расчету собственных волн к системе функциональных уравнений с числом уравнений, равным числу границ с волноведущими элементами:

$$M \cdot X = Y, \tag{17}$$

где  $X = \begin{pmatrix} \psi_{1i} \\ \psi_{2i} \end{pmatrix}$ ,  $i = 1, 2, \dots, p$  – вектор искомых распределений соответствующих компонент полей  $E$  и токов  $I$  на щелевых и полосковых элементах соответственно,  $Y_i = \begin{pmatrix} \varphi_1 \\ \varphi_2 \end{pmatrix}$  – вектор распределений токов  $\tilde{J}_i = \begin{pmatrix} \tilde{J}_z \\ \tilde{J}_x \end{pmatrix}_i$ , либо полей  $\tilde{e}_i = \begin{pmatrix} \tilde{e}_z \\ \tilde{e}_x \end{pmatrix}_i$  вне волноведущих элементов.

Решение системы (17) проводится проекционным методом Галеркина.

Для этого неизвестные распределения полей и токов на соответствующих волноведущих элементах представим в виде разложения в ряд по системе ортогональных функций в виде:

$$\begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_0^{\infty} a_{1n}^i f_{1n}(t_i) \\ \sum_0^{\infty} a_{2n}^i f_{2n}(t_i) \end{pmatrix}, \quad t_i = \frac{2x}{w_i}, \quad |x| \leq \frac{w_i}{2}, \tag{18}$$

где  $f_{1n}(t) = \frac{1}{\sqrt{1-t^2}} T_n(t)$ ,

$$f_{2n}(t) = -j \sqrt{1-t^2} U_n(t), \quad |t| \leq 1,$$

$T_n(t)$ ,  $U_n(t)$  – полиномы Чебышева I, II рода.

Применяя преобразование Фурье к (18) и подставляя в систему (17), путем проведения проекционной процедуры переходим к системе алгебраических уравнений относительно коэффициентов разложения искомых распределений полей и токов в следующем виде:

$$K \cdot A = 0. \tag{19}$$

Элементы матрицы коэффициентов  $K$  линейной алгебраической системы (19) вычисляются по формуле

$$K_{jmn}^{\ell p} = \int_{-\infty}^{+\infty} R_{ji}^{\ell p}(\alpha, \beta) J_m\left(\frac{\alpha w_i}{2}\right) J_n\left(\frac{\alpha w_j}{2}\right) d\alpha, \tag{20}$$

где  $R_{ji}^{\ell p}(\alpha, \beta)$  – элементы матричных операторов при функциях распределения  $\Psi_i$  на элементах  $w_i$  в функциональных уравнениях (15), (16);  $J_m, J_n$  – функции Бесселя;  $\ell, p = 1, 2$ ;  $j, i = 1, 2, \dots, N$ ;  $m, n = 1, 2, \dots, k_j$ ;  $N$  – число волноведущих элементов в системе,  $k_j$  – число учитываемых членов ряда в разложении.

Система (19) однородных уравнений имеет стандартное решение.

Из условия  $Det \|K\| = 0$  получаем дисперсионное уравнение для определения искомых постоянных распространения  $\beta$  собственных волн в данном волноводе. Решение системы дает коэффициенты разложения в (18) и позволяет найти распределения полей и токов на волноведущих элементах, а также функции электрических и магнитных полей собственных волн в рассматриваемой структуре.

### Заключение

В статье дается алгоритм математического моделирования многослойных волноведущих магнитодиэлектрических структур с полосковыми и щелевыми линиями на границах раздела сред магнитодиэлектриков. На основе строгого решения уравнений Максвелла, применения граничных условий для электромагнитных полей строится система функциональных уравнений относительно искомых функций распределения полей на щелевых и токов на полосковых линиях. Полученные результаты используются автором для создания систем автоматизированного моделирования подобных многослойных структур по виду заданной топологии моделируемой структуры.

### Список литературы

1. Голант Е. И. Новый подход к расчету вытекающих мод многослойных волноводных структур, основанный на точном методе конечных разностей // Письма в ЖТФ. 2005. Т. 31, вып. 24. С. 81–87.
2. Тихонравов А. В., Трубецков М. К. Новые задачи многослойной оптики // Радиотехника и электроника. 2005. Т. 50, № 2. С. 265–272.
3. Rodriguez-Berral R., Mesa F., Jackson D. R. Gap Discontinuity in Microstrip Lines : An Accurate





Semianalytical Formulation // IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques. 2011. Vol. 59, № 6. P. 1441–1453.

4. *Alecsutova S. V.* Mathematical Modelling of Multilayered Waveguides with Non-Uniform Boundaries // Моделиро-

вание в прикладной электродинамике и электронике : сб. науч. тр. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 2007. Вып. 8. С. 76–81.

5. *Никольский В. В.* Электродинамика и распространение радиоволн. М. : Наука, 1989. 544 с.

УДК 534.1:539.3

## О ВЛИЯНИИ ГРАНИЧНЫХ УСЛОВИЙ НА ДИНАМИКУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ЭЛЕМЕНТА ПЬЕЗОГИРОСКОПА

В. Ю. Ольшанский, А. В. Серебряков\*, И. Ф. Абитова

Институт проблем точной механики и управления РАН, Саратов  
\*Энгельсский технологический институт (филиал)  
Саратовского государственного технического университета  
E-mail: olshanskiy\_vlad@mail.ru; abitovaif@rambler.ru  
E-mail: bundzin@inbox.ru

Рассмотрены колебания в чувствительном элементе пьезогироскопа при измерении угловой скорости. Решена связанная задача электроупругости для системы упругих пьезокерамических пластин и присоединенной массы. Учитывалось наличие сил вязкости при деформациях пьезокерамики. Исследовано влияние условий закрепления пластин на амплитудно-частотные характеристики устройства.

**Ключевые слова:** сила Кориолиса, угловая скорость, пьезоэффект, электроупругость.

### The Influence of the Boundary Conditions on the Dynamics of the Piezogyroscope's Sensitive Element

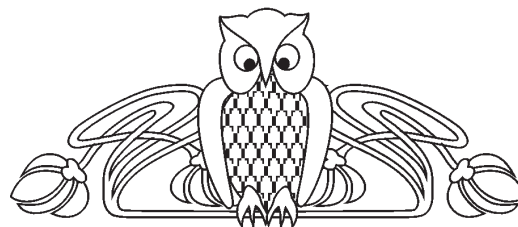
V. Yu. Olshanskiy, A. V. Serebryakov, I. F. Abitova

There has been considered the fluctuations inside the sensitive element of the piezogyroscope while measuring the angular velocity. The coupled electroelasticity problem for the system of the elastic piezoceramic plates and associated mass has been solved. The presence of the viscous forces during the deformation was taken into consideration. There has been investigated the influence of the plate fixation on the amplitude-frequency characteristics of the device.

**Keywords:** Coriolis force, angular velocity, piezoeffect, electroelasticity.

#### 1. Объект исследования

Рассматривается пьезогироскоп – датчик инерциальной информации (ДИИ). Устройство предназначено для измерения угловых скоростей. Чувствительный элемент датчика состоит из двух взаимно перпендикулярных пластин и присоединенной к ним массы. Пьезокерамические пластины  $\Pi_1$ ,  $\Pi_2$  имеют толщины  $h_1 = h_2 = h$ . У каждой пластины одно из оснований закреплено, а другое находится в контакте с грузом массы  $M$ . Груз присоединен так, что на пластины передаются только нормальные механические усилия. На пластину  $\Pi_1$  подается переменный ток. Вслед-



ствие этого в ней за счет обратного пьезоэффекта возбуждаются упругие волны, которые вызывают колебания присоединенной массы. При наличии угловой скорости переносного вращения присоединенная масса воздействует на пластину  $\Pi_2$ . За счет прямого пьезоэффекта в этой пластине генерируется электрический ток. Характеристики тока зависят от величины угловой скорости.

В настоящей работе, в рамках предложенной ранее модели ДИИ [1, 2], исследовано влияние на выходной сигнал различных условий закрепления пьезопластин. Представлена зависимость выходного тока от частоты возбуждающих колебаний и угловой скорости.

#### 2. Математическая модель

Механические колебания в пластине  $\Pi_1$  описываются перемещениями  $u_1(x_1, t)$  в направлении оси  $Ox_1$ . Эти колебания передаются присоединенной массе. Когда ДИИ вращается с угловой скоростью  $\Omega$  относительно инерциальной системы отсчета, на присоединенную массу действует кориолисова сила  $F^c = -2 M (\Omega \times v_r)$ .

Так как период колебаний пластин мал и за один период угловая скорость  $\Omega$  изменяется незначительно, рассмотрим стадию установившихся колебаний при  $\Omega = \text{const}$ . Рассмотрим связанную задачу электроупругости. Используем уравнение механических колебаний при наличии вязкого трения

$$\frac{\partial^2 u_k}{\partial t^2} + 2\alpha \frac{\partial u_k}{\partial t} = \frac{\partial^2 u_k}{\partial x_k^2}, \quad k = 1, 2, \quad (1)$$

уравнения (1) записаны в безразмерной форме.



На основаниях пластин площадью  $A$ , через которые осуществляется контакт с присоединенным грузом массой  $M$ , реализованы граничные условия для нормальных напряжений

$$\sigma_x A = -M \frac{\partial^2 u_k(h_k, t)}{\partial t^2} + F_k^c, \quad k = 1, 2. \quad (2)$$

Правая часть равенства (2) содержит силы инерции, включая кориолисовы усилия

$$F_1^c = 2M\Omega_3 \frac{\partial u_2(h_2, t)}{\partial t}, \quad F_2^c = -2M\Omega_3 \frac{\partial u_1(h_1, t)}{\partial t}. \quad (3)$$

В рамках линейной теории пьезоэффекта

$$\sigma_x = \frac{1}{s_{33}} \left( \frac{\partial u}{\partial x} - d_{33} \cdot E \right). \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_1(h_1, t)}{\partial x_1} &= -\frac{\partial \psi_1(h_1, t)}{\partial x_1} + m \left( -\frac{\partial^2 u_1(h_1, t)}{\partial t^2} + 2\omega \frac{\partial u_2(h_2, t)}{\partial t} \right), \\ \frac{\partial u_2(h_2, t)}{\partial x_2} &= -\frac{\partial \psi_2(h_2, t)}{\partial x_2} + m \left( -\frac{\partial^2 u_2(h_2, t)}{\partial t^2} - 2\omega \frac{\partial u_1(h_1, t)}{\partial t} \right). \end{aligned} \quad (6)$$

В формулах (6) введены безразмерные коэффициенты  $m = Ms_{33} c^2 / Ah$ ,  $\omega = \Omega_3 h$ , где  $\omega = \Omega_3 h / c$  – скорость сопряженных продольных волн в пьезокерамике.

Второе уравнение (5) в одномерном случае для пластин  $\Pi_1, \Pi_2$  приводит к уравнениям

$$\frac{\partial D_k}{\partial x_k} = 0, \quad k = 1, 2. \quad (7)$$

С учетом пьезоэффекта электрическая индукция  $D$  определяется следующим образом:

$$D = \epsilon_{33}^T E + d_{33} \sigma_x. \quad (8)$$

Здесь  $\epsilon_{33}^T$  – диэлектрическая проницаемость при постоянных механических напряжениях. Используя выражения (4), (8) при  $E = -\partial \psi / \partial x$ , преобразуем уравнения (7) к виду:

$$\frac{\partial^2 \psi_k}{\partial x_k^2} = \frac{k_{33}^2}{1 - k_{33}^2} \frac{\partial^2 u_k}{\partial x_k^2}, \quad k = 1, 2. \quad (9)$$

Здесь  $k_{33}^2 = d_{33}^2 / s_{33} \epsilon_{33}^T$  – продольный статический коэффициент электромеханической связи. Уравнения (9) рассматриваются при граничных условиях

$$\begin{aligned} \psi_1(0, t) &= -U(t) / 2, & \psi_1(h_1, t) &= U(t) / 2, \\ \psi_2(0, t) &= 0, & \psi_2(h_2, t) &= 0. \end{aligned} \quad (10)$$

В формулах (10)  $U(t)$  – заданное внешнее напряжение. Граничные условия для потенциала  $\psi_2(x_2, t)$  записаны для случая большой проводимости внешнего участка цепи [3]. Интегрируя уравнения (9) при граничных условиях (10), приходим к следующим выражениям для потенциалов:

Здесь  $s_{33}$  – упругая податливость материала,  $d_{33}$  – пьезоэлектрическая постоянная,  $E$  – напряженность электрического поля.

В общем случае для напряженности электрического поля  $\mathbf{E}$  и электрической индукции  $\mathbf{D}$  в пьезокерамике справедливы уравнения вынужденной электростатики

$$\text{rot } \mathbf{E} = 0, \quad \text{div } \mathbf{D} = 0. \quad (5)$$

Тогда можно представить напряженность через электрический потенциал  $\psi$  как

$$\mathbf{E} = -\text{grad } \psi.$$

В одномерном случае  $E = -\partial \psi / \partial x$ . Подставляем теперь выражения (3), (4) в граничные условия (2), переходим к безразмерной форме и получаем условия

$$\begin{aligned} \psi_k(x_k, t) &= \frac{k_{33}^2}{1 - k_{33}^2} \left( u_k(x_k, t) - u_k(0, t) \left( 1 - \frac{x_k}{h_k} \right) - \right. \\ &\quad \left. - u_k(h_k, t) \frac{x_k}{h_k} \right) + V_k(t) \left( \frac{x_k}{h_k} - \frac{1}{2} \right), \quad k = 1, 2. \end{aligned} \quad (11)$$

Здесь  $V_1(t) = U(t)$ ,  $V_2(t) = 0$ . Выражения (11) подставляются в граничные условия (6). В результате получаем

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_1(h_1, t)}{\partial x_1} + \frac{k_3^2}{1 - k_3^2} \left( \frac{\partial u_1(h_1, t)}{\partial x_1} - \frac{u_1(h_1, t) - u_1(0, t)}{h_1} \right) + \\ + m \left( \frac{\partial^2 u_1(h_1, t)}{\partial t^2} - 2\omega \frac{\partial u_2(h_2, t)}{\partial t} \right) = \frac{-U(t)}{h_1}, \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_2(h_2, t)}{\partial x_2} + \frac{k_3^2}{1 - k_3^2} \left( \frac{\partial u_2(h_2, t)}{\partial x_2} - \frac{u_2(h_2, t) - u_2(0, t)}{h_2} \right) + \\ + m \left( \frac{\partial^2 u_2(h_2, t)}{\partial t^2} + 2\omega \frac{\partial u_1(h_1, t)}{\partial t} \right) = 0. \end{aligned}$$

Для того чтобы краевая задача стала замкнутой относительно перемещений, необходимо также сформулировать граничные условия при  $x_k = 0$  ( $k = 1, 2$ ). Ранее изучен случай жесткого закрепления пластин [2]. В настоящей работе рассмотрен непрерывный контакт пластин с упругими (винклеровскими) основаниями. При этом реализуются граничные условия вида

$$\sigma_x(0, t) = -\tilde{H} \cdot u(0, t), \quad (13)$$



где  $\tilde{H}$  – коэффициент жесткости основания. В силу соотношений (4) линейной теории пьезоэффекта условия (13) запишутся в безразмерном виде:

$$\frac{\partial u_k(0,t)}{\partial x_k} + \frac{\partial \psi_k(0,t)}{\partial x_k} = -H \cdot u_k(0,t), \quad k=1,2; \quad H = \tilde{H} s_{33} h.$$

И далее, с учетом выражения (11) для электрических потенциалов:

$$\frac{\partial u_1(0,t)}{\partial x_1} + \frac{k_{33}^2}{1-k_{33}^2} \left( \frac{\partial u_1(0,t)}{\partial x_1} - \frac{u_1(h_1,t) - u_1(0,t)}{h_1} \right) + Hu_1(0,t) = -\frac{U(t)}{h_1}, \quad (14)$$

$$\frac{\partial u_2(0,t)}{\partial x_2} + \frac{k_{33}^2}{1-k_{33}^2} \left( \frac{\partial u_2(0,t)}{\partial x_2} - \frac{u_2(h_2,t) - u_2(0,t)}{h_2} \right) + Hu_2(0,t) = 0.$$

### 3. Метод решения

Количественные результаты были получены для случая, когда приложенное к пластине  $\Pi_1$  напряжение изменялось по гармоническому закону  $U(t) = U_0 \sin \beta t$ . Решение краевой задачи (1), (12), (14) отыскивалось в виде

$$u_k(x_k, t) = \text{Re} (Z_k(x_k) \exp(-i\beta t)), \quad k=1,2. \quad (15)$$

Используя результаты работы [2], представим в (15) амплитудные функции  $Z_k(x_k)$  следующими выражениями:

$$Z_k(x_k) = C_{k1} \text{ch } \gamma x_k + C_{k2} \text{sh } \gamma x_k, \quad k=1,2.$$

Здесь  $\gamma = \sqrt{-1 + i \cdot 2\alpha/\beta}$ ,  $i^2 = -1$ . Комплексные константы  $C_{k1}, C_{k2}$  ( $k=1,2$ ) определяются из граничных условий (12), (14).

После того, как найдены перемещения  $u_k(x_k, t)$  и электрические потенциалы  $\psi_k(x_k, t)$ , становится возможным рассчитать характеристики тока, генерируемого в пластине  $\Pi_2$ . Следуя [3], используем связь между силой тока и составляющей вектора индукции  $\mathbf{D}$ , нормальной к поверхности электрода  $S$ :

$$I(t) = \frac{\partial}{\partial t} \iint_S (\mathbf{D} \cdot \mathbf{n}) ds.$$

Для одномерного случая при покрытии электродом всего основания пластины выражение для силы тока упрощается до вида

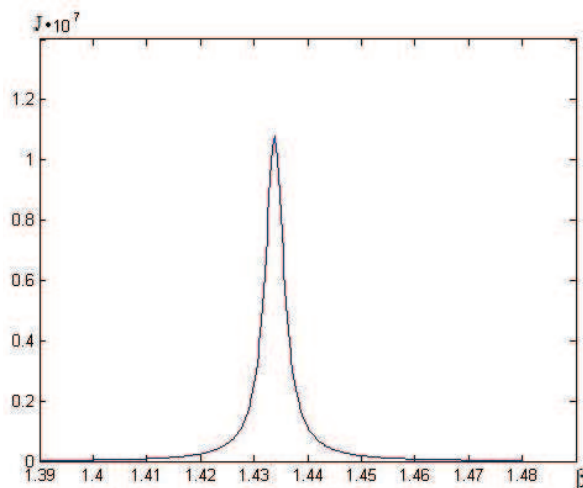
$$I(t) = \left( \frac{A c}{h} \right) \cdot \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{d_{33}}{s_{33}} \cdot \frac{\partial u_2(h_2, t)}{\partial x_2} - \frac{\epsilon_{33}^S}{d_{33}} \cdot \frac{\partial \psi_2(h_2, t)}{\partial x_2} \right). \quad (16)$$

В формуле (16)  $u_2, \psi_2$  – соответственно перемещение и потенциал в безразмерной форме,  $\epsilon_{33}^S = \epsilon_{33}^T - d_{33}^2/s_{33}$  – диэлектрическая проницаемость при постоянных деформациях.

### 4. Обсуждение результатов

Важной характеристикой ДИИ является зависимость амплитудного значения силы тока и пропорционального ей электрического напряжения от частоты возбуждающего усилия  $\beta$ . На рисунке приведена амплитудно-частотная характеристика для силы тока. Представлена зависимость для безразмерной величины

$$J_\omega(\beta) = (\max I(t)) : \left( A \frac{c}{h} \sqrt{(d_{33}/s_{33})^2 + (\epsilon_{33}^S/d_{33})^2} \right).$$



Амплитудно-частотная характеристика

Расчеты произведены для датчика с пластинами, изготовленными из пьезокерамики марки ЦТС-19 [4] с добротностью  $Q = 90$ . Площадь основания и толщина каждой пластины, соответственно  $A = 1.2 \cdot 10^{-4} \text{ м}^2$ ,  $h = 0.6 \cdot 10^{-3} \text{ м}$ . Жесткость упругих оснований  $\tilde{H} = 5 \text{ ГПа/м}$  (соответствующее значение безразмерного параметра  $H = 5.07 \cdot 10^{-5}$ ). К пластинам присоединен груз массой  $M = 10^{-3} \text{ кг}$ . На пластину  $\Pi_1$  подается напряжение с амплитудой  $U_0 = 5 \text{ В}$ . Платформа, на которой установлен датчик, вращается со скоростью  $\Omega_3 = 10.47 \text{ рад/с}$  (соответствующее значение безразмерного параметра  $\omega = 1.685 \cdot 10^{-6}$ ).

Пик на амплитудно-частотной характеристике возникает при значении  $\beta$ , которое близко к  $\lambda_1$  – первой собственной частоте свободных колебаний пластины без внутреннего трения. По сравнению с результатами для случая жесткого закрепления пластин [2] наблюдается уменьшение пикового значения  $J_\omega(\beta)$  на порядок.

Далее для проверки линейности отклика датчика на изменение угловой скорости были произведены расчеты  $J_\omega$  при фиксированном значении  $\beta = \lambda_1$  для  $0 < \omega < 10^{-3}$ . Это позволило рассмотреть все значения угловой скорости, представляющие



интерес для приложений. Полученные результаты показали, что линейная зависимость сохраняется на всем рассмотренном диапазоне.

Как известно, при возрастании жесткости  $\tilde{H}$  в граничных условиях (13) результаты расчетов в модели с винклеровским основанием должны приближаться к результатам для жесткого закрепления пластин. Точное совпадение в теории возникает при предельном переходе  $\tilde{H} \rightarrow +\infty$ . Проведены численные эксперименты для проверки наличия практической сходимости в предложенной модели. Сравнение проводилось с результатами работы [2]. Отмечается соответствие результатов расчетов с положениями теории. Так, при увеличении  $\tilde{H}$  на восемь порядков амплитудно-частотная характеристика практически совпадает с представленной в [2] для случая жесткого закрепления пластин. Расхождение по резонансному значению  $\beta$  составило менее 0.05%, а по резонансному значению  $J\omega$  ( $\beta$ ) – менее 1.1%.

#### Выводы

Таким образом, в представленной работе:

– получила развитие предложенная ранее модель датчика инерциальной информации;

– подтверждена линейная зависимость амплитудных показателей выходного тока от угловой скорости на всем диапазоне скоростей, представляющем практический интерес;

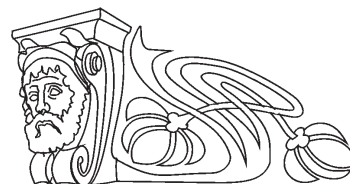
– путем численных экспериментов исследована устойчивость расчетной схемы к изменению жесткости основания, а также подтвержден результат работы [2].

#### Список литературы

1. Нагар Ю. Н., Ольшанский В. Ю., Панкратов В. М., Серебряков А. В. Об одной модели пьезогироскопа // Мехатроника, автоматизация, управление. 2010. № 2. С. 71–74.
2. Панкратов В. М., Ольшанский В. Ю., Нагар Ю. Н., Серебряков А. В. Влияние диссипации на характеристики измерителя угловой скорости на основе взаимного пьезоэффекта // Авиакосмическое приборостроение. 2010. № 8. С. 3–8.
3. Гринченко В. Т., Улитко А. Ф., Шульга Н. А. Электроупругость. Киев : Наук. думка, 1989. 280 с.
4. Ганопольский В. В., Касаткин Б. А., Лезуша Ф. Ф., Прудько Н. И., Пугачёв С. И. Пьезокерамические преобразователи : справочник / ред. С. И. Пугачёв. Л. : Судостроение, 1984. 256 с.

УДК 576.6:576.33:615.017:616.079:615.2/3.001.37:616-091.8

## ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МОЗГА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ



С. С. Фирсова, А. Б. Бучарская, Г. Н. Маслякова, О. В. Злобина,  
О. В. Матвеева, И. О. Бугаева, Н. Г. Хлебцов\*, Б. Н. Хлебцов\*, В. А. Богатырев\*

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского  
\*Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов  
E-mail: gmaslyakova@yandex.ru

В эксперименте изучали воздействие золотых наночастиц разного размера на морфологические показатели красного костного мозга и периферической крови белых беспородных крыс при длительном пероральном введении. Проводилась оценка мутагенного воздействия золотых наночастиц на полихроматофильные эритроциты костного мозга с помощью микроядерного теста. В ходе исследования было обнаружено уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови, уменьшение объема эритроцитов и увеличение насыщения их гемоглобином. При проведении микроядерного теста, изменений, свидетельствующих о мутагенной активности ЗНЧ, не было выявлено. Изменения морфологических показателей костного мозга свидетельствуют о происходящих в костном мозге процессах стимуляции лимфоцитарного и миелоцитарного ростков кроветворения в результате уменьшения зрелых клеток на периферии.

**Ключевые слова:** золотые наночастицы, периферическая кровь, красный костный мозг.

#### The Changes of Morphological Indicators of Bone Marrow and Peripheral Blood at Long Exposure of Gold Nanoparticles

S. S. Firsova, A. B. Bucharskaya, G. N. Maslyakova,  
O. V. Zlobina, O. V. Matveeva, I. O. Bugaeva,  
N. G. Khlebtsov, B. N. Khlebtsov, V. A. Bogatyrev

The exposure of gold nanoparticles with different size on the morphological indicators of red bone marrow and peripheral blood of white not purebred rats at long peroral introduction were studied in experiment. The mutagen influence of gold nanoparticles on



polychromatophilous erythrocytes of bone marrow were estimated by micronuclear test. During research the reduction of quantity of leukocytes in peripheral blood and the erythrocyte volume reduction with increase of their hemoglobin saturation were revealed. The changes reflecting the mutagen activity of gold nanoparticles were not revealed at carrying out micronuclear test. The changes of morphological indicators of bone marrow testify about stimulation processes occurring in a marrow lymphocytic and myelocytic sprouts of hemopoiesis as a result of reduction of mature cells in peripheral blood.

**Key words:** gold nanoparticles, peripheral blood, red bone marrow.

### Введение

В последние годы золотые наночастицы (ЗНЧ) начинают активно использоваться в различных областях наномедицины в диагностических и терапевтических целях [1–3]. В частности, ЗНЧ применяют в качестве носителей для доставки лекарственных препаратов, генетического материала или как диагностическое средство при терапии опухолей. В настоящее время уже два лекарственных препарата с внутривенным способом введения – AurImmune™ и AuroLase™ – прошли клиническую апробацию [4].

Практически одновременно с началом применения ЗНЧ в медицине стали актуальными вопросы по изучению их биораспределения, элиминации и токсического воздействия как на уровне целого организма, так и на уровне цито- и генотоксичности. Несмотря на достаточное количество публикаций, единого мнения относительно токсичности ЗНЧ пока не существует. Связано это с разными сроками проведения и условиями постановки экспериментов, применением разного размера и форм наночастиц и т.п. Большая часть опубликованных работ посвящена исследованию токсичности ЗНЧ в условиях *in vitro* с использованием клеточных культур. Для оценки токсичности ЗНЧ используется МТТ-тест, основанный на способности клеточных ферментов восстанавливать нитротетразолевым синим до формазана в зависимости от дыхательной активности клеток. Например, S. Wang с соавторами [4] применяли МТТ-тест для оценки токсичности ЗНЧ диаметром 5, 12, 20, 30, 50 и 70 нм и золотых наностержней с осевым отношением от 2.1 до 3.5.

К настоящему времени установлено, что действие наноматериалов зависит от нескольких параметров, критическими из которых являются форма и размер частиц, доза и способы введения и т. д. [6–9]. Однако мы не встретили в литературе работ, посвященных воздействию золотых наночастиц на показатели периферической крови и гемопоэза.

Целью работы явилось изучение воздействия ЗНЧ разного размера на гемопоэз и показатели периферической крови и оценка их мутагенного действия на полихроматофильные эритроциты (ПХЭ) костного мозга белых беспородных крыс с помощью микроядерного теста.

### Материалы и методы

В эксперименте использовали ЗНЧ, синтезированные в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН (г. Саратов): частицы коллоидного золота диаметром 1–3, 15 и 50 нм с концентрацией золота 57 мкг/мл. Средний размер ЗНЧ определяли по электронно-микроскопическим изображениям на микроскопе Libra-120 (Carl Zeiss, Jena, Germany). Наночастицы коллоидного золота размером 15 и 50 нм синтезировали цитратным методом Фрэнса путем восстановления золотохлористоводородной кислоты ( $\text{HAuCl}_4$ , Sigma-Aldrich, USA) цитратом натрия. Наиболее мелкие частицы размером 1–3 нм получали по специальным методикам, описанным в монографии [3]. Кратко: к 48.75 мл деионизованной воды добавляли 0.5 мл 1%-ного раствора ЗХВК и 0.75 мл 0.2 М раствора поташа. Воду доводили до кипения и добавляли 0.3 мл 1 М раствора  $\text{NaSCN}$ , кипятили ещё 10 мин. К каждому препарату КЗ добавляли по 1 мл 1%-ного водного раствора полиэтиленгликоля ( $M_n = 20\ 000$ ) и 0.5 мл 0.2 М раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Для увеличения биодоступности и биосовместимости наночастицы размером 15 и 50 нм были конъюгированы с полиэтиленгликолем PEG-SH (Nektar, USA). Протокол конъюгирования состоял в следующем. К 50 мл суспензии наночастиц добавляли 45 мкл 0.2 М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 500 мкл 5 мМ метилполиэтиленгликольтиола. В результате ковалентного связывания тио-групп с поверхностью золотой частицы образуется конъюгат. Время реакции составляет примерно 10 ч. Полученные конъюгаты отмывали от избытка продуктов реакции двукратным центрифугированием и ресуспендированием в 0.9%-ном растворе хлорида натрия.

Эксперимент был проведен на 24 белых беспородных крысах мужского пола массой 180–220 г. Все лабораторные животные в ходе эксперимента содержались в обычных условиях вивария с использованием стандартного пищевого рациона. Все животные при проведении эксперимента находились в одинаковых условиях. Для устранения влияния сезонной циркадной зависимости эксперименты проводились в осенне-зимний период во второй половине дня.



Опыты проводились в отдельной лаборатории при постоянной температуре со стандартным уровнем освещения, исключающим посторонние раздражители. Эксперименты на животных проводились в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990 г.).

Исследование проведено двумя сериями экспериментов на 4 группах животных, в каждой группе по 6 особей. Первая группа – контрольная, остальные группы – опытные. Крысам опытных групп в течение 15 дней ЗНЧ вводили перорально через день из расчета 190 мкг/кг массы животного по следующей схеме: 1-я опытная группа – диаметр ЗНЧ 1–3 нм, 2-я опытная группа – диаметр ЗНЧ 15 нм, 3-я опытная группа – диаметр 50 нм. Крысам контрольной группы вводили через день перорально по 1 мл физиологического раствора. Забор материала осуществляли через 24 ч после последнего введения.

Забор костного мозга проводили по стандартной методике из бедренной кости. Для морфологического исследования мазки окрашивали по Май–Грюнвальду. Морфологический анализ мазков осуществляли под большим увеличением ( $\times 1000$ ) с дифференцированным подсчетом на 200 клетках. Мазки костного мозга для исследования с помощью микроядерного теста окрашивали 5%-ным красителем Гимза, затем докрасивали в неразведенном красителе Май–Грюнвальда. Подсчет микроядер проводили на 1000 ПХЭ. Забор крови осуществляли после декапитации в специальные пробирки для гематологии с наполнителями. Все используемые пробирки были покрыты ЭДТА. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Micros-60 ABX. Статистическую обработку проводили при использовании программы «SPSS for Windows 13.0».

### Результаты и их обсуждение

В проведенном исследовании были выявлены следующие изменения показателей периферической крови при воздействии ЗНЧ. В группе крыс, получавших перорально ЗНЧ размером 1–3 нм, отмечалось достоверное уменьшение среднего объема эритроцитов и увеличение насыщаемости их гемоглобином по сравнению с группой контроля.

В группе крыс, получавших ЗНЧ размером 15 нм, отмечалось уменьшение количества лейкоцитов (в большей степени лимфоцитов), уменьшение среднего объема эритроцитов и увеличение их насыщения гемоглобином по сравнению с контрольной группой.

В группе крыс, получавших ЗНЧ размером 50 нм, было выявлено уменьшение количества всех видов лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, и в особенности гранулоциты), уменьшение среднего объема эритроцитов по сравнению с группой контроля.

В результате проведенного статистического анализа с использованием непараметрического метода Уилкоксона были выявлены достоверные различия между морфологическими показателями красного костного мозга в следующих группах. В группе крыс, получавших ЗНЧ размером 15 и 50 нм, отмечалось снижение количества метамиелоцитов и палочкоядерных лейкоцитов, более выраженное при воздействии ЗНЧ размером 50 нм, что свидетельствует о раздражении лейкоцитарного ростка кроветворения под влиянием наночастиц данного размера. В группе крыс, получавших ЗНЧ размером 50 нм, отмечалось, кроме того, увеличение количества базофильных нормоцитов и полихроматофильных нормоцитов по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о раздражении эритроцитарного ростка кроветворения.

При проведении микроядерного теста в костном мозге крыс, получавших ЗНЧ размером 1–3 и 15 нм, частота встречаемости клеток, содержащих два и более микроядрышек, незначительно повышалась по сравнению с контрольной группой. Достоверные различия с контрольной группой не были получены ни в одной из опытных групп крыс, что свидетельствует об отсутствии мутагенной активности исследованных ЗНЧ при данном способе введения.

Наши результаты согласуются с экспериментами по исследованию размерной зависимости биораспределения ЗНЧ после внутривенного введения животным [10]. В ранее проведенном нами исследовании [11] была установлена размерная зависимость морфологических изменений во внутренних органах крыс при внутривенном введении ЗНЧ.

Результаты нашего исследования согласуются с результатами эксперимента J. F. Hillyert и R. M. Albrecht [12], в котором исследовалось биораспределение ЗНЧ диаметром 4, 10, 28 и 58 нм после введения мышам в качестве питья в течение 7 дней в виде суспензии с концентрацией ЗНЧ 200 мкг/мл. Было обнаружено, что ЗНЧ диаметром 4 нм могут проникать через пищеварительный тракт и перераспределяться по внутренним органам в значительных количествах. При увеличении размера ЗНЧ проницаемость



пищеварительного тракта заметно снижалась. Так, например, частицы диаметром 10 нм были найдены в небольших количествах только в селезенке. Именно этим можно объяснить отсутствие мутагенного эффекта ЗНЧ в условиях нашего эксперимента (пероральное введение в дозе 0.19 мг/кг животного). Обнаружение заметного токсического эффекта в работах [13,14] связано, скорее всего, с существенно большими дозами (от 0.8 до 8 мг/кг по сравнению с нашими 0.19 мг/кг) при пероральном введении. Полученные результаты по изменению морфологических показателей костного мозга согласуются с результатами наших предыдущих исследований о размерной зависимости морфологических изменений во внутренних органах крыс при внутривенном введении ЗНЧ [11]. Более выраженные изменения отмечались в лимфоцитарном и миелоцитарном ростках кроветворения при воздействии ЗНЧ диаметром 15 и 50 нм.

#### Выводы

Таким образом, при длительном пероральном введении ЗНЧ были выявлены изменения показателей периферической крови, выражающиеся в уменьшении количества лейкоцитов (нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов), причем данные изменения имели размер-зависимый характер. Независимо от размера ЗНЧ отмечалось уменьшение объема эритроцитов и увеличение насыщения их гемоглобином. При проведении микродрышкового теста изменений, свидетельствующих о мутагенной активности ЗНЧ, не было выявлено. Изменения морфологических показателей костного мозга, вероятно, отражают происходящие в костном мозге при длительном пероральном введении ЗНЧ процессы стимуляции лимфоцитарного и миелоцитарного ростков кроветворения в результате уменьшения зрелых клеток на периферии.

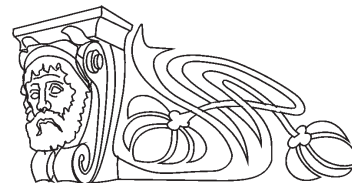
#### Список литературы

1. Jain K. K., Totowa N. J. A Handbook of Nanomedicine. Humana : Springer, 2008. 251 p.
2. Boisselier E., Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity // Chem. Rev. 2009. Vol. 38. P. 1759–1782.
3. Дыкман Л. А., Богатырев В. А., Щеголев С. Ю., Хлебцов Н. Г. Золотые наночастицы : синтез, свойства, биомедицинское применение. М. : Наука, 2008. 319 с.
4. Wang S., Lu W., Tovmachenko O., Rai U. S., Yu H., Ray P. C. Challenge in understanding size and shape dependent toxicity of gold nanomaterials in human skin keratinocytes // Chem. Phys. Lett. 2008. Vol. 463. P. 145–149.
5. Khlebtsov N. G., Dykman L. A. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles : a review of in vitro and in vivo studies // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. P. 1647–1671.
6. Хлебцов Н. Г., Дыкман Л. А. Биораспределение и токсичность золотых наночастиц // Российские нанотехнологии. 2011. Т. 6, № 1–2. С. 1–21.
7. Yen H.-J., Hsu S.-h., Tsai Ch.-L. Cytotoxicity and immunological response of gold and silver nanoparticles of different sizes // Small. 2009. Vol. 5. P. 1553–1561.
8. Alkilany A. M., Murphy C. J. Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far? // J. Nanopart. Res. 2010. Vol. 12. P. 2313–2333.
9. Witt K. L., Livanos E., Kissling G. E., Torous D. K., Casparry W., Tice R. R., Recio L. Comparison of flow cytometry- and microscopy-based methods for measuring micronucleated reticulocyte frequencies in rodents treated with nongenotoxic and genotoxic chemicals // Mutation research. 2008. Vol. 649. P. 101–13.
10. De Jong W. H., Hagens W. I., Krystek P., Burger M. C., Sips A. J., Geertsma R. E. Particle size dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration // Biomaterials. 2008. Vol. 29. P. 1912–1919.
11. Terentyuk G. S., Maslyakova G. N., Suleymanova L. V., Khlebtsov B. N., Kogan B. Ya., Akchurin G. G., Shantrocha A. V., Maksimova I. L., Khlebtsov N. G., Tuchin V. V. Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle delivery // J. Biophoton. 2009. Vol. 2. P. 292–302.
12. Hillyer J. F., Albrecht R. M. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles // J. Pharm. Sci. 2001. Vol. 90. P. 1927–1936.
13. Chen Y.-S., Hung Y.-C., Liao I., Huang G. S. Assessment of the In Vivo Toxicity of Gold Nanoparticles // Nanoscale Res. Lett. 2009. Vol. 4. P. 858–864.
14. Cho W.-S., Cho M., Jeong J., Choi M., Cho H.-Y., Han B. S., Kim S. H., Kim H. O., Lim Y. T., Chung B. H., Jeong J. Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009. Vol. 236. P. 16–24.



УДК 576.3

## ПЛАЗМОННО-РЕЗОНАНСНЫЕ ЗОЛОТЫЕ ЧАСТИЦЫ КАК НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ОПТИЧЕСКИЕ МЕТКИ В ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ



О. А. Бибикина\*, С. А. Староверов\*\*, О. И. Соколов,  
Л. А. Дыкман, В. А. Богатырев

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов  
E-mail: bog@ibppm.sgu.ru

\*Саратовский государственный университет  
E-mail: olyagasina@mail.ru

\*\*Саратовская научно-исследовательская ветеринарная станция РАСХН  
E-mail: staroverov@ibppm.sgu.ru

В работе проведено исследование влияния золотых плазмонно-резонансных частиц (зПРЧ) и комплекса зПРЧ с противораковым препаратом проспидином на некоторые физиологические функции (эндоцитоз, дыхательную активность, жизнеспособность) опухолевых клеток линий HeLa и SPEV-2. Для визуализации клеток и ПРЧ использовали комбинирование нескольких микроскопических режимов регистрации светорассеяния и флуоресценции. В качестве плазмонно-резонансных меток было использовано цитратное коллоидное золото диаметром ~50 нм. Использование зПРЧ с последующей окраской катионным флуоресцентным красителем акридиновым оранжевым позволило надежно визуализировать метки методами световой микроскопии и определить их локализацию внутри клеток с помощью конфокальной микроскопии. Показано усиление цитостатического действия проспидина в комплексе с коллоидным золотом.

**Ключевые слова:** плазмонно-резонансные частицы, флуоресцентные красители, конфокальная микроскопия, дифференциально-интерференционный контраст, темнопольная микроскопия, жизнеспособность клетки, эндоцитоз.

### Plasmon-Resonance Gold Nanoparticles as Drug Carriers and Optical Labels for Cytological Investigations

O. A. Bibikova, S. A. Staroverov, O. I. Sokolov,  
L. A. Dikman, V. A. Bogatyrev

In this paper we report on the investigation of the influence of plasmon resonant gold nanoparticles (PRGNPs) and their complex with anti-cancer drug prospidin to the physiological functions (endocytosis, respiratory activity, viability) of tumor cell lines HeLa and SPEV-2. We used the combination of several microscopic regimes to register the light scattering and fluorescence for visualization the cells and PRGNPs. The citrate-stabilized colloidal gold with average particle diameter 50 nm was used as plasmon resonant labels. The use of PRGNPs with subsequent staining by cationic fluorescent dye acridine orange enabled to visualize the labels by light microscopy and estimate their localization inside the cells by the confocal microscopy. We showed the enhancement of cytostatic activity of prospidin in the complex with the colloidal gold.

**Key words:** plasmon-resonance gold nanoparticles, fluorescent labels, confocal microscopy, differential interference contrast microscopy, dark-field microscopy, viability, endocytosis.

### Введение

Применение плазмонно-резонансных наночастиц (ПРЧ) является принципиально новым и перспективным методом диагностики и терапии онкозаболеваний, позволяющим выявить патологию на ранних стадиях и сделать лечение более щадящим за счет снижения токсического эффекта препаратов. Для проведения успешной диагностики и терапии онкологических заболеваний необходимо определить, проникает ли коллоидное золото в клетку или локализуется на ее поверхности. Не менее важно изучение жизнеспособности клеток, конъюгированных с золотом, как для фундаментальных исследований цитотоксичности ПРЧ, так и для определения эффективности противоопухолевой терапии.

В настоящее время предложено достаточное количество способов определения локализации золотых наночастиц методами электронной микроскопии [1, 2], дифференциально-интерференционно контрастной (ДИК) микроскопии [3, 4] и конфокальной микроскопии. В режиме конфокальной микроскопии визуализация внутриклеточных процессов с использованием плазмонно-резонансных частиц в основном проводится в режиме мультифотонной флуоресценции [5–7]. Стандартная конфокальная микроскопия требует флуоресцентных зондов, в то время как золотые частицы обладают лишь очень слабой флуоресценцией. В работах Ч. Миркина с соавторами [8] конструкции, состоящие из коллоидного золота в комбинации с флуоресцентными зондами, называют нанофакелами (nanoflares). Физический смысл нанофакелов заключается в обратимом тушении флуоресценции вблизи или на поверхности плазмонно-резонансных частиц.





Аналогичные конструкции использованы в работах Х. Ли, Л. Розберга [9] для анализа ДНК-последовательностей в клинической диагностике, в том числе в ПЦР-продуктах.

Целью данной работы была разработка методов использования золотых плазмонно-резонансных частиц (зПРЧ) для доставки проспицина в клетки и визуализации этого процесса методами традиционной и конфокальной световой микроскопии.

### Материалы и методы

*Используемые приборы.* Световой микроскоп Leica DM 2500 с дополнительным галогеновым осветителем Leica CLS 150, позволяющим освещать объект с двух сторон сбоку, для реализации режима темного поля. Захват и анализ изображений проводили с помощью цифровой видеокамеры Leica DFC 420 C и программного обеспечения Leica Application Suite V 3.1.

Конфокальный микроскоп Leica LSM SP-5 (Leica Microsystems, Германия) в режиме регистрации светорассеяния (при совмещении полосы возбуждения и приема в красной области спектра) и флуоресценции (со спектральным сдвигом соответствующим используемым флюорофорам).

Планшетный ридер Multiscan Ascent Thermo (Scientific), оптическую плотность измеряли на длине волны 492 нм.

*Используемые материалы.* В качестве плазмонно-резонансных меток использовали цитратное коллоидное золото, полученное по методу Г. Френса [10], диаметр частиц 50 нм. В качестве лекарственного препарата использовали противоопухолевый цитостатический препарат проспицин. В комбинации с проспицином золотые наночастицы были дополнительно покрыты тиолированным полиэтиленгликолем и меркаптоундекановой кислотой. Были использованы культуры клеток почек эмбрионов свиньи (SPEV-2) и человеческих раковых клеток HeLa, полученные из криобанка коллекции клеточных культур лаборатории вирусологии (Саратов) научно-исследовательской ветеринарной станции РАСХН. Культивирование клеточных культур проводили в пластиковых флаконах в полной RPMI среде (10%-ная эмбриональная сыворотка, гентамицин, ампициллин, амфотерицин).

*Используемые реактивы.* 0.1-ный % раствор Acridine Orange Stain (акридиновый оранжевый краситель); 0.1%-ный раствор Propidium iodide (краситель йодистый пропидий); 0.1%-ный раствор Eozin B (краситель эозин); 0.1%-ный раствор Fluorescein-Na (Uranin) (краситель уранин);

3%-ный раствор glutaric dialdehyde (глутаровый альдегид); 10 mM солевой фосфатный буфер (PBS); 5%-ный раствор тетра нитросинего тетразолия бромид (МТТ) в растворе Хенкса; 10%-ный раствор диметилсульфоксида (ДМСО).

*Культивирование клеток с золотыми наночастицами.* Клетки линии HeLa инкубировали золотыми наночастицами ( $2.7 \cdot 10^9$  мл<sup>-1</sup>) в течение 72 ч, после этого ресуспендировали в чистой питательной среде. Подсчет клеток осуществлялся в камере Горяева. Определение дыхательной активности проводилось колориметрическим тестом (МТТ-тест) по методике, описанной М. Никс и М. Отто [11] с небольшими модификациями. Показания оптической плотности считывали на планшетном ридере Multiscan Ascent Thermo (Scientific).

*Определение жизнеспособности клеток.* Концентрацию клеток доводили до  $10^6$  мл<sup>-1</sup>. Клетки окрашивали: а) раствором уранина (конечная концентрация красителя 2 пг/мл) и йодистого пропидия (конечная концентрация 0.6 пг/мл), инкубировали 10 мин, ресуспендировали в воде (mQ), изготавливали препараты; б) раствором берберина (конечная концентрация 1 мкг/мл) и эозина (0.1 мкг/мл), инкубировали 15 мин, ресуспендировали в воде (mQ), изготавливали препараты. В обоих случаях мертвыми считали ярко-красные клетки, остальные – живыми.

*Изучение возможностей использования золотых сферических наночастиц для доставки проспицина.* Концентрацию клеток доводили до  $10^6$  мл<sup>-1</sup>. Проводили проверку цитостатической активности чистого проспицина и комплекса проспицин – коллоидное золото на клетках SPEV-2 с помощью МТТ-теста. Проводили титрование раствора золота в среде, содержащей проспицин (концентрация проспицина 12.5 мг/мл) методом двойных разведений с изменением концентрации от 10000 частиц на одну клетку до 100 частицы на одну клетку. Проводили титрование раствора проспицина в среде, содержащей золотые частицы (концентрация частиц примерно 100000 на 1 клетку) с изменением концентрации проспицина от 12.5 до 1.5 мг/мл. Клеточную суспензию инкубировали с полученными растворами в течение 72 ч при 37° С. В качестве контроля использовали чистую питательную среду и среду с коллоидным золотом (100000 частиц на 1 клетку). Проверка цитостатической активности комплекса проспицин – коллоидное золото с использованием клеток HeLa проводилась для концентраций проспицина, равных 2, 3 и 4 мг/мл.



### Результаты и их обсуждение

Усиление светимости золотых наночастиц в результате их взаимодействия с катионными флуоресцентными красителями происходит благодаря увеличению сечения рассеяния ПРЧ за счет адсорбции флуорофора на поверхности частиц, что, в свою очередь, может приводить к агрегации частиц. Комбинирование золотых наночастиц с флуоресцентными метками позволяет визуализировать ПРЧ внутри клеток с помощью конфокального микроскопа путем создания оптических срезов в режиме регистрации светорассеяния и флуоресценции.

На рис. 1 представлен срединный оптический срез клетки. Наличие золотых частиц на срезе доказывает их локализацию внутри клетки.

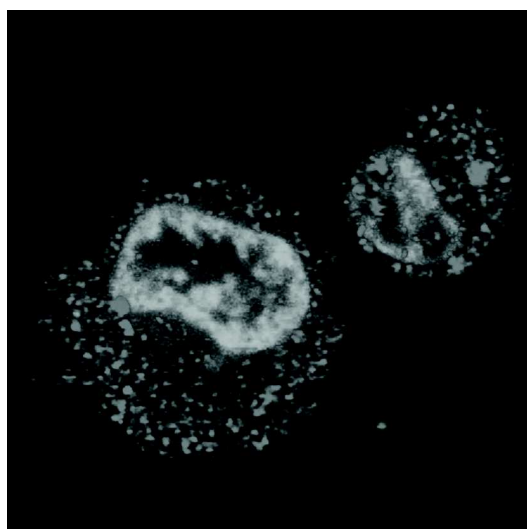


Рис. 1. Срединный оптический срез клеток SPEV-2, меченных «комплексом краситель акридин-оранжевый – золотые наночастицы»

Основываясь на сходстве химического строения акридина оранжевого и проспирина, авторами статьи было проведено исследование влияния комплекса проспирин–коллоидное золото на дыхательную активность опухолевых клеток с помощью МТТ-теста. При исследовании взаимодействия лекарственного комплекса с клетками было обнаружено, что чистый проспирин в малых концентрациях не обладает выраженным цитостатическим эффектом (угнетение дыхательной активности на 10%), но при присоединении к золотым наночастицам вызывает угнетение дыхания не менее чем на 60%. Изменение цитостатических свойств препарата мы объясняем проникновением комплекса внутрь клетки путем эндоцитоза за счет транспортной функции золотых наночастиц (рис. 2).

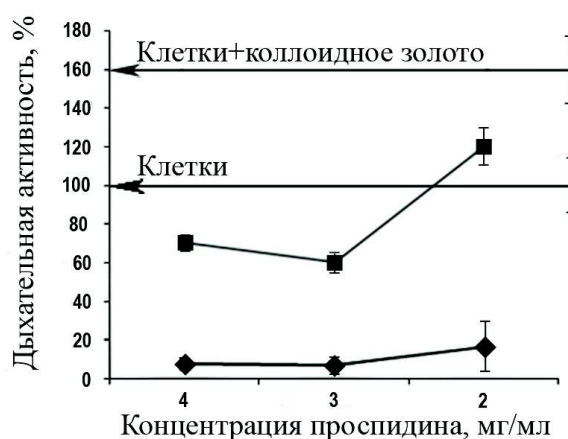


Рис 2. Зависимость дыхательной активности клеток HeLa, инкубированных с проспирин и ПРЧ, в зависимости от количества проспирина: ♦ – проспирин + коллоидное золото; ■ – клетки + коллоидное золото

Следует отметить, что коллоидное золото не оказывает существенного влияния на цитостатическую активность концентрированного проспирина.

При проведении серии экспериментов было обнаружено, что золотые сферические наночастицы увеличивают дыхательную активность клеток предположительно за счет влияния на клеточный метаболизм. В дальнейшем необходимо провести более глубокое исследование влияния чистого коллоидного золота на жизнеспособность клеток, а также механизма проникновения частиц через мембрану.

При комбинировании режимов темного поля и флуоресценции смешанные метки позволяют исследовать влияние золотых наночастиц на жизнеспособность и морфологию клеток. Мертвые клетки, окрашенные витальным красителем, имеют ярко красную окраску (рис. 3). Для четкой дифференциации живых и мертвых клеток следует использовать пары красителей, интенсивность свечения которых примерно одинакова. В данной работе были использованы витальные красители берберин и эозин, а также уранин и йодистый пропидий. При этом исследовать жизнеспособность клеток, окрашенных эозином, можно также в режиме светлого поля.

Структура клеток и локализация ПРЧ могут быть выявлены в режиме дифференциально-интерференционного контраста путем настройки призм для получения максимального темного поля с применением дополнительного бокового освещения.

На рис. 4 золотые частицы четко просматриваются в виде множества ярких точек.

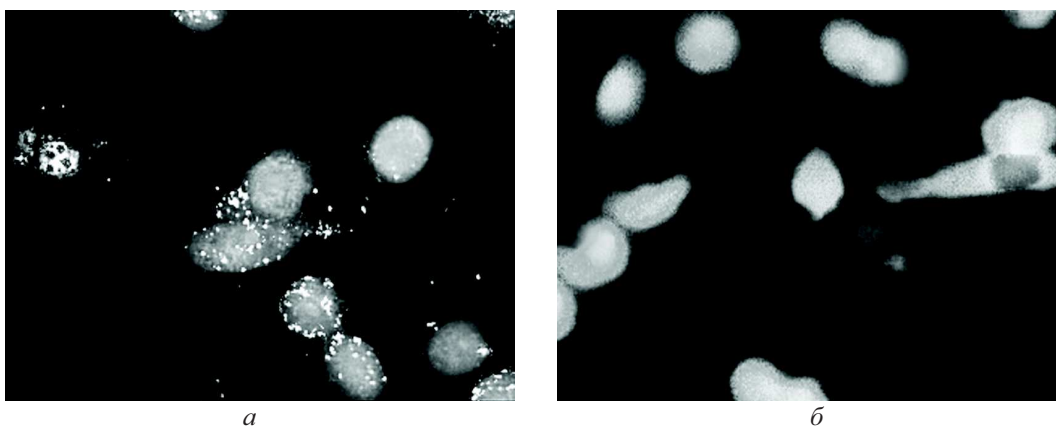


Рис. 3. Клетки HeLa, окрашенные берберинем и йодистым пропидием, *а* – конъюгированные с золотыми наночастицами, *б* – контроль

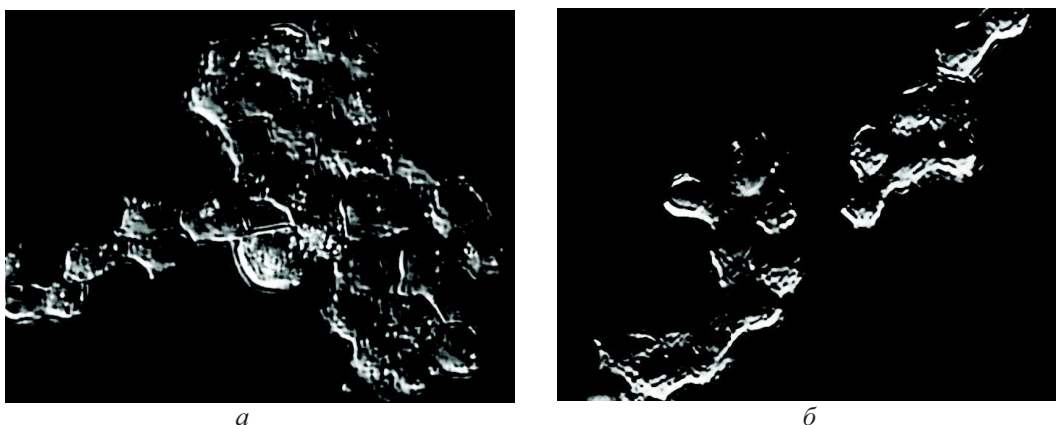


Рис. 4. Изображения клеток HeLa в режиме дифференциально-интерференционного контраста с боковым освещением, *а* – инкубированных с золотом, *б* – контроль

Таким образом, предлагаемый нами подход к использованию ПРЧ в комбинации с лекарственными веществами и флюоресцентными красителями для цитологических исследований позволяет определять колокализацию ПРЧ с клеточными структурами и их влияние на морфофизиологические параметры клеток, изучать биораспределение ПРЧ на микропопуляционном уровне.

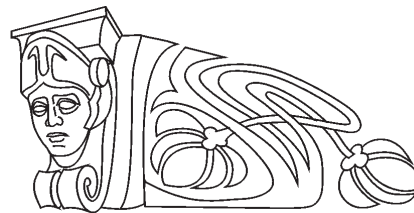
#### Список литературы

1. *Nativo P., Prio I., Brust A. M.* Uptake and intracellular fate of surface-modified gold nanoparticles // *Acs Nano*. 2008. Vol. 2, № 8. P. 1639–1644.
2. *Fuente J. M., Berry C. C.* Tat peptide as an efficient molecule to translocate gold nanoparticles into the cell nucleus // *Bioconjugate Chem*. 2005. Vol. 165, № 5. P. 1176–1180.
3. *Wang G., Stender A. S., Sun W., Fang N.* Optical imaging of non-fluorescent nanoparticle probes in live cells // *Analyst*. 2010. Vol. 135, № 2. P. 215–221.
4. *Sun W., Wang G., Fang N., Yeung E. S.* Wavelength-dependent differential interference contrast microscopy: selectively imaging nanoparticle probes in live cells // *Anal. Chem*. 2009. Vol. 81. P. 9203–9208.
5. *Diagaradjane P., Shetty A., Wang J. C., Elliott A. M., Schwartz J., Shentu S., Park H. C., Deorukhkar A., Stafford R. J., Cho S. H., Tummell J. W., Hazle J. D., Krishnan S.* Modulation of in vivo tumor radiation response via gold nanoshell-mediated vascular-focused hyperthermia : characterizing an integrated anti-hypoxic and localized vascular disrupting targeting strategy // *Nano Lett*. 2008. Vol. 8, № 3. P. 1492–1500.
6. *Durr N. J., Larson T., Smith D. K., Korgel B. A., Sokolov K., Ben-Yakar A.* Two-photon luminescence imaging of cancer cells using molecularly targeted gold nanorods // *Nano Lett*. 2007. Vol. 7, № 4. P. 941–945.
7. *Huff T. B., Hansen M. N., Zhao Y., Cheng J. Wei A.* Controlling the cellular uptake of gold nanorods // *Langmuir*. 2007. Vol. 23, № 4. P. 1596–1599.
8. *Seferos D. S., Giljohann D. A., Hill H. D., Prigodich A. E., Mirkin C. A.* Nano-Flares : Probes for transfection and mRNA detection in living cells // *J. Amer. Chem. Soc*. 2007. Vol. 129. P. 15477–15479.
9. *Li H., Rothberg L.* Label-free colorimetric detection of specific sequences in genomic DNA amplified by polymerase chain reaction // *JACS*. 2004. Vol. 126. P. 10958–10961.
10. *Frens G.* Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions // *Nature Phys. Sci*. 1973. Vol. 241. P. 20–22.
11. *Niks M., Otto M.* Towards an optimized MTT assay // *J. Immunol*. 1900. Vol. 130, № 1. P. 149–151.



УДК 537.622.4:57.085:591.4:599.323.4:576.6:576.33:577.29:615

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ НАНОЧАСТИЦ Fe



Н. А. Наволокин, О. В. Матвеева, Г. Н. Маслякова,  
А. Б. Бучарская, Л. В. Сулейманова, С. М. Кун,  
Б. А. Медведев\*, А. А. Игнатъев\*, Т. В. Бочкарёва\*

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

E-mail: navolokin1@rambler.ru

\*Саратовский государственный университет

E-mail: bmedvedev@yandex.ru

В эксперименте изучали цитотоксическое действие наночастиц железа размером 70 нм при однократном внутримышечном и пероральном введении на белых беспородных мышах и крысах. Оценивали морфологические изменения во внутренних органах, головном мозге и месте инъекции. Проведенные исследования показали, что при внутримышечном введении изменения более выражены, чем при пероральном, и проявляются признаками повреждения клеток, в то время как при пероральном введении отмечаются изменения кровенаполнения сосудов.

**Ключевые слова:** наночастицы, железо, токсичность, нанотоксичность.

### Morphological Changes in the Internal Organs of Laboratory Animals under a Single Administration of Fe Nanoparticles

N. A. Navolokin, O. V. Matveeva, G. N. Maslyakova,  
A. B. Bucharskaya, L. V. Suleymanova, X. M. Kong,  
B. A. Medvedev, A. A. Ignatiev, T. V. Bochkaryeva

The cytotoxic effect of iron nanoparticles of size of 70 nm was studied in an experiment with single intramuscular and oral administration in albino mice and rats. Morphological changes were assessed in the internal organs, brain and the injection site. Studies had shown that intramuscular changes are more pronounced than when nanoparticles were administered orally and were shown in signs of cell damage while after the oral administration the blood flow changes in vessels were noted.

**Key words:** nanoparticles, iron, toxicity, nanotoxicity.

#### Введение

В настоящее время исследования в области наномедицины являются одной из самых перспективных областей науки [1, 2]. Использование наночастиц открывает новые возможности в диагностике и лечении различных заболеваний [3–9].

В частности, нанотехнологии и наноструктуры могут позволить человеку качественно повысить визуализацию и раннюю диагностику опухолей и создать лекарственные формы для

адресной доставки в определенные органы, ткани, клетки и даже органеллы клетки, открывая новые методы терапии различных заболеваний, в том числе и новообразований [5, 6, 10].

Сегодня многие исследования в области наномедицины посвящены развитию принципиально новых лекарственных форм с использованием именно магнитных наночастиц в качестве носителей для точечной доставки в клетку.

На данный момент уже много типов нанокомпозитов, сделанных из частиц железа, используются в экспериментах [3, 6, 11]. Однако неизвестно, как ферромагнитные наночастицы будут влиять как на саму опухоль, так и на организм в целом, а также какие размеры и концентрации наночастиц являются оптимальными для использования.

Магнитные наночастицы в настоящее время находят свое применение для детектирования, сортировки, иммобилизации и модификации биологически активных соединений, клеток и клеточных органелл и в качестве контрастных материалов для магниторезонансной томографии (МРТ) [8, 12].

Для эффективного использования магнитных частиц в медицинских целях требуется определенный комплекс свойств: достаточная удельная намагниченность, низкая коэрцитивная сила, высокая дисперсность, коррозионная устойчивость, бактерицидность. Во избежание риска эмболизации мелких сосудов и капилляров Н. Nobuto с соавторами считают, что размеры частиц порошка в растворе, вводимом в кровяное русло, не должны превышать 1 мкм [2]. Большинству этих параметров удовлетворяют наночастицы на основе магнетита.

К настоящему времени предложен ряд магнитоуправляемых систем на основе магнетита



[9], который не проявляет токсических свойств. Было достоверно установлено, что мелкодисперсный магнетит исчезает из кровяного русла через 1–6 ч после внутривенного или внутриартериального введения и перераспределяется по другим органам и тканям. Отмечено, что частицы магнетита через 10–12 дней после введения полностью выводятся из организма.

V. F. Chekhun с соавторами [3] в эксперименте *in vivo* на мышах установил, что наночастицы Fe при концентрациях 1.45 мкг Fe/мл и 7.25 мкг Fe/мл снижают потребление митохондриями кислорода в фосфорилированном состоянии в перевиваемой опухоли карциномы Эрлиха, что может негативно повлиять на жизнеспособность опухолевых клеток. Полученные результаты указывают на перспективу использования Fe наночастиц для увеличения эффекта цитотоксичности противоопухолевых препаратов. Тем не менее, в будущих исследованиях должны изучаться возможные токсичные эффекты магнитоуправляемых наночастиц на организм.

Следует отметить, что большинство исследований в области магнитной доставки наночастиц и их применения для МРТ и компьютерной томографии проводятся за рубежом. На территории Российской Федерации только несколько научных коллективов ведут разработки в этом направлении [11, 14–17]. Кроме того, мы не обнаружили в литературе данных относительно структурных и функциональных изменений, возникающих в тканях и органах лабораторных животных при однократном внутримышечном и однократном пероральном введении магнитоуправляемых наночастиц.

Целью настоящего исследования является изучение морфологических изменений в органах лабораторных животных при однократном внутримышечном и пероральном введении наночастиц Fe.

### 1. Материалы и методы

В работе использовались наночастицы Fe размером  $70 \pm 10$  нм, 42 самца белых беспородных мышей и 18 самцов белых беспородных крыс. Экспериментальные материалы изучались с использованием органомерических и морфологических методов.

Дизайн эксперимента: данный эксперимент состоял из двух серий в зависимости от метода введения.

В первой серии каждая из 18 мышей получила по одной внутримышечной инъекции наночастиц Fe в каждое бедро. В зависимости от

вводимой дозировки животные были разделены на 3 группы: первая – 7.4 мг/кг, вторая – 11 мг/кг, третья – 14.8 мг/кг.

Во второй серии было выделено 2 группы животных – 6 самцов мышей и 6 крыс, получавших перорально однократно раствор наночастиц Fe в концентрации 5 мг/кг.

Две контрольные группы составили по 6 самцов белых беспородных мышей и 6 крыс: в первой группе животные получали однократно инъекцию физиологического раствора в каждое бедро, а во второй – однократно 1 мл физиологического раствора перорально.

Все животные выводились из эксперимента путем декапитации через 2 часа.

### 2. Результаты и их обсуждение

**Органомерия.** Для увеличения объективности нами был введен коэффициент органомерии для органов: селезенки, почек и печени, который высчитывался путем отношения массы животного на массу органа. При статистической обработке с учетом неоднородности выборки использована медиана (Me).

Так как в первой серии животные выводились из эксперимента через 2 ч (слишком короткое время для развития изменений размеров органов), органомерия внутренних органов не проводилась.

Во второй серии эксперимента были получены следующие данные: у крыс отмечалось увеличение размеров селезенки, почек и печени по сравнению с контролем; у мышей отмечалось уменьшение размеров селезенки, увеличение печени и почек. Максимально изменения размеров были выражены при однократном пероральном введении наночастиц железа (таблица).

**Показатели коэффициента органомерии у крыс и мышей во второй серии эксперимента**

Группа	Коэффициент органомерии		
	Селезенка	Почка	Печень
Fe (группа крысы)	126,7 ± 1,2	192,8 ± 2,05	16,6 ± 3,9
Контроль крысы	270,5 ± 29,9	298,4 ± 34,7	35 ± 3,28
Fe (группа мыши)	140,1 ± 42,15	106,3 ± 10,45	13,8 ± 0,55
Контроль мыши	112,1 ± 21,2	122,5 ± 8,9	16,5 ± 0,86

**Патоморфологические изменения в органах.** При однократном пероральном введении наночастиц Fe в толстом и тонком кишечнике как у крыс, так и мышей крипты имели нормальное



строение, но в подслизистой тонкого кишечника обнаруживались лимфатические фолликулы без светлого герментативного центра, а также скопления лимфоидных инфильтратов в слизистой оболочке; поджелудочной железа имела нормальное гистологическое строение, как экзокринной, так и эндокринной части.

В печени при однократном внутримышечном введении по мере увеличения дозировки нарастала выраженность полнокровия сосудов и дистрофия гепатоцитов (рис. 1). При однократном пероральном введении определялась нормальная архитектура, отмечалось умеренное полнокровие сосудов и скопление гранул гемосидерина вокруг портальных трактов. Г. Ю. Васюков, а также И. В. Мильто с соавторами [11, 18] отмечают расширение желчных и синусоидных капилляров печени, полнокровие центральной вены и краевое стояние лейкоцитов при внутривенном введении наночастиц  $Fe_3O_4$ .

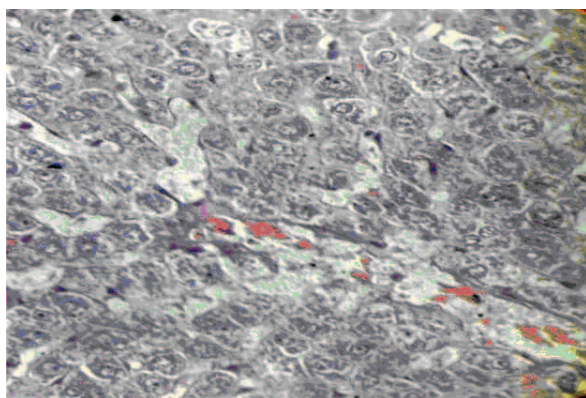


Рис. 1. Морфологическая структура печени после внутримышечного введения наночастиц железа. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 400

При однократном внутримышечном введении в почках наблюдалось умеренное полнокровие клубочков, набухание эпителия извитых канальцев (рис. 2), при максимальной дозировке – выраженная дистрофия и единичные некрозы извитых канальцев. При однократном пероральном введении наночастиц клубочки и канальцы были не изменены, отмечалось умеренное полнокровие сосудов мозгового слоя. Другие авторы, изучавшие морфологию внутренних органов крыс при внутривенном введении  $Fe_3O_4$ , отмечают также венозное полнокровие сосудов мозгового вещества [11, 18], но в нашем эксперименте не наблюдалось расширение капсулы Шумлянско–Боумана, что, возможно, обусловлено другим размером и методом введения наночастиц.

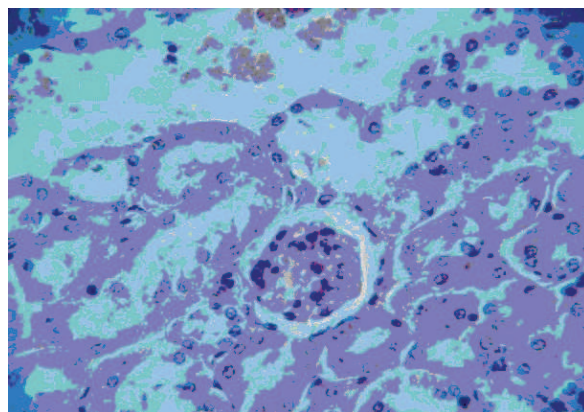


Рис. 2. Морфологическая структура почек после внутримышечного введения наночастиц железа. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 200

При однократном внутримышечном введении в легких при увеличении дозировки усиливался диапедез эритроцитов и утолщение стенки перибронхиальных альвеол, при дозировке 14.8 мг/кг отмечались кровоизлияния (рис. 3). При однократном пероральном введении в респираторном отделе легких отмечалось утолщение межальвеолярных перегородок за счет полнокровия и отека, гиперплазия лимфоидных элементов, периваскулярное отложение гемосидерина, что совпадает с результатами исследований [11, 18].

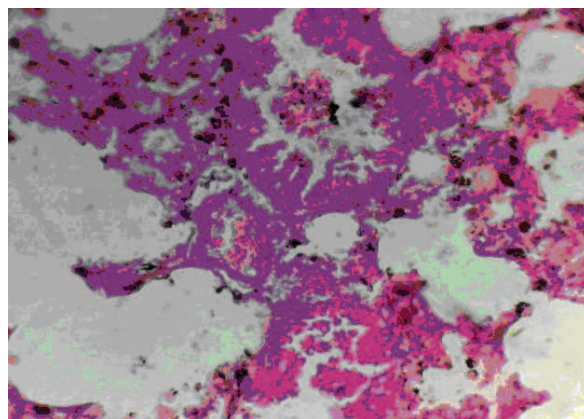


Рис. 3. Морфологическая структура легких после внутримышечного введения наночастиц железа. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 200

При однократном внутримышечном введении в сердце изменений не наблюдалось. При однократном пероральном введении в сердце кардиомиоциты соответствовали норме, но были выражены отек и умеренное полнокровие сосудов стромы.

При однократном внутримышечном введении в селезенку по мере увеличения дозировки обнаруживалось преобладание красной пульпы над

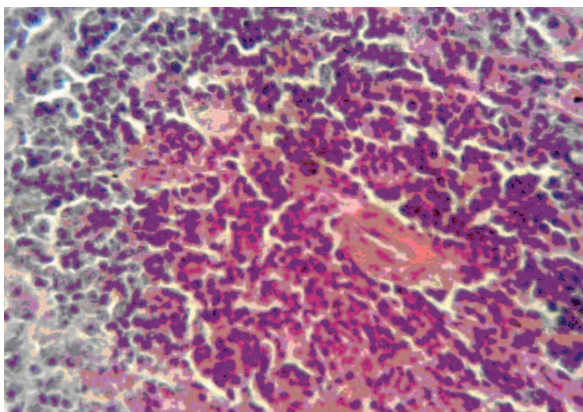


Рис. 4. Морфологическая структура селезенки после внутримышечного введения наночастиц железа. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 400

белой пульпой. В красной пульпе было выражено полнокровие (рис. 4). При однократном пероральном введении наблюдалось преобладание красной пульпы над белой, в лимфатических фолликулах определялись активные центры и большое скопление гранул гемосидерина. Фолликулы имели разные размеры, в единичных фолликулах обнаруживались светлые центры и нечеткая мантийная зона.

В веществе головного мозга изменений не было при обоих методах введения наночастиц железа.

В мышцах в месте инъекции обнаруживались скопления наночастиц, вокруг которых располагались формирующиеся клеточные инфильтраты, определялся отек мышечных волокон, мелкие кровоизлияния и полнокровие сосудов (рис. 5).

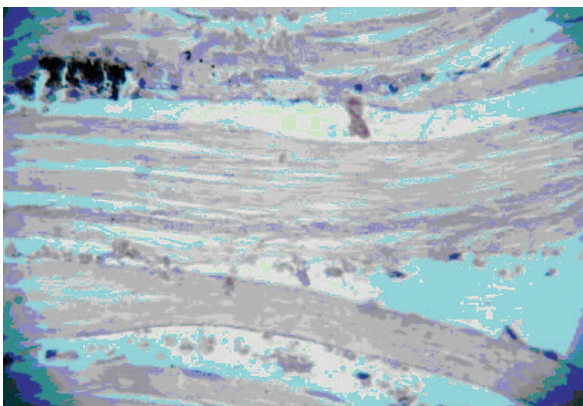


Рисунок. 5. Морфологическая структура мышцы в месте внутримышечного введения наночастиц железа. Окраска гематоксилин и эозином. Ув. 640

### Заключение

При пероральном введении наночастиц у мышей и крыс было отмечено достоверное увеличение размеров почек и печени по сравнению с контролем.

Изменения во внутренних органах (легких, селезенке) при внутримышечном введении наночастиц Fe имели дозозависимый характер и проявлялись признаками нарушения кровообращения и дистрофии клеток. При увеличении дозы от 7.4 мг/кг до 14.8 мг/кг выраженность указанных изменений возрастала. При однократном пероральном введении изменения проявлялись в виде нарушения кровонаполнения и практически не отмечалось повреждения клеток. В веществе головного мозга и в сердце животных в обеих сериях эксперимента морфологических изменений не было выявлено.

### Список литературы

1. Losic D., Rosengarten G., Mitchell J. G., Voelcker N. H. Pore architecture of diatom frustules : potential nanostructured membranes for molecular and particle separations // J. Nanosci. Nanotechnol. 2006. Vol. 6. P. 982–989.
2. Nobuto H., Sugita T., Kubo T., Shimose S., Yasunaga Y., Murakami T., Ochi M. Evaluation of Systemic chemotherapy with magnetic liposomal doxorubicin and a dipole external electromagnet // J. Cancer. 2004. Vol. 109. P. 627–635.
3. Chekhun V. F., Todor I. N., Lukyanova N. Y., Shpyleva S. I., Naleskina L. A., Khaetsky I. K., Kulik G. I. The use of nanoferrromagnetics to increase the cytotoxic effect of antitumor drugs // Experimental Oncology. 2009. Vol. 31, № 3. P. 163–167.
4. Darton N. J., Hallmark B., Han X., Palit S., Slater N. K., Mackley M. R. The in-flow capture of superparamagnetic nanoparticles for targeting therapeutics // Nanomedicine : Nanotechnology, Biology and Medicine. 2008. Vol. 4, № 1. P. 19–29.
5. Fernandez-Pacheco R., Marquina C., Valdivia J. G., Ibarra M. R. Magnetic nanoparticles for local drug delivery using magnetic implants // J. Magn. Magn. Mater. 2007. Vol. 311, № 1. P. 318–322.
6. Greulich C., Kittler S., Eppler M., Muhr G., Köller M. Studies on the biocompatibility and the interaction of silver nanoparticles with human mesenchymal stem cells (hMSCs) // Langenbecks Arch. Surg. 2009. Vol. 394, № 3. P. 495–502.
7. Hergt R., Dutz S., Müller R., Zeisberger M. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy // J. Phys. Condens. Matter. 2006. № 18. P. 2919–2934.
8. Lu J., Liong M., Zink J. I., Tamanoi F. Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs // Small. 2007. Vol. 3, № 8. P. 1341–1346.
9. Kentsch J., Durr M., Schnelle T., Gradl G., Müller T., Jäger M., Normann A., Stelzle M. Microdevices for separation, accumulation and analysis of biological micro- and nanoparticles // IEE Proc. Nanobiotechnol. 2003. Vol. 150, № 3. P. 82–89.
10. Arruebo M., Galan M., Navascues N., Téllez C., Marquina C., Ibarra M. R., Santamaria J. Development of magnetic



- nanostructured silica-based materials as potential vector for drug-delivery application // Chem. Materials. 2006. Vol. 18, № 7. P. 1911–1919.
11. Васюков Г. Ю. Морфология жизненно важных органов крыс при внутривенном введении магнитолипосом // Вестн. рос. гос. мед. ун-та. 2011. Вып. 1. С. 220–221.
  12. Potter A. J., Gollahon K. A., Palanca B. J. A., Harbert M. J., Choi Y. M., Moskovitz A. N., Potter J. D., Rabinovitch P. S. Flow cytometric analysis of the cell cycle phase specificity of DNA damage induced by radiation, hydrogen peroxide and doxorubicin // Carcinogenesis. 2002. Vol. 23. P. 389–401.
  13. Neugebauer S., Muller U., Lochmuller T., Spatz J. P., Stelzle M., Schuhmann W. Characterization of nanopore electrode structures as basis for amplified electrochemical assays // Electroanalysis. 2006. Vol. 18. P. 1929–1936.
  14. Абакумов М. А., Сандилова Т. О., Гольдт А. Е., Юсубалиева Г. М. Магнитные биосовместимые наночастицы оксида железа для МРТ-диагностики // Вестн. рос. гос. мед. ун-та. 2011. Вып. 1. С. 227–228.
  15. Антипов С. А., Дамбаев Г. Ц., Ермаков А. Е., Федучак Т. А., Уймин М. А. Экспериментальное обоснование применения магнитоуправляемых липосомальных композитов в противоопухолевом лечении // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 1. С. 4.
  16. Быков И. В., Аюпджанов А. Г. Влияние наночастиц оксида железа на жизнеспособность клеток человека и животных // Вестн. рос. гос. мед. ун-та. 2011. Вып. 1. С. 228–229.
  17. Галанов А. И., Юрмазова Т. А., Савельев Г. Г. и др. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиоопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа // Сиб. онкол. журн. 2008. № 3. С. 50–57.
  18. Мильто И. В., Михайлов Г. А., Раткин А. В., Магаева А. А. Влияние наноразмерных частиц на морфологию внутренних органов мыши при внутривенном введении раствора нанопорошка  $Fe_3O_4$  // Бюл. сиб. медицины. 2008. Вып. 1. С. 32–36.

УДК 577.31

## ВЗАИМОКОМПЕНСАЦИЯ TGF-МОДЫ В ГЕМОДИНАМИКЕ ВАСКУЛЯРНОГО ДЕРЕВА НЕФРОНОВ

Д. Д. Постнов, О. В. Сосновцева\*, Д. Э. Постнов

Саратовский государственный университет

E-mail: postnovdima@gmail.com

\*Университет г. Копенгагена, Дания

E-mail: olgavita7@gmail.com



Путем вычисленного эксперимента были исследованы и сопоставлены с экспериментом колебательные режимы, вызванные взаимодействием нефронов в составе васкулярного дерева. На основе полученных данных вычислялся кровоток во всех ветвях, а также рассчитывались фурье-спектры мощности для характеристики его спектрального состава. Обнаружен механизм, основанный на взаимокompенсации частот модуляции потоков крови на каждом уровне ветвления сосудов, приводящий к автолокализации гемодинамического взаимодействия.

**Ключевые слова:** почка, нефрон, гемодинамическая связь, васкулярная связь, TGF колебания.

D. D. Postnov, O. V. Sosnovtseva, D. E. Postnov

### TGF-Mode Elimination in Hemodynamics of Vascular Nephron Tree

By means of numerical experiment, we studied the oscillating patterns, generated by the interaction of nephrons in the vascular tree and compared them with experimental data. Based on these results we calculated the blood flow in all branches, as well as its Fourier power spectra, to characterize its spectral composition. We reveal the mechanism responsible for the effective localization of hemodynamic interaction based on elimination of modulation rhythms of blood flow at each branching level.

**Key words:** kidney, nephron, hemodynamic interaction, vascular interaction, TGF oscillations.

### Введение

Как впервые было установлено в 1983 г., самоподдерживающиеся колебания давления в проксимальном канальце нефрона играют важную роль в поддержании физиологически адекватных параметров процесса формирования первичной мочи и соответственно в функционировании всей почки [1]. Доказано, что упомянутые колебания имеют различный характер в норме и при гипертензии [2,3]. Эффекты синхронизации колебаний давления фильтрата близкорасположенных нефронов неоднократно фиксировались экспериментально [4, 5], а также исследовались методами математического моделирования [6, 7, 8]. Недавние исследования пространственного распределения ритмов авторегуляции методом лазерной спекл-флоуметрии на основе лазерного сканирования поверхности почки выявили относительно небольшие и нестабильные области, характеризующиеся одинаковой частотой TGF ритма («tubulo-glomerular feedback») [9]. Однако TGF ритм не наблюдается в колебаниях кровотока





в почечной артерии, что вполне согласуется с общими представлениями о физиологической целесообразности, хотя и противоречит ожидаемому эффекту известных каналов взаимодействия нефронов и, в первую очередь, гемодинамической связи, которая носит глобальный характер.

В данной работе мы исследуем этот вопрос методом вычислительного эксперимента на количественной многомерной модели васкулярного дерева нефронов в условиях флуктуаций артериального давления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что благодаря специфике действия гемодинамической связи возможна взаимокомпенсация основного тона TGF колебаний в близкорасположенных нефронах. В этом случае гемодинамическое взаимодействие оказывается локализованным в пределах нескольких уровней ветвления васкулярного дерева, что объясняет отсутствие синхронизации колебаний между крупными сегментами почки.

**Модель**

Взаимодействие нефронов в пределах малого сегмента почки воспроизводилось посредством комбинированной математической модели, включавшей: 1) модель собственно нефронов,

2) модель перераспределения потока крови в пределах нескольких уровней ветвления васкулярного дерева, 3) модель взаимовлияния вазоконстрикторных механизмов нефронов. В качестве модели одиночного нефрона использовалась известная и протестированная в ряде исследований модель Барфреда (Barfred). Она содержит 6 обыкновенных дифференциальных уравнений и ряд нелинейных функций, ее полное описание можно найти в [10]. Ключевыми динамическими переменными модели являются давление в проксимальном канальце нефрона  $P_i$  (рис. 1, а), текущий радиус афферентной артериолы  $r$  и скорость его изменения  $v_r$ . Помимо ряда физиологических параметров, в уравнения входит величина артериального давления  $P_{art}$  на входе в афферентную артериолу. В число вычисляемых величин модели входит давление в клубочке нефрона и текущее гидродинамическое сопротивление афферентной артериолы  $R_a$ , что позволяет, зная  $P_{art}$ , рассчитать поток крови, втекающий в нефрон.

Ветвление артериальных сосудов, питающих нефроны, схематически представлялось нами в виде так называемого двоичного дерева (рис. 1, б), в котором каждый сосуд разделяется на два, а те, в свою очередь, еще на два и так далее вплоть

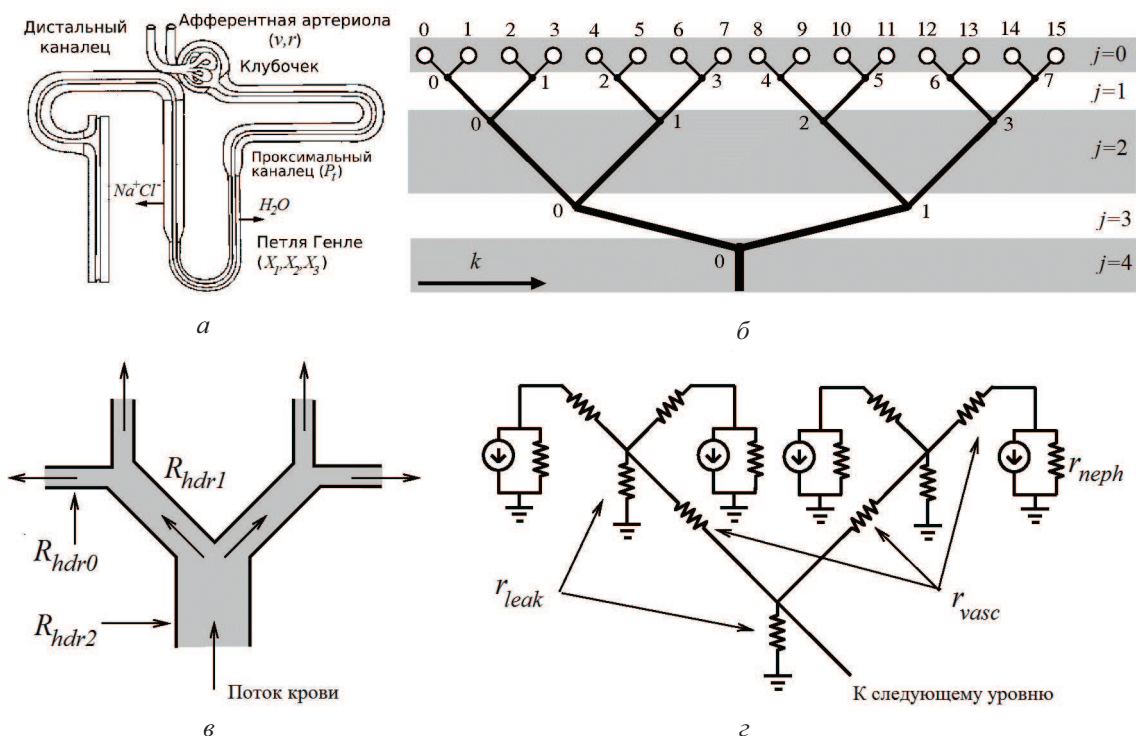


Рис. 1. К описанию модели: а – схематическое изображение основных частей нефрона и локализация динамических переменных модели Барфреда (даны в скобках); б – модель ветвления сосудов в виде бинарного дерева, где  $j$  – номер уровня (0 для нефронов),  $k$  – номер элемента на уровне; в – фрагмент структуры ветвления артериальных сосудов. В каждой точке ветвления судов сужаются,  $R_{hdr0} = 2 R_{hdr1} = 4 R_{hdr2}$ ; г – электрическая схема васкулярно-распространяющейся связи в четырехнефронном дереве, где  $r_{neph}$ ,  $r_{vasc}$  и  $r_{leak}$  представляют сопротивление нефрона, сосудистых ветвей дерева и сопротивление утечки в каждом узле



до присоединения к нефрону. Разумеется, такая структура является аппроксимацией, выделяющей определенные свойства сети кровеносных сосудов и не учитывающей, например, тот факт, что на окончании сосудов нефроны располагаются группами по 10–20 единиц. Линейная топология структуры сосудов в виде последовательного присоединения одиночных и парных нефронов к общему сосуду исследовалась в работах [5, 11]. Как было показано, основной эффект при этом заключается в различных условиях работы нефронов вследствие падения давления крови вдоль общего сосуда. Использованное нами представление является альтернативой, при которой все нефроны равноудалены от точки основания васкулярного дерева и потому находятся в одинаковых условиях. Распределение потока крови по древовидной структуре моделировалось посредством набора линейных дифференциальных уравнений для давления  $P_j^k$  в каждой из точек ветвления дерева. Артериальное давление в основании сосудистого дерева принималось флуктуирующим вокруг некоторого среднего уровня в соответствии со свойствами гауссового белого шума. Каждой ветви дерева на уровне  $j$  в модели соответствует гемодинамическое сопротивление:

$$R_{hdr_j} = \frac{R_{hdr_1}}{2^{(j-1)}},$$

где  $R_{hdr_1}$  – гемодинамическое сопротивление для самых верхних ветвей.

Вариации давления в каждом узле подчиняются следующим выражениям:

$$j = 1 : \left( \frac{1}{C_{hdr}} \right) \frac{dP_j^k}{dt} = \frac{P_2^{\text{int}(\frac{k}{2})} - P_j^k}{R_{hdr_j}} - F^{2k} - F^{2k+1},$$

$$1 < j < \log_2 N : \left( \frac{1}{C_{hdr}} \right) \frac{dP_j^k}{dt} = \frac{P_{j+1}^{\text{int}(\frac{k}{2})} - P_j^k}{R_{hdr_j}} - \frac{2P_j^k - P_{j-1}^{2k} - P_{j-1}^{2k+1}}{R_{hdr_{j-1}}},$$

$$j = \log_2 N : \left( \frac{1}{C_{hdr}} \right) \frac{dP_j^k}{dt} = \frac{P_{art} - P_j^k}{R_{hdr_j}} - \frac{2P_j^k - P_{j-1}^{2k} - P_{j-1}^{2k+1}}{R_{hdr_{j-1}}},$$

где  $F^{2k} = (P_1^k - P_g^{2k})/R^{2k}$  и  $F^{2k+1} = (P_1^k - P_g^{2k+1})/R^{2k+1}$  описывают поток крови в связанных нефронах и рассчитываются с использованием соответствующего давления в клубочке  $P_g^j$  и текущего (зависящего от времени) значения сопротивления афферентной артериолы  $R^j$ .

При моделировании экспериментально доказанного (см. [5, 12]) взаимодействия между вазоконстрикторными системами артериол нефронов учитывалось, что активирующий потенциал, создаваемый в *macula densa*, затухает с расстоянием по экспоненциальному закону [12]. Скорость

распространения активирующего сигнала очень высока по отношению к другим процессам в нефронах и потому взаимодействие можно считать мгновенным и использовать алгебраические уравнения вместо дифференциальных.

Эквивалентная электрическая схема данной связи приведена на рис. 1. Мы считаем, что каждая ветка имеет омическое сопротивление  $r_{vasc}$ , которое является одинаковым для всех ветвей, а каждый узел обладает омическим сопротивлением утечки  $r_{leak}$ , подсоединенных к заземлению. Каждый нефрон представлен источником тока  $I_0$  и омическим сопротивлением утечки  $r_n$ . Тогда, согласно закону Кирхгофа:

$$j = 0 : I_0^k = \frac{\Psi_j^k}{r_n} + \frac{\Psi_j^k - \Psi_{j+1}^{\text{int}(k/2)}}{r_{vasc}},$$

$$0 < j \leq \log_2 N : \frac{\Psi_{j-1}^{2k} + \Psi_{j-1}^{2k+1} + \Psi_{j+1}^{\text{int}(k/2)} - 3\Psi_j^k}{r_{vasc}} + \frac{\Psi_j^k}{r_{leak}} = 0,$$

где  $\Psi_j^k$  отвечает за электрический потенциал в  $k$ -м узле на  $j$ -м уровне дерева. На уровне нефронов ( $j = 0$ ) эти потенциалы приравнены к потенциалу активации нефронов  $\Psi_0^k$ .

В итоге кратко описанная выше комбинированная математическая модель для, например, структуры из 32 нефронов включала 223 дифференциальных уравнения и большое число нелинейных функций. На основе полученных временных реализаций давления в узлах дерева и в проксимальных канальцах нефронов вычислялись потоки  $F_j^k$  во всех ветвях, а также рассчитывались фурье-спектры мощности для характеристики их спектрального состава.

### Результаты

Для сопоставления динамики модели с экспериментальными данными был выбран простейший вариант, при котором артериальное давление в точках ветвления второго уровня принималось равным  $P_2^k = P_{art}$ . При этом вся структура фактически распадалась на набор изолированных нефронных пар.  $P_{art}$  принималось флуктуирующим, со средним отклонением в 10% от начального уровня. В ходе вычислительного эксперимента динамика давления  $P_j$  в проксимальном канальце каждого модельного нефрона сопоставлялась с экспериментальными данными, полученными методом микропункции проксимального канальца крысы *in vivo* (данные были любезно предоставлены профессором N. H. Holstein-Rathlou, Университет г. Копенгагена). Из рис. 2 можно видеть, что амплитуда колебаний, их частота, а также общий вид изменения во времени весьма схожи.

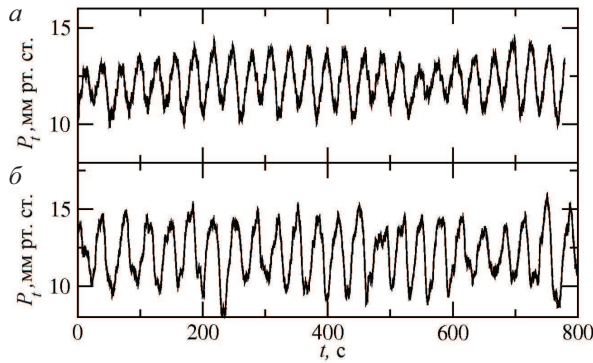


Рис. 2. Сопоставление экспериментальных данных с результатами моделирования: *a* – экспериментальная запись временной реализации давления в проксимальном канальце в одном из двух парных нефронов; *b* – тот же сигнал, полученный в ходе вычислительного эксперимента

Это дает основание считать набор управляющих параметров математической модели адекватным задачам исследования.

На основном этапе вычислительных экспериментов исследовались типичные паттерны распределения кровотока в дереве из 32 нефронов. Для уточнения наблюдаемых режимов артериальное давление по необходимости фиксировалось на различных уровнях ветвления. Таким образом, поведение, например, парных нефронов могло изучаться как в составе дерева из 32 нефронов, так и в структурах меньшего размера из 16, 8, 4 или 2 нефронов. Рассчитывались величины втекающих и вытекающих потоков, которые и анализировались посредством построения зависимости от времени, проекций фазовых портретов, а также расчета фурье-спектра мощности. На рис. 3 приведены спектры мощности (слева) и временные реализации (справа) для парных нефронов в со-

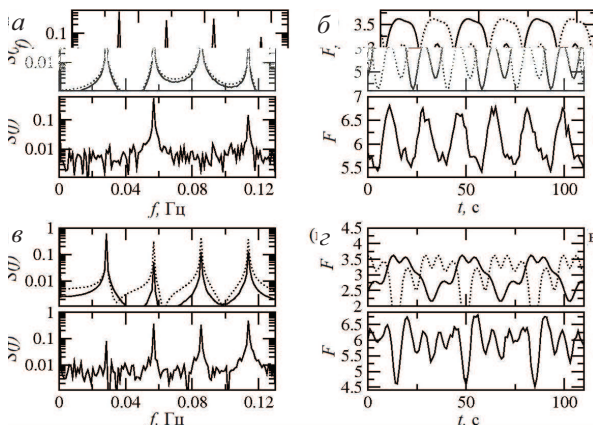


Рис. 3. Фурье-спектры (*a*, *в*) и временные реализации (*б*, *г*), характеризующие два типичных режима взаимодействия парных нефронов в составе дерева. Величины потока  $F$  даны в мл/с

ставе структуры из 4 нефронов, характеризующие два типичных варианта взаимодействия потоков. Верхние панели в каждой паре соответствуют двум вытекающим потокам, а нижние – одному втекающему. Как можно видеть, в случае (*a*) вытекающие потоки содержат спектральные составляющие на частотах около 0.028, 0.056, 0.084 и 0.112 Гц, которые идентифицируются как основная мода TGF колебаний и три ее гармоники. Однако в случае (*a*) втекающий поток не содержит первой (основной) и третьей гармоники TGF колебаний. Рис. 3, *б* показывает, что в этом случае потоки в ветвях одинаковы по форме, но сдвинуты по фазе на половину периода. В случае же (*в*) и (*г*) пики на основной частоте TGF колебаний и ее третьей гармонике не исчезают из спектра общего потока, во временной реализации можно также видеть сдвиг колебаний по фазе, но форма колебаний в нефронах несколько различна. Как правило, наблюдался первый вариант взаимодействия, второй же имел место при понижении артериального давления  $P_{art}$  в основании дерева.

Аналогичные изменения в спектрах потоков наблюдались и на других уровнях дерева. На рис. 4 можно видеть графики спектров потоков, вытекающих из корневого узла структуры из 4 нефронов (верхние панели) и втекающего потока (нижние панели). Как можно видеть, в случае (*a*) частота 0.065 Гц отсутствует в спектре втекающего потока, тогда как в случае (*б*) она сохраняется. Анализ временных реализаций (не показано) свидетельствует о том, что причиной этого является различие в фазовом сдвиге колебаний потока, каждый из которых в последующем делится еще надвое, «питая» пару нефронов. Описанные выше результаты характеризуют взаимодействие нефронов в упрощенном случае, когда действует лишь гемодинамическое взаимодействие, тогда как васкулярная связь блокирована. Такая ситуация не может наблюдаться *in vivo*, так как оба вида связи опосредованы одним и тем же участком сосудистого русла.

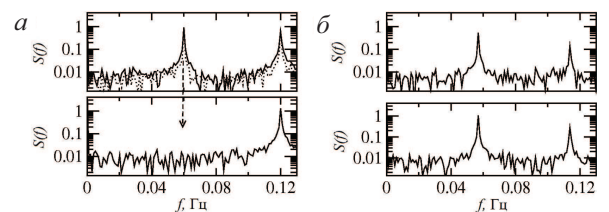


Рис. 4. Спектры потоков в корневом узле для дерева из четырех нефронов. Сверху – графики для двух вытекающих потоков (сплошная и точечная линии), снизу – результирующий поток от точки с фиксированным  $P_{art}$

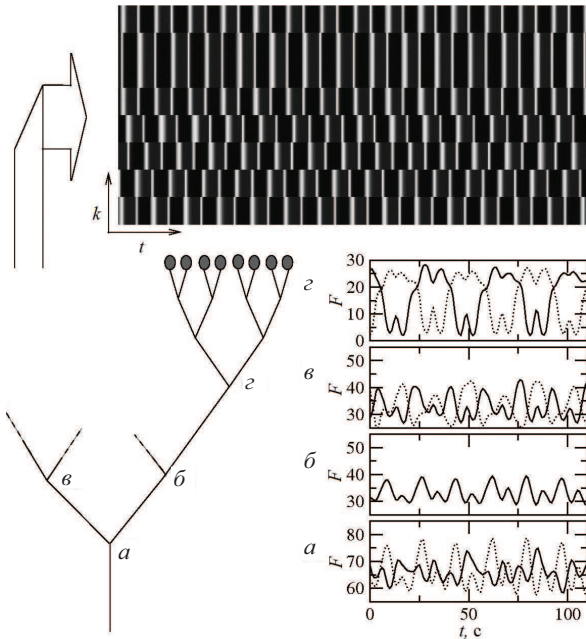


Рис. 5. Результаты вычислительного эксперимента для модели из 32 нефронов. Слева внизу: схематичное представление 32-нефронного дерева;  $a-z$  – временные реализации пар потоков, вытекающих из одновременно обозначенных узлов. Вверху: временная динамика давлений в проксимальном канальце для всех нефронов в яркостной кодировке от черного (минимум  $P_i$ ) к серому (максимум  $P_i$ ), где  $k$  – номер нефрона.

На рис. 5 проиллюстрированы некоторые аспекты результатов вычислительного эксперимента на модели васкулярного дерева, содержащего 32 нефрона в условиях относительно сильной васкулярной связи. Ее действие приводит к тому, что ритмические сокращения афферентных артериол наиболее близкорасположенных нефронов синхронизируются в фазе, сокращение или расслабление наступает одновременно. Однако такая связь действует лишь локально, на небольших расстояниях. В верхней части рис. 5 приведена диаграмма, где в яркостной кодировке отражена динамика изменения во времени величины давления в проксимальном канальце каждого из 32 нефронов. Вследствие действия васкулярной связи, каждые 4 нефрона, объединенные точкой ветвления на втором уровне, совершают колебания в фазе, образуя кластер. В то же время взаимодействие таких кластеров по-прежнему подчиняется закономерностям, установленным для малых ансамблей нефронов. Пары временных реализаций на графиках ( $a$ ) – ( $z$ ) отражают динамику истекающих потоков в одноименных точках ветвления дерева. Как можно видеть, наблюдаются синфазный ( $b$ ) и противофазный ( $c$ ) режимы. Кроме того, наблюдаются более сложные варианты поведения ( $a$ ) и ( $z$ ), природу которых мы будем обсуждать далее.

### Обсуждение результатов

В условиях блокированной васкулярной связи взаимодействие нефронов опосредовано исключительно колебаниями потоков крови в сосудах между узлами дерева. Как было показано ранее [5, 11], типичным в этом случае является установление режима противофазных колебаний в паре нефронов, прикрепленных к общей артериоле.

Модуляция потока в общем сосуде на частоте TGF колебаний отсутствует при противофазной синхронизации. Этот эффект имеет простую физическую природу: очевидно, если сложить два противофазных гармонических сигнала – колебания пропадут вовсе. Динамика нефрона характеризуется ангармоническими колебаниями, в норме – на рационально связанных частотах. При этом все нечетные гармоники TGF колебаний «выпадут» в общем потоке, тогда как все четные – останутся, что и было показано на рис. 3, 4. Заметим, что в случае синфазной синхронизации либо при существенном различии в форме колебаний полного вычитания не произойдет.

Для динамики нефронного дерева в целом вышеописанный механизм имеет ряд важных следствий. А именно выпадение основной моды TGF колебаний и ее нечетных гармоник в точках ветвления первого уровня означает, что на последующих уровнях взаимодействие может осуществляться лишь на оставшихся частотах модуляции потока, все более высоких по мере продвижения к основанию дерева. При этом, во-первых, соответственно изменится и сдвиг фаз в случае, если два сегмента дерева по-прежнему синхронизируются в противофазе: выраженный в долях периода TGF – моды колебаний он будет составлять  $\pi/2, \pi/4, \pi/2, \dots$ . Во-вторых, от уровня к уровню будет ослабевать сила взаимодействия, так как выпадают все новые и новые колебательные составляющие.

Очевидно, описанный выше механизм не работает, если по какой-либо причине колебания в сегментах дерева синхронизируются в фазе или же на не самом низкочастотном из присутствующих в потоке ритмов. В этом случае модуляция потока сохраняется от уровня к уровню.

Применительно к динамике больших модельных ансамблей нефронов, а также, с известной долей осторожности, к интерпретации недавних экспериментальных результатов по пространственному распределению ритмов TGF активности, регистрируемых на поверхности почки [13], обнаруженный эффект может объяснить отсутствие значимой пространственной синхронизации. А именно, если взаимодействие



на каждом уровне будет обеспечивать противофазную синхронизацию, то эффективная сила связи будет быстро стремиться к нулю. Это означает, что глобальное по своей природе и по форме записи уравнений взаимодействие посредством модуляции потока крови станет на самом деле локальным, действующим в пределах ограниченной группы нефронов – произойдет *автолокализация* гемодинамической связи. Иными словами, достаточно большие сегменты нефронного дерева «не чувствуют» друг друга. В этих условиях даже небольшое различие в состоянии или параметрах окружения неизбежно ведет к рассинхронизации.

### Заключение

В данной работе представлены результаты модельного исследования закономерностей формирования динамических режимов в ансамблях нефронов с топологией гемодинамической и васкулярной связи по типу двоичного дерева. Проведено сравнение полученных *in vivo* экспериментальных данных с результатами численного эксперимента. Выявлен механизм автолокализации гемодинамического взаимодействия, в основе которого лежит взаимокомпенсация ритмов модуляции потоков крови на каждом уровне ветвления сосудов. Полученные результаты позволяют предложить простое объяснение тому факту, что на данный момент не имеется экспериментальных данных, свидетельствующих о синхронизации TGF колебаний в пределах крупных сегментов почки.

### Благодарности

Авторы благодарны программе Network of Excellence for Biophotonics (PHOTONICS4LIFE) of the Seventh Framework Programme of Commission of the European Communities за возможность публикации.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 09-02-01049).*

### Список литературы

1. *Leyssac P. P., Baumbach L.* An oscillating intratubular pressure response to alterations in the loop of Henle flow in the rat kidney // *Acta Physiol. Scand.* 1983. Vol. 117, № 3. P. 415–419.
2. *Holstein-Rathlou N. -H., Leyssac P. P.* TGF-mediated oscillations in the proximal intratubular pressure: differences between spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats // *Acta Physiol. Scand.* 1986. Vol. 126, № 3. P. 333–339.
3. *Leyssac P. P., Holstein-Rathlou N. -H.* Tubulo-glomerular feedback response: enhancement in adult spontaneously hypertensive rats and effect of anaesthetics // *Pflugers Arch.* 1989. Vol. 413, № 3. P. 267–272.
4. *Kallskog O., Marsh D. J.* TGF-initiated vascular interactions between adjacent nephrons in the rat kidney // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 1990. Vol. 259, № 1. P. F60–F64.
5. *Holstein-Rathlou N.-H.* Synchronization of proximal intratubular pressure oscillations: evidence for interaction between nephrons // *Pflugers Archiv.* 1987. Vol. 408, № 5. P. 438–439.
6. *Laugesen J. L., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J.* Coupling-induced complexity in nephron models of renal blood flow regulation // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 298, № 4. P. R997–R1006.
7. *Postnov D. E., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Cooperative phase dynamics in coupled nephrons // *Intern. J. of Modern Physics.* 2001. Vol. 15, № 23. P. 3079–3098.
8. *Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N. -H.* Bimodal oscillations in nephron autoregulation // *Physical Review.* 2002. Vol. 66, № 6. P. 061909-1–061909-7.
9. *Holstein-Rathlou N. -H., Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Cupples W. A., Sorensen C. M., Marsh D. J.* Nephron blood flow dynamics measured by laser speckle contrast imaging // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011. Vol. 300, № 2. P. F319–F329.
10. *Barfred M., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Bifurcation analysis of nephron pressure and flow regulation // *CHAOS.* 1996. Vol. 6, № 3. P. 280–287.
11. *Marsh D. J., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Vascular coupling induces synchronization, quasiperiodicity, and chaos in a nephron tree // *CHAOS.* 2007. Vol. 17, № 1. P. 015114.
12. *Wagner A. J., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J.* Internephron coupling by conducted vasomotor responses in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 1997. Vol. 272, № 3. P. F372–F379.
13. *Holstein-Rathlou N.-H., Yip K.-P., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E.* Synchronization phenomena in nephron-nephron interaction // *CHAOS.* 2001. Vol. 11, № 2. P. 417–426.



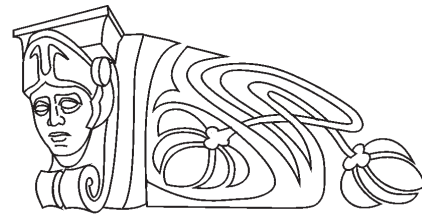
УДК 537.86

## МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИСТЕМ С ЗАДЕРЖКОЙ ПО ВРЕМЕННЫМ РЯДАМ, УЧИТЫВАЮЩИЙ ВИД МОДЕЛЬНОГО УРАВНЕНИЯ

В. И. Пономаренко<sup>1,2</sup>, М. Д. Прохоров<sup>2</sup>, Е. В. Сидак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный университет  
E-mail: vip@sgu.ru

<sup>2</sup>Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН  
E-mail: mdprokhorov@yandex.ru



Предложен метод восстановления систем первого порядка с запаздыванием по их временным рядам. Особенностью метода является учет структуры уравнения системы при построении регрессионной модели. Метод позволяет восстановить время запаздывания, параметр инерционности и нелинейную функцию системы и может быть применен для реконструкции систем с задержкой, совершающих как хаотические, так и периодические колебания.

**Ключевые слова:** реконструкция уравнений, анализ временных рядов, динамическое моделирование, запаздывающая обратная связь.

### Method of Time-Delay Systems Recovery from Time Series with Known Type of Model Equation

V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov, E. V. Sidak

We propose the method for the reconstruction of first-order time-delay systems from their time series. The method is based on taking into account the type of the system equation at the regression model construction. The method allows one to recover the delay time, the parameter characterizing the inertial properties of the system and the nonlinear function. It can be applied to the recovery of time-delay systems performing chaotic and periodic oscillations.

**Key words:** reconstruction of equations, time series analysis, dynamical modeling, time-delayed feedback.

### Введение

Реконструкция динамических моделей автоколебательных систем с запаздыванием по их экспериментальным хаотическим и периодическим временным рядам представляет собой актуальную задачу современной физики. Системы с запаздывающей обратной связью очень широко распространены в природе и технике [1–3]. Обычно они моделируются дифференциальными уравнениями с запаздывающим аргументом. Такие модели успешно применяются во многих разделах физики, биологии, физиологии и химии. Например, в динамике популяций запаздывание связано с тем, что особи участвуют в репродукции лишь после периода взросления [2], а в пространственно-развитых системах оно определяется тем, что

сигналы распространяются с конечной скоростью и им требуется время на преодоление расстояний [4]. К классу систем с запаздыванием относятся, например, ставшие эталонными уравнение Икеды [4], моделирующее пассивный оптический резонатор, уравнения Ланга–Кобаяши [5], описывающие полупроводниковые лазеры с оптической обратной связью, уравнение Маккея–Гласса [6] для процесса выработки организмом красных кровяных клеток и многие другие модели, используемые для описания различных процессов в живых организмах – от метаболизма глюкозы до распространения инфекционных заболеваний [7].

Так как системы с запаздыванием обладают бесконечно большим числом степеней свободы, это вносит трудности в решение задачи реконструкции по временному ряду. Действительно, при больших временах задержки даже скалярные дифференциальные уравнения с запаздыванием могут демонстрировать хаотические движения очень высокой размерности [8]. Поэтому для реконструкции систем с запаздыванием разрабатываются специальные приемы. Большинство из них основано на проецировании бесконечномерного фазового пространства системы с запаздыванием в подпространства малой размерности. При этом используются такие критерии качества реконструкции системы с запаздыванием, как минимальная ошибка прогноза построенной модели [9–12], минимальная величина информационной энтропии [13] или различные меры сложности спроецированного временного ряда [14, 15]. Известны также методы восстановления параметров систем с запаздыванием, основанные на применении регрессионного анализа [16–18], метода множественной стрельбы [19], метода оптимизации [20], теории информации [21], адаптивной синхронизации [22], нейронных сетей [23] и статистического анализа экстремумов временного ряда [24, 25].



Особое внимание в последние годы уделяется разработке методов реконструкции систем с запаздыванием, находящихся в режиме периодических колебаний, поскольку многие практически важные системы с запаздыванием функционируют в периодических или близких к периодическим режимам, а большинство перечисленных выше методов ориентировано на использование хаотических временных рядов. В случае периодических колебаний методы реконструкции основаны на возмущении системы с запаздыванием внешним воздействием и анализе отклика [26–30].

В данной работе мы предлагаем метод восстановления систем с запаздывающей обратной связью по их временным рядам, ориентированный на построение модельных уравнений систем с линейной зависимостью от текущего состояния и нелинейной зависимостью от состояния в задержанный момент времени. Метод основан на использовании априорной информации о виде модельного уравнения системы, структура которого учитывается при построении модели. Метод позволяет определять по временным рядам параметры систем с задержкой, совершающих как хаотические, так и периодические колебания.

### 1. Описание метода

Предлагаемый метод реконструкции систем с задержкой проиллюстрируем на примере одного из наиболее широко используемых дифференциальных уравнений с запаздыванием:

$$\varepsilon \dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t - \tau_0)), \quad (1)$$

где  $\varepsilon$  – параметр, характеризующий инерционные свойства системы,  $f$  – нелинейная функция,  $\tau_0$  – время запаздывания. К уравнению вида (1) сводятся, например, уравнение Маккея–Гласса [6], уравнение Икеды [4] и уравнение генератора с запаздывающей обратной связью [3]. Характерной особенностью уравнения (1) является то, что его правая часть содержит линейную зависимость от текущего состояния динамической переменной  $x(t)$  и нелинейную зависимость от состояния переменной в задержанный момент времени  $x(t - \tau_0)$ .

Будем полагать, что отмеченная особенность модельного уравнения исследуемой системы нам априорно известна, а неизвестными являются параметры системы и нелинейная функция. Тогда для восстановления по временному ряду системы с запаздыванием, описываемой уравнением вида (1), мы предлагаем следующий подход. Будем строить регрессионную модель специального вида, в структуре которой учтем априорную информацию о виде

модельного уравнения. Модель будем строить в виде точечного отображения.

Сначала перейдем от дифференциального уравнения (1) к разностному уравнению:

$$\varepsilon \frac{x(t + \Delta t) - x(t)}{\Delta t} = -x(t) + f(x(t - \tau_0)), \quad (2)$$

где  $\Delta t$  – малое время, равное интервалу выборки. Уравнение (2) можно переписать в виде

$$x(t + \Delta t) = a_1 x(t) + a_2 f(x(t - \tau_0)), \quad (3)$$

где  $a_1 = 1 - \Delta t / \varepsilon$ ,  $a_2 = \Delta t / \varepsilon$ . Запишем уравнение (3) в виде отображения:

$$x_{n+1} = a_1 x_n + a_2 f(x_{n-m}), \quad (4)$$

где  $n = t / \Delta t$  – дискретное время,  $m = \tau_0 / \Delta t$  – дискретное время задержки. Для реконструкции уравнения (4) по временному ряду построим модели следующего вида:

$$y_{n+1}(\tau, k) = b y_n + c_0 + c_1 y_{n-\tau} + \dots + c_k y_{n-\tau}^k, \quad (5)$$

где  $\tau$  – пробное время запаздывания, перебираемое с постоянным шагом из некоторого интервала,  $b$  – коэффициент, количественно характеризующий линейную зависимость модели от текущего состояния  $y_n$ , а  $c_0, c_1, \dots, c_k$  – коэффициенты полинома степени  $k$ , аппроксимирующего нелинейную зависимость модели от задержанной переменной  $y_{n-\tau}$ .

Оптимальные значения коэффициентов модели (5) определяются методом наименьших квадратов. Для количественной оценки качества восстановления модельного уравнения мы использовали одношаговую ошибку прогноза построенных моделей в зависимости от пробного времени запаздывания  $\tau$  при фиксированном значении  $k$ :

$$S^2(\tau) = \left\langle (x_{n+1} - y_{n+1}(\tau))^2 \right\rangle, \quad (6)$$

где угловые скобки обозначают усреднение по времени. Такая мера показывает, насколько хорошо модель описывает наблюдаемую реализацию, если начальные условия для одношагового прогноза выбираются из исходного временного ряда. Значение  $\tau$ , при котором наблюдается минимальное значение  $S^2(\tau)$ , принимается в качестве оценки дискретного времени запаздывания  $m$ , которое связано с истинным запаздыванием  $\tau_0 = m \Delta t$ .

Следует отметить, что похожий метод восстановления времени задержки был предложен в работе [12], однако в ней предлагался более общий подход, при котором модель строилась в виде функции от двух переменных,  $y_n$  и  $y_{n-\tau}$ :  $y_{n+1} = F(y_n, y_{n-\tau})$ . По сравнению с методом [12] наш подход позволяет получить более адекватную модель с меньшим количеством



коэффициентов, которым в ряде случаев удается придать физический смысл. Кроме того, предлагаемый нами метод позволяет использовать для построения модели более короткие временные ряды, а сама модель лучше отражает качественное поведение системы.

Определив коэффициенты модели (5), можно восстановить параметр инерционности и нелинейную функцию системы (1). В качестве оценки параметра  $\varepsilon$  будем использовать  $\hat{\varepsilon} = \Delta t / (1 - b)$ . Нелинейную функцию  $f$  можно восстановить по коэффициентам аппроксимирующего ее полинома  $c_i, i = 0, 1, \dots, k$ , причем коэффициенты  $c_i$  следует умножить на  $\hat{\varepsilon} / \Delta t$ .

## 2. Применение метода

### 2.1. Восстановление модельной системы с запаздыванием с квадратичной нелинейностью

Рассмотрим применение метода к временным рядам системы с запаздыванием (1), функция  $f$  которой является квадратичной:

$$\varepsilon \dot{x}(t) = -x(t) + \lambda - x^2(t - \tau_0), \quad (7)$$

где  $\lambda$  – параметр нелинейности. Параметры уравнения (7) выбираем равными  $\lambda = 1,85, \tau_0 = 800, \varepsilon = 10$ . При этих параметрах система демонстрирует хаотические колебания (рис. 1, а). Для построения модели будем использовать временной ряд длиной  $N = 20\,000$  точек при интервале выборки  $\Delta t = 1$ . При построении модельного уравнения (5) ограничимся полиномом второй степени,  $k = 2$ . При  $k > 2$  результаты качественно совпадают со случаем  $k = 2$ .

На рис. 1, б приведена зависимость одношаговой ошибки прогноза моделей от пробного времени задержки  $\tau$ , перебираемого из интервала от 0 до 1200 с шагом 1, при  $k = 2$ . График демонстрирует четкий минимум при  $\tau = \tau_0 = 800$ . Коэффициенты модели (5) принимают при этом значения:  $b = 0,9113039, c_0 = 0,1665893, c_1 = 0,00088149, c_2 = -0,0913119$ . По ним легко получить оценку значений  $\varepsilon$  и  $\lambda$ :  $\hat{\varepsilon} = 11,27, \hat{\lambda} = c_0 / (1 - b) = 1,878$ . Восстановленная нелинейная функция приведена на рис. 1, в. Она хорошо совпадает с истинной квадратичной функцией системы (7).

Метод может быть применен для восстановления систем с запаздыванием, находящихся в режиме периодических колебаний. На рис. 2, а приведен периодический временной ряд уравнения (7) при  $\lambda = 1, \tau_0 = 100, \varepsilon = 20$ . На рис. 2, б построена зависимость  $S^2(\tau)$  при  $k = 2$  для  $\tau$ , изменяющегося от 0 до 150 с шагом 1. Минимум  $S^2(\tau)$  наблюдается при  $\tau = \tau_0 = 100$ . При  $\tau = T/2$

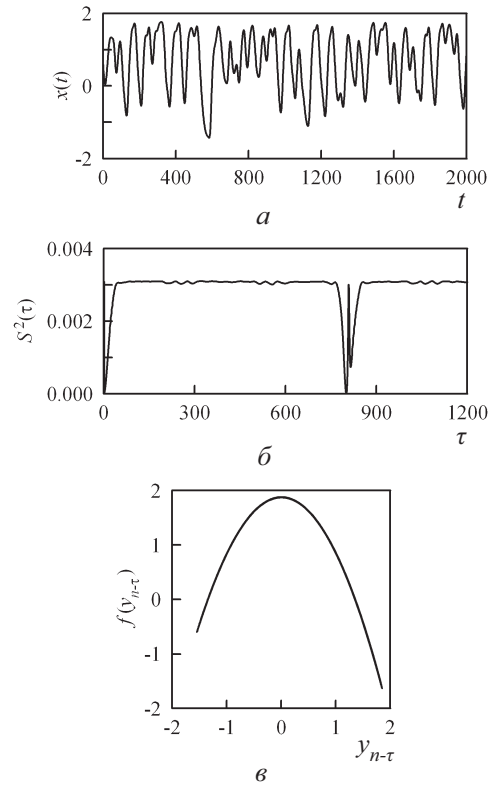


Рис. 1. Система с запаздыванием (7) в режиме хаотических колебаний: а – временной ряд системы при  $\lambda = 1,85, \tau_0 = 800, \varepsilon = 10$ ; б – зависимость одношаговой ошибки прогноза модели от пробного времени запаздывания при  $k = 2$ ; в – восстановленная нелинейная функция при  $\tau = 800, k = 2$

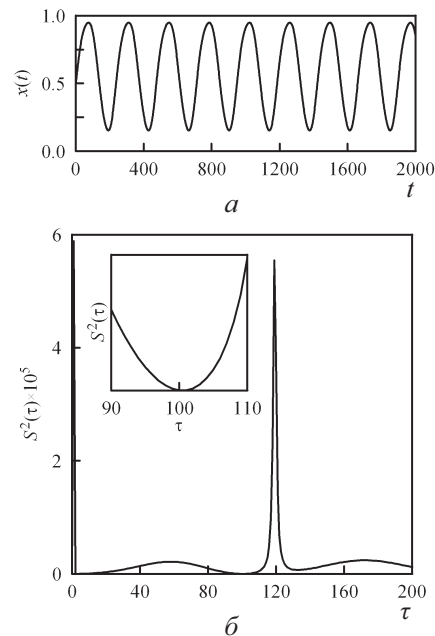


Рис. 2. Система с запаздыванием (7) в режиме периодических колебаний: а – временной ряд системы при  $\lambda = 1, \tau_0 = 100, \varepsilon = 20$ ; б – зависимость одношаговой ошибки прогноза модели от пробного времени запаздывания при  $k = 2$ . На вставке приведен увеличенный фрагмент  $S^2(\tau)$  при  $\tau = 90, \dots, 110$





$= 119$ , где  $T$  – период колебаний,  $S^2(\tau)$  имеет максимум, поскольку  $y_n$  и  $y_{n-\tau}$  оказываются при этом линейно зависимыми, и точность модели (5) падает. Коэффициенты модели (5) принимают при  $\tau = 100$  и  $k = 2$  значения:  $b = 0.9527235$ ,  $c_0 = 0.0473479$ ,  $c_1 = 0.000336$ ,  $c_2 = -0.0479113$ , а восстановленные параметры  $\hat{\varepsilon} = 21.15$ ,  $\hat{\lambda} = 1.002$  оказываются близки к истинным значениям  $\varepsilon$  и  $\lambda$ .

Мы исследовали эффективность метода в присутствии динамического и измерительного шума. Сначала гауссовский белый шум с нулевым средним значением был добавлен в динамику системы (7) в хаотическом режиме при  $\lambda = 1.85$ ,  $\tau_0 = 800$ ,  $\varepsilon = 10$ . На рис. 3, а показана одношаговая ошибка прогноза модели при 20%-ном шуме. Несмотря на достаточно высокий уровень шума, положение минимума  $S^2(\tau)$  позволяет точно восстановить  $\tau_0$ , а параметры  $\varepsilon$  и  $\lambda$  восстановить с очень хорошей точностью:  $\hat{\varepsilon} = 9.99$ ,  $\hat{\lambda} = 1.849$ . С увеличением шума минимум  $S^2(\tau)$  становится все менее выраженным, а потом исчезает.

Метод оказывается более чувствительным к измерительному шуму. На рис. 3, б приведена зависимость  $S^2(\tau)$  при добавлении к временному ряду уравнения (7) при указанных выше параметрах 1%-ного гауссовского белого шума с нулевым средним значением. Восстановленные параметры:  $\tau_0 = 800$ ,  $\hat{\varepsilon} = 11.24$ ,  $\lambda = 1.876$ .

Похожее влияние шум оказывает при реконструкции систем с задержкой в периодических режимах. Заметим, что динамический шум может оказаться полезным в этом случае. Хотя такой шум приводит к росту абсолютных значений  $S^2(\tau)$ , он позволяет избавиться от пологого участка на графике  $S^2(\tau)$  вблизи  $\tau = \tau_0$  (см. рис. 2, б) и получить более выраженный минимум при истинном времени запаздывания (рис. 3, в).

### 2.2. Восстановление уравнения Икеды

Применим метод к временному ряду уравнения Икеды в присутствии динамического шума:

$$\dot{x}(t) = -x(t) + \mu \sin(x(t - \tau_0) - x_0) + \xi(t). \quad (8)$$

Уравнение Икеды (8) относится к системам с запаздыванием, описываемым уравнением (1) с  $\varepsilon = 1$ . При  $\mu = 20$ ,  $\tau_0 = 2$ ,  $x_0 = \tau/3$  система (8) демонстрирует хаотическую динамику. На рис. 4, а приведен фрагмент временного ряда для случая, когда  $\xi(t)$  – 20%-ный гауссовский белый шум с нулевым средним значением. Весь ряд состоял из 20000 точек при интервале выборки  $\Delta t = 0.01$ .

При построении модельного уравнения (5) мы использовали полиномы различной степени. С увеличением степени полинома  $k$  одношаговая

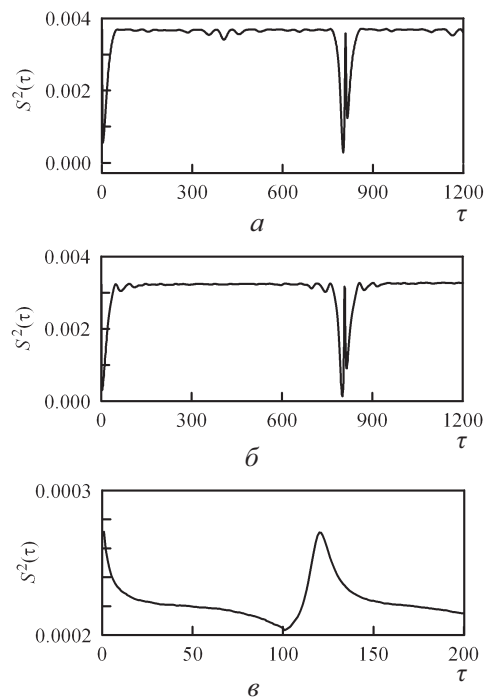


Рис. 3. Система с запаздыванием (7) в присутствии шума. Зависимость одношаговой ошибки прогноза модели от пробного времени запаздывания: а – 20%-ный динамический шум при  $\lambda = 1.85$ ,  $\tau_0 = 800$ ,  $\varepsilon = 10$ ; б – 1%-ный аддитивный шум при  $\lambda = 1.85$ ,  $\tau_0 = 800$ ,  $\varepsilon = 10$ ; в – 100%-ный динамический шум при  $\lambda = 1$ ,  $\tau_0 = 100$ ,  $\varepsilon = 20$

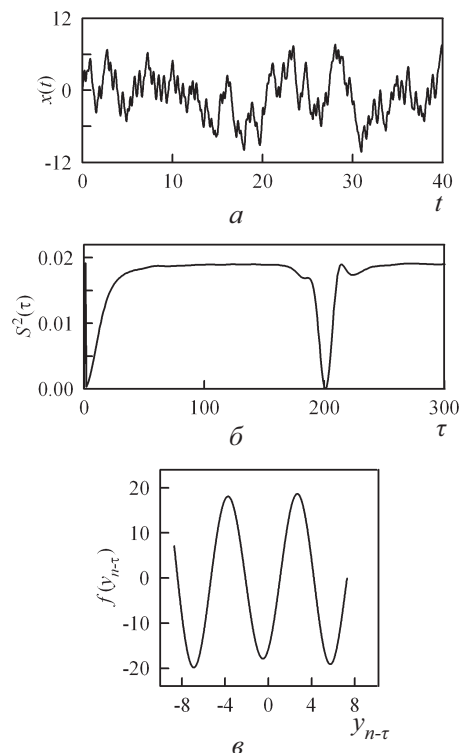


Рис. 4. Система Икеды (8): а – хаотический зашумленный временной ряд; б – зависимость одношаговой ошибки прогноза модели от пробного времени запаздывания при  $k = 12$ ; в – восстановленная нелинейная функция при  $\tau_0 = 200$ ,  $k = 12$



ошибка прогноза моделей уменьшается. Мы ограничились величиной  $k = 12$ , поскольку при дальнейшем увеличении  $k$  величина  $S^2(\tau)$  меняется слабо. Зависимость  $S^2(\tau)$ , построенная при  $\tau$ , изменяющемся от 0 до 300 с шагом 1, имеет минимум при  $\tau = m = 200$  (рис. 4, б), обеспечивая точное восстановление  $\tau_0$ .

Коэффициент модели (5)  $b = 0.9892252$  дает оценку параметра инерционности  $\hat{\varepsilon} = 0.93$ . Восстановленная нелинейная функция приведена на рис. 4, в. Ее амплитуда позволяет получить оценку  $\hat{\mu} = 19.2$ . Параметр  $x_0$  может быть найден по формуле

$$\hat{x}_0 = -\arcsin(\varepsilon \dot{x}(t) + x(t)/\hat{\mu})$$

где  $\varepsilon \dot{x}(t) + x(t)$  равно значению восстановленной функции  $f$  при  $x(t - \tau_0)$ . Получаем  $\hat{x}_0 = 0.96$  ( $\pi/3 \approx 1.05$ ).

**2.3. Восстановление радиотехнического генератора с запаздывающей обратной связью по экспериментальному временному ряду**

Мы применили метод к экспериментальным временным рядам радиотехнического кольцевого генератора с запаздывающей обратной связью. Блок-схема экспериментальной установки приведена на рис. 5, а. Генератор состоит из линии задержки, нелинейного элемента и низкочастотного RC-фильтра первого порядка. Его модельное уравнение имеет вид:

$$RC\dot{V}(t) = -V(t) + f(V(t - \tau_0)) \quad (9)$$

где  $V(t)$ ,  $V(t - \tau_0)$  и  $-V(t)$  – напряжения на входе и выходе линии задержки,  $R$  и  $C$  – сопротивление и ёмкость элементов фильтра. Уравнение (9) имеет вид (1) с  $\varepsilon = RC$ .

При  $\tau_0 = 4.1$  мс и  $\varepsilon = 0.45$  мс мы записывали хаотический сигнал  $V(t)$ , рис. 5, б, с помощью аналого-цифрового преобразователя с частотой выборки  $f_s = 10$  кГц (интервал выборки  $\Delta t = 0.1$  мс). При построении модельного уравнения (5) использовались полиномы различной степени. В конечном счете мы ограничились величиной  $k = 5$ , поскольку при дальнейшем увеличении  $k$  величина  $S^2(\tau)$  меняется слабо. При  $\tau$ , изменяющемся от 0 до 100 с шагом 1,  $S^2(\tau)$  имеет минимум при  $\tau = 42$  (рис. 5, в), давая оценку  $\hat{\tau}_0 = 4.2$  мс. Коэффициент модели (5)  $b = 0.8076275$  дает оценку  $\hat{\varepsilon} = 0.51$  мс. На рис. 5, г приведена восстановленная нелинейная функция, практически совпадающая с истинной передаточной характеристикой нелинейного элемента генератора. Метод дает хорошие результаты и при реконструкции исследуемой экспериментальной системы по периодическим временным рядам.

**Заключение**

Нами предложен метод реконструкции систем с запаздыванием, описываемых дифференциальным уравнением первого порядка с задержкой,

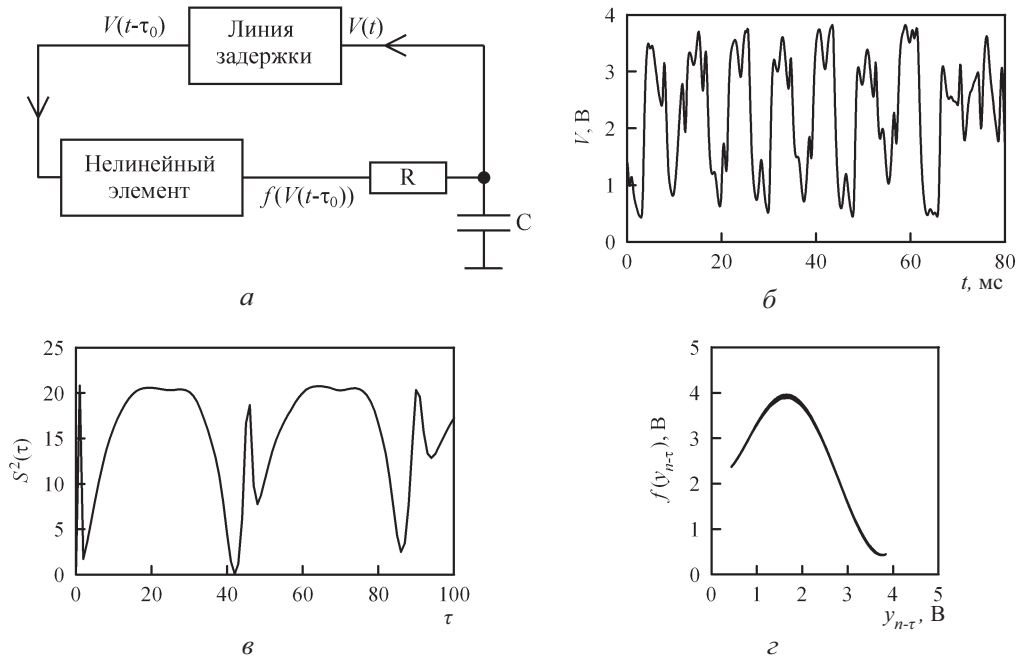


Рис. 5. Радиотехнический генератор с запаздывающей обратной связью: а – блок-схема экспериментальной установки; б – экспериментальный хаотический временной ряд; в – зависимость одношаговой ошибки прогноза модели от пробного времени запаздывания при  $k = 5$ ; г – восстановленная нелинейная функция при  $\tau = 42, k = 5$



содержащим линейную зависимость от текущего состояния динамической переменной и нелинейную зависимость от состояния переменной в задержанный момент времени. Особенностью метода является учет структуры уравнения системы при построении регрессионной модели по наблюдаемому временному ряду. Метод позволяет восстановить время запаздывания, параметр инерционности и нелинейную функцию системы и остается эффективным при высоких уровнях динамического шума. Он может быть применен для реконструкции систем с запаздыванием, совершающих как хаотические, так и периодические колебания. Работоспособность метода показана на модельных примерах и экспериментальной системе с запаздыванием.

Метод может быть развит на другие классы системы с запаздыванием, например на системы более высокого порядка, системы с несколькими задержками, неавтономные системы. В каждом из этих случаев необходимо учитывать априорную информацию о структуре модельного уравнения системы, вводя соответствующие члены в восстанавливаемую модель.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 10-02-00980) и программы «Развитие научного потенциала высшей школы» (проект № 2.1.1/1738).*

### Список литературы

1. Kuang Y. Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics. Boston : Academic Press, 1993. 398 p.
2. Glass L., Mackey M. C. From Clocks to Chaos : The Rhythms of Life. Princeton : Princeton University Press, 1988. 248 p.
3. Кузнецов С. П. Сложная динамика генераторов с запаздывающей обратной связью (обзор) // Изв. вузов. Радиофизика. 1982. Т. 25. С. 1410–1428.
4. Ikeda K. Multiple-valued stationary state and its instability of the transmitted light by a ring cavity system // Opt. Commun. 1979. Vol. 30. P. 257–261.
5. Lang R., Kobayashi K. External optical feedback effects on semiconductor injection lasers // IEEE J. Quantum Electron. 1980. Vol. 16. P. 347–355.
6. Mackey M. C., Glass L. Oscillations and chaos in physiological control systems // Science. 1977. Vol. 197. P. 287–289.
7. Vocharov G. A., Rihan F. A. Numerical modelling in biosciences using delay differential equations // J. Comp. Appl. Math. 2000. Vol. 125. P. 183–199.
8. Farmer J. D. Chaotic attractors of an infinite-dimensional dynamical system // Physica D. 1982. Vol. 4. P. 366–393.
9. Fowler A. C., Kember G. Delay recognition in chaotic time series // Phys. Lett. A. 1993. Vol. 175. P. 402–408.
10. Hegger R., Bünner M. J., Kantz H., Giaquinta A. Identifying and modeling delay feedback systems // Phys. Rev. Lett. 1998. Vol. 81. P. 558–561.
11. Udaltsov V. S., Goedgebuer J. -P., Larger L., Cuenot J. -B., Levy P., Rhodes W. T. Cracking chaos-based encryption systems ruled by nonlinear time delay differential equations // Phys. Lett. A. 2003. Vol. 308. P. 54–60.
12. Bünner M. J., Ciofini M., Giaquinta A., Hegger R., Kantz H., Meucci R., Politi A. Reconstruction of systems with delayed feedback : (I) Theory // Eur. Phys. J. D. 2000. Vol. 10. P. 165–176.
13. Tian Y. -C., Gao F. Extraction of delay information from chaotic time series based on information entropy // Physica D. 1997. Vol. 108. P. 113–118.
14. Kaplan D. T., Glass L. Coarse-grained embeddings of time series : Random walks, gaussian random process, and deterministic chaos // Physica D. 1993. Vol. 64. P. 431–454.
15. Bünner M. J., Meyer Th., Kittel A., Parisi J. Recovery of the time-evolution equation of time-delay systems from time series // Phys. Rev. E. 1997. Vol. 56. P. 5083–5089.
16. Voss H., Kurths J. Reconstruction of non-linear time delay models from data by the use of optimal transformations // Phys. Lett. A. 1997. Vol. 234. P. 336–344.
17. Ellner S. P., Kendall B. E., Wood S. N., McCauley E., Briggs C. J. Inferring mechanism from time-series data : Delay differential equations // Physica D. 1997. Vol. 110. P. 182–194.
18. Voss H. U., Schwache A., Kurths J., Mitschke F. Equations of motion from chaotic data : A driven optical fiber ring resonator // Phys. Lett. A. 1999. Vol. 256. P. 47–54.
19. Horbelt W., Timmer J., Voss H. U. Parameter estimation in nonlinear delayed feedback systems from noisy data // Phys. Lett. A. 2002. Vol. 299. P. 513–521.
20. Dai C., Chen W., Li L., Zhu Y., Yang Y. Seeker optimization algorithm for parameter estimation of time-delay chaotic systems // Phys. Rev. E. 2011. Vol. 83. 036203.
21. Zunino L., Soriano M. C., Fischer I., Rosso O. A., Mirasso C. R. Permutation-information-theory approach to unveil delay dynamics from time-series analysis // Phys. Rev. E. 2010. Vol. 82. 046212.
22. Ma H., Xu B., Lin W., Feng J. Adaptive identification of time delays in nonlinear dynamical models // Phys. Rev. E. 2010. Vol. 82. 066210.
23. Ortín S., Gutiérrez J. M., Pesquera L., Vasquez H. Non-linear dynamics extraction for time-delay systems using modular neural networks synchronization and prediction // Physica A. 2005. Vol. 351. P. 133–141.
24. Bezruchko B. P., Karavaev A. S., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D. Reconstruction of time-delay systems from chaotic time series // Phys. Rev. E. 2001. Vol. 64. 056216.
25. Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Караваяев А. С., Безручко Б. П. Определение параметров систем с запаздывающей обратной связью по хаотическим временным реализациям // ЖЭТФ. 2005. Т. 127, вып. 3. С. 515–527.
26. Siefert M. Practical criterion for delay estimation using random perturbations // Phys. Rev. E. 2007. Vol. 76. 026215.



27. Yu D., Frasca M., Liu F. Control-based method to identify underlying delays of a nonlinear dynamical system // Phys. Rev. E. 2008. Vol. 78. 046209.
28. Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Селезнев Е. П. Оценка характеристик автоколебательных систем с запаздыванием в периодическом режиме // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2007. Т. 15, №. 6. С. 86–92.
29. Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D. Recovery of systems with a linear filter and nonlinear delay feedback in periodic regimes // Phys. Rev. E. 2008. Vol. 78. 066207.
30. Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I. Reconstruction of time-delay systems using small impulsive disturbances // Phys. Rev. E. 2009. Vol. 80. 066206.

## PERSONALIA

### ОРДИНАРД ПАНТЕЛЕЙМОНОВИЧ КОЛОМИЙЦЕВ

**В. М. Аникин**

Саратовский государственный университет, физический факультет  
E-mail: AnikinVM@info.sgu.ru

«Экстремальная тональность жизни» – под такой эмблемой сложилась биография О. П. Коломийцева, выпускника физического факультета Саратовского государственного университета 1956 г., доктора физико-математических наук, профессора, главного научного сотрудника Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн имени Н. В. Пушкова Российской Академии наук (ИЗМИРАН, г. Троицк, Московская обл.).

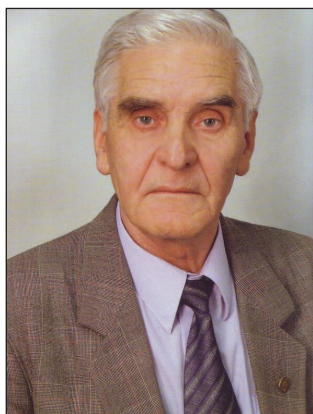
**Ключевые слова:** физический факультет, Саратовский государственный университет, биография выпускника.

**Ordinard Panteleymonovich Kolomiytsev**

**V. M. Anikin**

«Extreme Tonality of the Life» is the slogan of O. P. Kolomiytsev's biography. He graduated from the physical department of Saratov State University in 1956. Now he is Doctor of Sc., Professor, main scientific specialist of Pushkov institute of terrestrial magnetism, ionosphere and radio wave propagation (IZMIRAN, Troitsk, Moscow Region).

**Key words:** physical department of Saratov State University, biography of the graduate.

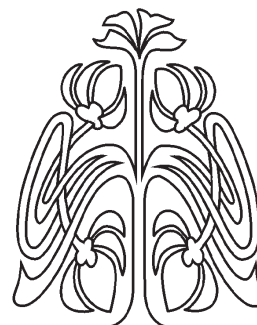


За более чем 100-летнюю историю физического образования в Саратовском государственном университете его стены покинули выпускники, достигнувшие впоследствии ярких вершин в научной деятельности. К их числу принадлежит и Ординард Пантелеймонович Коломийцев.

Родился он 29 января 1933 г. в Туле. Его отец Пантелеймон Петрович (1906–1977) был военнослужащим, мать Мария Ивановна (1911–1957) посвятила себя своим близким. В результа-

те очередного перевода к новому месту службы семья Коломийцевых в начале 1950-х гг. оказалась в Саратове. Здесь Ординард в 1951 г. окончил среднюю школу и в том же году стал студентом Саратовского университета. Он и его будущая супруга Галина Ильинична Рыжакина (поженились они студентами в 1952 г.) учились на так называемом физическом факультете II, специально созданном в дополнение к физическому факультету I в годы начала расцвета электронной промышленности в Саратове, и специализировались на кафедре электроники.

Коломийцевы успешно окончили физический факультет в 1956 г. и были направлены в Научно-исследовательский институт земного магнетизма под Москвой. Ныне это Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н. В. Пушкова Рос-



**ПРИЛОЖЕНИЯ**





сийской Академии наук (ИЗМИРАН, г. Троицк), один из мировых центров прогнозов космической погоды – геомагнитной и солнечной активности. Здесь и началась уникальная научная биография Ординарда Пантелеймоновича, прошедшего путь от младшего научного сотрудника до доктора физико-математических наук, профессора, ученого секретаря ИЗМИРАН, главного научного сотрудника.

Конкретные направления деятельности выпускников физфака СГУ О. П. и Г. И. Коломийцевых в ИЗМИРАН вызывают восхищение и уважение!

Уже в первые месяцы своей работы Ординард Пантелеймонович был направлен в приполярный Салехард для установки станции ионосферных наблюдений. А вскоре Коломийцевы стали активнейшими участниками отечественной части программы Международного геофизического года, проводившегося с 1 июля 1957 г. по 31 декабря 1958 г., и последовавших затем антарктических экспедиций.

Если геофизические наблюдения на Севере к середине 50-х годов прошлого столетия носили уже традиционный характер, включая работу на станциях «Северный полюс», дрейфующих со льдами Северного Ледовитого океана, то систематические геофизические исследования в Антарктиде на базе полярных станций только начинались. В 1957–1963 гг. Ординард Пантелеймонович принял участие в трех антарктических экспедициях – третьей, пятой и восьмой общей продолжительностью 4 года и 4 месяца. Он зимовал на внутриконтинентальной станции «Восток», расположенной в центре материка на высоте 3500 метров, самой сложной по природным условиям из антарктических станций, где был отмечен рекорд отрицательных температур (минус 89,7 градуса). Оригинальные результаты исследований ионосферы, проведенных Коломийцевым на станции «Восток» – геомагнитном полюсе Земли, составили впоследствии содержание его кандидатской диссертации. В восьмой экспедиции вместе с Ординардом Пантелеймоновичем принимала участие его жена Галина Ильинична, одна из первых женщин, участвовавшая в антарктических экспедициях (фото 2).

Научная миссия Ординарда Пантелеймоновича в Антарктике отмечена награждением его орденом «Знак Почета» и присвоением ему звания «Почетный полярник СССР». Он проявил себя и как умелый организатор, и как профессиональный исследователь, и как мужественный человек,



Г. И. и О. П. Коломийцевы: встреча с антарктическим аборигеном. Обсерватория «Мирный», 1963 г.

переживший все трудности, экстремальные и откровенно смертельно опасные ситуации.

В 1964 г. Коломийцев поступил в очную аспирантуру ИЗМИРАН, но уже осенью 1966 г. в его жизни началась новая удивительная эпопея. Он был направлен на прохождение специальной медицинской комиссии, а в мае 1967 г., после жесточайшего медицинского отбора (из 1000 претендентов его прошли 4 человека), был зачислен в отряд космонавтов Академии наук СССР. Этот отряд был создан правительством для обеспечения, в частности, профессиональной работы в области солнечно-земной физики при осуществлении долговременных космических полетов. В Центре подготовки космонавтов для космических новобранцев начались лекции, посвященные ракетно-космической технике, и сложные авиакосмические тренировки, в которых были задействованы разнообразные тренажеры: кресло Кориолиса, качели Хиллова, барокамера (в том числе с эффектом разгерметизации), термокамера, сурдокамера, катапульта, центрифуга, полеты на невесомость, прыжки с парашютом и многое другое (фото 3). Как вспоминает Ординард Пантелеймонович, программа подготовки космонавтов АН СССР мало чем уступала программе подготовки космонавтов «гагаринского отряда». В одном из прыжков с парашютом у Коломийцева



Космонавт-стажер О. П. Коломийцев в самолете перед прыжком с парашютом

запутались стропы и купол до конца не раскрылся. Не теряя самообладания, Ординард Пантелеймонович умудрился стропы раскрутить, а затем, управляя ими, «некостоломно» приземлиться в метре от бетонной полосы аэродрома. И сама ситуация, и слово «Молодец!», услышанное тогда от инструктора, памятны ему до сих пор...

По разным причинам космонавтам Академии наук первого набора не удалось осуществить космические полеты. Некоторые специалисты считают, что это обстоятельство отрицательно повлияло на развитие нашей космонавтики. Однако все «академические» кандидаты в космонавты реализовались как ученые. О. П. Коломийцев в 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию, а затем, в 1994 г., – диссертацию «Расслоение верхней экваториальной ионосферы и его влияние на распространение дециметровых волн» на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности геофизика. Содержание диссертации составили материалы его личных наблюдений экваториальной ионос-

феры с борта научно-исследовательского судна «Академик Курчатов», проводившиеся в начале 1970-х годов.

О. П. Коломийцев – автор многочисленных научных работ. Поработал он в 2001 г. и в Центре управления полетами, когда решалась сложная задача завершения орбитального полета пилотируемого комплекса «Мир». В его жизни были и другие интересные события, связанные с зарубежными научными командировками и серьезными международными научными конгрессами. Много лет Ординард Пантелеймонович посвятил организаторской работе в родном институте, исполняя функции ученого секретаря ИЗМИРАН и ученого секретаря диссертационного совета при ИЗМИРАН. Ныне он, как уже говорилось, продолжает свою научную деятельность, будучи профессором лаборатории дифракции радиоволн в ионосфере ИЗМИРАН, главным научным сотрудником ИЗМИРАН.

В 2011 г. О. П. Коломийцев издал книгу своих воспоминаний (ссылка на нее дается в его статье, публикуемой в этом же номере журнала). Эти воспоминания насыщены интересными жизненными подробностями, личными впечатлениями и оценками, в ряде случаев освещенными юмором. Они дают описание событий «изнутри» от человека, бывшего непосредственным их участником, искренне и точно доносят до читателей колорит эпохи.

Ординард Пантелеймонович посвятил книгу памяти своей супруги Галины Коломийцевой (1934–2008) и Юрия Гагарина, с которым его связывали дружеско-уважительные отношения. А на экземпляре, переданному физическому факультету, – надпись: «Родному факультету СГУ от автора с любовью и благодарностью! Всегда Ваш! О. Коломийцев».

*В. М. Аникин*

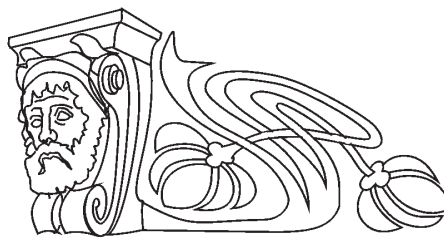


УДК 550.388.2

## 55 ЛЕТ В НАУКЕ

О. П. Коломийцев

Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн имени Н. В. Пушкова Российской Академии наук (ИЗМИРАН, г. Троицк), лаборатория дифракции радиоволн в ионосфере  
E-mail: ordinard\_29@rambler.ru



Представлены фрагменты воспоминаний об учебе на физическом факультете Саратовского государственного университета в 1951–1956 гг. и краткий обзор научной деятельности автора.

**Ключевые слова:** Саратовский государственный университет, физический факультет, ионосферные исследования.

### 55 Years in Science

Fragments of memories about study on the physical faculty of Saratov State University in 1951–1956 and a brief review of scientific activities by the author are presented.

**Key words:** Sartov State University, physical faculty, research of ionosphere.

*Эпиграф к жизни:  
Оказавшись в нужном месте  
в нужное время,  
не останавливайся,  
дабы не спугнуть  
Госпожу Удачу*

### Начало

...Мой отец, Пантелеймон Петрович Коломийцев, служил в ВВС, следствием чего были постоянные переезды из города в город. Моя мама Мария Ивановна полностью посвятила свою жизнь мне и ему. Последним городом, куда мы переехали к началу 50-х годов прошлого столетия, был Саратов. В те годы мальчики и девочки учились в разных школах. Часто в школах организовывались вечера, на которых принимающая сторона устраивала концерт художественной самодеятельности. Здесь были вокально-инструментальные школьные ансамбли, самостоятельные отдельные номера, фрагменты из спектаклей на английском или немецком языках. После концерта – танцы. Вот на таких вечерах встречались мальчики и девочки из разных школ. На одном из вечеров я познакомился с Галиной Рыжакиной. Мы начали дружить, еще не зная, что это на всю жизнь...

В десятом классе мы стали задумываться над тем, куда пойти учиться дальше. Своим характером романтически настроенного мальчика я, по всей видимости, был обязан маме. Благодаря походам с ней в театр я был хорошо знаком с

оперной и балетной классикой, любил баловаться сочинением стихов на разные темы. Думал пойти в вуз с литературной специализацией. Однако моя Галина настойчиво уговаривала меня поступать на физический факультет Саратовского университета, который, по ее представлениям (и действительно, это так) дает широкую возможность для выбора профессии в области естественных наук. Я опасался завалить вступительный экзамен по математике, но Галина настояла на своем, и я стал готовиться к поступлению в университет. Сегодня, вспоминая эту ситуацию, я понимаю, что Галина тогда решила сразу две задачи – она сохранила рядом с собой любимого человека и помогла ему в выборе жизненного пути...

Вступительные экзамены мы сдали успешно и были зачислены на физический факультет университета, точнее, на физический факультет с литерой «И». Это был специальный факультет, на котором студенты получали повышенную стипендию.

Годы, проведенные в университете, остались в памяти как лучшие годы молодости и возмужания, понимания жизни и своего места в ней. Некоторые события особенно врезались в память.

Первая экзаменационная сессия на первом курсе, первый мой экзамен по моей «любимой» математике и первая экстремальная ситуация! Захожу в аудиторию, в которой идет экзамен. За столом – доцент Б. Н. Рахманов, читавший нам курс математического анализа, и ассистент, проводивший с нами семинарские занятия. Беру билет и ... ничего не могу вспомнить! Мозг – как *белое солнце в пустыне*, ни одного пятнышка мысли. И в этот момент неожиданно вспоминаю анекдот про Василия Ивановича и *квадратный трехчлен*. Не сдержавшись, рассмеялся. Преподаватели «встрепенулись», вызвали меня отвечать. Я показал свои пустые листы и попросил второй билет. Далее все происходило как в сказке («Сезам, откройся!») – я спокойно записал ответы на все вопросы и минут через десять сел отвечать.





– Молодец, все отлично, – сказал Борис Николаевич. Но ассистент напомнил, что это второй билет.

– Жаль, – сказал лектор и поставил мне четверку.

Помню до сих пор, что Б. Н. Рахманов при чтении лекций любил напоминать нам:

– Ребята, вы должны понимать, что математика – это шпага, которая пробивает все науки.

У меня при этом всегда возникали ассоциации с *душистым шашлыком*.

На третьем курсе всех студентов с учетом их пожеланий распределили по кафедрам. Мы с Галиной выбрали кафедру электроники. Тогда мы изучали магнетроны, клистроны, лампы бегущей волны, технологические особенности их изготовления.

Пришла пора сдавать экзамен по радиофизике. Экзамен проходил в кабинете-аудитории заведующего кафедрой радиофизики профессора В. И. Калинина. Он был одним из моих любимых преподавателей. Кабинет-аудитория представляла собой огромную комнату площадью примерно 60 кв. м с высотой потолка под четыре метра. Все стены были закрыты стеллажами от пола до потолка и заполнены книгами – и древними, в диковинных переплетах, и новейшими фолиантами по физике, радиофизике и электронике.

Профессор попросил нас располагаться, как кому удобно, брать билеты и готовиться.

– Литературу, которую вы здесь видите, можете свободно использовать при подготовке ответа. Через час – полтора я вернусь, и начнем.

И начали. Подавляющему большинству ребят Калинин, не обращая внимания на написанные листки, задавал вопросы типа что такое  $\mu$ , что такое  $\epsilon$  и тому подобные коэффициенты, где и почему они используются в физике вообще и в радиофизике, в частности. Никто из нас не ожидал подобных вопросов и не смог дать вразумительный ответ. Преподаватель почти всех «выгнал», включая меня. Были только две-три тройки и одна-две четверки.

Позднее я понял мудрого профессора. Он исходил из простой истины – за лесом не видно отдельного дерева. Ему необходимо было лично, один на один, познакомиться с каждым студентом, определить его способности и перспективы, что и было успешно осуществлено во время нашего повторного захода на экзамен, где с каждым из нас В. И. Калинин беседовал не менее получаса. На первой же лекции после экзамена он нам сказал:

– Вы меня не разочаровали. Вы хорошие ребята.

Как показала дальнейшая жизнь, в университете мы получили хорошие знания.

Учась в университете, мы с Галиной занимались парной акробатикой и были заметной парой. А иногда выдавали такие номера, что сейчас даже страшно вспоминать. Занимаясь акробатикой, я понимал, что партнер должен обладать недюжинной силой. Поэтому я еще посещал секцию тяжелой атлетики, *работал* в тяжелом весе, качал мышцы.

12 июля 1952 г. Галина Ильинична Рыжаккина стала моей «половиной», а в декабре 1954 г. подарила мне дочь Наташу.

И вот наступил один из самых важных, судьбоносных моментов в нашей жизни – распределение. Какие мы имели возможности? Два места в Минск на завод радиотехнической промышленности с предоставлением общежития, четыре места в село Троицкое под Москвой в НИИ земного магнетизма Госгидромета с предоставлением общежития, много мест в научные и производственные предприятия ракетно-космического комплекса Московской области, запросы от предприятий электронной промышленности Саратова...

Сначала в комиссию по распределению вызывались семейные пары. Мы вошли в кабинет вторыми. На вопрос о будущем месте нашей будущей работы мы в один голос ответили, что хотим начать новую, самостоятельную жизнь и попросили направить нас в Троицкое, в НИИ земного магнетизма. Наша просьба было удовлетворена.

В первых числах сентября 1956 г. мы с женой приехали в Институт, который на долгие годы стал для нас родным домом.

Последующие периоды моей жизни, изобиловавшие необычными и экстремальными ситуациями, я описал в своей книге воспоминаний [1]. К физическому факультету Саратовского университета, давшему мне профессиональную путевку в жизнь, я неизменно испытываю чувство любви и благодарности.

### Итоги науки

С момента окончания университета минуло 55 лет. Все эти годы я работал в области исследований ионосферы и солнечно-земных связей. Начав с работы на Крайнем Севере, я провел три зимовки на вновь созданной антарктической полярной станции «Восток». Это дало мне не только материал для научной работы, но и выработало умение жить и трудиться в экстремальных ситуациях. Вскоре последовала космическая эпопея –



подготовка к полетам в составе отряда Академии наук. Годы моей работы в Институте земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн имени Н. В. Пушкова РАН отмечены также экспедициями в экваториальных водах Тихого океана на научно-исследовательском судне «Академик Курчатов», командировками в зарубежные страны, работой в Центре управления (космическими) полетами...

За эти годы мной опубликовано свыше 150 научных работ в ведущих научных изданиях, из них чуть менее половины – после защиты докторской диссертации. Представлено 25 докладов на российских и международных конференциях (симпозиумах). Некоторые ключевые публикации приведены в библиографическом списке [2–8].

К числу пионерских можно отнести наши работы по следующим научным направлениям:

исследование влияния секторной структуры межпланетного магнитного поля на электронную концентрацию верхней ионосферы Земли в планетарном масштабе;

использование экспериментальных данных поглощения коротковолнового излучения Солнца в верхней атмосфере по измерениям с борта искусственного спутника Земли (ИСЗ) в расчетах концентрации составляющих нейтральной атмосферы;

исследования неоднородных долгоживущих крупномасштабных образований в ионосферной плазме с пониженной электронной концентрацией – ионосферных дыр, их диагностика (аэрономический и радиофизический аспекты).

В последнее время я занимаюсь проблемой влияния солнечной активности на вариации плотности верхней атмосферы Земли.

Из полученных научных результатов можно выделить два, наиболее понятных читателю и востребованных практикой.

**1. Ионосферные дыры.** Повышенный интерес к проблеме обусловлен сильным влиянием ионосферных дыр на условия распространения радиоволн. Пренебрежение влиянием дыр существенно уменьшает информативность экспериментальных данных, искажает диагностику, интерпретацию и анализ результатов измерений, как при вертикальном, так и при наклонном зондировании. Ионосферные дыры могут быть использованы и для решения прикладных проблем в качестве нетрадиционных каналов связи, для загоризонтной радиолокации и т. п.

Понятно, что определенный интерес представляют и механизмы возникновения ионос-

ферных дыр под воздействием внешних факторов естественной и искусственной природы.

**Естественные факторы.** Дыры в ионосферной плазме могут возникать: при вспышках на Солнце класса 3 и 2+, затмении Солнца; при смене знака секторной структуры межпланетного магнитного поля; при сильном геомагнитном возмущении с внезапным началом; при землетрясении магнитудой более 6 баллов.

**Искусственные факторы.** Ионосферные дыры могут возникать под воздействием на ионосферную плазму мощного радиоизлучения; при запуске космического аппарата с тяжелым носителем (например, «Протон» или «Сатурн»); при выбросе на орбите химически активных веществ (например, воды) с борта космического аппарата; при проведении взрывов на высотах ионосферы 100–2000 км.

**2. Плотность атмосферы.** Знания изменений параметров верхней атмосферы Земли необходимы для оперативного решения целого ряда баллистико-навигационных задач при управлении полетом космического аппарата в период *сарт-полет–посадка*. Ключевым элементом являются знания изменений плотности атмосферы. Анализ многолетних данных о скорости снижения перигея орбит трех ИСЗ («Интеркосмос-19», «Метеор-1-2» и «Космос-1154») за период 1980–2000 гг., на которые пришлось три цикла солнечной активности (21-й неполный, 22-й и 23-й неполный), показал, что вариации средней плотности верхней атмосферы, которые главным образом влияют на названную скорость, на высотах 400–600 км по фазе и амплитуде совпадают с изменениями уровня солнечной активности.

Результаты этих исследований имеют и прикладной характер, поскольку позволяют сделать прогноз продолжительности *времени жизни* спутника – времени его нахождения на околоземной орбите.

... Я ученый, профессионал, жизнь показала, что мой выбор был правильным. Во многом его определила Галина Ильинична Коломийцева – мой ангел-хранитель, мой талисман...

## Список литературы

1. Коломийцев О. П. Антарктика – Космонавтика: Экстремальная тональность жизни. Троицк: Изд-во Тривант, 2011. 96 с.
2. Егоров И. Б., Коломийцев О. П., Ружин Ю. Я., Черкашин Ю. Н. Модельное исследование влияния ионосферных дыр на условия распространения декаметровых радиоволн // Докл. АН. 1999. Т. 369, № 4. С. 529–532.



3. *Егоров И. Б., Коломийцев О. П., Суроткин В. А.* Эффекты затмения Солнца в области F ионосферы. Модельные исследования // Изв. РАН. Сер. Физическая. 2000. Т. 64, № 9. С. 1886–1891.
4. *Попов А. В., Егоров И. Б., Коломийцев О. П., Суроткин В. А., Черкашин Ю. Н.* Моделирование особенностей распространения дециметровых радиоволн в экваториальной ионосфере в часы восхода Солнца // Геомагнетизм и аэрономия. 2003. Т. 43, № 6. С. 826–831.
5. *Ivanov-Kholodny G. S., Kanonidy H. D., Kolomiitsev O. P., Oraevsky V. N., Surotkin V. A.* The Upper Atmosphere response to the Solar-Geophysical variations on the Final Stage of flight MOF «MIR» // Acta Astronautica, 2003. Vol. 53, № 1. P. 75–84.
6. Ионосферные дыры. Результаты наблюдений. Модельное воспроизведение // Энциклопедия низкотемпературной плазмы / гл. ред. акад. В. Е. Фортов; отв. ред. В. Д. Кузнецов и Ю. Я. Ружин. Сер. Б. М. : Янус-К, 2009. Т. 1. Гл. 4. С. 456–467.
7. *Болдырев С. И., Егоров И. А., Житник И. А., Иванов-Холодный Г. С., Игнатьев С. П., Ишков В. Н., Коломийцев О. П., Кузин С. В., Кузнецов В. Д., Осин А. И.* Исследование влияния солнечной активности на верхнюю атмосферу Земли по измерениям научной аппаратуры ИСЗ КОРОНАС-Ф // Солнечно-земная физика : Результаты экспериментов на спутнике КОРОНАС-Ф / под ред. В. Д. Кузнецова. М. : ФИЗМАТЛИТ, 2009. С. 426–468.
8. *Болдырев С. И., Иванов-Холодный Г. С., Коломийцев О. П., Осин А. И.* Влияние солнечной активности на вариации плотности верхней атмосферы Земли // Геомагнетизм и аэрономия. 2011. Т. 51, № 4. С. 552–555.

УДК 539.194; 544.18

## **ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДР ДАВИДОВИЧ СТЕПУХОВИЧ – ОРГАНИЗАТОР НАУЧНОЙ ШКОЛЫ В ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ В САРАТОВЕ (к 100-летию со дня рождения)**

**М. Д. Гольдфейн, Л. И. Карнаухова,  
Н. В. Кожевников**

Саратовский государственный университет  
E-mail: GoldfeinMD@info.sgu.ru



Выдающемуся ученому, блестящему лектору, остроумному и доброжелательному человеку, одному из самых любимых запоминающихся профессоров физического факультета Александру Давидовичу Степуховичу в марте 2011 года исполнилось бы 100 лет. **Ключевые слова:** физический факультет СГУ, биография выпускника.

**Professor Alexander Davidovich Stepukhovich,  
Organizer of Scientific School of the Chemical Physics  
in Saratov (To His Centenary)**

**M. D. Goldfein, L. I. Karnaukhova, N. V. Kozhevnikov**

Outstanding scientist, a brilliant lecturer, witty and kindly man, one of the most beloved and memorable professors of physical department, Alexander Davidovich Stepukhovich in March 2011 would be 100 years old.

**Key words:** physical department of SSU, biography of the graduate.

А. Д. Степухович родился 12 марта 1911 г. в г. Хвалынске Саратовской губернии в семье

врача-кардиолога. С особой теплотой он всегда вспоминал этот город своего детства и юности, а горячую любовь и привязанность к матери – Сарре Григорьевне – Александр Давидович пронёс через всю свою жизнь.

В 1930 г. А. Д. Степухович окончил химическое отделение Индустриального техникума. В 1931 г. он был направлен на учёбу в Саратовский государственный университет (СГУ) и с этого времени в течение почти пятидесяти лет его творческая деятельность была тесно связана с университетом. В 1935 г. Александр Давидович закончил химический факультет и был оставлен в аспирантуре при кафедре физической химии СГУ. Заведующий кафедрой физической химии профессор Н. А. Шлезингер часто сетовал на своего способного, но беспокойного ученика, который в поисках новых путей в науке пропал то у академика Н.Н. Семёнова в Москве, то в



Ленинграде у профессора А. В. Фроста, который и был фактически научным руководителем Александра Давидовича. После успешной защиты кандидатской диссертации (досрочно в 1938 г.) А. Д. Степухович был распределён в Ростовский университет, где до начала Великой Отечественной войны работал доцентом кафедры физической и коллоидной химии. В годы войны Александр Давидович работал начальником лаборатории резиновых и пластмассовых изделий одного из Саратовских заводов.

С 1946 г. А. Д. Степухович – доцент кафедры теоретической физики Саратовского университета и руководитель организованной им лаборатории химической физики. С 1950 г. в стенах Саратовского университета начался выпуск специалистов-химфизиков. Среди первых выдающихся выпускников, воспитанников Александра Давидовича – гордость Саратовского университета Ф. М. Митенков, академик, Герой Социалистического Труда, Лауреат Ленинской и Государственной премий, и Л. М. Тимонин, профессор, лауреат Ленинской премии, дважды лауреат Государственной премии. Будучи дипломами Александра Давидовича, они изучали кинетику цепного распада этана, а впоследствии исследовали цепные ядерные превращения, работая в крупнейших научных центрах страны. За разработку физико-технических основ и создание энергетических реакторов на быстрых нейтронах Ф. М. Митенкову была присуждена международная премия «Глобальная энергия», учрежденная академиком Жоресом Алфёровым.

Оригинальные экспериментальные и теоретические результаты по влиянию добавок органических молекул как новых инициаторов и ингибиторов крекинга углеводородов, полученные под руководством А. Д. Степуховича, были опубликованы в 1951–1956 гг. в сорока пяти статьях в крупнейших академических журналах (Доклады АН СССР, Журнал физической химии, Кинетика и катализ и др.). Эти работы стали основой докторской диссертации А. Д. Степуховича, которую он успешно защитил в 1958 г. в Москве в Институте химической физики АН СССР, директором которого являлся лауреат Нобелевской премии академик Н. Н. Семёнов. Защита докторской диссертации прошла блестяще, официальными оппонентами выступали учёные с мировыми именами – академики Г. А. Разуваев, К. П. Лавровский и В. В. Воеводский.

С Институтом химической физики АН СССР и академиком Н. Н. Семёновым связаны отечественные кинетические исследования и, в частности, научные интересы профессора А. Д. Степуховича и его школы, посвящённые исследованию кинетики и механизма цепных химических реакций в газовой и жидкой фазах. Профессор А. Д. Степухович являлся талантливым пропагандистом данного научного направления в Саратове. Своими многочисленными трудами по исследованию заторможенного и инициированного крекинга углеводородов он внёс большой вклад в развитие теории радикально-цепных реакций, лежащей в основании активно развивающейся науки – химической физики. Неслучайно именно на физическом факультете Саратовского университета в 1958 г. была создана первая в стране кафедра химической физики во главе с профессором А. Д. Степуховичем, который был её бессменным заведующим в течение 24 лет.

Профессор А. Д. Степухович являлся руководителем всех направлений научных исследований кафедры и лаборатории химической физики, связанных с теоретическим и экспериментальным изучением физических основ химической кинетики атомно-молекулярных и радикально-цепных превращений в газофазных и жидкофазных системах. За это время было выполнено несколько долгосрочных кафедральных тем, четыре госбюджетные и более полтора десятков НИР по хозяйственной тематике. Причём большинство из них являлись важнейшими работами, выполняемые по постановлению Государственного комитета по науке и технике при Совете Министров СССР и включённые в координационные планы АН СССР. Одно из первых направлений кафедры было связано с экспериментальными исследованиями влияния добавок инициаторов и ингибиторов на кинетику, состав продуктов и механизм крекинга углеводородов. В исследованиях крекинга углеводородов, заторможенного добавками пропилена, изобутилена, аллена, бутиленов и других ингибиторов, обнаружено существование предела торможения, что позволило получить кинетическое уравнение заторможенного крекинга углеводородов и предложить новый метод определения константы скорости обрыва цепи (свободных радикалов) на стенках реактора.

В многочисленных работах сотрудников, аспирантов и студентов кафедры химической физики был исследован широкий класс инициаторов



и механизм инициированного крекинга как индивидуальных предельных углеводородов, так и их смесей; показана эффективность действия незначительных концентраций инициаторов, усиление инициирования с усложнением строения алкана; получен ряд других новых закономерностей (в частности, в случае крекинга смесей алканов обнаружена неаддитивность и взаимное влияние компонентов); предложен ряд новых гомогенных и гомогенно-гетерогенных ускоряющих систем крекинга углеводородов; изучено совместное влияние гетерогенного фактора и ингибиторов на кинетику и состав продуктов крекинга газообразных алканов; определены константы скоростей элементарных реакций и энергии активации реакций изомеризации радикалов в газовой фазе; показано, что стерические факторы реакций рекомбинации алкильных радикалов можно рассматривать как меру активности последних. По вышеуказанной тематике под руководством А. Д. Степуховича были защищены кандидатские диссертации сотрудников и аспирантов кафедры В. А. Улицкого, Л. И. Карнауковой, Р. В. Синицыной, Г. И. Зыковой, Р. В. Косыревой, В. Н. Студенцова, С. Я. Шулова, В. И. Бабаяна, А. А. Гороховского, А. И. Мустафина и многих других ее выпускников.

Одновременно проводились теоретические исследования по кинетике и термодинамике элементарных реакций с участием свободных радикалов различных типов (канд. физ.-мат. наук В. А. Улицкий, канд. физ.-мат. наук А. Ф. Крылов, канд. физ.-мат. наук В. И. Бабаян и др.), а также по изучению макрокинетики методами статистической физики и неравновесной термодинамики (канд. физ.-мат. наук И. И. Птичкин, канд. физ.-мат. наук А. Ф. Крылов, канд. физ.-мат. наук И. Ф. Бахарева, З. М. Абахаева и др.).

По инициативе А. Д. Степуховича в 1958 г. была создана лаборатория химической физики, руководителем которой с 1970 г. является ученик профессора ныне доктор хим. наук, профессор М. Д. Гольдфейн, проводятся систематические исследования кинетики и механизма жидкофазной радикально-цепной гомо- и сополимеризации виниловых мономеров. Инициатором этих работ являлся Александр Давидович. В различные годы сотрудниками лаборатории, внёсшими весомый вклад в её становление и развитие, являлись Э. А. Рафиков, канд. физ.-мат. наук А. Л. Бортничук, канд. хим. наук Р. В. Косырева, доктор хим. наук Н. В. Кожевников, канд. хим. наук А. В. Трубников, Б. А. Зюбин, канд.

физ.-мат. наук А. В. Пивоваров, канд. техн. наук Н. А. Бушуев (ныне генеральный директор ПО «Алмаз»). Ими выполнен большой объём исследований, в которых решён ряд фундаментальных и прикладных проблем макромолекулярной химии и химической физики полимеров. К фундаментальным результатам следует отнести изучение брутто-кинетики радикальной полимеризации, установление механизмов элементарных реакций зарождения, развития и обрыва цепи, а также определение параметров реакционной способности мономеров, инициаторов, ингибиторов и передатчиков цепи в условиях гомо- и сополимеризации в массе, растворе и в эмульсии в присутствии и в отсутствие кислорода.

Одной из основных особенностей научных исследований, проводимых под руководством А. Д. Степуховича, всегда являлась тесная связь изучения фундаментальных основ процессов крекинга и полимеризации с прикладными задачами нефтяной и химической промышленности страны. Следует особо отметить помощь промышленным предприятиям в разработке новых эффективных способов предотвращения коррозии металлов в агрессивных средах, позволяющих существенно увеличить срок службы газопромыслового оборудования, а также способов интенсификации производства синтетического волокна нитрон. Результаты всех хозяйственных работ в той или иной степени были внедрены в производство. Часть выполненных исследований связана с научным обоснованием новых методов регулирования полимеризации как на её начальных стадиях, так и при глубоких степенях превращения. Другая часть полученных результатов использована непосредственно в полимерной промышленности – при синтезе, очистке, переработке и хранении мономеров, в производстве полиакрилонитрильного волокна и (мет)акриловых дисперсий, при синтезе высокомолекулярного эффективного флокулянта и жесткого пенополиуретана.

Возглавляемая А. Д. Степуховичем кафедра химической физики Саратовского университета стал своеобразной «кузницей кадров» для крупнейшего в системе Академии наук СССР Института химической физики, где работали многие ученики Александра Давидовича, ставшие докторами наук, профессорами, заведующими лабораториями: Е. Е. Никитин, А. М. Чайкин, В. И. Веденеев, Б. И. Хайкин, Е. А. Мирошниченко, Л. Ю. Русин, В. П. Балахнин и многие другие.



Первый послевоенный выпуск студентов кафедры теоретической физики СГУ. Сидят слева направо: доценты А. Д. Степухович, А. С. Шехтер, М. А. Ковнер. стоят студенты: третий слева – Ф. М. Митенков, четвертый – Л. М. Тимонин; крайний справа – А. Г. Финкель (будущий доцент СГУ)

На протяжении многих лет кафедра и лаборатория химической физики научно связаны с Институтом химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН, Институтом катализа СО РАН, Физико-химическим НИИ им. Л. Я. Карпова, Институтом биохимической физики РАН и другими академическими институтами, в которых работали и работают ведущими специалистами десятки выпускников кафедры. Ранее существовали тесные научные связи с саратовскими предприятиями: производственным объединением «Нитрон», НИИ химических источников тока, ВНИПИгазодобыча, ВНИИстройтехстекло, а также с ВНИИ химии и технологии полимеров (г. Дзержинск) и др.

По основным научным направлениям профессором А. Д. Степуховичем и сотрудниками опубликовано более 400 научных статей в центральных периодических изданиях, подготовлено и выпущено более 20 кандидатов наук, получено около 30 авторских свидетельств и патентов РФ на изобретения. Фундаментальные научные результаты 50–80-х гг. прошлого века составляют основу монографий и учебников, по которым учились и продолжают учиться студенты Саратовского университета и других вузов страны. Монографии и учебные пособия, написанные А. Д. Степуховичем в соавторстве с сотрудниками кафедры и

лаборатории химической физики, неоднократно занимали призовые места на университетских и межвузовских конкурсах.

Александр Давидович никогда не замыкался в рамках научной работы. Активный пропагандист радикально-цепной теории, он постоянно читал лекции по линии общества «Знание» на предприятиях, в вузах и школах г. Саратова и за его пределами. Будучи блестящим лектором и отличным педагогом, внимательным и чутким воспитателем молодых кадров, профессор А. Д. Степухович главным делом своей жизни считал педагогическую работу, выполнял ежегодно огромную учебную нагрузку. Его лекции и беседы всегда пробуждали у студентов глубокий интерес к приобретаемой специальности. К чтению лекций Александр Давидович относился очень ревностно, считал это первейшей и главнейшей обязанностью преподавателя. Ему всегда не хватало времени, он был готов читать лекции без устали, страстно и вдохновенно по 4–5 часов подряд, что и делал, например, для студентов, уезжающих на практику в Москву и Новосибирск. Желание научить, подготовить студентов должным образом было так велико, что лекции Александра Давидовича могли продолжаться буквально до отхода поезда. Многие поколения физиков на всю жизнь запомнили лекции Александра Давидовича по



Профессор А. Д. Степухович (второй слева) со своими учениками. Слева направо: кандидат физ.-мат. наук В. А. Бахрах, доктор физ.-мат. наук А. В. Чаплик, кандидат физ.-мат. наук В. М. Уманский на научной конференции в г. Новосибирске

общему курсу «Термодинамика и статистическая физика», которые он читал необыкновенно артистично, как истинный мастер слова, умел «разрядить» аудиторию весёлой шуткой, над которой сам заразительно смеялся. Например, говоря о значимости законов термодинамики, Александр Давидович шутил: «Это то, что вы должны знать спросонок, натошак и даже в мертвецки пьяном виде». «Александр Давидович Степухович читал свой курс талантливо, увлекая студентов, и сам увлекался», – вспоминал о годах учебы в СГУ академик Ф. М. Митенков.

Профессор А. Д. Степухович ежегодно принимал участие в работе различных научных конференций, неоднократно выступал с докладами на международных симпозиумах, участвовал в организации и проведении Всесоюзных школ по химической физике, теоретической физике и спектроскопии. Он неизменно блестяще выступал на философских семинарах, методических конференциях, «Днях открытых дверей физфака СГУ», традиционных встречах выпускников и т. д. По линии обмена ведущими учёными неоднократно приглашался для чтения лекций по современным проблемам химической физики в различные вузы и научные учреждения страны (города Ленинград, Минск, Ярославль, Куйбышев, Уфа, Ростов, Горький, Томск и др.). И

всегда слушатели были в восторге, а молодые преподаватели говорили, что лучший факультет повышения квалификации – это лекции профессора А. Д. Степуховича.

Наряду с научной и учебно-педагогической деятельностью А. Д. Степухович выполнял большую общественную работу, являясь членом Научного совета по химической кинетике и строению АН СССР, членом Поволжского регионального научно-методического совета, членом специализированного учёного совета химфака СГУ, рецензентом журналов «Кинетика и катализ», «Физическая химия», а также рецензентом ВАКА по специальности «Физическая химия».

Наше представление об Александре Давидовиче было бы неполным, если ничего не сказать о его увлечениях. Это, прежде всего, музыка, литература, театр. Он очень любил классическую музыку, оперу, оперетту. Произведения Чайковского, Шопена, Бетховена часто звучали в доме Степуховичей. В музыке он черпал вдохновение перед лекциями. А любимые книги А. П. Чехова, Н. В. Гоголя и другие давали Александру Давидовичу тот неистощимый запас смешных и грустных поучительных историй, сюжетов, которые он так умело использовал для «разрядки» аудитории на своих лекциях. Александр Давидович был большой любитель



путешествий и экскурсий. Вместе со своей неразлучной спутницей – женой Евгенией Эммануиловной Бахрах (доктор хим. наук, зав. биохимической лабораторией института «Микроб») они побывали практически во всех странах Европы, любили отдыхать в Прибалтике.

Александр Давидович был прекрасным семьянином, любящим сыном, отцом и дедушкой. Обладая высокими человеческими качествами – скромностью, чуткостью и доброжелательностью в общении с людьми, Александр Давидович для нас, сотрудников кафедры и лаборатории, являлся не столько заведующим и научным руководителем, сколько нашим учителем, старшим товарищем и духовным наставником, с которым можно было поделиться самым сокровенным. Его глубоко волновали все наши проблемы, трудности и радости. Он являлся неременным активным участником всех наших торжеств, новоселий, дней рождения и прочих событий. Александр Давидович учил нас не только любви к химической физике, но главной науке – оставаться Человеком в любой жизненной ситуации.

Скоропостижная кончина профессора А. Д. Степуховича 7 мая 1982 г. стала невосполнимой утратой как для сотрудников кафедры химической физики, так и для всего Саратовского университета и мировой науки. «Страстная научная убежденность, широкий кругозор и эрудиция, философский склад ума – все эти качества Александра Давидовича как нельзя лучше соответствуют нашим представлениям об образце учёного университетского типа» – так писал в университетской газете об Александре Давидовиче профессор А. С. Шехтер.

Пропаганда и развитие идей Н. Н. Семёнова привели к эффекту «цепного разветвления» и дали замечательные плоды: ученики А. Д. Степу-

ховича (десятки докторов наук и сотни кандидатов наук) работают в СГУ и крупнейших научных центрах страны и за рубежом, а замечательные традиции, заложенные дорогим и незабвенным Учителем, сохраняются и приумножаются выпускниками кафедры химической физики.

#### **Список монографий и учебных пособий, опубликованных А. Д. Степуховичем**

*Степухович, А. Д.* Кинетика и механизм термического крекинга алканов / А. Д. Степухович. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1965. 302 с.

*Степухович, А. Д.* Кинетика и термодинамика радикальных реакций крекинга / А. Д. Степухович, В. А. Улицкий. М. : Химия, 1975. 256 с.

Кинетика и механизм радикальных и полимеризационных процессов : сб. статей / под ред. А. Д. Степуховича. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1973. 218 с.

*Карнаухова, Л. И.* Практикум по химической физике : учеб. пособие для студентов ун-тов / Л. И. Карнаухова, А. Д. Степухович. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1976. 120 с.

*Степухович, А. Д.* Кинетика и механизм термического крекинга алканов : учеб. пособие по курсу лекций / А. Д. Степухович, Р. В. Синицына. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1977. 142 с.

*Степухович, А. Д.* Лекции по статистической физике : учеб. пособие для студентов вузов (с грифом Мин-ва ВССО СССР) / А. Д. Степухович, В. А. Улицкий. М. : Высш. шк., 1978. 149 с.

*Степухович, А. Д.* Лекции по теории цепных реакций : учеб. пособие : в 2 ч. / А. Д. Степухович. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1983. Ч. 1. 106 с.

*Степухович, А. Д.* Лекции по теории цепных реакций : учеб. пособие : в 2 ч. / А. Д. Степухович. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та. 1983. Ч. 2. 98 с.