Саратовский национальный исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского

МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ И БИОФИЗИКЕ – 2026

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора *Ан.В. Скрипаля*

Саратов

2026

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

Методы компьютерной диагностики и искусственного интеллекта в медицине и биофизике – 2026: Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Ан.В. Скрипаля. – Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2026. – 228 с.: ил.

ISBN 978-5-6030580-3-0

Приведены результаты научных исследований по проблемам фундаментальной медицины, медицинской диагностики, компьютерной обработке сигналов в биомеханике, биофизике, биоинженерии и медицинской физике, по математическому моделированию и применению искусственного интеллекта в биологии и медицине. Представлены разработки компьютерных медицинских комплексов, систем и приборов для функциональной диагностики.

Для специалистов и научных работников, занимающихся исследованиями в области компьютерной диагностики в биомеханике, биофизике, биоинженерии и медицинской физике, аспирантов и студентов соответствующих направлений.

Редакционная коллегия:
Ан.В. Скрипаль (отв. редактор),
С.Ю.Добдин, А.А. Сагайдачный, Ал.В. Скрипаль, А.А. Голядкина

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

ISBN 978-5-6030580-3-0

© Коллектив авторов, 2026

Содержание

ВВЕДЕНИЕ **8**

1. **МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ** **9**

МОДЕЛИ РАСЧЁТА ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ КОНТАКТИРУЮЩИХ ЛИЦ БОЛЬНЫМИ, ПРОХОДЯЩИМИ РАДИОЙОДТЕРАПИЮ ПО ПОВОДУ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 9

О. П. Александрова[1], А.Н. Клёпов[2], П.И. Гарбузов[3]

СРАВНЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МОДУЛЯЦИИ В ШЕСТИ ОПТИЧЕСКИХ КАНАЛАХ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ ПО РУЧНОЙ РАЗМЕТКЕ 14

Я.П. Сипачев, А.И. Гребнева, А.С. Караваев

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОЖКАХ ДУГ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ СКОЛИОЗОМ И ПОЛУПОЗВОНКАМИ 17

Бударина М. А., Иванов Д. В.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКУСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ГОЛОСА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ 21

О.И. Алиметова, А.А. Гаранин

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ FUSION-НАВИГАЦИИ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ АБСЦЕССОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ 25

М.С. Корсаков[1], С.В. Капралов[1], М.А. Полиданов[2], Г.Е. Кравцов[2], К.А. Волков[1,3]

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ КООРДИНАЦИИ 28

Е.С. Дубинкина[1], А.Р. Киселев[1,2]

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ HU В ТЕЛАХ ПОЗВОНКОВ И ПОЛУПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ СКОЛИОЗОМ 33

В.В. Акимова, Д.В. Иванов

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА КОЖИ ПОСЛЕ ПРИНЯТИЯ ДУША ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ..36

Скрипаль Д.А.

РАЗРАБОТКА АППАРАТА ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ СВЕТОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕГО ОБОЛОЧЕК 41

С.В. Попов[1], Е.В. Илюков[1, 2], И.В. Федосов[1], О. В. Семячкина-Глушковская[1]

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 44

А.А. Ахметова[1], О.О. Зырянова[1], В.П. Демкин[1], А.Ю.Фальковская[2]

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕЗОНАНСНО-АКУСТИЧЕСКОГО МЕТОДА 48

О.В. Демкин[1], В.В.Удут[2]

МЕТОДЫ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ ДАННЫХ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА 52

О.В. Демкин[1], О.А. Новикова[1], В.П. Демкин[1], В.В.Удут[2]

ВЛИЯНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ НА СПЕКЛ-КОНТРАСТНУЮ ВИЗУАЛИЗАЦИЮ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА 57

М.В. Сыров, А.Д. Ковалев, П.А. Тимошина

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ И АНАЛИЗА СМОДЕЛИРОВАННОГО ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО СИГНАЛА 61
Д.А. Павлова, С.Ю. Добдин

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОККЛЮЗИОННОЙ ПРОБЫ 65
В.А. Мунин, А.В. Скрипаль

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЕНОЗНОЙ ОККЛЮЗИОННОЙ ПЛЕТИЗМОГРАММЫ 68
Б.С. Медников, М.Ю. Калинкин, А.В. Антонов

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО СТРЕССА НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ 71
И.С. Бартош, И.А. Берлизова, А.Д. Болотников, А.В. Макарова, Е.С.Оленко

АНАЛИЗ ТУРБУЛЕНТНОСТИ КРОВОТОКА В МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ НА ОСНОВЕ НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ 74
А.А. Сагайдачный, А.В. Антонов, С.Ю. Добдин, А.С. Бахметьев, И.С. Залетов, Д.И. Майсков, С.И. Белозерова, Ан.В. Скрипаль

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ КАРТА КОРРЕЛЯЦИИ ДИНАМИКИ ТЕМПЕРАТУРЫ КИСТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ 78
А.В. Корешкова, А.А. Сагайдачный, А.В. Антонов, И.С. Залетов, Д.И. Майсков, Ан.В. Скрипаль

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 82
Болотникова А.Д., Берлизова И.А., Макарова А.В., Бартош И.С., Оленко Е.С.

РЕАКТИВНОСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПРОБ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 86
И.А. Берлизова, И.С. Бартош, А.Д. Болотникова, А.В. Макарова, Е.С. Оленко

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ 90

РАЗРАБОТКА АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ ПОД ЭЭГ-КОНТРОЛЕМ СНА У СТАРЫХ МЫШЕЙ 90
А.С. Евсюкова[1], С.В. Попов[1],Т.С. Иноземцев[1], И.В. Федосов[1], А.А. Широков[1,2]

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ РАЗВИТОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОСУПРЕССИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ 93
Д.Д. Дедова[1] , Е.Б. Демкина[1], Е.П. Федорова[2,3], Т.В. Руденко[1,3]

ИЗМЕРЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИЛИРУБИНА МЕТОДОМ МНОГОВОЛНОВОЙ РЕФРАКТОМЕТРИИ И СПЕКТРОСКОПИИ 97
Г.Е.Коробков[1], Е.Н. Лазарева[1]

ДИЗАЙН НОВЫХ ЛИГАНДОВ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА А С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕРАТИВНОЙ НЕЙРОСЕТИ REINVENT 4 101
Котлов Е.С., Ломова М.В.

ОЦЕНКА ТЕРМИЧЕСКОЙ И КОНФОРМАЦИОННОЙ СТАБИЛЬНОСТИ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА В КОМПЛЕКСАХ С ТАНИНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МЕТОДОМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ ФЛУОРИМЕТРИИ 104
М.Д. Винокурова[1], А.Е. Калинова[1], М.В Ломова[1]

ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ОБРАБОТКИ ЛАЗЕРНЫХ СПЕКЛ-ИЗОБРАЖЕНИЙ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ ЛАБОРАТОРНОГО ЖИВОТНОГО IN VIVO 108
Н.А. Пронин, П.А. Тимошина

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МИКРОВОЛНОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ 112
Р.С. Медников, Ал.В. Скрипаль

ОПТИМИЗАЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГКР-СУБСТРАТОВ ЗА СЧЁТ ВЫБОРА И МОДИФИКАЦИИ СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ АГЕНТОВ 115
Абрамова А.М

КОМПЛЕКС ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЭЭГ И ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ СНА У МЫШЕЙ 118
И. А. Блохина[1], Д. В. Туктаров[1,2], Д. А. Мягков[1], С. В. Попов[1], Д. А. Златогорская[1], В. В. Адушкина[2], И. В. Федосов[1], Н. А. Наволокин[1,2]

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ У КРЫС 122
А.Д. Колабухова, И.А. Блохина, О.В. Семячкина – Глушковская, А.А. Широков

УСТРОЙСТВО ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОНТУЗИОННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 124
Д. А. Мягков[1], Д. В. Туктаров[1], А. С. Евсюкова[1], И. В. Федосов[1], О. В. Семячкина-Глушковская[1]

ОГРАНИЧЕНИЕ СПОНТАННОГО УСИЛЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ В ФЛУОРЕСЦИРУЮЩИХ СЛУЧАЙНО-НЕОДНОРОДНЫХ СРЕДАХ 127
И.А.Плеханова, Д.А. Зимняков

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 132
А. Ф. А. Муламахавш, Г.В. Симоненко

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ СТАНДАРТНЫМ 12-КАНАЛЬНЫМ АППАРАТОМ И ПОРТАТИВНЫМ УСТРОЙСТВОМ «КАРДИОКАРТА» 135
А.Д.Финаев , А.В..Скрипаль

РАЗРАБОТКА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У МЫШЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДОЦИАНИНОВОГО ЗЕЛЕНОГО 138
А.К.Шатенова[1],Н.А. Шушунова[2], В.Д. Генин[1], А.Б. Бучарская[2], Н.А. Наволокин[2], Э.А. Генина[1]

ФОРМИРОВАНИЕ МАССИВОВ ЧИСЛОВЫХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ МЕТОДА ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ИМПЕДАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ 143
А.В. Кузьмин[1], В.А. Баранов[1], К.М. Демушкина[1], А.Ю. Комаров[1]

ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТКАНИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ КРЫСЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АПКОНВЕРСИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ 147
В.А Коваленко [1], Н.А Наволокин [2], А.М Мыльников [2], И.Ю Янина [1]

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ОКТ-СИГНАЛА ПРИ ОПТИЧЕСКОМ ПРОСВЕТЛЕНИИ КОЖИ КРЫС С МОДЕЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА 153
А.Д. Ковалев, М.В. Сыров, П.А. Тимошина

РАЗРАБОТКА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОКОНЬЮГАТОВ 157

М.А. Афонина[1], Э.А. Генина[1], В.Д. Генин[1], А. Б. Бучарская[1,2], Н.А. Шушунова[2], В.А. Богатырёв[3], В.А. Ханадеев[3], Б.Н. Хлебцов[3], В.В. Тучин[1,3,4]

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И КЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВ И ТЕРАНОСТИКИ: ОТ СИНТЕЗА К IN VIVO ПРИЛОЖЕНИЯМ 162

Гуслякова О.И.[1,2], Синдеева О.А. [2], Майорова О. А. [1], Евстигнеева С.С.[1]

3. НЕЙРОСЕТИ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ 168

ОБЪЯСНИМЫЙ НЕЙРОСЕТЕВОЙ АЛГОРИТМ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ.. 168

Ю.М. Ишбулатов[1,2], В.И. Гриднев[2], В.И. Пономаренко[1,2], Е.И. Боровкова[1], Д.М. Ежов[1,2], А.С. Караваев[1,2]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ И ИХ РЕАЛИЗАЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ СОЗДАНИЯ ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА 171

Радин А.Е., Бродская Ю.А.

РАЗРАБОТКА ПОРТАТИВНОГО ДАТЧИКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ОСНОВЕ NTC-ТЕРМОРЕЗИСТОРА 176

А.И. Гребнева[1], Я.П. Сипачёв[1], А.С. Караваев[1]

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ДЛЯ ВИДЕООКУЛОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕФЕРЕНТНОЙ ТОЧКИ И ВОЗМОЖНОСТЬЮ РУЧНОЙ ПРАВКИ 178

И. Р. Морозова[1], А. Э. Постельга[2]

ВЫЯВЛЕНИЕ ЦИФРОВЫХ МАРКЕРОВ ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ ЭЭГ В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ 182

В. С. Великая, А.С. Фалькович

ВЫДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНО-ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЯХ: КОНВЕЙЕР ОБРАБОТКИ И НЕЙРОСЕТЕВАЯ КОРРЕКЦИЯ R-ПИКОВ 186

М.Д. Попов[1], И.Д. Симшин[1], А.О. Монахов[1], И.В. Клочков[1]

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА РАЗМЕТКИ РЕНТГЕНОГРАММ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ САГИТТАЛЬНОГО БАЛАНСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МЕТОДОВ 190

Л.В. Бессонов, А.Р. Халиулова

ПЕРСОНАЛЬНЫЙ ИИ-АГЕНТ ПАЦИЕНТА: ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ РЕШЕНИЙ И РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ 194

В.Н. Серебрякова, Л.Ю. Кривоногов

4. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ 199

АВТОМАТИЧЕСКАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ И НУМЕРАЦИЯ ПОЗВОНКОВ НА РЕНТГЕНОГРАММАХ С ПОМОЩЬЮ YOLO11 И ВЕБ-СЕРВИС АВТОИНВЕНТАРИЗАЦИИ DICOM-ДАННЫХ 199

К.А. Марьянкин[1], Л.В. Бессонов[1]

РЕАЛИЗАЦИЯ МИКРОАРХИТЕКТУРЫ ПРОЦЕССОРНОГО КОНВЕЙЕРНОГО ЯДРА АРХИТЕКТУРЫ RISC-V 202

А.И. Алексеев, А.В. Скрипаль

АВТОМАТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ МЕТОДАМИ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ: ОБЗОР ПОДХОДОВ И СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 206

К.А. Ермолова, И.Ю. Демин

ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕКЦИИ И ТРЕКИНГА УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА КИНОПЕТЛЯХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 210
Е.П. Стерхова, И.А. Ложкин

5. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ 214

МОДЕЛЬ ДВИЖЕНИЯ МАГНИТНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КАПСУЛ В СОСУДАХ МАЛОГО ДИАМЕТРА ПОД ДЕЙСТВИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ: ОТ ТЕОРИИ К ЭКСПЕРИМЕНТУ *IN VIVO* 214
М.Н. Жарков[1], Н.А. Пятаев[1], Г.Б. Сухоруков[2]

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАБОТЫ ВОЛОСКОВЫХ КЛЕТОК 219
Е.Е. Еременко[1], М.В. Светлик[1,2], Т.В. Руденко[1,2], Л.В. Смаглий[1,2], В.П. Демкин[1], К.Е. Сундеева[3]

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА 224
В. Х. Лэ[1], Е. Г. Солодкова[2], И. Н. Захаров[1], В. В. Белюсенко, Е.В. Лобанов

ВВЕДЕНИЕ

В Саратовском государственном университете ежегодно, начиная с 2006 года, проводилась Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Продолжая традиции, с учетом новых научных вызовов с 2026 года проводится Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики и искусственного интеллекта в медицине и биофизике».

В ее работе принимают участие ученые, научные сотрудники, инженеры, преподаватели, аспиранты и студенты, представляющие новейшие разработки компьютерных медицинских комплексов, систем и приборов для функциональной диагностики, а также исследования по биоинформатике, математическому моделированию, искусственному интеллекту в биологии и медицине. В 2026 году 130 участниками представлено 55 докладов из 11 городов России, 14 университетов и 7 научных институтов и центров.

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

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

1. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

МОДЕЛИ РАСЧЁТА ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ КОНТАКТИРУЮЩИХ ЛИЦ БОЛЬНЫМИ, ПРОХОДЯЩИМИ РАДИОЙОДТЕРАПИЮ ПО ПОВОДУ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. П. Александрова[1], А.Н. Клёпов[2], П.И. Гарбузов[3]
[1] АНО ДПО «Техническая академия Росатома», г. Обнинск, Россия
[2] Научно-производственное предприятие «Дионис», г. Обнинск, Россия
[3] Медицинский Радиологический Научный Центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Обнинск, Россия
E-mail: oksana-dolya@mail.ru

Аннотация: Разработаны модели конструирования кинетики ^{131}I в организме больных гипертиреозом и дифференцированным раком щитовидной железы по данным их повремённой радиометрии (посредством сцинтиграфических исследований или внешней дозиметрии) при радиойодтерапии, и на их основе разработаны: EXCEL-приложения прогнозного расчёта временных зависимостей мощности эквивалентной (МЭД) и эффективной дозы (МЭФ) внешнего облучения лиц, контактирующих с пациентом после его выписки из клиники, и методики расчёта безопасных сценариев общения пациентов с ними.

Ключевые слова: щитовидная железа, радиойодтерапия, тиреотоксикоз, рак щитовидной железы, доза внешнего облучения

Актуальность. По настоящее время клиники радионуклидной терапии остро нуждаются в инструментарии, позволяющим корректно осуществлять планирование времени содержания пациентов в клинике на «закрытом режиме» (после введения им терапевтических активностей радиофармпрепаратов), а также выдавать больным обоснованные рекомендации по сценариям безопасного их общения с различными контактирующими лицами (родственниками, коллегами по работе) после выписки из клиники. Особенно актуальна данная проблема в части больных, проходящих радиойодтерапию (РЙТ) по поводу гипертиреоза (ГТ) и дифференцированной раком щитовидной железы (ЩЖ, ДРЩЖ). До сих пор мировая клиническая практика не предоставила убедительных разработок в этом направлении, позволяющих безусловно принять их в качестве действительного рабочего инструментария, [1–7]. Представляема разработка предлагает варианты методик планирования РЙТ, позволяющих

учесть важные факторы кинетики и распределения ^{131}I в организме больных, игнорирование которых в работах других исследователей в значительной степени сказывается на корректности и адекватности прогнозирования параметров внешнего облучения контактирующих лиц со стороны пациентов.

Материалы и методы. В процессе разработки методик были использованы результаты обследований двух групп больных, проходивших РЙТ в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Первая группа включала 23 больных гипертиреозом и данные повремённой радиометрии индикаторного ^{131}I у них, полученных на гамма-камере Discovery NM/CT 670 посредством планарной сцинтиграфии, рис 1.



Рис. 1. Гамма-камера Discovery NM/CT 670

Вторая группа из 25 больных ДРЩЖ, радиометрия внешнего облучения от которых производилась дозиметром ДРГ-05М – на расстоянии 1 м и вплотную – уже после дачи им терапевтического ^{131}I. Алгоритм реконструкции кинетики ^{131}I в щитовидной железе (ЩЖ) и в организме пациентов в случае тиреотоксикоза включал следующие этапы: а) производился вычет скорости счёта импульсов от ЩЖ из суммарной скорости счёта от всего тела; б) в EXCEL производилось сплайн-сглаживание полученных измерений на фазах накопления и последующего – начального выведения ^{131}I в ЩЖ; в) на фазе выведения кинетика аппроксимировалась экспонентой с показателем, отвечающим эффективному периоду полувыведения (T_{eff}) ^{131}I из ЩЖ; г) применительно к оставшейся части тела (“В”) применялся аналогичный метод; д) участок выведения ^{131}I в “В” также аппроксимировался экспонентой, с показателем, отвечающим T_{eff} ^{131}I для тела.

В части определения доз внешнего облучения: а) при расчёте поля излучения от пациента для его тела принималась модель фантома – сплошного ткане-эквивалентного цилиндра, параметры которого отвечали его габаритным данным, рис. 2;

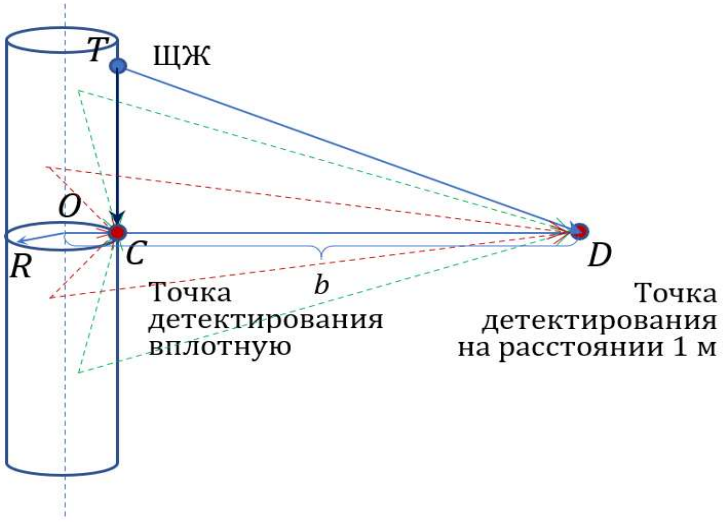


Рис. 2. Расчётная схема детектирования излучения от фантома пациента
R – радиус цилиндрического фантома, C – точка детектирования вплотную,
D – точка детектирования на расстоянии 1 м

б) для фракции ^{131}I, локализованной в ЩЖ, принималась модель точечного источника; в) далее полагалось, что оставшаяся фракция ^{131}I равномерно распределяется в объёме “В” (фантома); г) затем производился расчёт кинетики итоговой МЭД (ЩЖ + фантом) на расстоянии 1 м от т. С (рис. 2; д), далее кинетика МЭД пересчитывалась по значению введенной пациенту терапевтической активности ^{131}I и, в соответствии с полученной зависимостью, определялось допустимое время выведения больного из «закрытого режима».

Для случая больных с ДРЩЖ использовались аналогичные алгоритмы конструирования кинетики ^{131}I, при этом учитывался (в модели точечного) источник в области кишечника; “В” пациентов также моделировалась цилиндрическим фантомом. Базовые значения активностей ^{131}I в области кишечника (взятых в моменты измерений МЭД), и в теле пациента, определялись как решение сформированной система алгебраических уравнений 2-го порядка. По этим значениям определялись кинетики суммарной мощности эквивалентной дозы МЭД и мощности эффективной дозы МЭФ (кишечник + “В”) в зависимости от расстояния до пациента.

Результаты. Рассчитанные времена выведения из «закрытого режима» больных гипертиреозом составляют довольно широкий интервал значений [0, 82] ч, в то же время, для больных ДРЩЖ интервал времён выведения покрывает достаточно узкий интервал [22; 29] ч. На базе полученных данных авторами выработаны эффективные алгоритмы расчёта безопасных сценариев общения пациентов с близкими (родственниками) после выписки из клиники.

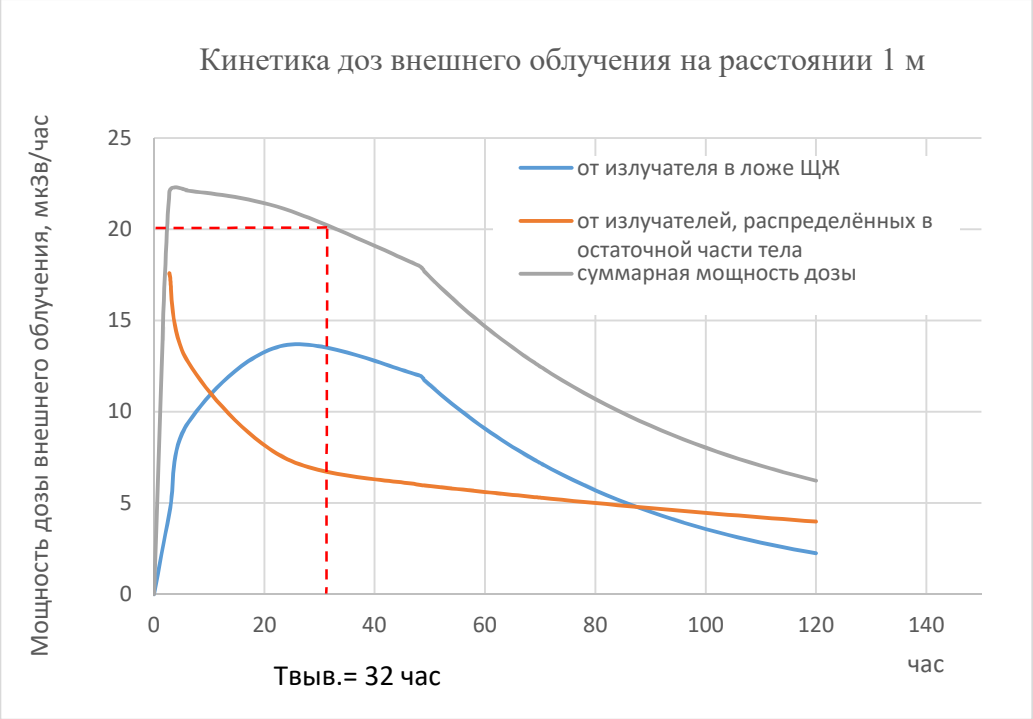


Рис. 3. Кинетика эквивалентных доз внешнего облучения на расстоянии 1 м от пациента В.Л.Н., больного тиреотоксикозом

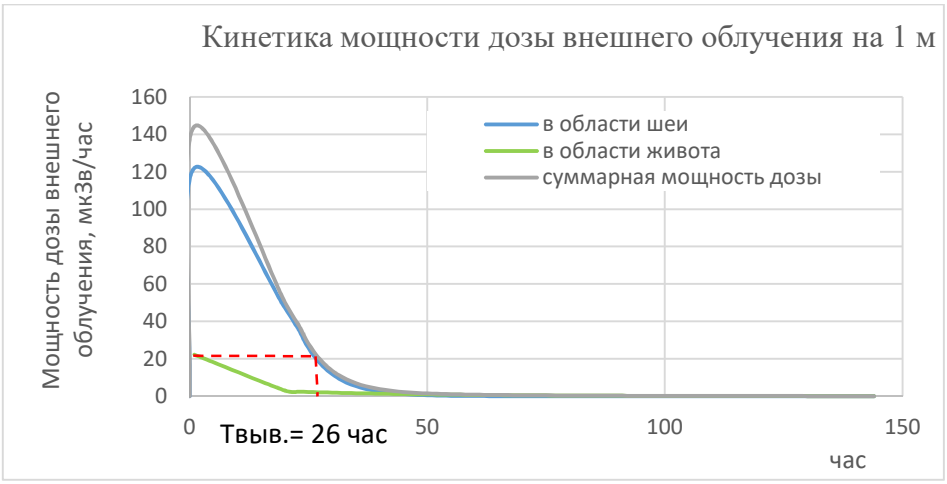


Рис. 4. Кинетики эквивалентных доз внешнего облучения на расстоянии 1 м от пациента П.Е.Н., больного ДРЩЖ

Заключение. Разработанные авторами методики планирования содержания пациентов на «закрытом режиме» и расчёта безопасных сценариев их общения с родственниками, реализованные на базе EXCEL, могут эффективно применяться в рутинной клинической практике РЙТ больных гипертиреозом и ДРЩЖ, опираясь на традиционные протоколы сбора данных, включая их радиометрию (на гамма-камере или используя дозиметрическую аппаратуру) с использованием метки ^{131}I.

Библиографический список

1. *Markou P., Chatzopoulos D.* Isolation period prediction in patients with differentiated thyroid carcinoma treated after thyroidectomy by ^{131}I // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 7, № 3. – p. 195-198.

2. *Yi Y., Stabin M.G., McKaskle M..H, et al.* Comparison of measured and calculated dose rates near nuclear medicine patients// Health Phys. 2013. Vol.105. – p.187–191.

3. *Bin Liu, Weiai Peng, Rui Huang, et al.* Thyroid Cancer Radiation Safety Precautions in ^{131}I Therapy Based on Actual Biokinetic Measurements// Radiology. Vol. 273, № 1. 2014. – p. 211– 219.

4. US Nuclear Regulatory Commission // US Nuclear Regulatory Commission. Release of patients administered radioactive materials. URL: https://www.nrc.gov/docs/ML0833/ML083300045.pdf (15.06. 2020).

5. *Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., Левченко В. А.* Применение методов математического моделирования в ядерной медицине. Под ред. д.ф.-м.н. Е.С. Матусевича. – Обнинск: Из-во «СОЦИН». – 2006, – 204 с.

6. *Чабань Ю.М.* Дозиметрическое обеспечение радионуклидной технологии лечения с использованием ^{131}I/ Дисс. на соискание уч. степени кандидата физико-математических наук. – Обнинск: ОГТУАЭ. 2007. – 159 с.

7. *Nguyen Q.C., Aleksandrova O.P., Garbuzov P.I., Klyopov A.N., Krylov V.V.* Modeling of external radiation doses from patients undergoing radioiodine therapy for hyperthyroidism and thyroid cancer//В сб. «Техногенные системы и экологический риск»: Тезисы докладов. IV Международной (XVII Региональной) научной конференции /Под общ. ред. А.А. Удаловой. – Обнинск: ИАТЭ НИЯУ МИФИ, 2021. – 521 с. – С. 395–397.

СРАВНЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МОДУЛЯЦИИ В ШЕСТИ ОПТИЧЕСКИХ КАНАЛАХ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ ПО РУЧНОЙ РАЗМЕТКЕ

Я.П. Сипачев, А.И. Гребнева, А.С. Караваев
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: yaroslavat74@gmail.com

Аннотация: На основе 1194 вручную проверенных пульсовых точек пяти участников (30 фрагментов по 30 с) исследованы RIIV, RIAV и RIFV в шести каналах ФПГ. У четырёх участников с пригодным дыхательным сигналом от резистивного датчика (РД) после индивидуального совмещения межканальные корреляции составляли 0,718–0,977 для RIIV, 0,350–0,802 для RIAV и 0,777–0,966 для RIFV. Матрицы с включением РД показывают сходство форм RIIV и RIFV после совмещения. Поскольку задержки подбирались по общему РД на тех же коротких участках, результаты имеют исследовательский характер.

Ключевые слова: фотоплетизмография, дыхательная модуляция, межпульсовой интервал, спектральная мощность, частота дыхания, зелёное излучение, инфракрасное излучение.

Фотоплетизмография (ФПГ) регистрирует изменения кровенаполнения тканей неинвазивным оптическим методом [1]. Дыхание отражается в изменениях базового уровня сигнала (respiratory-induced intensity variation, RIIV), амплитуды пульсовых волн (respiratory-induced amplitude variation, RIAV) и межпульсовых интервалов (respiratory-induced frequency variation, RIFV) [2]. Выраженность этих компонентов зависит от длины волны [3] и места регистрации [4]. Неточное определение границ сердечных циклов может искажать амплитудные и интервальные характеристики, поэтому для проверки использована ручная разметка.

Цель работы — сравнить показатели RIIV, RIAV и RIFV в шести оптических каналах на коротких фрагментах, в которых пульсовые точки проверены вручную, и оценить ограничения сопоставления с дыхательным датчиком (РД).

Исследованы фрагменты пяти участников (P01, P02, P03, P06 и P07). Для каждого участника использовали один 30-секундный интервал в каждом из шести каналов. Обозначения каналов учитывали длину волны (G — 525 нм, IR — 940 нм), оптическую схему (R — отражение, T — просвет) и положение датчика (D — дистальная, P — проксимальная фаланга): G-R-D, IR-R-D, IR-T-D, G-R-P, IR-R-P, IR-T-P. Всего вручную проверены и сохранены 1194 пульсовые точки. Повторный автоматический поиск пиков не проводили.

Для согласования с ручной разметкой использовали инвертированный исходный сигнал. Фильтр 0,5–4 Гц применяли только при визуальной разметке. Для каждого цикла между соседними подтверждёнными пиками RIIV определяли как медиану отсчётов исходной ФПГ, RIAV — как

разность максимума и минимума, RIFV — как длительность межпульсового интервала (IBI).

Полученные ряды интерполировали на сетку 4 Гц без экстраполяции (разрыв не более 3 с), удаляли линейный тренд и фильтровали двусторонним фильтром Баттерворта второго порядка (0,15–0,40 Гц). Краевые участки по 5 с исключали. Для участника применяли общую маску 18 рядов; оставшаяся длительность составляла 17,75–18,75 с.

HF-мощность (0,15–0,40 Гц) и её долю в полосе 0,08–0,60 Гц оценивали по периодограмме с окном Ханна. Частотное разрешение ограничено длительностью коротких рядов. Показатели агрегировали на уровне участников, наибольшие медианные доли HF — в табл. 1.

Таблица 1. Каналы с наибольшей медианной долей мощности HF

Компонент	Доля HF, %	Канал
RIIV	50,59	IR-R-D
RIAV	58,99	IR-T-P
RIFV	65,79	G-R-D

Доли HF в табл. 1 не дают общего рейтинга каналов: абсолютные мощности RIIV, RIAV и RIFV выражены в разных единицах, а доля HF не равнозначна относительной RMS.

Длины волн сравнивали попарно при одинаковой отражательной геометрии и фаланге (G-R-D/IR-R-D, G-R-P/IR-R-P). Для собственных HF-показателей N=5, для сравнений с РД N=4. В 36 сравнениях после поправки Бенджамини–Хохберга значимых различий не обнаружено. Минимальное двустороннее критерия Уилкоксона при N=5 составляет 0,0625, при N=4 — 0,125; эквивалентность длин волн из этого не следует.

Производилось сопоставление выделенных дыхательных модуляций с сигналом дыхания от РД. Критерий пригодности РД включал не менее 80% точек с (SNR≥3) и расхождение частот по спектру не более 0,03 Гц.

Для RIIV, RIAV и RIFV после индивидуального диагностического подбора задержек относительно РД (±3 с) рассчитывали матрицы корреляций Пирсона 7 × 7: шесть каналов ФПГ и РД. Для каждой пары брали медиану по четырём участникам с пригодным РД на одинаковых участках длительностью 12,25–12,75 с (рис. 1).

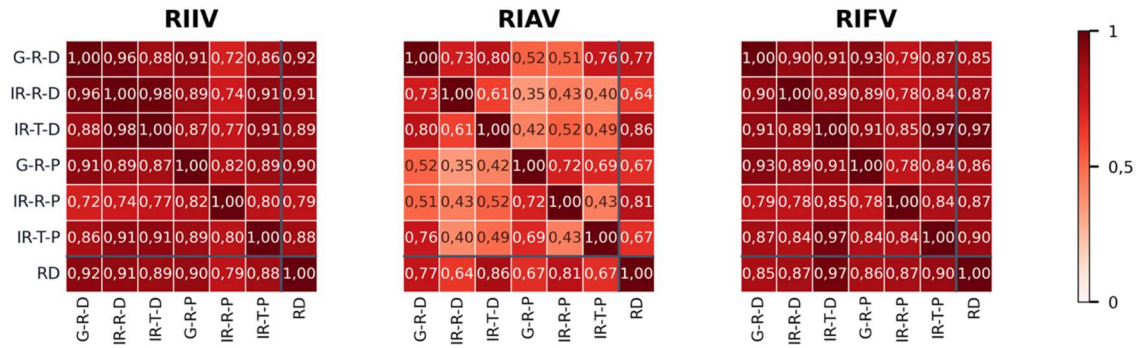


Рис 1. Медианные матрицы корреляций HF-компонент после совмещения с РД (RIIV, RIAV и RIFV; N=4)

После совмещения медианные межканальные r составляли 0,718–0,977 для RIIV, 0,350–0,802 для RIAV и 0,777–0,966 для RIFV; корреляции с РД — 0,790–0,920, 0,639–0,858 и 0,849–0,972 соответственно. У P06 совмещение с РД не проводили. Поскольку индивидуальные задержки оптимизированы по общему РД на тех же фрагментах, сходство после совмещения не является независимым подтверждением согласованности исходных сигналов.

Таким образом, по вручную проверенным фрагментам выявлены дыхательные колебания базового уровня, амплитуды и интервалов ФПГ. После коррекции задержек по общему РД формы RIIV и RIFV разных каналов становились более согласованными; для RIAV сходство ниже. Однозначно лучшая оптическая конфигурация на пяти участниках не определена. Короткая длительность фрагментов, малое число дыхательных циклов и диагностический подбор сдвига ограничивают обобщение результатов.

Исследование поддержано Российским научным фондом, грант № 23-12-00241.

Библиографический список

1. *Allen J.* Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // Physiol. Meas. 2007. V. 28. P. R1–R39.

2. *Dehkordi P., Garde A., Molavi B., Ansermino J.M., Dumont G.A.* Extracting Instantaneous Respiratory Rate From Multiple Photoplethysmogram Respiratory-Induced Variations // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 948.

3. *Spigulis J., Gailite L., Lihachev A., Erts R.* Simultaneous recording of skin blood pulsations at different vascular depths by multiwavelength photoplethysmography // Appl. Opt. 2007. V. 46. P. 1754–1759.

4. *Hartmann V., Liu H., Chen F., Hong W., Hughes S., Zheng D.* Toward Accurate Extraction of Respiratory Frequency From the Photoplethysmogram: Effect of Measurement Site // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 732.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОЖКАХ ДУГ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ СКОЛИОЗОМ И ПОЛУПОЗВОНКАМИ

Бударина М. А., Иванов Д. В.
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: mbudarina058@gmail.com

Аннотация: Цель исследования – оценить распределение единиц Хаунсфилда (HU) в ножках дуг позвонков у детей с врождённым сколиозом и полупозвонками. Проведён ретроспективный анализ компьютерных томограмм 60 пациентов в возрасте 2–16 лет. В 985 наблюдениях для каждого типа костной ткани измеряли HU в губчатом, кортикальном и смешанном компонентах ножек дуг. Значения HU различались между типами ткани; в полупозвонках показатели были ниже, чем в обычных позвонках. Выявлены различия между анатомическими отделами позвоночника для кортикальной и смешанной зон, а также слабая положительная связь возраста с HU кортикальной и смешанной ткани. Полученные данные характеризуют особенности костной ткани при врождённой деформации и могут учитываться при предоперационной оценке.

Ключевые слова: врождённый сколиоз, полупозвонок, компьютерная томография, единицы Хаунсфилда, ножка дуги позвонка, костная ткань.

Врождённый сколиоз обусловлен нарушениями формирования или сегментации позвонков и может сопровождаться выраженной деформацией позвоночника. Одним из наиболее значимых вариантов аномалии формирования является полупозвонок, способный вызывать прогрессирование искривления в процессе роста ребёнка. При хирургической коррекции деформации важна оценка костных структур, обеспечивающих фиксацию металлоконструкции [1, 2].

Ножки дуг позвонков представляют собой ключевую анатомическую зону проведения транспедикулярных винтов. Их размеры, форма и структура костной ткани при врождённых аномалиях могут быть изменены, что потенциально влияет на надёжность фиксации. Количественная оценка компьютерных томограмм в единицах Хаунсфилда позволяет характеризовать рентгеновскую плотность выбранной области и применяется для оценки качества кости перед спинальной инструментальной фиксацией [3, 4, 5].

Большинство опубликованных исследований посвящено взрослым пациентам либо подросткам с идиопатическим сколиозом; сведения о распределении HU непосредственно в ножках дуг у детей с врождённым сколиозом ограничены. Цель настоящей работы – изучить распределение HU в ножках дуг позвонков у детей с врождённым сколиозом в зависимости от типа костной ткани, стороны измерения, анатомического уровня и наличия полупозвонка.

Выполнено ретроспективное наблюдательное исследование обезличенных данных КТ 60 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет с врождённой сколиотической деформацией позвоночника и

полупозвонками. В выборку вошли 29 мальчиков (48%) и 31 девочка (52%). Проанализировано 1022 позвонка, включая 114 полупозвонков (11%). Среди полупозвонков преобладал тип PS-HV – 70 (61%); тип FS-HV выявлен в 34 (30%) случаях, NS-HV – в 10 (9%).

КТ выполнялась на 64-срезовом томографе Philips Brilliance 64 при напряжении 120 кВ, токе 124 мА и толщине среза 1 мм. Обработку изображений проводили в RadiAnt DICOM Viewer с применением мультипланарной реконструкции. Аксиальную плоскость ориентировали перпендикулярно оси предполагаемого транспедикулярного винта. Измерения выполняли на уровне наиболее узкого участка ножки дуги. Вручную выделяли области интереса (ROI), исключая окружающие мягкие ткани и артефакты.

Для каждого уровня оценивали три компонента: губчатую кость (ROI в центральной части ножки без кортикального слоя), кортикальную кость и смешанную зону, включающую поперечный контур ножки целиком. Для анализа анатомического распределения выделяли грудной отдел (T1–T10), грудопоясничный переход (T11–L1) и поясничный отдел (L2–L5/L6).

Статистический анализ включал критерии Шапиро–Уилка, Краскела–Уоллиса, Уилкоксона для связанных выборок, Манна–Уитни и Фридмана, а также корреляцию Спирмена. Данные представлены медианой и межквартильным размахом (Me [Q1; Q3]) либо средними значениями в соответствии с исходными расчётами. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

В анализ включено по 985 измерений для каждого из трёх компонентов костной ткани. Наименьшая медиана HU отмечена в губчатой кости – 248,74 [196,39; 311,01], промежуточная – в смешанной зоне (498,07 [443,58; 568,95]), наибольшая – в кортикальной кости (780,65 [695,62; 876,06]). Различия между группами статистически значимы ($H=2316,91$; $p<0,001$), что отражает различия рентгеновской плотности исследованных компонентов.

При сравнении правой и левой ножек дуг статистически значимых различий для губчатой кости не выявлено (267,58 и 264,43 HU соответственно; $p=0,38$). Для кортикальной кости значения составили 791,74 и 783,09 HU ($p=0,016$), для смешанной зоны – 513,72 и 506,83 HU ($p=0,022$). Несмотря на статистическую значимость последних различий, абсолютная разница между сторонами была небольшой.

Распределение HU по анатомическим отделам различалось в зависимости от типа ткани. Для губчатой кости статистически значимых различий не выявлено ($H=1,28$; $p=0,526$). Для смешанной зоны различия были значимыми ($H=22,43$; $p<0,001$): наиболее низкая медиана отмечалась в грудопоясничном переходе – 453,06 HU, по сравнению с 517,58 HU в грудном и 508,05 HU в поясничном отделах. Для кортикальной кости также выявлены различия ($H=22,91$; $p<0,001$); наибольшая медиана зарегистрирована в поясничном отделе – 837,74 HU, наименьшая – в грудопоясничном переходе (735,66 HU).

В полупозвонках средние значения HU были ниже, чем в обычных позвонках, во всех исследованных компонентах. Для губчатой кости показатели составили 247,32 и 267,12 HU соответственно (U=7739,00; p=0,032), для кортикальной – 733,35 и 756,16 HU (U=7786,00; p=0,046), для смешанной зоны – 439,49 и 509,55 HU (U=5041,00; p<0,001). Наиболее выраженное различие наблюдалось в смешанной зоне.

При сопоставлении позвонка выше полупозвонка, самого полупозвонка и позвонка ниже него наиболее низкие значения губчатой и смешанной зон отмечались в области полупозвонка либо ниже него. Для смешанной зоны различия между тремя позициями были статистически значимыми (χ^2=28,50; p<0,001). Для кортикальной кости статистически значимых различий не обнаружено (χ^2=3,73; p=0,155). Для губчатой кости в актуализированном анализе полных парных наблюдений (n=125) статистическая значимость не достигнута (Q=5,535; p=0,063).

Корреляционный анализ выявил отсутствие статистически значимой связи возраста с HU губчатой кости (ρ=−0,0385; p=0,233). Для кортикальной кости установлена слабая положительная корреляция (ρ=0,2694; p<0,001), как и для смешанной зоны (ρ=0,1413; p<0,001).

Полученные результаты подтверждают неоднородность рентгеновской плотности костных компонентов ножек дуг: кортикальная ткань характеризуется наиболее высокими значениями HU, губчатая – наиболее низкими. Такой профиль соответствует структурным различиям костных компонентов и подчёркивает необходимость стандартизировать расположение ROI при количественной оценке. В литературе показано, что HU могут использоваться для характеристики качества кости и оценки условий транспедикулярной фиксации, однако результаты зависят от выбранной области и траектории измерения [6, 7].

Снижение HU в полупозвонках по сравнению с обычными позвонками является одним из основных наблюдений исследования. Оно может отражать особенности формирования и ремоделирования костной ткани при врождённой аномалии, однако по данным настоящего исследования нельзя напрямую заключить о механической прочности или прогнозировать исход фиксации. Выявленные различия по отделам позвоночника и слабые корреляции с возрастом также указывают на многофакторность формирования показателей HU. Результаты следует интерпретировать с учётом ретроспективного дизайна, неодинакового числа наблюдений в отдельных сравнениях и отсутствия прямой механической оценки кости.

У детей с врождённым сколиозом значения HU в ножках дуг позвонков закономерно различаются между губчатой, кортикальной и смешанной зонами. В полупозвонках HU ниже, чем в обычных позвонках, во всех трёх компонентах, наиболее выраженно – в смешанной зоне. Между анатомическими отделами выявлены различия для кортикальной и смешанной ткани, тогда как для губчатой кости они не достигли статистической значимости. Полученные данные могут дополнять КТ-

оценку костной анатомии при предоперационном планировании, но требуют дальнейшей проверки на независимой выборке и сопоставления с клиническими результатами фиксации.

Библиографический список

1. *Rong T., Jiao Y., Huang Y.* et al. Morphological analysis of isolated hemivertebra: radiographic manifestations related to the severity of congenital scoliosis // BMC Musculoskeletal Disorders. 2024. Vol. 25. Art. 112.
2. *Hohn E. A., Chu B., Martin A.* et al. Pedicles are not the densest regions of the lumbar vertebrae: implications for bone quality assessment and surgical fixation strategies // Journal of Neurosurgery: Spine. 2022. Vol. 37, № 3. P. 358–366.
3. *Zaidi Q., Danisa O. A., Cheng W*. Measurement Techniques and Utility of Hounsfield Unit Values for Assessment of Bone Quality Prior to Spinal Instrumentation: A Review of Current Literature // Spine. 2019. Vol. 44, № 4. P. E239–E244.
4. *Lee J. H., Kim H. J., Lee H. M.* et al. Hounsfield units of vertebral body and pedicle as predictors of pedicle screw loosening after lumbar fusion surgery // Scientific Reports. 2022. Vol. 12. Art. 23142.
5. *Karaoglu Gundogdu S., Koc T., Demirel A.* et al. Assessment of pedicle bone quality using computed tomography Hounsfield units // Diagnostics. 2024. Vol. 14. Art. 1234.
6. *Schreiber J. J., Anderson P. A., Rosas H. G.* et al. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management // The Journal of Bone and Joint Surgery. 2011. Vol. 93, № 11. P. 1057–1063.
7. *Chen T., Hu W., Peng Y.* et al. Evaluating bone quality and asymmetrical aplasia of the thoracic vertebral body in Lenke 1A adolescent idiopathic scoliosis using Hounsfield units // Frontiers in Surgery. 2022. Art. 1028873.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКУСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ГОЛОСА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

О.И. Алиметова, А.А. Гаранин
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: olya31705@gmail.com

Аннотация: Голос расценивается как источник диагностической информации, тем не менее, его клиническое применение требует учёта возраста. Проанализированы записи чтения текста, полученные со смартфона, у 150 людей в возрасте 45 лет и старше и у 100 человек младше 45 лет. Извлекли 77 акустических параметров, значимые различия выявлены для 56 параметров, наиболее выраженные различия получены для MFCC_02, LZIV, shimmer APQ11, shimmer APQ5 и асимметрии спектра.

Ключевые слова: акустический анализ, речевой сигнал, возрастные особенности, голосовые биомаркеры, шиммер.

Голос как источник диагностических данных привлекает растущее внимание специалистов в кардиологии, пульмонологии, эндокринологии и неврологии. Показано, что акустические характеристики голоса могут изменяться при декомпенсации хронической сердечной недостаточности [1], при обострении бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких [2] и сахарном диабете 2 типа [3]. Таким образом, современные исследования показывают перспективность акустического анализа голоса как неинвазивного инструмента скрининга и дистанционного мониторинга хронических заболеваний, необходимо учитывать физиологические факторы. Одним из таких факторов является возраст.

Цель работы: оценить возрастные различия расширенного набора акустических параметров голоса у русскоязычных людей молодого и среднего возраста (младше 45 лет и 45 лет и старше) и выявить параметры, наиболее информативные для различения возрастных групп, как основу для дальнейшей разработки речевых биомаркеров возрастных изменений.

Материал и методы. Исходными данными для анализа послужили записи голоса 150 практически здоровых людей в возрасте 45 лет и старше (группа 1: 101 женщина и 49 мужчин), медианный возраст 49,5 [45; 62] года, а также записи 100 людей в возрасте до 45 лет (группа 2: 56 женщин и 44 мужчины), медианный возраст 22 [20; 31] года.

Регистрация речевого сигнала во всех группах проводилась при помощи смартфонов различных типов (программа Smart Recorder, формат wav.). Все обследуемые зачитывали один и тот же фонетически представительный текст. HNR для всех записей превышало 10 дБ. Частота дискретизации составила 48 кГц, средняя длительность записи – 60 с. Предварительная обработка включала в себя полосовую фильтрацию фильтром Баттерворта 6-го порядка с частотами среза 50 и 8000 Гц, а также ресемплинг – 22 кГц и разрядности 16 бит.

Акустический анализ выполнялся с использованием программы Praat и Python-библиотек для нелинейного анализа временных рядов antropy и nolds. Из каждой записи было извлечено 77 акустических параметров: показатели основного тона, мел-частотные кепстральные коэффициенты (MFCC), частоты формант и их соотношения, параметры микровозмущения голоса (jitter, shimmer, HNR), а также показатели нелинейной динамики и энтропии сигнала (ApproxEntropy, SampleEntropy, SVD_Entropy, SpectralEntropy, PermutationEntropy, Hurst_DFA, Hjorth Mobility/Complexity, Higuchi FD, Katz FD, Petrosian FD, LZIV и др.). К коэффициентам MFCC применялась z-score нормализация (приведение к нулевому среднему и единичной дисперсии).

Статистическую обработку полученных данных проводили в Python v.3.11.4 с использованием библиотеки scipy.stats. На первом этапе по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилкса проверяли соответствие распределения параметров нормальному закону. Установлено, что условие нормальности в большинстве случаев не выполняется. С учетом этого были вычислены медианы для большинства параметров речи и определены доверительные интервалы по перцентилям [2,5; 97,5] бутстреп методом. Для тестирования гипотез о различии групп использовали тест Манна–Уитни. Уровень значимости для проверки гипотез принимали равным 0,05 с поправкой Бенджамини-Хохберга.

Результаты

В таблице 1 приведены топ–15 параметров голоса, различающих группы по возрасту. Мерой различия служила, рангово-бисериальная корреляция (r). Положительные значения r соответствуют более высоким значениям параметра в группе 2 (<45 лет), отрицательные – в группе 1 (45+).

Таблица 1. Топ–15 параметров голоса, различающих группы по возрасту

Показатель	**Группа наблюдения**		**p**	**r (rank-biserial)**
	Группа 1 (45+, n=150)	**Группа 2 (<45, n=100)**		
MFCC_02	0,0003[-0,0835–0,0887]	0,0665 [-0,0352–0,1633]	<0,001	0,610
LZIV	0,35 [0,27–0,51]	0,44 [0,33–0,58]	<0,001	0,578
Shimmer APQ11, %	16,5 [13,0–21,0]	13,9 [9,5–19,2]	<0,001	-0,556
Shimmer APQ5, %	9,7 [7,2–12,5]	7,8 [5,2–11,6]	<0,001	-0,527

Spectral skew	6,0 [3,3–9,2]	4,4 [2,4–6,9]	<0,001	-0,526
Spectral kurtosis	46 [11–121]	25 [5–58]	<0,001	-0,523
Spectral variance, Гц	609 [363–1307]	895 [472–1696]	<0,001	0,514
Hjorth complexity	4,3 [3,2–5,3]	3,7 [2,6–4,6]	<0,001	-0,495
Spectral centroid	502 [362–784]	591 [457–1052]	<0,001	0,494
Hjorth mobility	0,32 [0,26–0,46]	0,39 [0,29–0,55]	<0,001	0,488
Shimmer local (медиана), %	15,6 [12,4–18,5]	13,5 [9,4–18,0]	<0,001	-0,474
Shimmer local, %	15,2 [12,2–18,5]	13,3 [9,7–18,1]	<0,001	-0,471
ApEn	0,65 [0,51–0,89]	0,79 [0,50–1,06]	<0,001	0,469
MFCC_03	-0,08 [-0,15–0,04]	-0,12 [-0,19–0,01]	<0,001	-0,457
F3, Гц	3542 [3274–3825]	3649 [3432–3945]	<0,001	0,435

Примечания: p – отличия по Манну–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга; MFCC_02/03 – мел-частотные кепстральные коэффициенты; LZIV – сложность по Лемпелю–Зиву; Shimmer APQ11/APQ5 – шимер по 11/5 периодам; Spectral skew/kurtosis/variance/centroid – асимметрия, эксцесс, разброс и центроид спектра; Hjorth complexity/mobility – сложность и мобильность по Хьёрту; Shimmer local – локальный шимер; ApEn – приблизительная энтропия; F3 – третья форманта.

Возрастные изменения затрагивают все группы параметров: спектральные, формантные, показатели нестабильности фонации, параметры сложности и энтропии, кепстральные коэффициенты; для всех 15 показателей $p < 0,001$. Величина эффекта r варьирует от 0,435 до 0,610: для семи из пятнадцати параметров $|r| > 0,5$ (большой эффект), у остальных эффект умеренный.

Всего 56 из 77 параметров (73%) значимо различались между группами по критерию Манна-Уитни, $p<0,05$ с поправкой Бенджамини–Хохберга. Из них 40 параметров имеют $p<0,001$.

В группе лиц 45 лет и старше наибольшие различия по сравнению с группой младше 45 лет наблюдались для второго мел-частотного кепстрального коэффициента, шиммеров, спектральных асимметрии, эксцесса и дисперсии, сложность по Лемпелю–Зиву и ряда других параметров, характеризующих нелинейную динамику частоты основного тона. Такой комплексный характер изменений согласуется с представлениями о том, что возрастные изменения голоса являются результатом взаимодействия нескольких физиологических механизмов [4].

Отдельного внимания требует способ регистрации речевого сигнала. Практическая ценность речевых биомаркеров зависит от возможности получения информативных характеристик вне специализированной лаборатории, в том числе при использовании бытовых мобильных устройств [5].

Настоящее исследование выполнено с учётом этих методологических ограничений: весь речевой материал был записан на смартфоны в условиях, приближенных к реальному использованию, без применения специализированной студийной аппаратуры.

Следует также учитывать, что группа 45 лет и старше в настоящем исследовании не является исключительно группой пожилых людей. Медиана составляет 49,5 года, поэтому выявленные различия корректнее называть возрастными изменениями акустических характеристик голоса, а не исключительно проявлениями пресбифонии.

Заключение. Возрастные изменения многокомпонентны и затрагивают стабильность голосообразования, спектральные, формантные, кепстральные и нелинейно-динамические характеристики сигнала. Возрастную вариабельность необходимо учитывать при разработке речевых биомаркеров заболеваний, так как она может влиять на классификацию пациентов и контрольных групп.

Библиографический список

1. *Murton O.M., Dec G.W., Hillman R.E., Majmudar M.D., Steiner J., Guttag J.V., Mehta D.D.* Acoustic voice and speech biomarkers of treatment status during hospitalization for acute decompensated heart failure // Appl. Sci. 2023. V.13(3). P. 1827.

2. *Bemmel L., Reinders L.G., van Helvoort H.A.C.*, et al. Voice as biomarker for early exacerbation detection in asthma and COPD: the TACTI-CAS study // ERJ Open Res. 2026.

3. *Elbéji A., Pizzimenti M., Aguayo G., Fischer A., Ayadi H., Mauvais-Jarvis F., Riveline J.P., Despotovic V., Fagherazzi G.* A voice-based algorithm can predict type 2 diabetes status in USA adults: findings from the Colive Voice study // PLOS Digit. Health. 2024. V.3. P. e0000679.

4. *Rojas S., Kefalianos E., Vogel A.* How does our voice change as we age? A systematic review and meta-analysis of acoustic and perceptual voice data from healthy adults over 50 years of age // J. Speech Lang. Hear. Res. 2020. V.63(2). P. 533–551.

5. *Awan S.N., Bahr R., Watts S., Boyer M., Budinsky R.,* Bridge2AI Voice Consortium, Bensoussan Y. Validity of acoustic measures obtained using various recording methods including smartphones with and without headset microphones // J. Speech Lang. Hear. Res. 2024. V.67(6). P. 1712–1730.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ FUSION-НАВИГАЦИИ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ АБСЦЕССОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

М.С. Корсаков[1], С.В. Капралов[1], М.А. Полиданов[2], Г.Е. Кравцов[2], К.А. Волков[1,3]
[1]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
[2]Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург
[3] Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: maksim-polidanoff@yandex.ru

Аннотация: Рассмотрены предпосылки Fusion-навигации при малоинвазивном лечении абсцессов брюшной полости. Цель – разработать и верифицировать программный комплекс для 3D-планирования чрескожного дренирования. Комплекс «Laparoskan» включает настольное приложение и мобильный модуль. На КТ-серии из 343 срезов сегментация 13 структур заняла 628 с, полный цикл – 667 с; обезличенный пакет – около 48 МБ; расхождение расчёта срезов – не более 0,01 ед. Хаунсфилда.

Ключевые слова: компьютерная томография; абсцесс брюшной полости; чрескожное дренирование; Fusion-навигация; 3D-визуализация; предоперационное планирование; дополненная реальность; защита персональных данных; симуляционное обучение.

Введение. Послеоперационные абсцессы и сложные жидкостные коллекции брюшной полости остаются одной из наиболее тяжёлых проблем абдоминальной хирургии, а летальность при гнойно-септических осложнениях достигает 20-40%. «Золотым стандартом» их лечения являются малоинвазивные пункционно-дренирующие вмешательства под ультразвуковым контролем. Однако традиционная сонография имеет существенные ограничения при глубоких, многокамерных абсцессах и наличии кишечных газов. Разрыв между предоперационной КТ-визуализацией и интраоперационным УЗИ создаёт зону неопределённости, повышая риск ятрогенных повреждений сосудов и протоков. Перспективным решением является технология Fusion-навигации – ко-регистрация предоперационных КТ/МРТ-данных с интраоперационным УЗИ в реальном времени. Однако её адаптация к гнойной хирургии требует учёта морфодинамики абсцессов и разработки специализированных инструментов планирования.

Цель исследования. Разработать и верифицировать программный комплекс для 3D-планирования чрескожного дренирования.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на экспериментальном этапе; клиническая апробация запланирована. Использованы DICOM-серии КТ пациентов хирургического стационара клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского: 8 КТ-серий, из них 7 пригодны для объёмной реконструкции. Использование лучевых данных проводилось в соответствии с этическими стандартами, с письменным информированным добровольным согласием

пациентов; исходные DICOM-файлы не изменялись и не покидали компьютер.

Разработан оригинальный программный комплекс «Laparoskan», состоящий из настольной программы и мобильного приложения. В основе комплекса: чтение DICOM-файлов с контролем геометрии, автоматическая нейросетевая сегментация (модель TotalSegmentator) [1], построение 3D-модели методом марширующих кубов, расчёт траектории пункции с оценкой пересекаемых структур и расстояний. Мобильное приложение получает компактный обезличенный пакет по локальной сети Wi-Fi через одноразовый QR-код без облачных сервисов; управление в режиме камеры реализовано с помощью MediaPipe Hands [2]. Проверка корректности включала автоматические тесты настольной программы и мобильных библиотек, сверку расчёта срезов с эталоном, сквозной прогон на реальной КТ-серии и автоматический тест приватности пакета. Клиническая точность сегментации и аппаратная навигация в данном этапе не оценивались.

Результаты исследования. На реальной КТ-серии автоматический путь от DICOM до готовой модели занял 667 с на процессоре, из них нейросетевая сегментация – 628 с, построение масок и точных поверхностей – 9 с, упрощённых поверхностей – 28 с. Получены 13 органов и сосудов, контур тела и кости; объём упрощённых поверхностей отличался от точных не более чем на 0,3%. Случай из 343 срезов при сетке 2 мм занял около 48 МБ; передача по Wi-Fi и открытие на телефоне заняли десятки секунд. Размер установочного пакета Android – около 41 МБ, установщика для Windows – 107 МБ. Автоматический тест приватности подтвердил отсутствие идентификаторов пациента в передаваемом пакете. Расчёт срезов на Swift и Kotlin совпал с эталоном в пределах 0,01 единицы Хаунсфилда. Успешно прошли 142 теста настольной программы, 24 теста Kotlin и 34 теста Swift. Реализованы три плоскости с наложением органов, общий курсор для срезов и 3D-модели, независимое включение 11–13 структур, режим камеры с управлением жестом и возврат меток очага на компьютер. Комплекс позволяет планировать траекторию пункции, однако на текущем этапе является исследовательским и учебным прототипом.

Обсуждение и ограничения. Технология Fusion-навигации и 3D-моделирование обладают высоким потенциалом для повышения безопасности дренирования сложных абсцессов. Созданный программный комплекс «Laparoskan» формирует технологический фундамент для перехода от интуитивного пространственного мышления хирурга к математически обоснованному 3D-планированию. В отличие от универсальных станций, таких как 3D Slicer [3], комплекс ориентирован на узкий сценарий планирования и отработки дренирования абсцесса, имеет учебный режим и мобильный компаньон с обезличенной передачей данных. Вместе с тем автоматическая сегментация с разрешением 3 мм является предварительной и требует проверки; сосуды не используются алгоритмом как гарантированные «защитные» структуры; программа не утверждает безопасность маршрута и не заменяет клиническую валидацию. Комплекс

не является навигационной системой и не выполняет наведение инструмента в реальном времени. Передача по локальной сети идёт без шифрования, поэтому пакет специально лишён идентификаторов; обмен допустим только в отдельной сети, разрешённой службой информационной безопасности. Клиническая точность, сравнение с независимым эталоном и аппаратная навигация не выполнены.

Заключение. Разработан и верифицирован программный комплекс «Laparoskan», реализующий полный цикл предоперационного 3D-планирования и отработки чрескожного дренирования абсцессов брюшной полости по данным КТ. Обоснована архитектура с разделением вычислительных ролей: ресурсоёмкая сегментация и планирование выполняются на компьютере, а смартфон используется для 3D-визуализации, дополненной реальности и междисциплинарного обсуждения. Мобильное приложение обеспечивает визуализацию срезов и 3D-модели, выводит модель поверх изображения камеры с управлением жестом руки и возвращает метки очага на компьютер; расчёт срезов совпадает с эталоном в пределах 0,01 единицы Хаунсфилда. Комплекс является учебным и исследовательским прототипом; дальнейшие проспективные клинические исследования позволят оценить клиническую точность и внедрить аппаратную навигацию в рутинную практику гнойной хирургии.

Библиографический список

1. *Men S., Akhan O., Köroğlu M.* Percutaneous drainage of abdominal abscess // European Journal of Radiology. 2002. Vol. 43, № 3. P. 204–218.
2. *van Sonnenberg E., Wittich G.R., Goodacre B.W., Casola G., D'Agostino H.B.* Percutaneous abscess drainage: update // World Journal of Surgery. 2001. Vol. 25, № 3. P. 362–369.
3. *Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J. et al.* 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network // Magnetic Resonance Imaging. 2012. Vol. 30, № 9. P. 1323–1341.
4. *Wasserthal J., Breit H.-C., Meyer M.T. et al.* TotalSegmentator: robust segmentation of 104 anatomic structures in CT images // Radiology: Artificial Intelligence. 2023. Vol. 5, № 5. e230024.
5. Свидетельство о регистрации базы данных RU № 2026624846 от 08.10.2026. Заявка № 2026624525 от 24.09.2026. Корсаков М.С., Капралов С.В., Полиданов М.А., Кравцов Г.Е., Волков К.А., Кашихин А.А., Масляков В.В., Ванжа Я.Е., Бзнуни Л.П. Структурированная клинико-морфометрическая база данных параметров абсцессов брюшной полости и результатов пункционного дренирования с Fusion-навигацией.
6. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2026691440 от 14.10.2026. Заявка № 2026691351 от 05.10.2026. Корсаков М.С., Кравцов Г.Е., Капралов С.В., Полиданов М.А., Масляков В.В., Волков К.А., Кашихин А.А., Ванжа Я.Е. Приложение «Laparoskan»: программа для планирования и отработки интервенционного дренирования абсцессов брюшной полости по данным компьютерной томографии.
7. Свидетельство о регистрации базы данных RU № 2026691080 от 09.10.2026. Заявка № 2026691279 от 05.10.2026. Корсаков М.С., Кравцов Г.Е., Капралов С.В., Полиданов М.А., Масляков В.В., Волков К.А., Кашихин А.А., Ванжа Я.Е. Приложение «Laparoskan Mobile»: мобильное приложение для просмотра КТ-срезов и 3D-модели анатомии брюшной полости и отметки очага при планировании дренирования абсцессов.

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ КООРДИНАЦИИ

Е.С. Дубинкина[1], *А.Р. Киселев*[1,2]
[1] Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
[2] Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины МЗ РФ, Москва
E-mail: kometa.ed@gmail.com

Аннотация: Проводится сравнение метода фазовых повторений (ФП) и метода автоматизированной координатной диаграммы (АКД) для оценки изменений кардиореспираторной координации (CRC) у здоровых добровольцев, пациентов с артериальной гипертензией и пациентов после острого инфаркта миокарда. Показано, что метод АКД выявляет значимые различия между группами, в отличие от метода ФП. Полученные результаты указывают на разную чувствительность данных методов к изменениям CRC при сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: кардиореспираторная координация, доля скоординированных R-пиков, артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда.

Сердечно-сосудистая и дыхательная системы тесно связаны и контролируются вегетативной нервной системой. Чаще для оценки кардиореспираторного взаимодействия анализируют показатели дыхательной синусовой аритмии (RSA) [1] и кардиореспираторной фазовой синхронизации (CRPS) [2]. Однако эти подходы имеют значимые ограничения [3, 4].

В 2014 году была предложена концепция кардиореспираторной координации (CRC) — тенденции к постоянному временному соотношению между началами сердечных и дыхательных колебаний [5]. Анализ CRC свободен от ограничений RSA и CRPS, что делает его перспективным инструментом для оценки вегетативной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ) и острый инфаркт миокарда (ОИМ), при которых нарушения вегетативной регуляции возникают задолго до клинической картины [6, 7]. Для количественной оценки CRC уже предложен ряд методов [8, 9], однако единого общепринятого подхода нет. Кроме того, применимость данных методов для пациентов с АГ и после ОИМ, по нашим данным, не оценивалась, а характер изменений CRC при данных нозологиях остается неизученным.

Целью данной работы явилась оценка количественной характеристики CRC методом фазовых повторений (ФП) [8] и методом автоматизированной координатной диаграммы (АКД) [9] у здоровых добровольцев, пациентов с АГ и пациентов после ОИМ, а также сравнение этих методов между собой. Выбор методов был обусловлен их эффективностью для количественной оценки CRC, показанной в ранних работах [8, 9].

Обследовано 120 человек: здоровые добровольцы (20 мужчин, 20 женщин; 24±5 лет); пациенты с АГ (11 мужчин, 29 женщин; 46±6 лет), не

получавшие антигипертензивную терапию; пациенты на 2-4-й день после ОИМ (19 мужчин, 21 женщина; 65±12 лет). Регистрировался 10-минутный сигнал электрокардиограммы (ЭКГ) в I стандартном отведении и сигнал дыхания (носовая канюля); частота дискретизации – 250 Гц. R-пики и начала вдохов детектировались после полосовой фильтрации сигналов ЭКГ (5-15 Гц) и дыхания (0.1-0.5 Гц) (фильтр Баттерворта 3-го порядка).

Качественная оценка CRC проводилась с помощью координаграммы [5], количественная – по значениям доли скоординированных R-пиков (ДСРП) методами ФП и АКД. Для каждой пары групп строилась ROC-кривая, вычислялись: AUC, оптимальные пороги по минимальному евклидову расстоянию, значения чувствительности и специфичности.

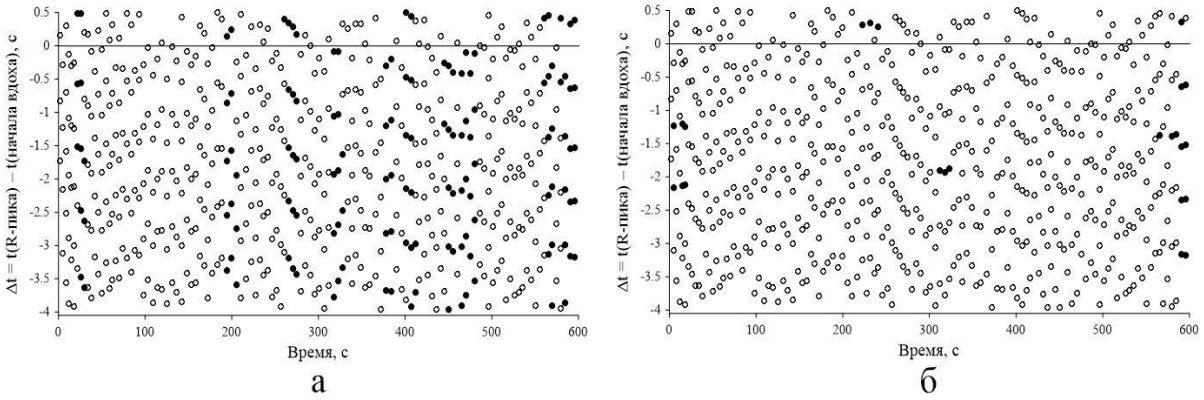


Рис. 1. Результаты поиска эпизодов кардиореспираторной координации на координаграмме для здорового добровольца №12: а – методом фазовых повторений, б – методом автоматизированной координатной диаграммы. Черными точками отмечены скоординированные R-пики, прозрачными – нескоординированные.

На рисунке 1 представлена координаграмма здорового добровольца №12 с эпизодами координации, обнаруженными методами ФП (рис. 1а) и АКД (рис. 1б); чёрные точки — скоординированные R-пики, прозрачные — нескоординированные. Видим, что метод ФП детектирует больше эпизодов CRC, чем метод АКД.

Рисунок 2 демонстрирует результаты расчета усредненных значений ДСРП для трех групп испытуемых, полученных методом ФП (на графике – 1 метод) и методом АКД (на графике – 2 метод).

Отмечаем, что медианные значения ДСРП, полученные методом ФП, во всех трёх группах сопоставимы. Все попарные сравнения групп для этого метода (U-критерий Манна-Уитни с поправкой Холма) показали $p>0.05$, несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению ДСРП у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Для метода АКД видим, что медианы в группе здоровых добровольцев и пациентов после ОИМ также выше, чем для пациентов с АГ. Но выявлены значимые различия для пар «здоровые – с АГ» ($p=0.02$) и «с АГ – после ОИМ» ($p=0.003$). Различия между здоровыми добровольцами и пациентами после ОИМ незначимы ($p=0.97$).

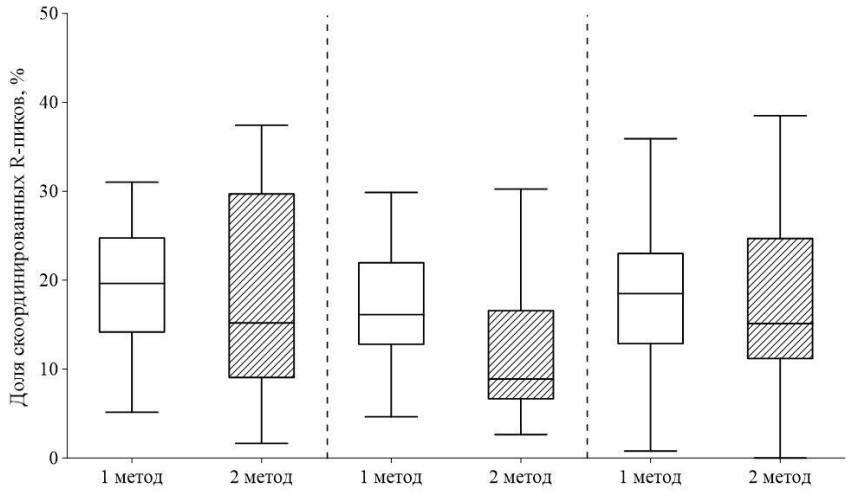


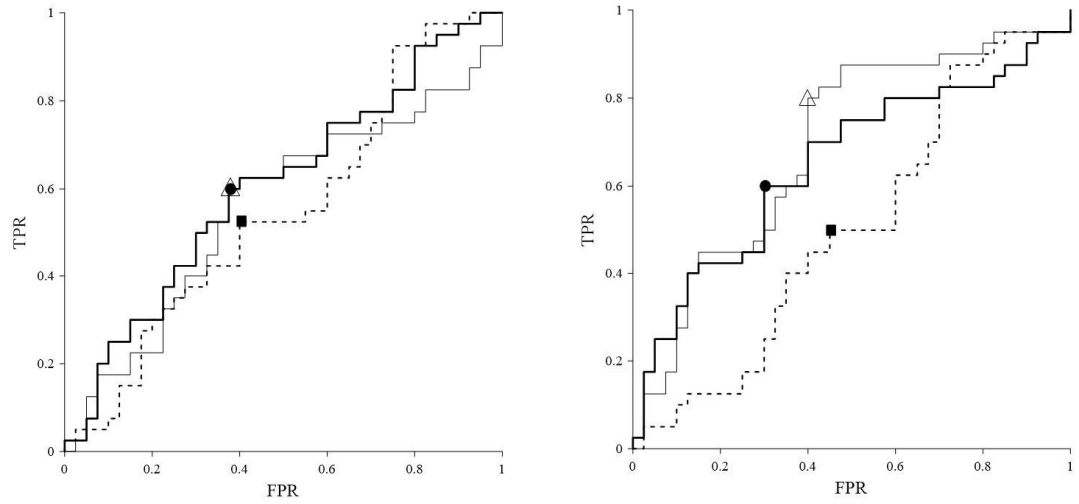
Рис. 2. Усредненные значения доли скоординированных R-пиков для каждой группы, полученные методом фазовых повторений (1 метод) и методом автоматизированной координатной диаграммы (2 метод). Горизонтальные линии внутри ящиков - медианы; границы ящиков - 25-й и 75-й процентили; «усы» - 1.5 межквартильных размаха (IQR) от границ ящика

Статистически значимое различие между методами обнаружено только в группе пациентов с АГ (p=0.003); в группах здоровых (p=0.31) и пациентов после ОИМ (p=0.74) методы дают сходные оценки ДСРП.

На рисунке 3 представлены ROC-кривые для набора бинарных классификаторов, разделяющих испытуемых по наличию/отсутствию АГ (сплошная жирная линия), наличию/отсутствию ОИМ (пунктирная линия) и по наличию АГ или ОИМ (сплошная тонкая линия) на основе значений ДСРП, полученных методами ФП (рис. 3а) и АКД (рис. 3б). Маркеры – пороги, выбранные по критерию минимального евклидова расстояния.

Для метода ФП: чувствительность/специфичность и AUC составили 60%/62% и 0.604 для пары «здоровые» vs « с АГ»; 53%/60% и 0.547 для «здоровые» vs «после ОИМ»; 60%/62% и 0.557 для «с АГ» vs «после ОИМ». Для метода АКД: 60%/70% и 0.651; 50%/55% и 0.502; 80%/60% и 0.691 соответственно для тех же пар.

Таким образом, проведенное исследование показывает наличие изменений показателя CRC при АГ и после ОИМ. При этом метод АКД обладает большей чувствительностью к этим изменениям по сравнению с методом ФП: он выявил статистически значимые различия для пар «здоровые – с АГ» и «с АГ – после ОИМ», тогда как метод ФП таких различий не обнаружил. Это согласуется с результатами ROC-анализа, где метод АКД показал более высокие значения AUC. Поэтому необходимо дальнейшее изучение CRC в контексте ССЗ с использованием наиболее информативных алгоритмов для развития методов ранней диагностики и персонализированной медицины.



а б

Рис. 3. ROC-кривые для набора бинарных классификаторов, разделяющие испытуемых по наличию/отсутствию АГ («здоровые» vs «с АГ»; сплошная жирная линия), наличию/отсутствию ИМ («здоровые» vs «после ИМ»; пунктирная линия), наличию АГ/наличию ИМ («с АГ» vs «после ИМ»; сплошная тонкая линия) на основе значений доли скоординированных R-пиков, полученных: а –методом фазовых повторений, б – методом автоматизированной координатной диаграммы. Маркеры – пороги, выбранные по критерию минимального евклидова расстояния

Библиографический список

1. *Schmidt R.F., Thews G.* Human Physiology // New York: Springer. 1983. P. 111-174.

2. *Schäfer C., Rosenblum M.G., Abel H.H., et.al.* Synchronization in the human cardiorespiratory system // Physical Review E. 1999. Vol. 60(1). P. 857-870. doi: 10.1103/physreve.60.857

3. *Menuet C., Ben-Tal A., Linossier A., et.al*. Redefining respiratory sinus arrhythmia as respiratory heart rate variability: an international Expert Recommendation for terminological clarity // Nature Reviews Cardiology. 2025. Vol. 22. P. 978–984. doi: 10.1038/s41569-025-01160-z

4. *Kuhnhold A., Schumann A.Y., Bartsch R.P., et.al.* Quantifying cardio-respiratory phase synchronization-a comparison of five methods using ECGs of post-infarction patients // Physiological Measurement. 2017. Vol. 38(5). P. 925-939. doi:10.1088/1361-6579/aa5dd3

5. *Riedl M., Müller A., Kraemer J.F., et.al.* Cardio-respiratory coordination increases during sleep apnea // PLoS One. 2014. Vol. 9(4). Article number e93866. doi: 10.1371/journal.pone.0093866

6. *Grassi G.* The Sympathetic Nervous System in Hypertension: Roadmap Update of a Long Journey // American Journal of Hypertension. 2021. Vol. 34(12). P. 1247-1254. doi: 10.1093/ajh/hpab124

7. *Kraler S., Mueller C., Libby P., et.al.* Acute coronary syndromes: mechanisms, challenges, and new opportunities // European Heart Journal. 2025. Vol. 46(29). P. 2866-2889. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf289

8. *Cysarz D., Bettermann H., Lange S., et.al.* A quantitative comparison of different methods to detect cardiorespiratory coordination during night-time sleep // BioMedical Engineering Online. 2004. Vol. 3(1). Article number 44. doi: 10.1186/1475-925X-3-44

9. *Ma Y.J.X., Zschocke J., Glos M., et.al.* Sleep-stage dependence and co-existence of cardio-respiratory coordination and phase synchronization // Chaos. 2024. Vol. 34(4). Article number 043118. doi: 10.1063/5.0177552

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ HU В ТЕЛАХ ПОЗВОНКОВ И ПОЛУПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ СКОЛИОЗОМ

В.В. Акимова, Д.В. Иванов
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: viktoriaakimova507@gmail.com

Аннотация: По данным компьютерной томографии изучены показатели HU в телах позвонков и полупозвонков у детей с врожденным сколиозом. Выявлены неоднородность распределения HU внутри тела позвонка и различия, связанные с типом сегментации полупозвонка. Оценены показатели в анатомических отделах позвоночника с учетом возраста. Наиболее выраженные отличия от смежных позвонков отмечены для частично сегментированных полупозвонков; межотдельные различия зависели от возрастной группы.

Ключевые слова: сколиоз, полупозвонок, КТ, HU, дети.

Введение. Количественная оценка КТ-показателей HU применяется для исследования костной структуры и ее асимметрии при деформациях позвоночника [1, 2]. Цель работы — оценить HU в телах позвонков и полупозвонков у детей с врожденным сколиозом с учетом типа сегментации, уровня измерения и возраста.

Материалы и методы. Ретроспективно исследованы КТ-данные 60 пациентов 2–16 лет. В исходном описании указаны 947 нормальных позвонков и 114 полупозвонков. Измерения выполняли в RadiAnt DICOM Viewer в режиме MPR в верхней, средней и нижней третях тела позвонка. Размещали две эллиптические ROI в губчатом веществе, исключая кортикальный слой (рис. 1).



Рис. 1. Размещение областей интереса при измерении HU в режиме MPR

Результаты и обсуждение

Применяли критерии Уилкоксона и Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Данные представлены как Me [Q1; Q3] — медиана и квартили. Характеристика выборки приведена в табл. 1.

Таблица 1 — Характеристика выборки и показатели HU

Показатель	**Значение**
Количество пациентов (n)	60
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])	5 [3; 9]
Пол: мужской / женский, n (%)	28 (46,7) / 32 (53,3)
Показатели HU, Me [Q1; Q3]	
Нормальные позвонки (n=947)	215,5 [189,5; 240,8]
Полупозвонки (n=113)	233,5 [203,2; 271,5]
– PS-HV (n=69)	252,9 [214,7; 281,8]
– NS-HV (n=10)	200,6 [188,9; 229,6]
– FS-HV (n=34)	211,8 [186,1; 234,9]

PS-HV — частично сегментированные; NS-HV — несегментированные; FS-HV — полностью сегментированные полупозвонки.

Показатели HU увеличивались от верхней к нижней трети тела позвонка ($p < 0,003$). Различия со смежными позвонками выявлены только для PS-HV ($p < 0,001$; $r = 0,48$); для NS-HV и FS-HV значимых различий не обнаружено. Возрастные сопоставления приведены в табл. 2.

Таблица 2 — Показатели HU по отделам и возрасту, Me [Q1; Q3]

Возраст, лет	**Грудной отдел**	**Грудопоясничный переход**	**Поясничный отдел**	**p[1]**
2–15 лет (вся выборка)	225,6 [195,9; 250,9]	221,8 [206,1; 240,6]	216,1 [189,1; 241,9]	< 0,001
2–5 лет	225,6 [195,9; 250,9]	221,8 [207,0; 240,6]	216,1 [189,1; 241,9]	0,071
6–9 лет	214,9 [189,4; 242,6]	209,6 [196,0; 230,9]	200,1 [177,1; 216,4]	0,007
10–15 лет	204,6 [182,9; 229,5]	199,8 [187,3; 225,8]	202,5 [177,9; 226,0]	0,686

[1] Критерий Краскела–Уоллиса.

Обсуждение результатов

В общей возрастной выборке 2–15 лет наибольшие различия отмечены между грудным и поясничным отделами ($p < 0,001$). В группе 2–5 лет межотдельные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,071$). В возрасте 6–9 лет общий критерий выявил различия ($p = 0,007$); при сравнении грудного и поясничного отделов $p = 0,005$. В группе 10–15 лет статистически значимых различий между отделами не обнаружено ($p = 0,686$).

В полупозвонках различия между верхней и средней третью были сглажены по сравнению с нормальными позвонками. Наблюдаемая неоднородность HU указывает на необходимость учитывать уровень размещения ROI при сопоставлении результатов измерений.

Выводы

1. Распределение HU внутри тела позвонка неоднородно: показатели увеличиваются от верхней к нижней трети.

2. Различия между полупозвонками и смежными позвонками зависят от типа сегментации; наиболее выражены они для частично сегментированных полупозвонков (PS-HV).

3. Межотдельные различия показателей HU зависят от возраста: статистически значимые различия выявлены в группе 6–9 лет, но не в группах 2–5 и 10–15 лет.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке стандартизированных подходов к интерпретации КТ-показателей HU у детей с врожденными деформациями позвоночника.

Библиографический список

1. *Chen T., Hu W., Peng Y.* et al. Evaluating bone quality and asymmetrical aplasia of the thoracic vertebral body in Lenke 1A adolescent idiopathic scoliosis using hounsfield units // Frontiers in Surgery. 2022. Vol. 9. P. 1028873.

2. *Cheng Y., Yang H., Hai Y.* et al. Hounsfield unit for assessing asymmetrical loss of vertebral bone mineral density and its correlation with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis // Frontiers in Surgery. 2022. Vol. 9. P. 1000031.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА КОЖИ ПОСЛЕ ПРИНЯТИЯ ДУША ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Скрипаль Д.А.
Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: skripaldanila78@yandex.ru

Аннотация: В работе исследовано влияние процедуры принятия теплого душа на параметры микроциркуляции крови и окислительного метаболизма кожи у здорового добровольца 18 лет мужского пола. Эксперимент проводился в июле при температуре воздуха 28 ± 1 °С в положении сидя; регистрацию осуществляли методом лазерной допплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии с использованием устройства «ЛАЗМА ПФ» (Россия). Показано, что после душа средний показатель микроциркуляции М снизился на 7,9 %, амплитуда флуоресценции НАДН Анадн уменьшилась на 17,1 %. При этом амплитуда нейрогенных колебаний Ан возросла на 38,4 %, амплитуда миогенных колебаний Ам снизилась на 10,9 %.

Ключевые слова: лазерная допплеровская флоуметрия; флуоресцентная спектроскопия; микроциркуляция крови; окислительный метаболизм кожи; НАДН; нейрогенные колебания.

Введение

Изучение реакции системы микроциркуляции крови на повседневные температурные стимулы, такие как принятие душа, представляет значительный интерес для физиологии и профилактической медицины. Лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) в сочетании с вейвлет-анализом ЛДФ-грамм является признанным неинвазивным методом оценки состояния микроциркуляторного русла, позволяющим выделять эндотелиальный, нейрогенный и миогенный компоненты регуляции сосудистого тонуса [1,2]. В свою очередь, флуоресцентная спектроскопия кофермента НАДН (восстановленного никотинамидадениндинуклеотида) дает возможность *in vivo* оценивать состояние окислительного метаболизма в коже, поскольку интенсивность флуоресценции НАДН отражает баланс между процессами гликолиза и окислительного фосфорилирования в клетках [3].

Известно, что локальное нагревание кожи вызывает выраженное увеличение кожного кровотока, опосредованное как нейрогенными, так и миогенными механизмами, а также эндотелий-зависимой вазодилатацией. Однако данные о влиянии кратковременного общего нагревания (например, теплого душа) на параметры микроциркуляции и сопряженные с ними изменения окислительного метаболизма кожи остаются ограниченными и нередко противоречивыми [4]. В частности, неясно, как исходное функциональное состояние микроциркуляторного русла (в том числе при повышенной температуре окружающей среды) модулирует ответ на тепловой стимул.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния процедуры принятия теплого душа на параметры микроциркуляции крови и окислительного метаболизма кожи у здорового добровольца с использованием сочетанной ЛДФ и флуоресцентной спектроскопии, а также анализ возможных физиологических механизмов наблюдаемых изменений.

Материалы и методы

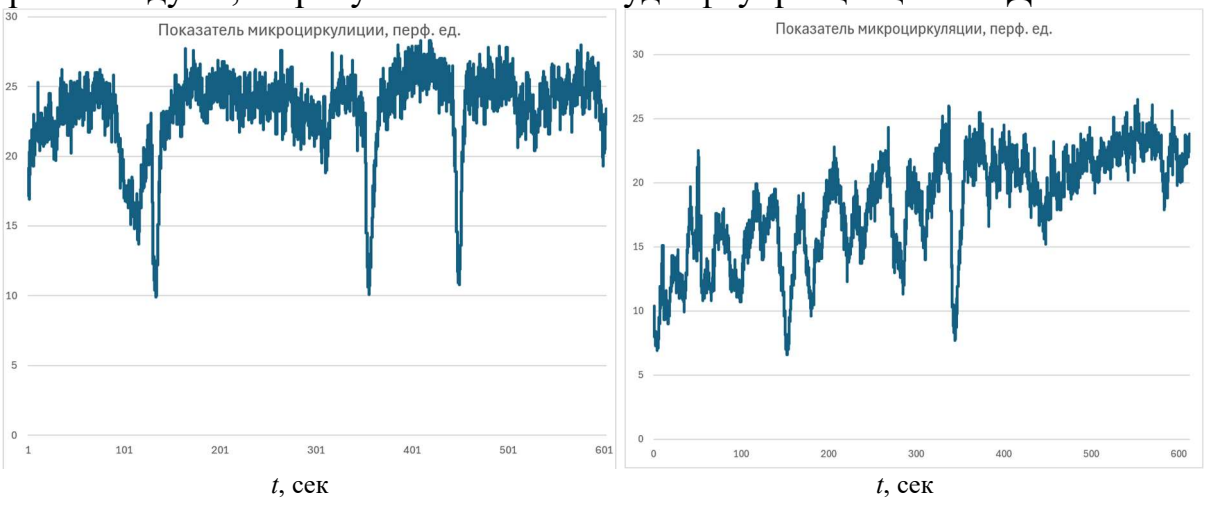
Исследование проведено на добровольце 18 лет мужского пола, не имевшем сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперимент выполнялся в июле в помещении с температурой воздуха 28 ± 1 °C в положении сидя. На подушечку среднего пальца правой руки размещалось устройство «ЛАЗМА ПФ» (Россия), использующее одночастотный лазер с длиной волны 850 нм и выходной мощностью непрерывного излучения не более 1 мВт. Регистрировали параметры микроциркуляции (показатель микроциркуляции, *M*, перф. ед.) и амплитуды колебаний кровотока в различных частотных диапазонах, а также амплитуду флуоресценции НАДН (*Анадн*, отн. ед.).

Измерения проводили за 5 минут до процедуры, а после процедуры принятия теплого душа (29±1°C) продолжительностью 5 минут — спустя 5 минут. Длительность каждой записи ЛДФ-грамм и амплитуды флуоресценции составляла 5 минут. Всего выполнено по 5 пар измерений (до и после) в разные дни.

Статистическую обработку проводили в среде Python (библиотека SciPy). Распределения не проверяли на нормальность из-за малого объёма выборок (n = 5); группы сравнивали непараметрическим критерием Манна–Уитни. Данные представлены как M ± SD.

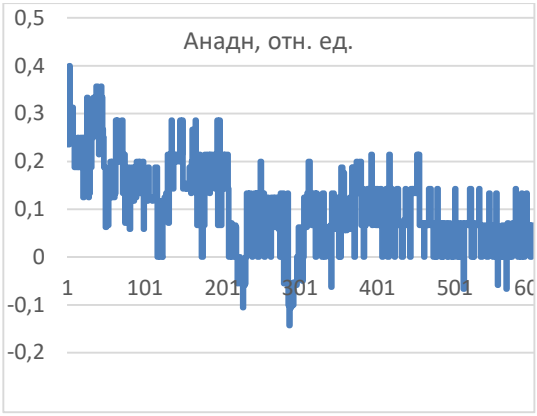
Результаты

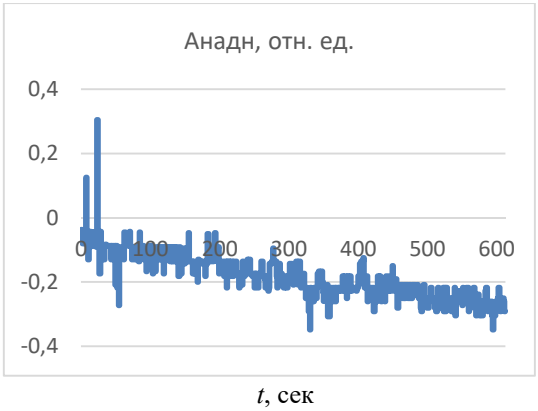
На рисунке 1 приведены примеры ЛДФ-грамм до и после процедуры принятия душа, на рисунке 2 — амплитуды флуоресценции НАДН.



а *б*

Рис. 1. Примеры ЛДФ-грамм: *а* – до и *б* – после процедуры принятия душа





а *б*

Рис. 2. Примеры амплитуды флуоресценции НАДН: *а* – до и *б* – после процедуры принятия душа

Таблица 1. Сравнительные данные изменения показателей микроциркуляции и окислительного метаболизма после процедуры принятия душа (M ± SD)

Показатель	До душа	После душа	Абсолютное изменение (Δ)	Относительное изменение, %
М, перф. ед.	20,94 ± 3,23	19,29 ± 2,05	–1,65	–7,9
σ (среднеквадратичное отклонение), перф. ед.	2,73 ± 0,67	3,72 ± 0,52	+0,99	+36,3
Анадн, отн. ед.	1,086 ± 0,052	0,900 ± 0,106	–0,186	–17,1
Ан (нейрогенные), отн. ед.	1,026 ± 0,097	1,420 ± 0,376	+0,394	+38,4
Ам (миогенные), отн. ед.	0,884 ± 0,170	0,788 ± 0,144	–0,096	–10,9
Ад (дыхательные), отн. ед.	0,480 ± 0,104	0,402 ± 0,071	–0,078	–16,3
Ас (сердечные), отн. ед.	0,762 ± 0,247	0,686 ± 0,213	–0,076	–10,0
Мнутр, перф. ед.	10,95 ± 4,54	7,95 ± 1,96	–3,00	–27,4
Мшунт, перф. ед.	10,18 ± 2,04	11,93 ± 1,04	+1,75	+17,2

Усредненные за 5 измерений показатели микроциркуляции и окислительного метаболизма до и после процедуры принятия душа, а также их абсолютные и относительные изменения приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, после процедуры принятия душа наблюдалось снижение среднего показателя микроциркуляции *М* с 20,94 ± 3,23 до 19,29 ± 2,05 перф. ед. (снижение на 7,9 %). Амплитуда флуоресценции НАДН уменьшилась с 1,086 ± 0,052 до 0,900 ± 0,106 отн. ед. (снижение на 17,1 %). При этом амплитуда нейрогенных колебаний *Ан* возросла с 1,026 ± 0,097 до 1,420 ± 0,376 отн. ед. (увеличение на 38,4 %), тогда как амплитуда миогенных колебаний *Ам* снизилась с 0,884 ± 0,170 до 0,788 ± 0,144 отн. ед. (снижение на 10,9 %). Амплитуды дыхательных (*Ад*) и сердечных (*Ас*) колебаний также снизились — на 16,3 % и 10,0 % соответственно. Следует отметить, что ни одно из выявленных различий не достигло уровня статистической значимости ($p > 0,05$ по критерию Манна–Уитни), что обусловлено малым объёмом выборки.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют разнонаправленный характер изменений микроциркуляторных и метаболических параметров после кратковременного приёма теплого душа. Снижение показателя микроциркуляции (*М*: –7,9 %) является не вполне типичным для теплового воздействия, поскольку обычно локальное или общее нагревание вызывает увеличение кожного кровотока. В данном случае уменьшение *М* может быть объяснено высоким исходным уровнем перфузии, обусловленным высокой температурой окружающей среды (28 ± 1 °C). В условиях исходной тепловой вазодилатации дополнительный тепловой стимул (душ) мог не привести к дальнейшему росту перфузии, а вызвать её относительное снижение за счёт включения регуляторных механизмов, направленных на перераспределение кровотока. Это согласуется с данными о том, что реакция микроциркуляторного русла на тепловой стимул существенно зависит от исходного функционального состояния и температурного фона.

Увеличение амплитуды нейрогенных колебаний (*Ан*: +38,4 %) при одновременном снижении амплитуды миогенных колебаний (*Ам*: –10,9 %) указывает на перестройку механизмов регуляции сосудистого тонуса. Нейрогенный компонент ЛДФ-сигнала отражает симпатическую адренергическую активность, и его возрастание свидетельствует об усилении симпатического влияния на микрососуды. Это может лежать в основе наблюдаемого снижения показателя микроциркуляции: повышение нейрогенного тонуса приводит к сужению микрососудов и ограничению перфузии.

Уменьшение амплитуды флуоресценции НАДН (*Анадн*: –17,1 %) представляет особый интерес, поскольку обычно снижение перфузии сопровождается накоплением восстановленного кофермента НАДН вследствие гипоксии или недостаточного окислительного метаболизма. В данном же случае наблюдается противоположная картина: снижение *Анадн* при снижении *М*. Это может свидетельствовать о том, что окислительный метаболизм кожи не ухудшается, а, напротив, оптимизируется — возможно, за счёт более эффективного использования кислорода или перераспределения метаболических потоков в пользу

окислительного фосфорилирования. Данное наблюдение согласуется с сообщением добровольца об улучшении самочувствия после процедуры и указывает на то, что кратковременное тепловое воздействие в виде душа может оказывать благоприятное влияние на энергетический метаболизм кожи даже при отсутствии роста перфузии.

Снижение *Мнутр* и увеличение *Мшунт* отражают перераспределение кровотока в микроциркуляторном русле: уменьшение нутритивного компонента при одновременном возрастании шунтового кровотока. Это может быть следствием нейрогенной вазоконстрикции в нутритивных капиллярах и дилатации артериоловенулярных анастомозов, что также согласуется с повышением симпатической активности.

Рост коэффициента вариации *Kv* и среднеквадратичного отклонения σ указывает на увеличение временной изменчивости перфузии после душа, что может отражать усиление активности регуляторных механизмов и большую лабильность микроциркуляторного русла в посттепловом периоде.

Таким образом, совокупность полученных данных позволяет предположить, что процедура принятия теплого душа в условиях повышенной температуры окружающей среды вызывает не столько уменьшение перфузии, сколько её перераспределение и качественную перестройку регуляции микроциркуляторного русла, сопровождающуюся улучшением окислительного метаболизма кожи.

Библиографический список

1. *Власова Т. И., Власов Т. Д.* Современные методы оценки микроциркуляции //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2024. – Т. 23. – №. 4. – С. 5-21.

2. *Федорович А. А.* Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – №. 4. – С. 11-26.

3. *Ryzhkova E., Morgunova T., Potapova E., Ryzhkov I., Fadeyev V.* Fluorescence spectroscopy with temperature functional tests in the assessment of markers of intracellular energy metabolism: spatial heterogeneity and reproducibility of measurements //Journal of Biophotonics. – 2024. – Т. 17. – №. 10. – С. e202400294.

4. *Скрипаль А. В., Верхов Д. Г., Фаркад Аль-Бадри, Машков К. В., Усанов А. Д., Сагайдачный А. А., Залетов И. С., Клочков В. А.*. Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биоткани в конечности при изменении ее положения методами лазерной допплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2025. – Т. 23. – №. 4. – С. 56-66.

РАЗРАБОТКА АППАРАТА ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ СВЕТОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕГО ОБОЛОЧЕК

С.В. Попов[1], *Е.В. Илюков*[1, 2], *И.В. Федосов*[1], *О. В. Семячкина-Глушковская*[1]
[1]Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
[2]Московский физико-технический институт, Москва, Россия
E-mail: sergeypopovrc@gmail.com

Аннотация: Представлен аппарат «АС-СГМО», разработанный для неинвазивной инфракрасной стимуляции головного мозга и его оболочек. Рассмотрены конструкция устройства, характеристики светодиодных модулей и особенности программного управления. Аппарат предназначен для исследования возможностей светового воздействия на менингеальные лимфатические сосуды и процессы дренажа головного мозга. В настоящее время проводятся клинические испытания устройства с целью оценки перспектив его медицинского применения.

Ключевые слова: фотобиомодуляция, менингеальные лимфатические сосуды, дренаж головного мозга.

Одним из перспективных направлений исследования и коррекции нарушений функций центральной нервной системы является применение неинвазивной фотобиомодуляции. Особый интерес представляет воздействие на менингеальные лимфатические сосуды, участвующие в процессах выведения метаболитов из головного мозга [1]. Нарушения лимфатического дренажа рассматриваются как один из факторов, способствующих накоплению патологических белков, в том числе бета-амилоида, при нейродегенеративных заболеваниях. В исследованиях О.В. Семячкиной-Глушковской и соавторов продемонстрировано стимулирующее влияние инфракрасного излучения на лимфатический дренаж головного мозга в экспериментальных моделях [2]. Установлено, что фотобиомодуляция может способствовать усилению выведения бета-амилоида через менингеальную лимфатическую систему. Кроме того, показано, что эффективность светового воздействия может зависеть от функционального состояния организма, в частности от фаз сна [3].

В последующих исследованиях были разработаны методы фотобиомодуляции с использованием электроэнцефалографического контроля сна, позволяющие проводить световое воздействие в определённые периоды активности головного мозга [4, 5]. Полученные на лабораторных животных результаты подтверждают перспективность дальнейшего изучения оптической стимуляции лимфатического дренажа и разработки соответствующих аппаратных средств. Для реализации неинвазивного светового воздействия разработан аппарат световой стимуляции головного мозга и его оболочек «АС-СГМО». Устройство представляет собой портативную конструкцию, фиксируемую на голове пациента и содержащую четыре гибких светоизлучающих модуля: два продольных и два поперечных. Их расположение обеспечивает размещение

излучателей в теменной и затылочной областях головы, соответствующих выбранным зонам воздействия.

Аппарат оснащён 264 инфракрасными светодиодами с длиной волны 1050 нм и 24 красными светодиодами с длиной волны 620 нм. Красные светодиоды выполняют вспомогательную функцию визуальной индикации работы излучающих модулей. Гибкая конструкция модулей и система регулируемых эластичных креплений позволяют адаптировать расположение излучателей к индивидуальным анатомическим особенностям головы пациента. Светодиодные модули работают в импульсном режиме. Управление аппаратом осуществляется посредством мобильного приложения SmartSleep через беспроводной интерфейс Bluetooth. Программное обеспечение позволяет регулировать коэффициент заполнения световых импульсов, устанавливать продолжительность процедуры, осуществлять запуск и остановку воздействия. Предусмотрено автоматическое завершение процедуры по истечении заданного времени. Применение программного управления обеспечивает возможность воспроизведения заданных режимов фотостимуляции.

Основной задачей применения разработанного аппарата является исследование возможностей воздействия инфракрасного излучения на менингеальную лимфатическую систему с целью стимуляции дренажной функции головного мозга. Предполагается, что фотобиомодуляция может способствовать усилению лимфатического выведения метаболитов из мозговых тканей. Одним из возможных механизмов такого воздействия является изменение продукции оксида азота в лимфатическом эндотелии и сократительной активности лимфатических сосудов, изученное в экспериментальных исследованиях [6]. В настоящее время аппарат «АС-СГМО» проходит клинические испытания, направленные на оценку возможностей его медицинского применения. Дальнейшее изучение биологических эффектов инфракрасного воздействия позволит определить оптимальные режимы фотостимуляции и оценить перспективы использования разработанной технологии в нейрореабилитации.

Разработанный аппарат сочетает гибкую систему светодиодных излучателей, программное управление параметрами воздействия и возможность индивидуальной фиксации на голове пациента. Предложенные технические решения создают основу для дальнейшего исследования неинвазивной фотостимуляции менингеальной лимфатической системы и её потенциального применения при нарушениях дренажной функции головного мозга.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-75-30001).

Библиографический список

1. *Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J.* et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels // Nature. 2015. Vol. 523. P. 337–341. DOI: 10.1038/nature14432.

2. *Semyachkina-Glushkovskaya O., Abdurashitov A., Dubrovsky A.* et al. Photobiomodulation of lymphatic drainage and clearance: perspective strategy for augmentation of meningeal lymphatic functions // Biomedical Optics Express. 2020. Vol. 11, No. 2. P. 725–734. DOI: 10.1364/BOE.383390.

3. *Semyachkina-Glushkovskaya O., Shirokov A., Blokhina I.* et al. Mechanisms of phototherapy of Alzheimer's disease during sleep and wakefulness: the role of the meningeal lymphatics // Frontiers of Optoelectronics. 2023. Vol. 16. Article 22. DOI: 10.1007/s12200-023-00080-5.

4. *Semyachkina-Glushkovskaya O., Fedosov I., Zaikin A.* et al. Technology of the photobiostimulation of the brain's drainage system during sleep for improvement of learning and memory in male mice // Biomedical Optics Express. 2024. Vol. 15, No. 1. P. 44–58. DOI: 10.1364/BOE.505618.

5. *Blokina I., Iluykov E., Myagkov D.* et al. Photobiomodulation under Electroencephalographic Controls of Sleep for Stimulation of Lymphatic Removal of Toxins from Mouse Brain // Journal of Visualized Experiments. 2024. No. 208. DOI: 10.3791/67035.

6. *Semyichkina-Glushkovskaia A., Blokhina I., Fedosov I.* et al. NO-ergic mechanisms of age differences in photostimulation of lymphatic drainage, filtration, and clearance // Biomedical Optics Express. 2025. Vol. 16, No. 12. P. 5118–5134. DOI: 10.1364/BOE.577347.

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А.А. Ахметова[1], О.О. Зырянова[1], В.П. Демкин[1], А.Ю.Фальковская[2]
[1]Томский государственный университет
[2] Научно-исследовательский институт кардиологии Томского НИМЦ РАН
E-mail: azaliya.akhmetova.02@mail.ru

Аннотация: В данной работе разработана многофакторная двухуровневая прогностическая модель оценки риска развития резистентной артериальной гипертензии (АГ) у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом второго типа на основе клинических данных, включающих показатели вариабельности сердечного ритма и гематологический анализ. Разработанная прогностическая модель создает основу для ее дальнейшего применения в научных исследованиях – в частности, для расширения выборки, валидации на независимых когортах и уточнения предикторного набора с целью повышения прогностической точности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, многофакторная прогностическая модель, описание прогноза.

В современной практике для прогнозирования риска развития артериальной гипертензии (АГ) применяются различные подходы к математическому моделированию – в том числе линейные статистические методы, алгоритмы машинного обучения, а также комбинированные (гибридные) модели [1, 2]. Особую клиническую значимость представляет резистентная форма АГ, при которой одновременное назначение трёх и более антигипертензивных препаратов не приводит к достижению целевого артериального давления (АД) [3, 4]. Это во многом связано не только с повышенной гемодинамической нагрузкой, но и с дополнительным самостоятельным негативным влиянием на органы-мишени дисрегуляции автономной нервной системы с избыточными симпатическими влияниями [5, 6].

Существующие подходы к стратификации риска и оценке вероятности развития заболеваний характеризуются ограниченной прогностической точностью и не в полной мере отражают сложные взаимодействия факторов риска. В рамках данного исследования для оценки вероятности возникновения резистентной АГ был применен метод многофакторной логистической регрессии. Данный статистический метод позволяет моделировать вероятность возникновения некоторого события по значениям множества признаков [7].

АГ часто сочетается с одним из наиболее распространенных хронических заболеваний – сахарным диабетом 2-го типа (СД2), который является мощным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Совместное течение АГ и СД2 представляет собой крайне неблагоприятный коморбидный комплекс: риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности возрастает в 3-5 раз, что в определённой степени связано с изменением реологии крови. При этом отсутствие адекватного контроля АД

у пациентов с СД2 приводит к многократному увеличению вероятности неблагоприятных событий [8].

Эффективное управление сердечно-сосудистыми рисками предполагает не только контроль АД и уровня сахара, но и регулярную оценку функционального состояния вегетативной нервной системы, позволяющей выявлять избыточный симпатический тонус. Одним из ключевых методов такой оценки является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Вместе с тем возможности использования параметров ВСР и гематологических показателей для прогнозирования развития резистентной АГ у больных СД2 изучены недостаточно.

Целью работы являлась разработка многофакторной прогностической модели оценки риска развития резистентной АГ на основе клинических данных по вариабельности сердечного ритма и гематологических показателей больных с сопутствующим сахарным диабетом второго типа.

Материалы и методы исследования.

Экспериментальные исследования проводились на основе базы данных пациентов НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Объем выборки составил 10 пациентов, страдающих АГ, причем в исследуемую группу вошли больные с резистентной АГ (основная группа, n=7) и с контролируемой АГ (группа сравнения, n=3). Средний возраст участников составил 57 лет. Средние значения показателей АД у пациентов основной группы составляли: систолическое АД – 180 мм.рт.ст., диастолическое АД – 102 мм.рт.ст., у пациентов группы сравнения: систолическое – 144 мм.рт.ст., диастолическое – 75 мм.рт.ст.

Для оценки вероятности развития резистентной АГ был выбран метод логистической регрессии. В качестве алгоритма для оценки взаимосвязи между множеством факторов риска и вероятностью развития гипертонии применяется линейный регрессионный анализ. Алгоритм логистической регрессии предполагает, что прогнозируемое значение является линейной суммой всех произведений независимых переменных, то есть факторов риска, и соответствующих коэффициентов. Таким образом, каждый фактор риска в модели вносит свой вклад в расчет вероятности возникновения АГ, позволяя оценить их индивидуальную и совокупную значимость для предсказания развития заболевания или осложнений.

Регрессионная модель представляется в виде:

$$z_i^{\text{теор}} = \sum_{k=0}^{m} \beta_k \, x_{ik}, \qquad (1)$$

где x_{ik} - набор ключевых ВСР – показателей, отобранных в результате корреляционного анализа для каждого i-того пациента.

Особенностью двухуровневой многофакторной прогностической модели, разработанной в рамках данного исследования, является то, что каждый показатель ВСР, используемый для оценки риска развития резистентной АГ, является не просто самостоятельной переменной, а функцией гематологических показателей, которые отражают особенности течения заболевания у конкретного пациента, с учетом сопутствующих

заболеваний, таких как ИБС и СД 2 типа. Т.е. в формуле (1) каждый x_{ik} – показатель ВСР является функцией гематологических показателей $\mu_1, \mu_2, \dots \mu_n$:

$$x_{ik} = f(\mu_1, \mu_2, \dots \mu_n) \ . \quad (2)$$

В формуле (2) набор гематологических показателей характеризует состояние крови, определяемое в результате биохимического анализа. Гематологические и ВСР-показатели тесно связаны через системный стресс, воспаление и вегетативную регуляцию. Следовательно, гематологический статус крови отражает способность организма адаптироваться к нагрузкам. Роль каждого гематологического показателя в этом процессе определяется в данной работе методом корреляционного анализа.

Таким образом, включение в двухуровневую прогностическую модель функциональных зависимостей показателей ВСР от гематологических параметров позволяет учитывать индивидуальные особенности биомедицинского статуса каждого пациента и динамику течения сопутствующих заболеваний. Это обеспечивает более точную и персонализированную оценку риска развития резистентной гипертонии, повышая клиническую ценность модели и ее потенциал для внедрения в клиническую практику.

Результаты исследования.

Разработана многофакторная двухуровневая прогностическая модель вероятности развития резистентной АГ у пациентов с СД2. Модель продемонстрировала высокую точность в оценке индивидуального риска развития резистентной АГ, что подтверждается статистической значимостью выбранных гематологических показателей и показателей ВСР.

Проведен расчет вероятностей развития резистентной АГ у пациентов с СД2. Расчеты подтвердили, что повышение уровня гематологических показателей и снижение показателей ВСР могут быть связаны с высоким риском развития резистентной АГ, что подчеркивает их ценность как прогностических маркеров. На основе анализа клинических данных выявлены основные гематологические показатели, такие как уровень гематокрита, глюкозы, холестерина (ОХС и ЛНП) и триглицеридов, которые значительно повышают вероятность развития резистентной АГ у пациентов с сопутствующим СД2.

Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность дальнейшей разработки многоуровневых многофакторных прогностических моделей. В перспективе такие модели могут быть использованы для совершенствования подходов к ранней диагностике – в частности, для интеграции показателей вариабельности сердечного ритма в качестве прогностических маркеров риска развития кардиоваскулярных осложнений (включая резистентную АГ) у пациентов с артериальной гипертонией и сопутствующей патологией. Это открывает возможности для валидации моделей на более широких когортах, уточнения набора предикторов и адаптации алгоритмов под разные клинические подгруппы.

Библиографический список

1. *Туценко К.О., Наркевич А.Н., Россиев Д.А. и др*. Применение методов математического моделирования для прогнозирования осложнений гипертонической болезни // Врач и информационные технологии. 2022. № 1. С. 4-11.

2. *Панова А.Л., Железных Е.А., Кожевникова М.В. и др.* Цифровые вмешательства для контроля артериальной гипертензии: обзор современных методов и их эффективности // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2025. Т. 13. № 3 (42). С. 37-44.

3. *Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др.* Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 9: 6117. – doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.

4. *Родионов А.В., Юдин И.Г. и Фомин В.В.* Резистентная артериальная гипертензия // Consillium Medicum. – 2021. – Т.23. – № 1. – С. 28-31. – doi: 10.26442/20751753.2021.1.200697.

5. *Юдин И.Г., Фомин В.В.* Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертензия: распространенность, методы коррекции терапии // Системные гипертензии. 2022. Т.19. № 4. С. 31-35.

6. *Орехов А.Ю., Каражанова Л.К.* Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты // Артериальная гипертензия. 2022. Т.28. № 4. С. 348-356.

7. *Базылев В.В., Карнахин В.А.* Сравнение возможностей логистической регрессии и искусственных нейронных сетей в прогнозировании результатов исследования на малой выборке // Health, Food & Biotechnology. 2019. Т.1. № 3. С. 11-20.

8. *Leiba A., Yekutiel N., Chodick G., et al.* Resistant hypertension is associated with an increased cardiovascular risk compared to patients controlled on a similar multi-drug regimen // J Hum Hypertens. 2023. № 37. P. 542–547.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕЗОНАНСНО-АКУСТИЧЕСКОГО МЕТОДА

О.В. Демкин[1], В.В.Удут[2]
[1] Национальный исследовательский Томский государственный университет
[2] Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН
E-mail: demkinoleg81@gmail.com

Аннотация: В работе рассмотрен современный подход к диагностике гемостаза, основанный на регистрации изменений вязкоупругих свойств крови в реальном времени при помощи низкочастотных ультразвуковых колебаний. Проведены расчеты вязкоупругих характеристик нативной крови с применением резонансно-акустического метода и технологии низкочастотной пьезотромбоэластографии. Показано что, спектральные характеристики пьезоэлектрического датчика являются важным фактором повышения чувствительности измерений динамики вязкоупругих свойств крови и точности оценки состояния системы гемостаза.

Ключевые слова: система гемостаза, резонансно-акустический метод, низкочастотная пьезотромбоэластография, вязкоупругие свойства крови.

Свертывание крови является чрезвычайно сложным биохимическим процессом, активируемым повреждениями сосудистой стенки или клеток крови. Любые отклонения от равновесия в системе гемостаза могут привести к кровотечению или тромбозу [1]. В связи с этим адекватная оценка состояния тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза приобретает не только диагностическое, но и прогностическое значение, особенно при нозологиях, приводящих к дисбалансу прокоагулянтных, антикоагулянтных и фибринолитических факторов [2].

Сегодня исследователи особое внимание уделяют глобальным тестам и методам, анализирующим процесс свертывания цельной крови ex tempore: тест генерации тромбина (ТГТ), тромбоэластография (ТЭГ), тромбодинамика и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) [3]. Для оценки состояния гемостаза принципиально значима информация об изменении характеристик нарастания и утилизации основного энзима – тромбина [4].

В этом плане особый интерес представляет технология НПТЭГ, позволяющая проводить интегративную оценку состояния гемостатического потенциала на основе измерения динамики вязкоупругих характеристик нативной крови на всех этапах процесса ее коагуляции [5]. В основе данной технологии лежит резонансно-акустический метод определения сопротивления нативной крови вынужденным колебаниям иглы-резонатора и регистрации его в виде зависимости амплитуды колебаний пьезоэлектрического датчика от времени за период «помещения пробы в измерительную кювету – достижения максимальной плотности сгустка в процессе его полимеризации и ретракции». Для определения

комплексного показателя вязкости жидкости нами развит новый подход, основанный на экспериментальных данных по амплитудно-частотным и фазовым характеристикам, измеренным методом низкочастотной пьезоэластографии [6]. Установка для измерения амплитудно-частотных и фазовых характеристик пьезоэлектрического датчика приведена на рисунке 1.

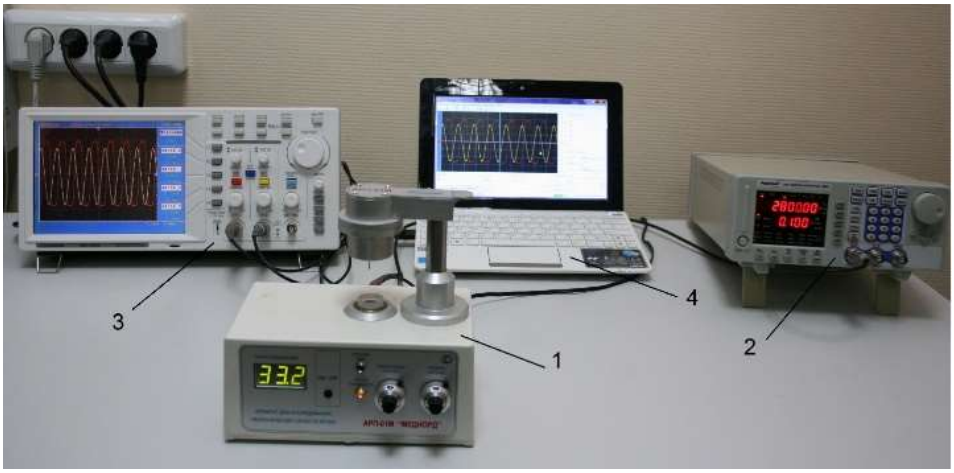


Рис. 1. Экспериментальный комплекс для измерения вязкоупругих характеристик крови в процессе коагуляции. 1 – пьезотромбоэластограф; 2 – генератор гармонических колебаний; 3 – осциллограф; 4 – компьютер

Пьезоэлектрический датчик состоит из пьезоэлемента, разделенного на два круговых сегмента, наклеенных на тонкий латунный диск, с закрепленной на нем иглой-резонатором.

Используемая в пьезоэлектрическом датчике пьезокерамика обладает резонансными свойствами. Известно, что проводимость пьезоэлемента в цепи переменного тока является функцией ω – частоты электрических колебаний и эта зависимость носит, в области собственных частот пьезокерамики, резонансный характер. Следовательно, определение спектра резонансных частот пьезоэлектрика является важной задачей выявления индивидуальных особенностей пьезоэлементов при выборе частотных диапазонов для эффективных измерений в различных жидкостях.

При погружении нижней части иглы-резонатора в вязкую жидкость амплитудно-частотные и фазовые резонансные характеристики его колебаний смещаются в сторону меньших частот в зависимости от вязкоупругих параметров жидкости и частоты вынужденных колебаний. В итоге модуль комплексного коэффициента вязкости $\eta^* = \eta' + \eta''$ с учетом соотношений $\eta'' = \frac{G'}{\omega}$, где G' – модуль сдвига, можно вычислить по формуле:

$$\eta^* = \sqrt{\eta'^2 + \left(\frac{G'}{\omega}\right)^2}. \qquad (1)$$

Таким образом, экспериментальные данные по измерению амплитудно-частотных и фазовых характеристик колебания стержня в жидкости позволяют определить ее вязкоупругие характеристики (G', η').

Основным недостатком существующего низкочастотного пьезотромбоэластографа является фиксированная частота механических колебаний иглы-резонатора, значение которой устанавливается в области 3000±20 Гц. Анализ показывает, что при такой частоте генератора средняя скорость сдвиговых деформаций крови $\dot{\gamma}$ составляет ~ 250 $с^{-1}$, при которой происходит разрушение структуры крови и коэффициент динамической вязкости определяется только концентрацией форменных элементов крови (ФЭК). При меньших скоростях сдвига основной вклад в вязкоупругие свойства крови вносит белковая структура плазмы и агрегационные свойства ФЭК [7].

Проведенное нами исследование спектра резонансных частот пьезоэлектрического датчика показало наличие механического резонанса колебаний иглы-резонатора в области 362 Гц, который соответствует скорости сдвиговых деформаций 75 $с^{-1}$. Численный эксперимент с применением резонансно-акустического метода показал, что амплитуда колебаний иглы-резонатора на частоте 362 Гц оказывается на порядок больше, чем при частоте 3015 Гц, что говорит о том, что частота 362 Гц находится в зоне основного резонанса измерительного элемента пьезоэлектрического датчика.

На рисунке 2 приведены результаты вычислений коэффициента вязкости нативной крови и его первой производной по времени, отражающей динамику концентрации ключевого фермента тромбина, по измеренным амплитудно-частотным характеристикам пьезоэлектрического датчика на частоте 362 и 3015 Гц.

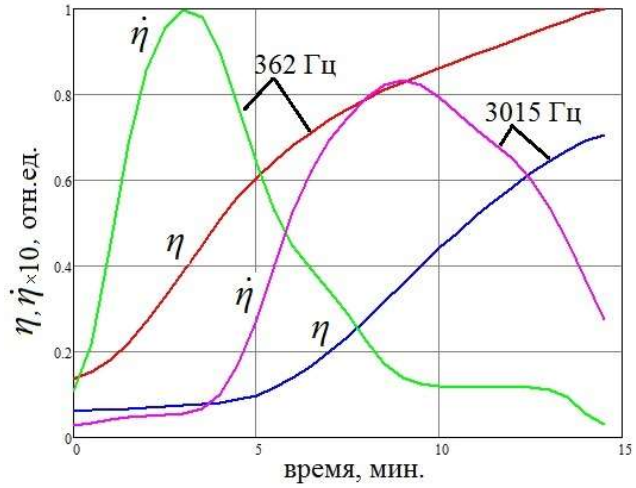


Рис. 2. Изменение вязкости цельной крови (η) и концентрации тромбина ($\dot{\eta}$) в зависимости от времени в процессе коагуляции для значений частоты генератора 362 Гц и 3015 Гц.

Как видно из рисунка 2, чувствительность пьезоэлектрического датчика на частоте 362 Гц значительно выше, чем на частоте 3015 Гц, что говорит о высокой чувствительности электромеханической колебательной системы пьезоэлектрического датчика на частоте 362 Гц к изменению вязкости крови.

Таким образом, результаты исследований показали, что спектральные характеристики пьезоэлектрического датчика являются важным фактором для повышения точности измерений динамики вязкоупругих свойств крови в оценке состояния системы гемостаза.

Следовательно, чувствительность и точность резонансно-акустического метода и технологии НПТЭГ во многом будут зависеть от частотного диапазона функционирования пьезоэлектрического датчика, а также степени его адаптации к динамически меняющимся условиям резонанса колебательной системы в процессе коагуляции крови.

Выбор частотного диапазона и резонансных свойств измерительного элемента электромеханической колебательной системы дает возможность прецизионного учета изменений коэффициента вязкости крови в процессе коагуляции и ее реологических характеристик в условиях различающейся гемодинамики сосудистого русла с оценкой вклада ее плазменного состава и ФЭК на всех этапах фибриногенеза.

Библиографический список

1. *Versteeg H.H., Heemskerk J.W.M., Levi M. et al*. New fundamentals in hemostasis // Physiology Rev, 2013. Vol. 93. P. 327–358. doi: 10.1152/physrev.00016.2011.
2. *Umemura Y., Scarlatescu E., Nwagha T. U. et al.* Mortality, diagnosis, and etiology of disseminated intravascular coagulation—a systematic review and meta-analysis: communication from the ISTH SSC subcommittee on disseminated intravascular coagulation // Journal of Thrombosis and Haemostasis.2025. Vol. 23. Issue 8. P. 2663-2679. doi: 10.1016/j.jtha.2025.04.033.
3. *Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А. и др.* Глобальные» методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике// Казанский медицинский журнал. 2019 г., Т. 100. №6. С.958-964. doi: 10.17816/KMJ2019-958
4. *Демкин В.П., Мельничук С.В., Демкин О.В. и др.* Метод оценки концентрации тромбина по данным мониторинга вязкоупругих свойств нативной крови в процессе гемокоагуляции //Известия вузов.Физика. 2021. Том. 65.№.7. С.79-84.
5. *Удут В.В., Тютрин И.И., Котловская и др.* Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке гемостатического потенциала // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-6. doi: 10.12737/22220.
6. *Демкин В.П., Мельничук С.В., Удут В.В. и др.* Физические принципы метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для изучения реологических свойств цельной крови // Изв. вуз. Физика. 2019. Т. 62. № 6. С. 47–56.
7. *Cho YI, Cho DJ.* Hemorheology and microvascular disorders. Korean Circ J. 2011.Vol. 41. Issue 6. P.287-95. doi: 10.4070/kcj.2011.41.6.287.

МЕТОДЫ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ ДАННЫХ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

О.В. Демкин[1], О.А. Новикова[1], В.П. Демкин[1], В.В.Удут[2]
[1] Национальный исследовательский Томский государственный университет
[2] Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН
E-mail: demkinoleg81@gmail.com

Аннотация: В работе представлен новый подход к оценке состояния системы гемостаза, основанный на сочетании глобальных гемостазиологических тестов и теории нечетких множеств. Проведены исследования состояния гемостатического потенциала на примере клинических состояний системы гемостаза, соответствующих физиологической норме, а также гипер- и гипокоагуляции. Установлено, что сочетанное применение глобальных тестов и теории нечетких множеств позволяет повысить точность и объективность диагностики нарушений гемостаза.

Ключевые слова: система гемостаза, гемостатический потенциал, низкочастотная пьезотромбоэластография, вязкоупругие свойства крови.

Нелинейный характер и динамическая многофакторная структура системы гемостаза определяют методологическую несостоятельность традиционного бинарного подхода («норма/патология»), основанного исключительно на референсных интервалах изолированных коагулометрических тестов. Стандартные клоттинговые тесты (активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ], протромбиновое время [ПВ] / международное нормализованное отношение [МНО], тромбиновое время [ТВ]) регистрируют исключительно начальный этап фибриногенеза в бедной тромбоцитами плазме и не отражают последующую фазу амплификации и интегральную мощность генерации тромбина. Данный консервативный подход обладает крайне низкой прогностической ценностью в отношении своевременного выявления латентных тромбофилических состояний и верификации рисков массивных геморрагических осложнений [1,2].

Это обусловлено тем, что сегодня медицина все чаще сталкивается, наряду с классическими формами патологии, которые легко распознаются традиционными бинарными тестами, с нетрадиционными (атипичными) вариантами проявления заболеваний. Более того, имеет место гетерогенность клинически сходных болезней, полиморфизм клинических проявлений, симптомы-миражи и болезни-хамелеоны, маскирующиеся под другие, иногда очень далекие, заболевания. Динамика таких клинических проявлений, включая осложнения основного заболевания, создает дополнительные сложности для принятия диагностических и прогностических решений [3,4].

Таким образом, переход от бинарной интерпретации к холистической (вероятностной) модели требует учета индивидуального профиля пациента в динамике, обязательного сопоставления результатов глобальных тестов с

коморбидным статусом, сосудистым тонусом и характером оперативного вмешательства. При этом, как правило, каждому заболеванию соответствует набор показателей: симптомов, результатов анализов, аппаратных исследований, характеристик состояния здоровья, факторов внешних условий и т.п., которые могут относиться к разным заболеваниям, но иметь области перекрытия. В таких клинических ситуациях, необходимо сочетать глобальные тесты с анализом их результатов методами нечетких множеств [5]. В этом случае математические алгоритмы нечеткого вывода позволяют объединить разнородные данные: результаты глобального теста, клиническую гетерогенность, динамику изменений клинических характристик. Это дает врачу не просто констатацию факта нарушения гемостаза, а оценку степень риска развития осложнений в ближайшее время [6, 7].

В связи с этим цель исследования состояла в методологическом объединении технологии глобального теста низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) и математического аппарата нечетких множеств для создания нового подхода к оценке гемостатического потенциала в условиях неопределенности нозологических форм и их информативных признаков. Исследование проводилось на базе НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ и Национального исследовательского Томского государственного университета.

Оценка гемостатического потенциала проводилась на основе базы данных клинико-лабораторных исследований системы гемостаза по технологии НПТЭГ для пациентов НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Проведен сравнительный анализ данных исследований системы гемостаза выборки из 120 пациентов, в трех различных клинических ситуациях состояния системы гемостаза: в условиях физиологической нормы и патологии (гипер- и гипокоагуляции).

Для сравнительного анализа учитывались данные общего и биохимического анализов крови. Оценку системы гемостаза проводили стандартными лабораторными методами. Для разделения пациентов на группы (гипер-, нормо- и гипокоагуляции) использовались референсные значения положения точек перегиба на экспериментальных кривых коагуляции, вычисленные по их вторым производным, соответствующих нормокоагуляции и лежащих в интервале времени $t1n$=5.7 мин. и $t2n$=9.8 мин. [8]. Для определения основных гематологических и гемостатических факторов, отражающих процессы свертывания крови, был проведен корреляционный анализ исходных биохимических показателей крови и данных коагуляционных тестов (протромбиновое время, тромбиновое время). В качестве основных гематологических показателей по результатам корреляционного анализа отобраны: концентрация эритроцитов и тромбоцитов, уровень гематокрита, липопротеины высокой (Хс-ЛПВП) и низкой плотности (Хс-ЛПНП), глюкоза, триглицериды (ТГ), имеющие высокую корреляционную значимость с гемостатическими показателями:

ПТВ, ТВ, фибриноген. В таблице 1 приведены усредненные показатели, по трем выборкам пациентов, соответствующих клиническому состоянию системы гемостаза: гипер-, нормо-, гипокоагуляция. Анализ изменений гематологических и гемостатических показателей, приведенных в таблице, показывает, что переход от гипер- к гипокоагуляции сопровождается уменьшением концентрации эритроцитов и гематокрита, что подтверждает их ключевую роль в условиях эксперимента при высоких скоростях сдвига.

Таблица 1. Усредненные по группам пациентов значения исходных биохимических и гемостатических показателей

Показатели	Гиперкоагуляция	Нормокоагуляция	Гипокоагуляция
Эритроциты, млн/мкл	4.867±0.40	4.594±0.71	4.438±0.21
Гематокрит, %	42.5±2.89	41.08±6.33	39.75±2.39
Тромбоциты, 10^9/л	250±50.62	185±71.30	218±38
Общий холестерин, ммоль/л	5.3±0.49	4.85±0.95	5.33±0.75
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3.44±0.83	3.11±0.72	3.35±0.92
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1.438±0.28	1.408±0.25	1.71±0.55
Глюкоза, ммоль/л	6.10±1.36	6.24±1.75	5.63±0.63
ТГ, ммоль/л	1.17 ±0.41	1.20 ±0.33	0.9 ±0.09
Фибриноген, г/л	3.483±0.20	3.467±0.43	3.45±0.39
ПТВ, с	12.0±3.97	14.2±1.23	14.3±0.84
ТВ, с	18.6±1.22	19.2±1.12	19.8±1.26

На рисунке 1 представлены результаты расчетных значений коэффициента вязкости крови $\eta(t)$, полученных резонансно-акустическим методом, на основе экспериментальных данных НПТЭГ в функции времени коагуляции.

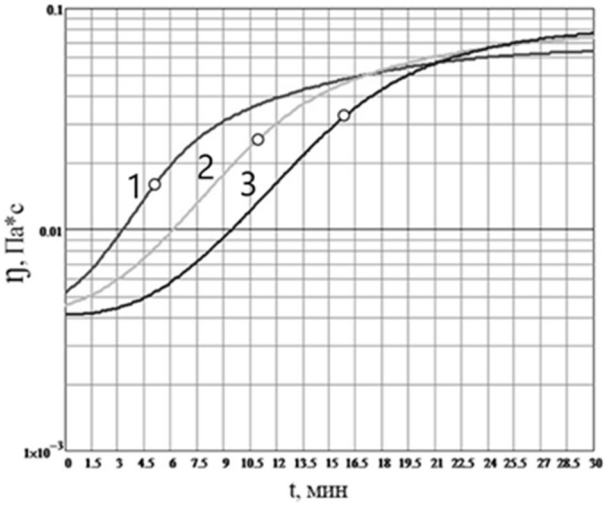


Рис. 1. Зависимость коэффициента вязкости крови $\eta(t)$ от времени коагуляции потенциала для различных клинических состояний гемостаза: 1 – гиперкоагуляция; 2 – нормокоагуляция; 3 – гипокоагуляция

Представленные кинетические кривые генерации гемостатического потенциала усреднены по группам пациентов с различными клиническими

состояниями системы гемостаза: гипер-, нормо- и гипокоагуляцией». Несовпадение значений коэффициента вязкости крови в начальный момент времени обусловлено различием гематологических показателей пациентов, представленных в таблице 1.

Точками на кривых обозначены моменты времени, когда рост ключевого фермента свертывания − тромбина замедляется, в этих точках вторая производная от коэффициента вязкости, пропорциональная скорости генерации тромбина меняет знак [9]. Именно в этих отмеченных точках концентрация тромбина в плазме достигает своего максимума. Из представленного рисунка видно, что точки перегиба на графиках не совпадают во времени, отражая индивидуальную динамику накопления тромбина в каждом образце. На последующем этапе лавинообразное нарастание концентрации сменяется её снижением. Различия в скорости этого спада обусловливают взаимное пересечение коагулографических кривых.

Возникающее в результате графическое перекрытие создает зону диагностической неопределенности, затрудняя дифференциацию клинических состояний (гипер-, нормо- и гипокоагуляции) на данном отрезке времени. Данная проблема стратификации гемостазиологического статуса в зоне перекрытия кривых может быть успешно нивелирована путем применения математического аппарата нечеткой логики, позволяющего формализовать размытые границы между клиническими ситуациями. В основу разработанной нечеткой модели заложены следующие лингвистические переменные: начальный уровень вязкости крови, скорость нарастания тромбина, время достижения его максимальной концентрации, а также полуширина кривой, характеризующей эндогенный тромбиновый потенциал. Для каждого из трех типов коагуляции форма соответствующих функций принадлежности была выбрана треугольной, что обеспечивает оптимальный баланс между вычислительной сложностью алгоритма и точностью аппроксимации экспертных оценок. Для получения логического вывода и последующего анализа гемостаза на основе нечеткой логики параллельно применялись методы Мамдани и Сугено, что позволило сопоставить их эффективность в задачах клинической классификации [7].

Таким образом, в работе представлена новая методологическая основа для оценки функционального состояния системы гемостаза, базирующаяся на интеграции глобальных гемостазиологических тестов и аппарата теории нечетких множеств. Предложенный способ исследования системы гемостаза с применением теории нечетких множеств дает возможность объективно оценивать влияние факторов свертывания крови, позволяет улучшить интерпретацию результатов теста НПТЭГ и повысить качество процесса принятия решений.

Библиографический список

1. *Sidonio Jr. R.F., Hoffman M. Kenet G*. et al. Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: A narrative review// Res Pract Thromb Haemost. 2023. Vol.7:e100018.doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100018
2. *Nair AB and Parker RI* (2021) Hemostatic Testing in Critically Ill Infants and Children. Front. Pediatr. 2021. Vol. 8:606643. doi: 10.3389/fped.2020.606643
3. *Алексеева Л. А. , Рагимов А. А. , Точёнов А. В*. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови. // Трансфузиология: национальное руководство / под ред. Рагимова А. А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 759 – 824.
4. *Jones D.E., Jennifer J. W., Abellada A. M. P*., Hematologic Emergencies: Recognition and Initial Management// American Family Physician. 2024. Vol. 110(1). P. 58-64.
5. *Thomas L.L., Goni I., Emeje G.D*. Fuzzy Models Applied to Medical Diagnosis: A Systematic Review. Advances in Networks. 2019. Vol. 7, No. 2, P. 45-50. doi: 10.11648/j.net.20190702.15
6. *Lenka S.; Kumar N*. The development of fuzzy logic in the field of health//AIP Conf. Proc. 2024. Vol.2986. P. 030083. https://doi.org/10.1063/5.0196378
7. Uma and Joyce Sharline Impact of fuzzy logic and its applications in medicine: A review // International Journal of Statistics and Applied Mathematics. 2022. Vol. 7(1). P. 20-27. doi: https://doi.org/10.22271/maths.2022.v7.i2a.789
8. *Тютрин И.И., Удут В.В*. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск: Издательский Дом ТГУ, 2016. – 170 с.
9. *Demkin V.P., Melnichuk S.V., Demkin O.V*. et al. Method for Evaluating Thrombin Concentration Based on the Data of Monitoring the Viscoelastic Properties of Native Blood in the Process of Hemocoagulation. *Russian Physics Journal*, 2022. Vol. 65. P.1149–1154. doi:10.1007/s11182-022-02744-9.

ВЛИЯНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ НА СПЕКЛ-КОНТРАСТНУЮ ВИЗУАЛИЗАЦИЮ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

М.В. Сыров, А.Д. Ковалев, П.А. Тимошина
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: msyrov77@gmail.com

Аннотация: Исследовано влияние МРТ-контрастных препаратов «Гадовист®» и «Магневист®» в качестве оптических просветляющих агентов на параметры лазерной спекл-контрастной визуализации микроциркуляторного русла ушей крыс с аллоксановым диабетом 1 типа. Показано, что аппликация агентов увеличивает контраст спекл-изображений и изменяет диаметр сосудов; эффект зависит от длительности диабета. Результаты перспективны для улучшения визуализации микрососудов при диабетической микроангиопатии.

Ключевые слова: лазерная спекл-контрастная визуализация, оптическое просветление, микроциркуляция, сахарный диабет 1 типа, Гадовист®, Магневист®, эксперимент на животных.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) сопровождается серьёзными нарушениями микроциркуляции, приводящими к развитию ангиопатий, ретинопатии, нефропатии и других осложнений. Ранняя диагностика этих изменений критически важна для своевременного начала терапии и улучшения прогноза заболевания.

Одним из перспективных неинвазивных методов оценки микроциркуляторного русла является лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ) [1, 3]. Однако сильное рассеяние света в биологических тканях ограничивает контрастность и глубину визуализации. Для преодоления этого ограничения применяются оптические просветляющие агенты (ОПА) — вещества, временно уменьшающие рассеяние за счёт выравнивания показателей преломления внеклеточной жидкости и клеточных структур [2]. В качестве ОПА могут использоваться контрастные препараты для магнитно-резонансной томографии (МРТ), что открывает возможности для мультимодальной диагностики. Целью данной работы являлось исследование эффективности применения МРТ-контрастных агентов «Гадовист®» и «Магневист®» в качестве ОПА для улучшения качества ЛСКВ микроциркуляторного русла у крыс с экспериментальным СД1.

Материалы и методы: эксперименты проводились на лабораторных крысах, полученных из вивария Центра коллективного пользования СГМУ им. В.И. Разумовского. Все процедуры соответствовали международным этическим нормам и были одобрены этической комиссией СГМУ (протокол № 1 от 05.09.2023). Модель СД1 воспроизводили однократной внутримышечной инъекцией аллоксана (Acros Organic, Бельгия) в дозе 22 мг на 100 г массы тела. Через 14 дней, 2 и 3 месяца после инъекции уровень

глюкозы в крови повышался в 6–7,5 раз по сравнению с нормой, что подтверждало развитие диабета. Контрольную группу составляли здоровые крысы.

Использовали «Гадовист®» и «Магневист®». Показатели преломления на длине волны 633 нм, составляют 1,4100 для «Гадовиста®» и 1,3997 для «Магневиста®». На выбритый участок кожи уха наносили 100 мкл агента; запись ЛСКВ проводили до аппликации и через 16 минут после нанесения.

Схема экспериментальной установки: Когерентное излучение He–Ne лазера (λ = 633 нм, Thorlabs HNL210L) через оптоволокно и коллимирующее зеркало направлялось на исследуемый объект. Спекл-модулированные изображения регистрировались монохромной КМОП-камерой Thorlabs CS235MU (1920×1200 пикселей, 12 бит/пиксель) с экспозицией 10–15 мс и частотой 39,7 кадр/с. Камера оснащалась микрообъективом с регулируемым увеличением. Для фиксации уха использовался специальный пластиковый держатель, не нарушающий кровоснабжение.

Пространственный контраст спеклов K рассчитывали как отношение среднеквадратичного отклонения интенсивности пикселей к среднему значению интенсивности в выбранной области изображения (размером 5×5 пикселей). Изменение контраста и диаметра сосудов оценивали через 16 минут после аппликации ОПА относительно исходного уровня. Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение: На рис. 1 представлены типичные спекл-контрастные изображения сосудов уха крысы до и после аппликации ОПА. Видно, что через 16 минут после нанесения агентов визуализация мелких сосудов улучшается, что связано со снижением рассеяния света в тканях.

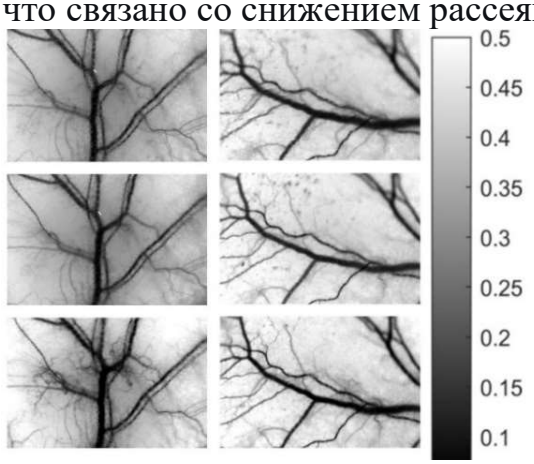


Рис. 1. Влияние Гадовиста® на визуализацию уха лабораторных крыс. Слева представлены изображения животного из здоровой группы; справа— из диабетической группы, спустя 14 дней после инъекции. Верхнее изображение фиксирует состояние до нанесения агента, среднее — через 5 минут после аппликации, а нижнее — спустя 16 минут.

Количественная оценка изменения контраста спеклов в динамических областях (сосудах) через 16 минут воздействия ОПА приведена на рис. 2. У

здоровых животных контраст изменялся незначительно: для «Гадовиста» — на 0,7 %, для «Магневиста» — на 3 %. В группе крыс с диабетом 14 дней и более наблюдалось выраженное увеличение контраста: для «Гадовиста» — на 54 % (14 дней) и 70 % (2 месяца); для «Магневиста» — на 19 % (14 дней), 20 % (2 месяца) и 61 % (3 месяца).

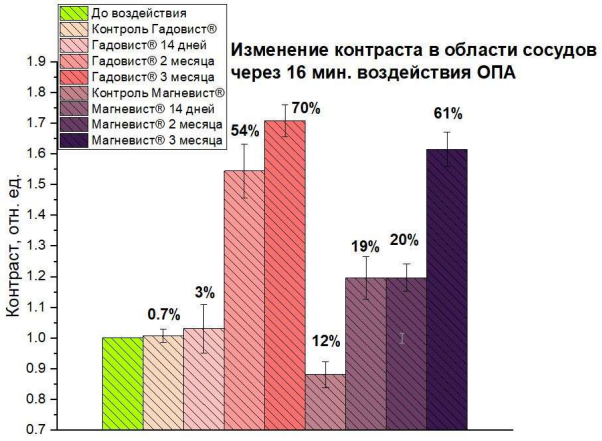
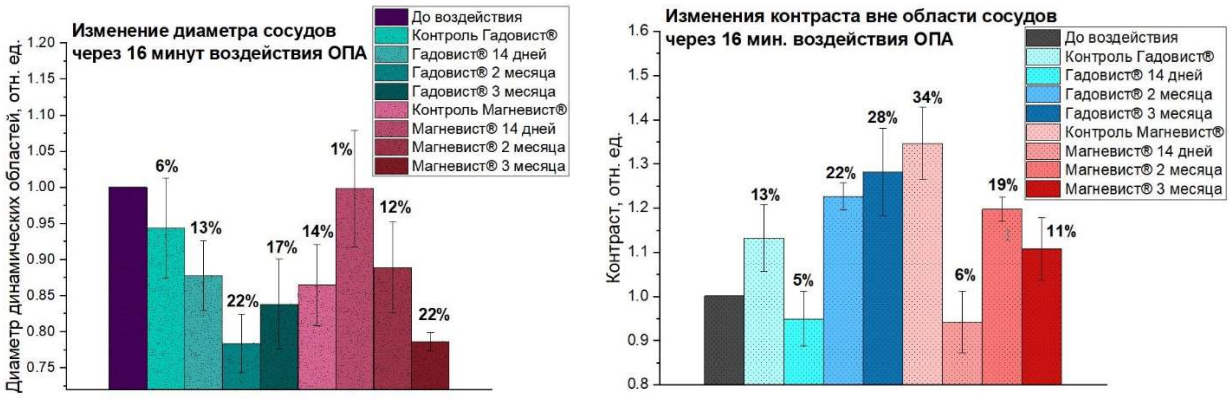


Рис. 2. Изменение контраста спеклов в динамической области уха крысы под влиянием агентов Гадовист® и Магневист®.

На рис. 3, а представлены нормированные изменения диаметра сосудов. В здоровой группе применение ОПА приводило к небольшому уменьшению диаметра (на 6 % для «Гадовиста» и на 14 % для «Магневиста»). В диабетических группах изменения были более выражены: у крыс со сроком диабета 3 месяца «Магневист» уменьшал диаметр на 22 %, а «Гадовист» — на 13 % (для 14 дней). Уменьшение диаметра сосудов при развитом диабете может отражать нарушенную способность сосудов к адаптации из-за патологических изменений, таких как утолщение базальной мембраны и снижение эластичности сосудистой стенки.

Дополнительно был проведён анализ контраста в статических областях (вне видимых сосудов), рис.3, б. У здоровых животных контраст в статической области увеличивался на 13 % при использовании «Гадовиста» и на 34 % при использовании «Магневиста». В группе с диабетом 14 дней наблюдалось небольшое снижение контраста (на 5–6 %), а при более длительном сроке диабета — увеличение (на 22–28 % для «Гадовиста» и на 11–19 % для «Магневиста»). Эти изменения также указывают на снижение скорости движения крови в микрокапиллярах, что коррелирует с данными по динамическим областям.



а б

Рис. 3. А- Изменение диаметра сосудов под влиянием ОПА. Б- Изменение контраста в статичных областях уха крысы под влиянием ОПА.

Проведённые исследования показали, что магнитно-резонансные контрастные агенты «Гадовист®» и «Магневист®» могут использоваться в качестве оптических просветляющих агентов для улучшения визуализации микроциркуляторного русла методом ЛСКВ у крыс с экспериментальным диабетом 1 типа. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейших исследований по оптимизации концентраций и состава ОПА, а также для разработки методов неинвазивной диагностики диабетических микроангиопатий.

Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-14-00287-П.

Библиографический список

1. *Briers J.D.* Laser speckle contrast imaging for measuring blood flow // Optica Applicata. 2007. V. 37. № 1–2. P. 139–156.

2. *Timoshina P.A., Surkov Y.I., Lugovtsov A.E., Priezzhev A.V., Tuchin V.V.* Transmission Laser Speckle Contrast Imaging Combined With Optical Clearing Using Magnetic Resonance Contrast Agents // Lasers in Surgery and Medicine. 2025. V. 57(7). P. 625–636.

3. *Sdobnov A., Bykov A., Popov A., Zherebtsov E., Meglinski I.* Investigation of speckle pattern dynamics by laser speckle contrast imaging // Proceedings of SPIE. 2018. V. 10685. P. 1068509

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ И АНАЛИЗА СМОДЕЛИРОВАННОГО ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО СИГНАЛА

Д.А. Павлова, С.Ю. Добдин
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: guanicka00@gmail.com

Аннотация: Разработана электроэнцефалографическая система на основе 24-битного АЦП. Управление и организация сбора данных реализованы на базе отладочной платы STM32 Nucleo-F767ZI с микроконтроллером STM-32. Для экспериментальной проверки использовался фантом человеческой головы со встроенным генератором широтно-импульсной модуляции, сглаженной фильтром. Сформированный сигнал подавался на измерительные электроды и визуализировался в реальном времени посредством разработанного графического интерфейса, который обеспечивает управление полным циклом эксперимента.

Ключевые слова: регистратор сигналов, аналого-цифровое преобразование (АЦП), цифровая обработка сигналов, электроэнцефалография, ШИМ-модуляция

Несмотря на значительные успехи в области биомедицинского приборостроения, регистрация биопотенциальных сигналов по-прежнему сопряжена с рядом трудностей. Полезная информация часто маскируется шумами, сетевыми наводками, двигательными артефактами и другими внешними воздействиями. Кроме того, многие биосигналы обладают малой амплитудой и сложной временной структурой, что затрудняет их непосредственный анализ и интерпретацию.

Особый интерес представляют мозговые импульсы, регистрируемые методом электроэнцефалографии. Электроэнцефалографический сигнал характеризуется высокой вариабельностью, низкой амплитудой и чувствительностью к различным источникам помех. В связи с этим к аппаратуре регистрации ЭЭГ предъявляются повышенные требования по точности измерений, уровню собственных шумов, синхронизации каналов и качеству преобразования данных [1]. Кроме того, ЭЭГ продолжает применяться в клинических и научных исследованиях, поскольку на сегодняшний день является единственной возможностью неинвазивно исследовать электрическую мозговую активность и фиксировать быстропротекающие процессы [2].

Целью данной работы являлась разработка и экспериментальная проверка работоспособности регистратора электроэнцефалографических сигналов на основе STM32, обеспечивающего сбор, аналого-цифровое преобразование, цифровую обработку и визуализацию данных.

В качестве аналого-цифрового фронтенда использовалась открытая аппаратная платформа OpenHardwareExG, разработанная S. Medlock, E. K. Herman и K. M. Shaw [3], на базе специализированной микросхемы ADS1299 производства Texas Instruments [4]. Данная микросхема предназначена для регистрации биопотенциалов малой амплитуды и

широко применяется в системах электроэнцефалографии, электрокардиографии и электромиографии. ADS1299 содержит восемь синхронных 24-разрядных сигма-дельта АЦП, программируемые усилители с коэффициентом усиления от 1 до 24 и встроенные схемы контроля электродного контакта. Высокое разрешение преобразования и низкий уровень собственных шумов позволяют использовать микросхему для регистрации слабых ЭЭГ-сигналов.

Сборка аппаратной платформы осуществлялась на основе открытой проектной документации OpenHardwareExG. В ходе работы был выполнен самостоятельный монтаж электронных компонентов на печатную плату, включая пайку микросхем ADS1299 и элементов их обвязки.

Для управления модулем регистрации и организации обмена данными используется отладочная плата STM32 Nucleo-F767ZI, передающая данные на персональный компьютер по интерфейсу Ethernet со скоростью 100 Мбит/
с. Для обеспечения стабильного расположения электродов в процессе регистрации электроэнцефалографических сигналов создана конструкция специализированного ЭЭГ-шлема с возможностью адаптации под различные экспериментальные конфигурации. Принципиальная схема проекта представлена на рисунке 1.

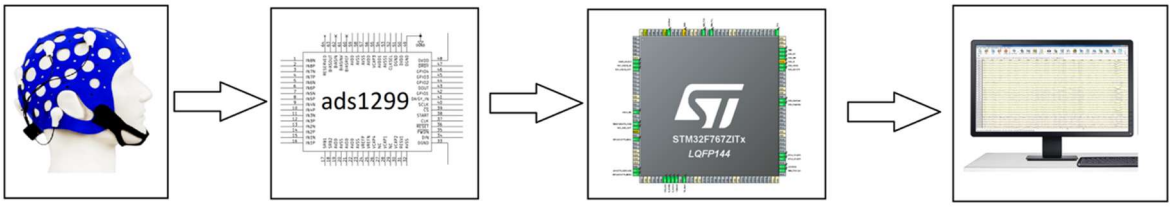


Рис. 1. Принципиальная схема системы регистрации ЭЭГ

В качестве материала шлема был выбран неопрен [5] ввиду своей универсальности. Расположение электродных позиций было выбрано на основе международной системы размещения электродов «10–20», широко применяемой при регистрации электроэнцефалограмм.

Для считывания поступающих данных и последующего преобразования 24-разрядных отсчётов АЦП ADS1299 в значения напряжения был разработан программный модуль на языке C, реализованный в среде разработки CubeIDE. Для взаимодействия с аппаратной частью системы разработан графический интерфейс на языке программирования C#, выполняющий организацию процесса исследования, отображение регистрируемых сигналов в режиме реального времени и управление экспериментом.

Для апробации разработанной системы использовался фантом головы со встроенным генератором тестовых сигналов на базе Arduino Nano с микроконтроллером ATmega328P (схема генератора представлена на рисунке 2). Генератор формирует по шести каналам ШИМ-сигналы с частотой изменения коэффициента заполнения от 2 до 25 Гц. Для имитации

биоэлектрической активности сигналы проходят через сглаживающие RC-цепи. Каждый канал оснащён светодиодным индикатором, подключённым до сглаживающей цепи и обеспечивающим визуальный контроль работы соответствующего канала.

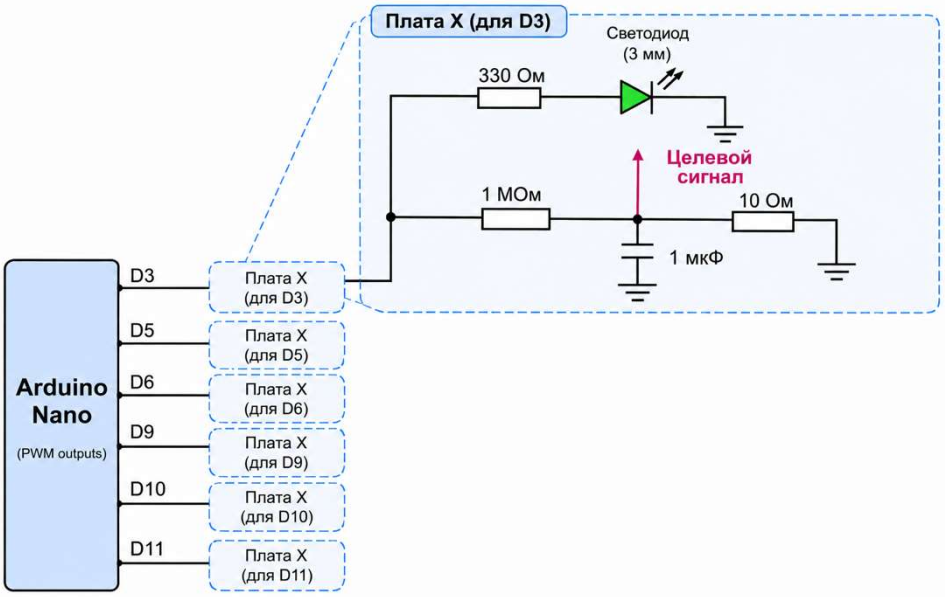


Рис. 2. Схема генератора ШИМ

Полная конструкция модулятора и регистратора представлена на рисунке 3.

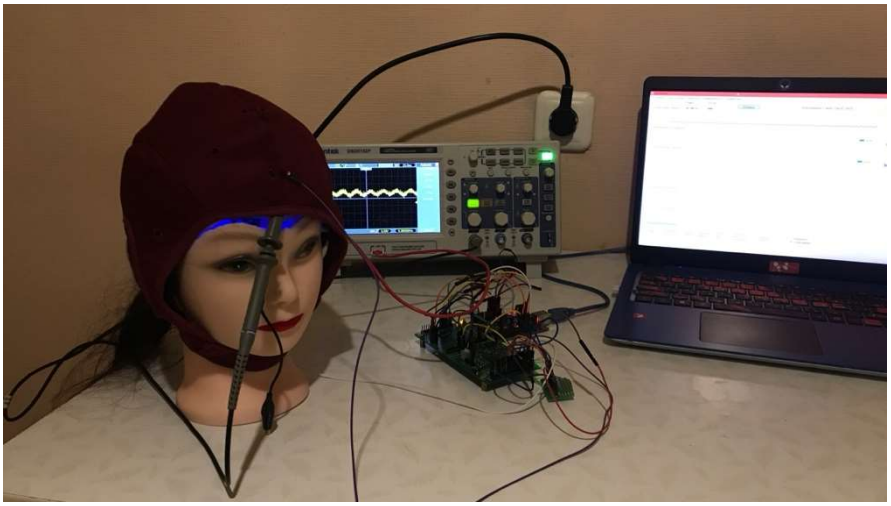


Рис. 3. Общая конструкция стенда

Для оценки работоспособности разработанной системы была проведена регистрация сглаженных ШИМ-сигналов по трём каналам (рисунок 4). В эксперименте моделировались сигналы, соответствующие отведениям Fp1 (лобная область), C3 (центральная область) и P3 (теменная область), при гипотетическом состоянии покоя участника [6]. Для каждого канала были заданы параметры генерации, обеспечивающие получение заданных средних значений напряжения. Средние значения рассчитывались с периодичностью один раз в секунду и составили 35 мкВ для Fp1, 15 мкВ для C3 и 55 мкВ для P3.



Рис. 4. Зарегистрированные данные с трех каналов

Таким образом, проведённая регистрация сформированных сигналов по нескольким каналам подтвердила возможность применения изготовленного модулятора для предварительной проверки работоспособности разрабатываемой системы ЭЭГ. Использование такого устройства позволяет проводить испытания аппаратной и программной частей без необходимости подключения человека в качестве источника биопотенциальных сигналов. В дальнейшем планируется разработка расширенной версии модулятора, обеспечивающей формирование согласованных сигналов по восьми каналам для моделирования различных функциональных состояний человека. Предполагается реализовать взаимосвязанную модуляцию сигналов, при которой параметры каждого канала будут определяться выбранным моделируемым состоянием, например состоянием сна. Это позволит проводить комплексную апробацию системы ЭЭГ-регистрации и исследовать особенности регистрации многоканальных сигналов при различных заданных режимах работы модулятора.

Библиографический список

1. *Акулов С. А., Федотов А. А.* Основы теории биотехнических систем: монография. — Самара: Изд-во Самарского университета, 2014. — 288 с.

2. *Beniczky S., Schomer D.L.* Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. Epileptic Disorders 2020;22(6):697–715. DOI: 10.1684/epd.2020.1217.

3. *Medlock S., Herman E. K., Shaw K. M. https://github.com/OpenElectronicsLab/OpenHardwareExG.* OpenHardwareExG. Обращение к ресурсу 25.10.2026.

4. ADS1299 Low-Noise, 4-, 6-, 8-Channel, 24-Bit, Analog-to-Digital Converter for EEG and Biopotential Measurements: line product datasheet / Texas Instruments. — Dallas, Texas: Texas Instruments Incorporated, 2012.

5. *https://mcscap.com/upload/iblock/0ca/MCScap-EEG-accessories.-Datasheets-mcscap.com.pdf.* Электродные шлемы и аксессуары MCScap: технический паспорт изделия / Медицинские Компьютерные Системы (МКС). – Зеленоград: ООО «МКС», 2020. 18 с. Обращение к ресурсу 25.10.2026.

6. *Zenkov L.R.* Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). – 8th ed. – Moscow: MEDpress-inform, 2022. 360 p.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОККЛЮЗИОННОЙ ПРОБЫ

В.А. Мунин, Ан.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: munin2002@yandex.ru

Аннотация: Работа посвящена оценке влияния сопутствующих заболеваний на реактивность микроциркуляторного русла у пациентов с сахарным диабетом (СД) по данным лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с окклюзионной пробой. Обследованы 20 пациентов с СД, разделённых на группы с коморбидной патологией и без неё. Показано, что при наличии сопутствующих заболеваний прирост показателя микроциркуляции М и вариабельности перфузии δ после окклюзии достоверно ниже ($p = 0{,}002$ и $p = 0{,}0013$ соответственно), что отражает эндотелиальную дисфункцию и угнетение флаксомоторной активности.

Ключевые слова: лазерная допплеровская флоуметрия, ЛДФ, окклюзионная проба, сахарный диабет, микроциркуляция, реактивная гиперемия, сопутствующие заболевания.

Сахарный диабет (СД) остаётся значимой медико-социальной проблемой. По оценкам IDF, в 2024 г. число пациентов 20-79 лет в мире превысило 588 млн [5]. Ключевым фактором инвалидизации выступают сосудистые осложнения, для ранней диагностики которых важны микроангиопатии. Перспективным методом оценки функциональных резервов сосудистого русла является лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ), регистрирующая перфузию в реальном времени, а при проведении окклюзионной пробы - оценивающая состояние микроциркуляторного русла в динамике [4].

Метод основан на анализе допплеровского сдвига частоты лазерного излучения, рассеянного движущимися эритроцитами [1]. Основной параметр - показатель микроциркуляции (ПМ, М):

$$\text{ПМ} = K * N_{\text{эр}} * V_{\text{ср}},$$

где K - коэффициент пропорциональности, $N_{эр}$ - количество эритроцитов в зондируемом объёме, $V_{ср}$ - средняя скорость их движения [3].

Цель работы - выявить особенности микрокровотока у пациентов с СД по данным ЛДФ с окклюзионной пробой в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

Исследование проведено в эндокринологическом отделении ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №9». Обследованы 20 пациентов с СД, разделённых на две группы по 10 человек: группа 1 (основная) - пациенты с СД и сопутствующими заболеваниями (гипертензия, пиелонефрит, панкреатит, ишемия головного мозга и др.); группа 2 (сравнения) - пациенты с СД без сопутствующих заболеваний. Критерии исключения: острые инфекции, приём вазоактивных препаратов менее чем за 24 ч до исследования, макроангиопатии.

Регистрацию проводили с помощью флоуметра «ЛАЗМА ПФ» (Россия) с длиной волны 850 нм. Запись выполняли в положении сидя. Окклюзионная проба включала запись фоновой перфузии (1,5-2 мин), артериальную окклюзию (1 мин) давлением на 30-40 мм рт. ст. выше систолического и запись реактивной гиперемии (1,5-2 мин) после сброса давления.

Для каждого параметра вычисляли процентное изменение между состоянием до и после окклюзии:

$$\Delta = \left| \frac{\text{После} - \text{До}}{\text{До}} \right| * 100\%$$

Статистический анализ выполнен на Python (numpy, SciPy). Сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни (значимость при $p < 0,05$). Сводные данные по показателям (М - средняя перфузия, Мнутр - нутритивный кровоток, δ - среднеквадратическое отклонение, Ас - амплитуда сердечных колебаний) представлены в табл. 1, визуализация распределения М на рис. 1.

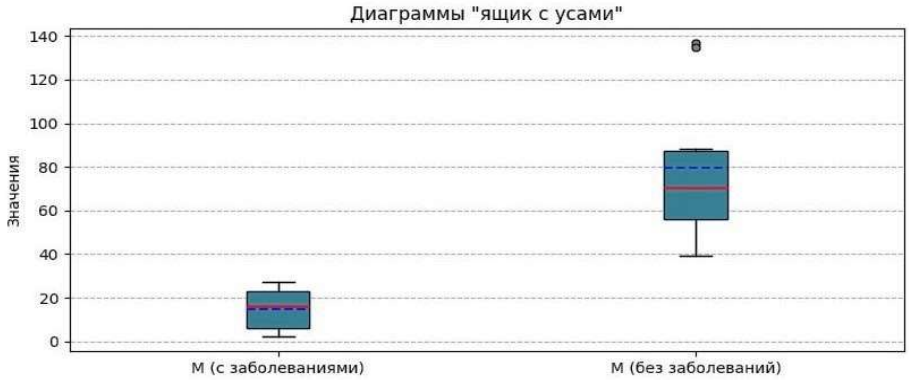


Рис. 1. Диаграммы разброса показателя процентного изменения микроциркуляции М у пациентов без и с сопутствующими заболеваниями

Таблица 1. Статистика изменений параметров ЛДФ после окклюзии

Параметр	Группа	Медиана, %	Q1 (25%), %	Q3 (75%), %	p-value
М	С заболеваниями	16	5,9	22,9	0,002
	Без заболеваний	70,6	56	87,5	
Мнутр	С заболеваниями	30,6	13,5	61,1	0,0312
	Без заболеваний	99,2	66	125,8	
δ	С заболеваниями	10,5	9,2	17,2	0,0013
	Без заболеваний	39,2	31,8	56,4	
Ас	С заболеваниями	11,1	3,2	21,8	0,091
	Без заболеваний	69,9	32,7	99,4	

По результатам статистического анализа выявлены следующие закономерности. Показатель микроциркуляции (М): медиана прироста у пациентов с сопутствующими заболеваниями составила 16%, в группе без патологии - 70,6% (p = 0,002). Столь значимое различие указывает на снижение вазодилататорного резерва русла и эндотелиальную дисфункцию, что делает М чувствительным маркером микроангиопатии. Нутритивная перфузия (Мнутр): медианы составили 30,6% и 99,2% соответственно (p = 0,0312), что отражает угнетение капиллярного звена у коморбидных пациентов. Вариабельность перфузии (δ): медианы - 10,5% и 39,2% (p = 0,0013). Низкая вариабельность отражает угнетение флаксомоторной активности и нарушение местных механизмов регуляции тонуса [3, 4]. Амплитуда сердечных колебаний (Ас): медианы - 11,1% и 69,9% (p = 0,091). Значимого различия нет из-за малой выборки, однако есть тенденция к снижению у коморбидных пациентов [2].

Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с СД ассоциировано с более низкой реактивной гиперемией, что указывает на утяжеление микроангиопатии. Параметры М и δ могут быть рекомендованы в качестве дополнительных неинвазивных критериев для оценки тяжести микроциркуляторных нарушений.

Библиографический список

1. *Holloway Jr. G.A., Watkins D.W.* Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow // J. Invest. Dermatol. 1977. V. 69(3). P. 306–309.
2. *Shaienko Z.O*. Microcirculatory disturbances in type 2 diabetes: early detection using laser doppler flowmetry for personalized care // Front. Endocrinol. 2025. V. 16. 1651525.
3. *Васильев П.В., Ерофеев Н.П., Шишкин А.Н.* Роль инструментальных маркеров в оценке микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022. Т. 21(3). С. 20–25.
4. *Куликов Д.А., Красулина К.А., Глазкова П.А*. и др. Метод лазерной допплеровской флоуметрии в оценке нарушений кожной микроциркуляции крови у пациентов с диабетической полинейропатией. Часть 1 // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2021. Т. 16(2). С. 105–109.
5. https://diabetesatlas.org/data-by-location/global/ International Diabetes Federation. Обращения к ресурсу 17.10.2026.

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЕНОЗНОЙ ОККЛЮЗИОННОЙ ПЛЕТИЗМОГРАММЫ

Б.С. Медников, М.Ю. Калинкин, А.В. Антонов
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: 17bsmednikov2003@gmail.com

Аннотация: В работе представлены результаты исследования реакции периферических сосудов на холодовое воздействие. Венозную окклюзионную плетизмографию (ВОП) проводили с помощью импедансного плетизмографического комплекса (реографа) Мицар РЕО. Было установленно, что холодовая проба вызывает стрессовую реакцию, проявляющуюся в кратковременном изменении частоты сердечных сокращений (ЧСС), разнонаправленных сдвигах артериального давления и характерных изменениях амплитуды реосигнала. Выявлена гиперреактивность диастолического артериального давления у части испытуемых, что может рассматриваться как фактор риска развития гипертонии.

Ключевые слова: венозная окклюзионная плетизмография, холодовая проба, терморегуляция, периферические сосуды, артериальное давление.

Холодовые процедуры широко применяются в лечении и реабилитации. Реакция на кратковременное локальное холодовое воздействие заключается в повышении тонуса периферических артериальных сосудов, что сопровождается рефлекторным повышением системного артериального давления и ЧСС [1]. Для неинвазивной оценки состояния периферического кровотока и сосудистого тонуса в клинической практике успешно применяется метод ВОП [2]. Целью данной работы явилось изучение особенности влияния периодической венозной окклюзии на гемодинамику при холодовой пробе.

Как известно, для проведения плетизмографии с венозной окклюзией на плече используются две циклически повторяющиеся манипуляции: накачки манжеты до 40 мм рт. ст. и сброс давления. Ключевое измерение кровотока происходит именно во время накачки манжеты до 40 мм рт. ст., а сброс давления — это необходимая пауза для восстановления кровотока перед следующим измерением [3]. При этом регистрируется возрастающая кривая венозного объема. Однако, нами был проведен акцент на сбросе давления, т.к. получающаяся кривая венозного опорожнения имеет также высокую диагностическую ценность, и кроме того, с технической точки зрения, полуавтоматическая процедура сброса давления кнопкой на груше электронного тонометра проще в реализации и воспроизведении, чем накачка с постоянной скоростью.

Во время эксперимента предплечье правой руки погружалось в холодную воду 14°С. На этой же руке была одета манжетка для мониторинга артериального давления. На предплечье другой руки помещались электроды для тетраполярной РВГ, а на плече также вторая манжетка для проведения венозной окклюзии на уровне 40 мм.рт.ст. Было обследовано 8

человек с подозрением на наличие сосудистых патологий, средний возраст составил 36±15 лет.

Протокол исследования включал три этапа: адаптация (10 мин), холодовое воздействие (10 мин) и восстановление (10 мин). В ходе эксперимента регистрировались реограмма, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ЧСС. Обработка реосигнала проводилась с использованием фильтрации для удаления высокочастотных помех и выделения дыхательной составляющей.

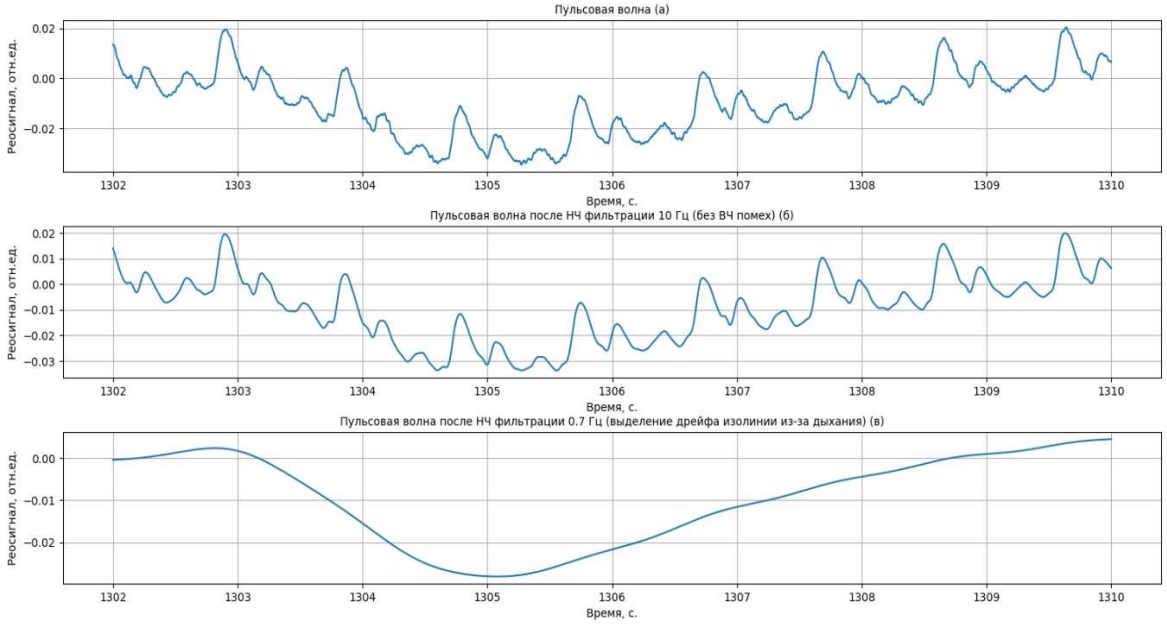


Рис. 1. Обработка реограммы: исходный сигнал, фильтрация, выделение дыхательной составляющей

Анализ реограмм показал, что на этапе холодового воздействия у испытуемых наблюдалось небольшое увеличение ЧСС (в среднем на 1 уд/мин), а на этапе восстановления — ее снижение (на 2 уд/мин). Изменения артериального давления носили индивидуальный характер, однако у 3 из 8 испытуемых отмечалась выраженная гиперреактивность ДАД на холодовую пробу: его уровень значительно повышался во время охлаждения и оставался выше нормы в течение длительного времени после окончания воздействия.

Вариабельность амплитуды на этапе адаптации составляла 20%, на этапе холодового воздействия она уменьшилась до 10%, а на этапе восстановления незначительно возросла (12%).

Важным диагностическим признаком явилось изменение длительности периода спада реосигнала после сброса венозной окклюзии (рис. 1). Во время холодового воздействия наблюдалось уменьшение этого периода на 0,1–0,2 с, а на этапе восстановления — его длительное увеличение на 0,1–0,2 с, что может быть объяснено после холодовой вазодилатацией.

Анализ реограмм позволил выявить у испытуемых признаки гипотонуса сосудов: острую вершину реоволны, характерный подъем

анакроты и наличие полидикротии (дополнительных зубцов на катакроте), что свидетельствует об артериальной и венозной дистонии.

Таким образом, проведенное исследование показало, что холодовая проба вызывает стрессовую реакцию организма, проявляющуюся в изменении периферического кровотока. Выявленная гиперреактивность диастолического артериального давления на холодовое воздействие у части испытуемых может рассматриваться как прогностический фактор риска развития артериальной гипертонии.

Библиографический список

1. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справочник // Под ред. Т.С. Виноградовой. М.: Медицина, 1986. 416 с.

2. *Abu-Halimah S., Marston W*. Plethysmographic techniques in the diagnosis of venous disease //Noninvasive Vascular Diagnosis: A Practical Textbook for Clinicians. – Cham: Springer International Publishing. 2022.P. 777-790.

3. *Feliciani G.* et al. Cold pressor test using strain-gauge plethysmography //Advances in Physiology Education. 2016. V.40(3).P. 410-417.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО СТРЕССА НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

И.С. Бартош, И.А. Берлизова, А.Д. Болотников, А.В. Макарова, Е.С.Оленко
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: irinabartosh89@gmail.com

Аннотация: Обследовано 60 студентов-добровольцев (средний возраст 20,67±0,5 лет). Психоэмоциональный статус оценивали по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, шкале жизненных событий Андерсона и тесту Спилбергера–Ханина. Острую стрессовую нагрузку моделировали с помощью словесно-цветового теста Струпа с дефицитом времени. После нагрузки снизились индекс Генслара, отражающий бронхиальную проходимость, и время максимального систолического наполнения сосудов, возросло рабочее периферическое сопротивление; минутный объём крови и дыхания значимо не изменились. Ситуативная тревожность положительно коррелировала с модулем упругости сосудов, что указывает на связь тревоги с повышением тонуса сосудистой стенки. Полученные данные свидетельствуют о перестройке кардиореспираторных взаимосвязей при остром стрессе, реализуемой преимущественно через сосудистый и бронхиальный компоненты.

Ключевые слова: острая стрессовая нагрузка, реография, спирометрия.

Повседневная жизнь человека практически неизбежно связана со стрессовыми ситуациями, и то, насколько успешно организм справляется с ними, во многом определяет состояние его психосоматического здоровья. Ключевая роль в этих адаптационных перестройках принадлежит кардиореспираторной системе, которая первой включается в ответ на любые изменения внешней среды и внутреннего состояния. Особый интерес представляет влияния острого стресса на здоровый организм молодых лиц.

Целью исследования явилось изучение характера кардиореспираторных и психологических взаимосвязей у здоровых молодых лиц при моделировании острой стрессовой нагрузки.

Материалы и методы

Обследовано 60 студентов-добровольцев, средний возраст, которых составил 20,67±0,5 лет. Девушек 75,0% (45 человек), юношей 25,0% (15 человек). На момент обследования все лица были здоровы, анамнестически не имели хронических заболеваний, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Показатели центральной гемодинамики изучали на сертифицированном АПК «Валента-РЕО» с использованием метода «интегральной» реографии по М.И. Тищенко [1]. Спирометрическое исследование проводилось также на АПК Валента с автоматизированной оценкой основных показателей (ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75, ПОСвыд, ЖЕЛ, ФЖЕЛ). Для диагностики нарушений функции внешнего дыхания использовался индекс Генслара.

Психоэмоциональное состояние оценивали с помощью методики Ч.Д, Спилбергера (в адаптации Ю.Л. Ханина) [2]. Острую стрессовую нагрузку

моделировали с помощью модифицированного словесно-цветового теста Струпа [3].

Статистическую обработку данных проводили в программе StatSoft, учли ненормальность распределения. Для сравнения показателей до и после нагрузки применяли критерий Вилкоксона; для оценки зависимостей — линейную регрессию (β, R^2).

Для оценки влияния фактора «Время» применяли RM ANOVA. Взаимосвязи между показателями анализировали с помощью коэффициента Спирмена. Для коррекции множественных сравнений использовали FDR-коррекцию Бенджамини–Хохберга (p_FDR<0,05).

Результаты и их обсуждение

После острой стрессовой нагрузки в первую очередь изменились показатели, отражающие состояние сосудистого русла и бронхиальной проходимости. Время максимального систолического наполнения сосудов сократилось с 0,239 до 0,228 (p_FDR=0,020), рабочее периферическое сопротивление возросло с 29,90 до 34,77 ус.ед. (p_FDR=0,008), индекс Генслара снизился с 76,87 до 64,39 (p_FDR=0,038). Минутный объём крови и дыхания при этом остались стабильными. Это указывает на то, что ответ на стресс реализуется через перераспределение сосудистого тонуса и ускорение наполнения сердца. Размеры измерений для этих показателей оказались самыми большими, что подтверждает устойчивость выявленных сдвигов. Регрессионные модели после FDR-коррекции значимости не достигли. Ситуативная тревожность по Спилбергеру–Ханину положительно коррелировала с модулем упругости сосудов (r=0,33; p=0,009). Даже в пределах нормального психоэмоционального статуса тревога сопряжена с повышением жесткости сосудистой стенки.

Полученные данные согласуются с представлениями о том, что кардиореспираторная система реагирует на стресс перестройкой межсистемных взаимодействий, а не изолированными сдвигами [4; 5]. В отличие от работ, сосредоточенных на отдельных параметрах, в настоящем исследовании нами выявлена качественная перестройка взаимосвязей между кардиальной и респираторной системами, которая проявляется в том, что после острой стрессовой нагрузки изменяется преимущественно сосудистый тонус и бронхиальная проводимость при относительно стабильной насосной функции сердца. Наиболее чувствительным и устойчивым показателем бронхиальной проводимости оказывается индекс Генслара, который может рассматриваться как маркер острого стресс-ответа. Отсутствие значимых линейных регрессий после FDR-коррекции может указывать на нелинейный характер психофизиологических отношений, что согласуется с положением о сложном взаимодействии биологических и психологических факторов [6].

Заключение

Острая стрессовая нагрузка у здоровых молодых лиц вызывает преимущественно перестройку сосудистого тонуса и увеличение венозного возврата к сердцу, тогда как минутный объём крови и дыхания остаются

стабильными. Даже в пределах нормального психоэмоционального статуса тревога сопряжена с повышением жесткости сосудистой стенки, что позволяет рассматривать её не только как эмоциональный фон, но и как фактор, модулирующий сосудистый ответ на стресс. Кратковременный стресс приводит к ухудшению бронхиальной проходимости, что отражается в снижении индекса Генслара.

Отсутствие значимых линейных регрессионных моделей после FDR-коррекции может свидетельствовать о нелинейном или опосредованном характере психофизиологических отношений, что требует применения нелинейных методов анализа в дальнейших исследованиях.

Библиографический список

1. *Мантрова И.Н.* Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново: ООО «Нейрософт», 2007. С. 216.
2. *Тихомирова Т. Н., Павлова А. А., Исматуллина В. И., Малых А. С., Колясников П. В., Малых С. Б.* Адаптация русскоязычной версии Шкалы личностной тревожности (STAI-T) на выборке студентов вузов // Вестник СПбГУ. Серия: Психология, 2025. №4. С. 610-632.
3. *Сысоева Т.А.* Теоретический анализ механизмов возникновения эмоционального эффекта Струпа // Психология. Журнал Высшей школы экономики, 2014. № 11 (1). С. 49–65.
4. *Токарев А.Р., Бросалов А.С., Антонов А.А., Токарева С.В., Волык В.С.* Разработка показателя, отражающего стрессовый сердечно-сосудистый риск, с помощью интегрального анализа жизненно важных функций // Профилактическая медицина. 2025. №28 (4). С. 82-88.
5. *Angelova M., Holloway P.M, Shelyag S., Rajasegarar S., Rauch L.* Effect of Stress on Cardiorespiratory Synchronization of Ironman Athletes// Frontiers in Physiology, 2021. V.12. P. 1-16.
6. *Юнусова С.Г., Розенталь А.Н., Балтина Т.В.* Стресс. Биологический и психологический аспекты // Ученые записки Казанского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки, 2008. №150(3). С. 139-150.

АНАЛИЗ ТУРБУЛЕНТНОСТИ КРОВОТОКА В МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ НА ОСНОВЕ НЕЙРОСЕТЕВОЙ МОДЕЛИ

А.А. Сагайдачный, А.В. Антонов, С.Ю. Добдин, А.С. Бахметьев, И.С. Залетов, Д.И. Майсков, С.И. Белозерова, Ан.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: andsag@yandex.ru

Аннотация: Предложен новый индекс турбулентности кровотока в магистральных артериях, который повышается при наличии атеросклероза или стеноза. Проведены измерения ультразвуковых допплерограмм, рассчитаны индексы турбулентности с целью формирования датасета и последующего обучения нейросети. В результате обучения построен регрессор на основе нейросети PyTorch, способный с высокой точностью определять индекс турбулентности без использования формул. Результат разработки может найти практическое применение в области ранней диагностики нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: нейросеть, кровоток, турбулентность, ламинарность, индекс, допплерография, ультразвук, поток.

Повышение степени турбулентности кровотока в магистральных артериях, в том числе в сонных, может приводить к избыточному замедлению кровотока, изменению механического воздействия потока на эндотелий с образованием атеросклеротических отложений. Постепенное сужение просвета сонных артерий приводит к прогрессирующему нарушению мозгового кровоснабжения и повышению риска инсульта головного мозга. Актуальным является разработка методов количественной оценки степени турбулентности кровотока в области диагностики и профилактики нарушений мозгового кровообращения и инсульта [1 – 3].

Цель настоящей работы – разработать метод оценки степени турбулентности кровотока на основе анализа ультразвуковой допплерограммы магистральных артерий и провести обучение нейросетевой модели, повышающей надежность обработки данных.

Ранее мы ввели индекс турбулентности, определяемый на основе анализа гистограммы скоростей эритроцитов в поперечном сечении артерии [4, 5]. В качестве индекса турбулентности кровотока используется степень отклонения средневзвешенной скорости кровотока в поперечном сечении сосуда от части максимального кровотока в момент систолического пика допплерограммы. При этом нормированный индекс турбулентности в момент времени t_n запишется в виде:

$$Turb_{norm}(t_n) = \frac{\sqrt{\left(v_w^n - \frac{v_{\max}^n}{z}\right)^2}}{v_{\max}^n}, \quad (1)$$

где v^n_w – средневзвешенное значение скорости кровотока в n-й момент времени; v^n_{max} – максимальное значение кровотока в n-й момент времени; n – номер дискретного момента времени допплеровской спектрограммы; z – кратность, которая равна 2 при ламинарном потоке.

Формула (1) характеризует отклонение потока от ламинарного профиля Пуазейля. Как известно увеличение турбулентности потока приводит к тому, что эритроциты начинают двигаться в разных направлениях и меняют средневзвешенное значение скорости [6]. Следовательно индекс турбулентности в данном случае представляет собой меру отклонения профиля скоростей от параболы.

В процессе эксперимента в группе нормы выполнялась ультразвуковая допплерография сонной и лучевой артерий в состоянии покоя. В лучевой артерии создавалась модуляция кровотока с помощью проведения манжеточной пробы с 3-минутной окклюзией плечевой артерии. В группе пациентов с атеросклерозом допплерограмма сонной артерии регистрировалась также в области атеросклеротической бляшки. Затем допплерограммы обрабатывались путем расчета индекса турбулентности по формуле (1). Одновременно гистограммы распределения скоростей в систолу (267 признаков) сохранялись и далее использовались в качестве датасета для обучения нейросети.

Основная задача в рамках контролируемого обучения нейросети (supervised learning) состояла в построении регрессора, автоматически определяющего индекс турбулентности по срезу допплерограммы в момент систолы. Реализация выполнена в программной среде Python (IDE VS Code, библиотеки scikit-learn и PyTorch), что позволяет построить воспроизводимый пайплайн обработки экспериментальных данных.

В работе последовательно решались следующие задачи: разведочный анализ данных и анализ выбросов; оценка нормальности распределений; анализ мультиколлинеарности (по Пирсону и Спирману, а также через коэффициент инфляции дисперсии VIF); препроцессинг и стандартизация; отбор признаков на основе их важности; моделирование классическими алгоритмами регрессии; оптимизация гиперпараметров (сеточные методы и Optuna); моделирование нейросетевыми алгоритмами (полносвязная сеть на PyTorch). Для уменьшения размерности и повышения эффективности методов, чувствительных к числу признаков, применяется метод главных компонент (PCA). Сравнительный анализ моделей выполняется по метрикам R^2, RMSE, MAE и MAPE.

Использовались следующие модели машинных алгоритмов: линейная, полиномиальная, на основе дерева решений, с регуляризацией, ансамблевые модели (деревья решений, стекинг и бустинг), модель нейронной сети из библиотеки PyTorch. По результатам обучения десяти моделей на финальном наборе признаков, отобранных по важности случайного леса, наилучшие показатели продемонстрировали нейросеть PyTorch (коэффициентом детерминации (R^2) = 0.958, среднеквадратичная

ошибка (RMSE) = 1.153, средняя абсолютная ошибка (MAE) = 0.796) и случайный лес (R^2 = 0.958, RMSE = 1.155, MAE = 0.803).

Регрессионные данные для лучших трех моделей по итогам анализа результатов приведены на рис. 1. Рисунок демонстрирует, что обучение нейронной сети PyTorch показало наибольшую точность работы регрессора, способного по 267 признакам допплерограммы определять индекс турбулентности кровотока в магистральных артериях.

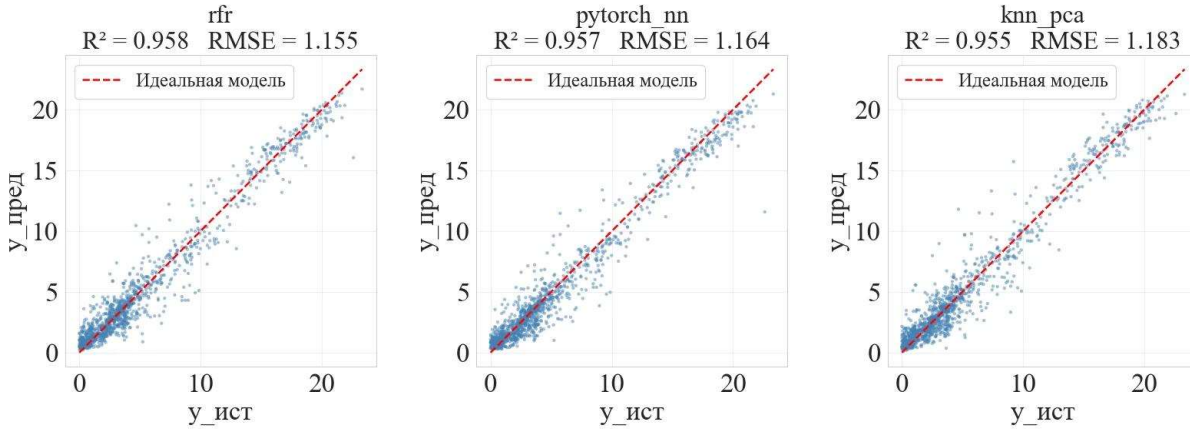


Рис. 1. Результаты обучения различных моделей нейронных сетей: модель случайного леса (rfr), нейронная сеть PyTorch (pytorch_nn), модель k-ближайших соседей (knn_pca) (абсцисса – истинные значения, ордината – предсказанные значения)

Таким образом, в работе построена и апробирована интеллектуальная система анализа данных, позволяющая по допплеровской спектрограмме определять индекс турбулентности кровотока с использованием алгоритмов машинного и глубокого обучения вместо традиционного формульного расчёта. По результатам сравнительного анализа наилучшие показатели продемонстрировала нейросеть PyTorch. С точки зрения практической медицины предложенный подход позволяет оценивать индекс турбулентности непосредственно по морфологии доплеровской спектрограммы, обеспечивает сглаживание выбросов с учётом морфологии сигнала, повышает скорость обработки больших данных при использовании приборов высокого разрешения, а также сокращает время расчёта за счёт сквозных пайплайнов обработки, что снижает зависимость результата от оператора и упрощает внедрение метода в клиническую практику.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-25-01101, https://rscf.ru/project/25-25-01101/

Библиографический список

1. *Юдина В. В.* Диагностические аспекты дуплексной сонографии цереброваскулярных заболеваний (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2022. Т. 18, № 1. С. 160–165.

2. *Сандриков В. А., Дутикова Е. Ф., Гавриленко А. В., Кулагина Т. Ю., Жигулина О. А.* Взаимосвязь между толщиной стенки внутренней сонной артерии, напряжением сдвига и турбулентностью кровотока // Медицинский алфавит. 2025. № 24. С. 24–27. DOI: 10.33667/2078-5631-2025-24-24-27.

3. *Вальдуэза Х. М., Шрайбер С. Й., Рёль Й. Э., Клингебиль Р.* Нейросонология и нейровизуализация при инсульте. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 608 с.

4. *Сагайдачный А.А., Машков К.В., Бахметьев А.С., Антонов А.В., Залетов И.С., Майсков Д.И., Белозерова С.И., Скрипаль А.В.* Индекс турбулентности кровотока в магистральных артериях // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: сборник статей тринадцатой Всероссийской научной школы-семинара / под редакцией А. В. Скрипаля. – Саратов : Саратовский источник, 2026. – С. 74.

5. *Залетов И. С., Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Клочков В. А., Майсков Д. И., Фомин А. В.* Взаимосвязь формы пульсовой волны в периферических артериях, регистрируемой методами импедансной реографии и ультразвуковой допплерографии //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. 2023. Т. 23. №. 1. С. 24-36.

6. *Lee J.* Hemodynamics in Doppler ultrasonography // Ultrasonography, 2024. V.43. №6. P. 413–423.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ КАРТА КОРРЕЛЯЦИИ ДИНАМИКИ ТЕМПЕРАТУРЫ КИСТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

А.В. Корешкова, А.А. Сагайдачный, А.В. Антонов, И.С. Залетов, Д.И. Майсков, Ан.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: koreshkovaanastacia@yandex.ru

Аннотация: Описан способ построения карт корреляции, характеризующих синхронность колебаний температуры, ассоциированных с колебаниями кровотока в различных зонах кистей. Корреляция проанализирована в продольном и поперечном направлениях относительно пальцев и ладони. Установлена высокая степень синхронности колебаний температуры эндотелиального диапазона и снижение средней корреляции в дистальных фалангах. Отмечены перспективы диагностического применения картирования корреляции в области неврологии, эндокринологии и кардиологии.

Ключевые слова: колебания температуры, кровоток, корреляция, анастомозы, гипертония, диабет.

Введение

При исследовании гемодинамики в контралатеральных конечностях человека отмечается наличие синхронности колебаний кровотока и связанных параметров. Так при использовании лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) установлена высокая степень синхронности колебаний на соответствующих зонах левой и правой руки [1]. Высокая степень синхронности обнаруживается в области эндотелиальных, нейрогенных и миогенных диапазонах регуляции тонуса микрососудов, отмечается амплитудная модуляция высокочастотных ритмов со стороны низкочастотных [2]. Анализ синхронности методом фотоплетизмографической визуализации (ФПГВ) показал снижение синхронности колебаний при удалении зоны интереса от дистальных фаланг пальцев [3].

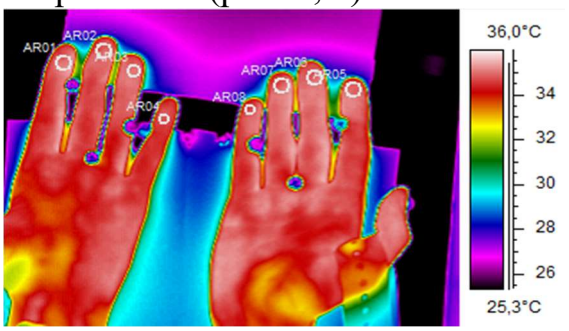
Предполагается, что причиной высокой синхронизации колебаний кровотока в зонах противоположных конечностей является функционирование артериовенозных анастомозов (АВА) симпатическая регуляция которых имеет центральную природу. Поскольку АВА одновременно закрываются по всему телу (зоны рук, ног, носа, ушей), это приводит к синхронному колебанию общего периферического сопротивления сосудов. В результате системное артериальное давление колеблется в противофазе с кровотоком конечностей с амплитудой до 15 мм рт. ст. [4].

Оценка синхронности/асинхронности колебаний кровотока может содержать диагностическую информацию. Так в исследовании [5] методом ФПГВ показано нарушение синхронности колебаний кровотока зон стоп относительно области мизинца при наличии сахарного диабета.

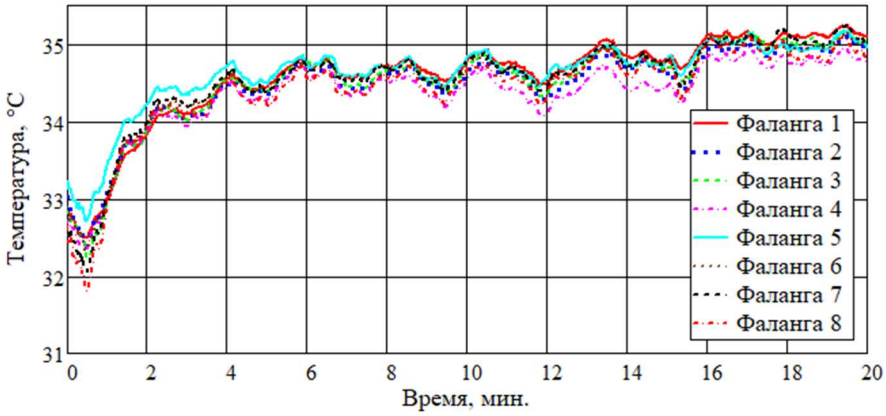
Цель настоящей работы состояла в построении карт корреляции колебаний кровотока, регистрируемых методом инфракрасной термографии, и оценка перспектив диагностического использования данного метода.

Материалы и методы

Термограммы кистей здоровых испытуемых регистрировались с помощью охлаждаемого тепловизора ThermaCam SC 3000, FLIR Systems (чувствительность 0.02°C) в течение 20 мин. Обеспечивались термонейтральные условия регистрации тепловизионных данных (рис. 1, а). В дистальных фалангах противоположных конечностей отмечалась высокая синхронность колебаний температуры, ассоциированная с синхронностью колебаний объемного кровотока (рис. 1, б).



(а)



(б)

Рис. 1. Синхронность динамики температуры фаланг пальцев: термограмма с зонами интереса в области дистальных фаланг (а); синхронность динамики температуры в дистальных фалангах восьми различных пальцев (б).

Для количественной оценки синхронности колебаний температуры в различных участках кисти были выбраны 30 зон (рис. 2). Для ладони и всех пальцев, кроме большого, сетка зон состояла из семи областей интереса по вертикали. Для большого пальца выбрано 2 зоны, соответствующие различным фалангам.

В каждой зоне вычислялась средняя температура в каждый момент времени, затем проводился расчет линейной корреляции Пирсона между парами зон. В ходе расчета каждая зона вертикального направления сравнивалась с каждой другой зоной на этой вертикали. Цветом

кодировалось среднее значение корреляции этой зоны с другими шести зонами той же вертикали. После кодирования средней корреляции цветом на всех вертикалях по этим значениям вычислялась средняя корреляция по горизонталям (см. цифры слева на рис. 2).

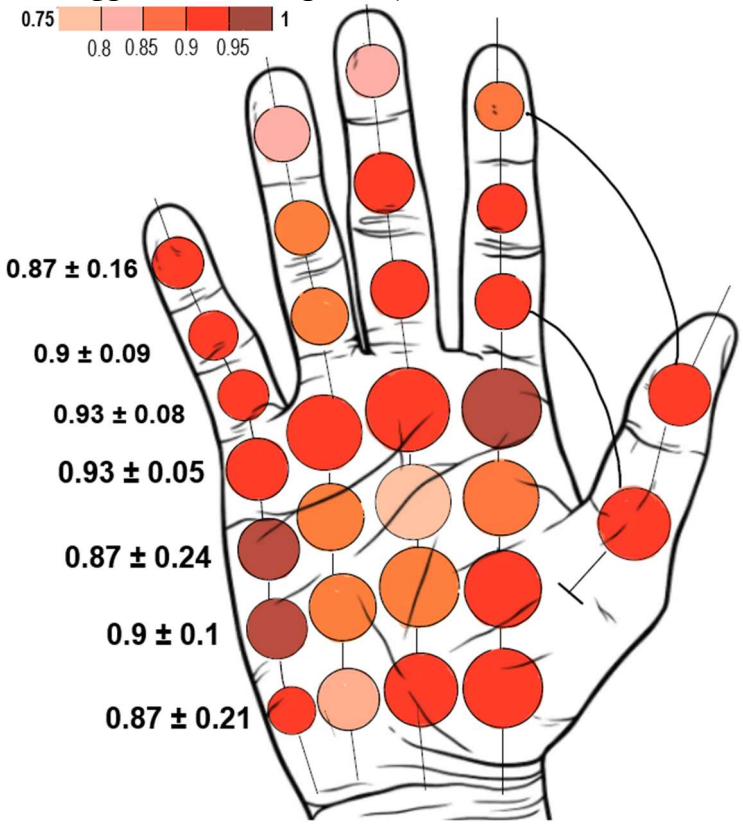


Рис. 2 Пример карты корреляции колебаний температуры эндотелиального диапазона (0.005–0.2 Гц) при сравнении зон по вертикали (цвет) и горизонтали (цифры)

Обсуждение результатов

Рис. 2 демонстрирует высокую степень корреляции колебаний температуры, ассоциированных с эндотелиальными колебаниями кровотока. Средние значения корреляций зон, находящихся на одной вертикали, имели значения более 0.75. При этом максимальные значения корреляции более 0.95 характерны для области ладони, а не фаланг пальцев. Отсюда следует, что зоны ладони в большей степени характеризуют параметры эндотелиальных колебаний кисти, чем фаланги пальцев, хотя датчики для ФПГ и ЛДФ часто крепятся к дистальным фалангам. Средняя корреляция по горизонтали наименьшая в дистальных фалангах 0.87±0.16, что может быть обусловлено проникновением в эндотелиальный диапазон амплитудной модуляции кровотока посредством симпатической активации АВА.

Перспективы диагностического применения анализа синхронности/асинхронности колебаний температуры кожи, ассоциированных с колебаниями кровотока, лежат в области выявления нарушений симпатической иннервации, дисфункции эндотелия. Оценка синхронности открытия/закрытия АВА во всех четырех конечностях может

позволить оценить реакцию пациента на резкое повышение давления при гипертоническом кризе.

Таким образом, анализ карт корреляции динамики температуры в различных зонах кисти является информативным инструментом, характеризующим вегетативные функции, и имеет перспективы диагностического применения в области неврологии, эндокринологии и кардиологии.

Библиографический список

1. *Elstad M., Zilakos I., Bergersen T. K.* Oscillatory pattern of acral skin blood flow within thermoneutral zone in healthy humans // *Physiological Measurement*, 2017.V38. №5, P. 848–859. DOI: 10.1088/1361-6579/aa5fee
2. *Кирилина Т. В., Красников Г.А., Танканаг А.В., Пискунова Г.М., Чемерис Н.К.* Пространственная синхронизация колебаний кровотока в системе микроциркуляции кожи человека //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. Т. 8. №. 3. С. 32–36.
3. *Сагайдачный А. А., Волков И. Ю., Цой М. О., Фомин А. В., Майсков Д. И., Антонов А. В, Залетов И. С., Скрипаль Ан. В.* Оценка пространственно-временной неоднородности двухмерных изображений на примере фотоплетизмографической визуализации гемодинамики // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика*, 2023. Т. **23**: №2, С.128–140. DOI: 10.18500/1817-3020-2023-23-2-128-140
4. *Walløe L*. Arterio-venous anastomoses in the human skin and their role in temperature control. Temperature, 2016. V.3. №1. P.92–103. DOI: 10.1080/23328940.2015.1088502
5. *Procka P., Celovska D., Smondrk M., Borik S.* Correlation mapping of perfusion patterns in cutaneous tissue. *Applied Sciences*, 2022, V. *12*. №15. P. 7658. DOI:10.3390/app12157658

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Болотникова А.Д., Берлизова И.А., Макарова А.В., Бартош И.С., Оленко Е.С.
Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: ai0319991@gmail.com

Аннотация: В исследовании 60 человек (30 с ХОБЛ GOLD 2, 30 без респираторной патологии) изучена частота удлинения интервала QTc. Удлинение выявлено у 23,3% больных ХОБЛ и 0% в контроле (p=0,009). Средний QTc составил 425,5±28,9 мс в группе исследования, 408,7±20,9 мс (p=0,013) - в группе контроля. Наиболее сильная связь QTc установлена со снижением ОФВ1 менее 80% от нормы (r=-0,45; p=0,006), слабее - с индексом Тиффно (r=0,38) и ФЖЕЛ (r=-0,24). Обоснована необходимость обязательного ЭКГ-скрининга с расчетом QTc по формуле Базетта для оценки риска внезапной сердечной смерти при ХОБЛ средней тяжести.

Ключевые слова: нарушение функции внешнего дыхания, интервал QT, электрокардиография, спирометрия, корреляционный анализ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выступает в числе лидирующих причин летальности в глобальной популяции [1]. Кардиоваскулярные нарушения при данном заболевании принято объяснять системными эффектами, а именно хроническим воспалительным процессом и гипоксемией [2]. Особое место занимают аритмии. Согласно метаанализу, проведенному Van den Berg et al. (2016), наличие ХОБЛ значительно повышает риск внезапной сердечной смерти, при этом степень риска возрастает по мере утяжеления патологии [3]. Заподозрить электрическую нестабильность миокарда (ЭНМ) проще всего путем измерения интервала QT на стандартной электрокардиограмме. В клинической практике оценивают не абсолютное значение QT, а корригированный показатель (QTc), рассчитываемый по формуле Базетта. Увеличение продолжительности QTc является независимым предиктором развития желудочковых нарушений ритма (в том числе тахикардии типа «пируэт») и внезапной сердечной смерти [4].

Цель исследования - изучить частоту встречаемости удлинения QTc для определения риска ЭНМ у больных ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD 2)

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов. Группу исследования (n=30) составили лица с ХОБЛ GOLD 2 (средний показатель ОФВ1 - 61,4 % от должного). В группу контроля (n=30) вошли практически здоровые участники без болезней дыхательной системы, сопоставимые по гендерному признаку. Средний возраст в группе исследования равнялся 61,03 ± 10,2 года, в группе контроля - 42,8 ± 13,4 года. Каждый участник подписал информированное согласие на проведение неинвазивных процедур. Критериями исключения служили: ОКС, электролитные расстройства,

использование антиаритмических средств, частая желудочковая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма, острые инфекционные процессы, а также ЧСС менее 50 или более 100 уд/мин (поскольку в этих пределах формула Базетта дает погрешность) [5]. Письменное согласие было получено от всех обследованных лиц.

Оценку функции внешнего дыхания выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса «Валента» в соответствии со стандартами ATS/ERS [6]. Анализировались такие параметры, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 (в абсолютных значениях и в % от нормы), а также индекс Тиффно. Степень тяжести обструктивных изменений классифицировали согласно GOLD 2026 [1].

Регистрацию ЭКГ с оценкой интервала QT осуществляли в утренние часы (с 9:00 до 12:00) после 10-минутного отдыха в горизонтальном положении [5]. Расчет QTc производили по формуле Базетта [7].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета StatSoft. Применялись тест Шапиро-Уилка, U-критерий Манна-Уитни, точный тест Фишера (или $\chi 2$), а также корреляция Спирмена. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У больных ХОБЛ средние значения ОФВ1 достигали 61,4 ± 9,2 % от должного (что соответствует GOLD 2), а показатели индекса Тиффно равнялись 64,03 ± 11,13 %, что подтверждает обструктивные нарушения ($p<0,001$), в сравнении с показателями лиц из контрольной группы. У лиц с ХОБЛ продолжительность интервала QT оказалась больше, нежели у здоровых участников: 386,2 ± 27,6 мс в сравнении с 368,7 ± 24,4 мс ($p = 0,012$), средняя разница составила 17,5 мс. После внесения поправки на частоту сердечных сокращений различия оставались достоверными: QTc составлял 425,5 ± 28,9 мс против 408,7 ± 20,9 мс ($p = 0,013$). В основе данного явления лежит продолжительная гипоксемия с симпатической активацией, которая модифицирует функционирование калиевых каналов посредством HIF-1α-опосредованных механизмов, усиливающих окислительный стресс [8].

Увеличение QTc было выявлено у 7 пациентов с ХОБЛ (23,3 %), тогда как в группе контроля подобных случаев не обнаружено ($p = 0,009$). Таким образом, практически у каждого четвертого больного ХОБЛ средней степени тяжести присутствует существенный риск электрической нестабильности миокарда желудочков. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследователей, где у лиц с хронической дыхательной недостаточностью в зависимости от стадии и фазы обострения ХОБЛ, в 30-80 % случаев, выявляется высокая частота электрокардиографических аномалий сердца [9].

При стратификации риска ЭНМ при снижении индекса Тиффно на 30% от нормы было отмечено достоверное удлинение интервала QTc ($p = 0,009$), при этом корреляционная связь оценивалась как слабая положительная ($r = 0,38$; $p = 0,009$). Снижение показателя ФЖЕЛ более чем

на 30% от нормы, сопровождалось достоверным удлинением интервала QTc (p = 0,048), со слабой отрицательной корреляцией (r=-0,24; p=0,048). При этом снижение ОФВ1 на 20% от нормы способствовало увеличению интервала QTc на 18,3 мс (p = 0,006). Взаимосвязь ОФВ1 и QTc носила умеренный обратный характер (r = -0,45; p = 0,006). Именно ОФВ1, как интегральный параметр, отражающий оба компонента (обструктивный и рестриктивный), демонстрирует наиболее сильную ассоциацию с ЭНМ. Связь с индексом Тиффно оказалась слабее, а с ФЖЕЛ - наименее выраженной. Выявленные закономерности согласуются с результатами систематического обзора Van den Berg et al. [3] и данными Goudis et al. [9].

Заключение

ЭНМ при ХОБЛ средней степени тяжести встречается чаще, чем предполагалось ранее. Удлинение интервала QTc было зафиксировано у 23,3 % пациентов с ХОБЛ GOLD 2, тогда как в группе контроля данный признак не наблюдался (p=0,009). Наиболее существенное увеличение интервала QTc наблюдается при снижении на 20% ОФВ1 и на 30% ФЖЕЛ и индекса Тиффно.

Следовательно, регистрацию ЭКГ с обязательным расчетом QTc целесообразно внедрять в алгоритм обследования больных с ХОБЛ даже при отсутствии у них кардиальных жалоб. Это даст возможность своевременно идентифицировать риск внезапной сердечной смерти и оптимизировать терапевтическую тактику.

Библиографический список

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2026 Report. - GOLD, 2025. https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/. Обращение к ресурсу 10.09.2026.
2. *Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В*. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // Клиническая практика. 2020. №1. https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-obschie-faktory-patofiziologicheskie. Обращение к ресурсу 06.11.2026.
3. *Van den Berg M.E., Stricker B.H., Brusselle G.G., Lahousse L*. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: a systematic review // Trends in Cardiovascular Medicine. 2016. V.26(7). P. 606-613.
4. *Скворцов В.В., Коломыцев В.В., Горюнова Л.В.* Синдром приобретённого удлинённого интервала QT как предиктор внезапной сердечной смерти: причины, критерии диагностики, стратегия лечения // Медицинский совет. 2024. № 16. С. 63-69.
5. *Комолятова В.Н., Шаблинова Т.С., Дроздов Д.В.* и др. Интервал QT на электрокардиограмме покоя: значение и методы измерения // Вестник аритмологии. 2024. Т. 31, № 2. С. e15-e23.
6. *Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R.,* et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019. V.200(8). P. e70-e88.

7. *Bazett H.C.* An analysis of the time-relations of electrocardiograms // Heart. 1920. V.7. P. 353-370.
8. *Semenza G.L*. Hypoxia-inducible factors: roles in cardiovascular disease progression, prevention, and treatment // Cardiovascular Research. 2022. V.118(2). P. 371-380.
9. *Goudis C.A.,* et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease // International Journal of Cardiology. 2015. V.199. P. 264-273.

РЕАКТИВНОСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПРОБ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

И.А. Берлизова, И.С. Бартош, А.Д. Болотникова, А.В. Макарова, Е.С. Оленко
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: berlizova.ia@yandex.ru

Аннотация: Работа посвящена оценке закономерности изменений периферического кровотока на фоне дыхательных проб у больных артериальной гипертензией (АГ) для определения маркеров сосудистых осложнений. Обследованы 63 больных АГ (ВОЗ-МОАГ) и 15 здоровых. Показано, что при прогрессировании АГ кровоток утрачивает автономность регуляции и патологически зависит от системного АД, а динамика ДИ, ДКИ, МУ и АПСТ отражает тяжесть сосудистых нарушений, снижение компенсаторных резервов и формирование патологического типа регуляции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, периферическая гемодинамика, реовазография, дыхательные пробы, суточное мониторирование артериального давления.

Сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия (АГ), в частности, остаются ведущей причиной смертности в России, но значительная часть случаев диагностируется поздно, а многие пациенты высокого риска не выявляются вообще [1; 2]. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы определяется не только работой сердца и уровнем артериального давления (АД), но и тонусом сосудов, эластичностью, сосудистым сопротивлением и другими показателями системного кровотока [3]. Для ранней диагностики АГ и оценки рисков ее осложнений важны различные функциональные пробы, среди которых ведущее место занимают дыхательные пробы – гипервентиляционные, гиповентиляционные Штанге и Генчи. Данные пробы позволяют оценить симпатико-опосредованную вазоконстрикцию и эндотелий-зависимую вазодилатацию через изменение уровня парциального давления и напряжения углекислого газа [4,5,6].

Целью исследования являлась оценка закономерностей изменений показателей интенсивности периферического артериального кровотока на фоне дыхательных проб у больных АГ для определения маркеров её сосудистых осложнений.

Обследовано 63 больных с верифицированной АГ. Исследуемую группу составили 40 пациентов с АГ в возрасте от 46 до 57 лет (51,5±5,5 лет), из них 18 (45%) женщин и 22 (55%) мужчин. Все пациенты были разделены на 3 группы: Г1 - 14 (35%) пациентов с АГ 1-й степени I и II стадии; Г2 - 16 (40%) больных с АГ 2-й степени II стадии; Г3 - 10 (25%) больных с АГ 3-й степени III стадии. Контрольную группу (ГК) составили 15 относительно здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 42 лет (30,5±11,5 лет), из них 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин. Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на

участие в исследовании. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили на сертифицированном российском аппарате «Валента» ИАД-01-1. Периферическая реовазография (РВГ) проводились с использованием аппаратно-программного комплекса "Валента"-РЕО (Россия), с одновременной записью электрокардиограммы в 3 отведениях со скоростью 50 мм/с. Протокол эксперимента включал: запись исходной РВГ в покое, пробу с гипервентиляцией, а через 5 минут после восстановления, пробы с задержкой дыхания на вдохе (гипоксическая проба Штанге) и задержкой дыхания на вдохе (гипоксическая проба Генча). Статистическую обработку проводили с помощью ПО «СтатСофт». Полученные результаты прошли проверку на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка, далее использовались непараметрические методы и корреляционный анализ по Спирмену.

По результатам статистического анализа выявлены следующие закономерности по группам. В ГК показатели периферического артериального кровотока на фоне функциональных дыхательных проб никак не коррелировали или корреляция была слабой со значениями артериального кровяного давления. Это согласуется с представлением о том, что в норме кровенаполнение, тонус артериол и венозный отток определяются локальными миогенными и метаболическими механизмами, а не колебаниями АД и частоты сердечных сокращений [7]. Дальнейшее исследование выявило изменения регуляции периферического кровотока при АГ разной степени повышения АД и стадии заболевания. У больных в Г1 в покое наблюдались единичные значимые корреляции: положительные давления наполнения левого желудочка (ДНЛЖ) кисти с систолическим АД (САД) ($r=0,580$, $p=0,048$) и средним АД (Ср.АД) ($r=0,720$, $p=0,008$). При гипервентиляции множественные корреляции: положительные времени медленного спада (Вр.МС) и времени медленного наполнения (Вр.МН) с САД, диастолическим АД (ДАД) и Ср.АД (максимальные $r=0,664$, $p=0,018$), модуля упругости (МУ) с параметрами АД ($\rho=0,608$, $p=0,036$), венозного оттока (ВО) с САД ($r=0,601$, $p=0,039$), отрицательные реографического индекса (РИ) с АД ($r=-0,622$, $p=0,031$). Через 5 мин после теста почти все корреляции регрессировали. При гиповентиляции Штанге и Генчи сходные закономерности, через 3 мин сохранялись отдельные патологические корреляции. Это указывает на временную патологическую зависимость при сохранном компенсаторном потенциале [8; 9]. У Г2 уже в покое множественные и сильные корреляции РВГ с уровнем АД, охватывающие почти все реографические параметры и все сегменты конечностей. Положительные МУ голени с пульсовым АД ($r=0,843$, $p=0,031$), ДНЛЖ кисти с САД ($r=0,594$, $p=0,042$) и ДАД ($r=0,675$, $p=0,016$). Отрицательные Вр.МС предплечья со Ср.АД ($r=-0,943$, $p=0,002$), дикротического индекса (ДКИ) предплечья с САД ($r=-0,580$, $p=0,048$). При гипервентиляции и гиповентиляции связи усиливались ($r=0,748$, $p=0,005$ для МУ кисти с ДАД) и в восстановлении не исчезали. Это отражает истощение ауторегуляции из-за снижения биодоступности оксида азота и необратимых структурных

изменений, делающих регионарный кровоток сильно зависимым от системного давления [3,10]. У лиц с низкой устойчивостью к гипоксии факторная структура взаимосвязей изученных показателей характеризуется разрозненностью, что свидетельствует о несовершенстве регуляторных механизмов и их неспособности обеспечивать необходимый уровень устойчивости [9]. В Г3 наиболее выраженные изменения. Во всех функциональных состояниях выявлены множественные значимые корреляции между всеми показателями РВГ и СМАД. Экстремальные значения диастолического индекса (ДИ) стопы с САД r=0,943, p=0,005; ДКИ стопы со Ср.АД r=0,876, p=0,002; Вр.МС стопы с САД r=0,720, p=0,008. Отрицательные связи РИ с САД и Ср.АД: r=-0,694, p=0,012 для стопы; r=-0,681, p=0,014 для голени. В Г3 независимость регионарного кровотока от АД в восстановлении не возвращалась. Отмечена смена знака корреляций: в покое у Г3 ДИ стопы положительно коррелировал с САД (r=0,943, p=0,005), при гипервентиляции ДКИ кисти парадоксально положительно коррелировал с АД (r =0,748, p=0,005). Это говорит о тотальной необратимой зависимости пульсового кровенаполнения, тонуса артериол, венозного оттока и эластичности сосудистой стенки от системного давления. Наиболее выраженные нарушения были в дистальных отделах конечностей, что подтверждает диагностическую ценность РВГ для раннего выявления сосудистых осложнений при АГ.

Учитывая изложенные данные, можно сделать вывод, что по мере прогрессирования АГ периферический артериальный кровоток постепенно утрачивает автономность регуляции и попадает в патологическую зависимость от уровня системного АД. Наиболее информативными маркерами тяжести АГ являются диастолический индекс (ДИ), дикротический индекс (ДКИ), модуль упругости (МУ) и амплитудный показатель сосудистого тонуса (АПСТ). Их динамика позволяет объективно судить о прогрессировании сосудистых нарушений и степени утраты компенсаторных резервов периферического кровообращения, и формировании патологического типа сосудистой регуляции.

Библиографический список

1. *Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В.* и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т.29, №9. С.6117.
2. *Zhou B., Perel P., Mensah G.A.,* et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension // Nat. Rev. Cardiol. 2021. V.18. P.785–802.
3. Артериальная гипертония как фактор риска развития атеросклероза: оценка сердечно-сосудистого риска // Front. Cardiovasc. Med. 2022. V.9. Ст. 959285.
4. *Добрынина Л.А., Шабалина А.А., Шамтиева К.В*. и др. Доступность оксида азота при церебральной микроангиопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023. Т.123, №8-2. С.47–54.
5. *Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л.* и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т.15, №2. С.4–19.

6. *Сафонова В.В., Дорофеев В.В., Бажина И.А.* Применение функциональных проб Генчи и Штанге в оценке внешнего дыхания студентов // Дневник науки. 2023. №11(83). С.9.

7. *Дмитриев А.В.* Оценка влияния физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы и вегетативного баланса у больных артериальной гипертензией на поликлиническом этапе реабилитации: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Дмитриев Алексей Валерьевич; Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. – М., 2019. – 25 с.

8. *Косолапов В.П., Ярмонова М.В.* Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения // Уральский медицинский журнал. 2021. Т.20, №1. С.58–64.

9. *Чуб И.С., Милькова А.В., Елисеева Н.С.* Состояние кардиореспираторной системы у студентов с различной степенью устойчивости к гипоксии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. №52. С.8–15.

10. *Федорович А.А.* Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной допплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010. Т.9, №1(33). С.49–60.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

РАЗРАБОТКА АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ ПОД ЭЭГ-КОНТРОЛЕМ СНА У СТАРЫХ МЫШЕЙ

А.С. Евсюкова[1], С.В. Попов[1],Т.С. Иноземцев[1], И.В. Федосов[1], А.А. Широков[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
[2] Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, Федеральный исследовательский центр «Саратовский научный центр Российской академии наук»
E-mail: arina-evsyukova@mail.ru

Аннотация: В работе рассматривается аппаратно-программный комплекс для фотобиомодуляции под ЭЭГ-контролем у лабораторных животных. Комплекс объединяет телеметрию и терапевтическое воздействие в единой системе и обеспечивает автоматический запуск облучения в фазу глубокого сна без наркоза и ограничения двигательной активности. Протокол включает длины волн 1050, 880 и 1300 нм в импульсном режиме, для 1050 нм также непрерывный режим, и дозы 10, 20 и 30 Дж/см². На мышах BALB/c показано дозозависимое усиление лимфатического выведения Aβ из мозга; наиболее выраженный эффект достигнут при 1050 нм в импульсном режиме и дозе 30 Дж/см². 10-дневный курс фотобиомодуляции во время глубокого сна, но не при бодрствовании, снижал уровень растворимого Aβ1–42 в мозге старых мышей до уровня взрослых животных. Комплекс перспективен для доклинических исследований дренажной функции мозга и коррекции возрастных нарушений лимфатической системы мозга.

Ключевые слова: Электроэнцефалография, фазы сна, фотобиомодуляция, менингеальные лимфатические сосуды, дренаж мозга

Менингеальные лимфатические сосуды (МЛС) и дренажная система мозга играют ключевую роль в очищении тканей от нейротоксинов [1]. Данные структуры выступают перспективной мишенью для терапии болезни Альцгеймера, Паркинсона, черепномозговых травм и других нейродегенеративных заболеваний [1-6]. Процессы лимфатического дренажа максимально активизируются естественным путем исключительно в фазу глубокого сна. Фотобиомодуляция (ФБМ) ближним инфракрасным светом способна эффективно стимулировать работу этих сосудов [2,4]. Существуют данные, что сон является естественным активатором работы МЛС [2,5,6]. При этом, экспериментальные данные на старых мышах выявили отсутствие терапевтического эффекта ФБМ в период

бодрствования, что делает ФБМ во сне критически важным для стимуляции МЛС у старых животных. Поэтому для достижения максимального терапевтического эффекта и исключения стрессового воздействия на животное облучение должно проводиться строго в моменты естественного нахождения мыши в фазе глубокого сна [1-4,6]. Для это необходима непрерывная регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в реальном времени является критическим и обязательным условием для автоматического запуска ФБМ оборудования. Кроме того, существующее протоколы ФБМ на животных моделях требует применение глубокой анестезии, что оказывает влияние на качество полученных результатов и, может быть, ограничивающим фактором для трансляционных исследований. Поэтому целью данного исследования являлась разработка системы ФБМ, совмещенной с непрерывной регистрацией ЭЭГ у мышей, особенностью которой является возможность одновременного проведения эксперимента на больших группах животных, а также апробация разработанного устройства в экспериментах на мышиной модели возрастных изменений.

Исследование проводилось на самцах мышей линии BALB/c (2-3 месяца, 26-29 г. и 16–18 мес., 30–33 г). Для разработки аппаратно-программного комплекса (АПК) использовались: 3D-печатный корпус, сменная LED-плата, магнитно-фиксируемый держатель, Arduino-контроллер, MOSFET-ключ и LCD-клавиатура для программирования режимов. Протокол ФБМ включал три длинны волны 1050, 880 и 1300 нм в импульсном режиме для всех, и дополнительно в непрерывном для 1050 нм, дозы излучения составляли 10, 20 и 30 Дж/см^2, схема воздействия 17 мин облучения / 5 мин паузы; курс 10 дней. Дренаж мозга оценивали при помощи конфокальной визуализации лимфатического выведения флуоресцентного бета-амилоида (Aβ) из бокового желудочка в ГШЛУ. Содержание растворимого Aβ в гомогенатах мозга определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическую обработку проводили с помощью однофакторного ANOVA с post hoc тестом Дункана.

Результаты исследования показали, что разработанный АПК (рис. 1) объединяет функции телеметрии и терапевтического воздействия в единой системе, что обеспечило проведение ФБМ у неанестезированных мышей в условиях домашней клетки с сохранением двигательной активности под ЭЭГ-контролем стадии сна. Компактные размеры и малая масса платформы позволили надёжно фиксировать устройство на голове животного без ограничения поведения, а программное управление обеспечило воспроизводимость заданных доз 10, 20 и 30 Дж/см².

Так же было выявлено, что ФБМ дозозависимо стимулирует лимфатическое выведение флуоресцентного Aβ из мозга в ГШЛУ, при этом доза 30 Дж/см² показала самый интенсивный флуоресцентный сигнала в ГШЛУ. При сравнении режимов установлено, что LED 1050 нм в импульсном режиме обеспечивает значительно более выраженное выведение Aβ в ГШЛУ, по сравнению с 880, 1300, 1050 (непрерывный

режим) нм при той же дозе 30 Дж/см². ИФА показал, что у старых мышей содержание растворимого Aβ в мозге значительно выше, чем у взрослых животных. 10-дневный курс ФБМ во время глубокого сна, но не при бодрствовании, эффективно снижал уровень растворимого Aβ в мозге старых мышей до уровня, характерного для взрослых животных.

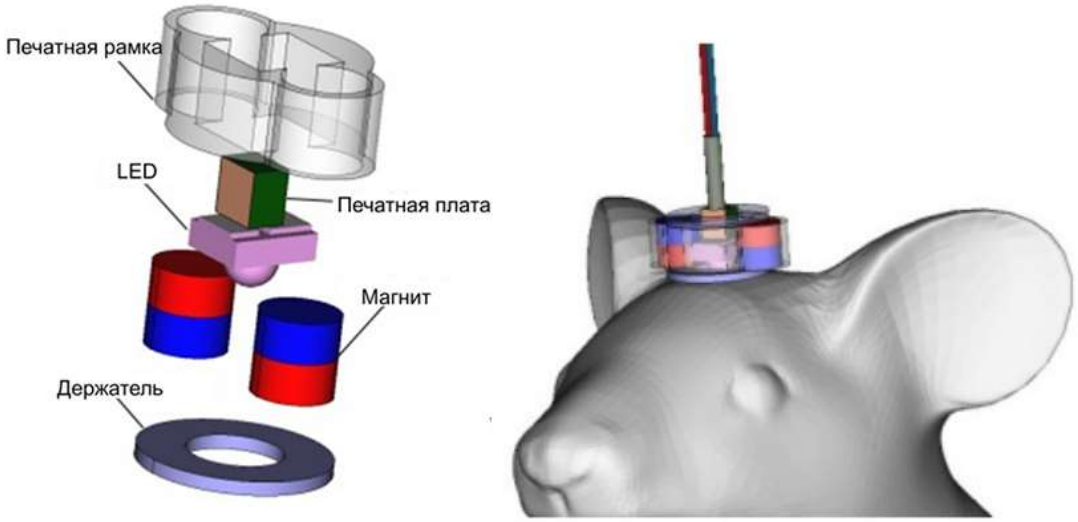


Рис. 1 – Схематичное изображение разработанного аппаратно-программного комплекса для фотобимодуляции под контролем ЭЭГ

Таким образом, разработанный АПК для ФБМ под ЭЭГ-контролем сна, позволяет без наркоза стимулировать лимфатический клиренс Aβ из мозга мышей в естественных условиях домашней клетки и проводить сравнительную оценку различных оптических ресурсов. Наиболее выраженный эффект достигается при использовании LED 1050 нм в импульсном режиме, дозе 30 Дж/см² и проведении стимуляции во время глубокого сна. Устройство перспективно для доклинических исследований дренажной функции мозга и разработки клинически значимых подходов к коррекции возрастных нарушений лимфатической системы мозга.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-15-00174.)

Библиографический список

1. *Da Mesquita S.* et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease // Nature. 2018. V. 560 (7717). P. 185-191.
2. *Li D.-Y.* et al. Photostimulation of brain lymphatics in male newborn and adult rodents for therapy of intraventricular hemorrhage // Nat. Commun. 2023. V. 14 (1). P. 6104.
3. *Bolte, A*. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis / Bolte, A.C., Dutta, A.B., Hurt, M.E. et al. // Nat Commun. - 2020. – Vol. 11. - P. 4524.
4. *Semyachkina-Glushkovskaya O*. et al. Mechanisms of phototherapy of Alzheimer's disease during sleep and wakefulness: the role of the meningeal lymphatics // Front. Optoelectron. 2023. V. 16. P. 22.
5. *Terskov A*. et al. Sleep is a therapeutic window for photostimulation of drainage of aging brain // Front. Optoelectron. 2025. V. 18 (1). P. 22.
6. *Terskov A.* et al. Age as a limiting factor for effectiveness of photostimulation of brain drainage and cognitive functions // Front. Optoelectron. 2025. V. 18 (1). P. 6..

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ РАЗВИТОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОСУПРЕССИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Д.Д. Дедова[1] , Е.Б. Демкина[1], Е.П. Федорова[2,3], Т.В. Руденко[1,3]
[1]Томский государственный университет
[2]Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН
[3]Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск
E-mail: dasdedova745@gmail.com

Аннотация: Проведено исследование оценки эритроцитарного профиля у экспериментальных животных (крысы) на фоне развитой цитостатической миелосупрессии, вызванной введением противоопухолевых препаратов (эпирубицина и цисплатина). Расчет индексов трансформации, обратимой и необратимой трансформации позволяет говорить о нарушении функциональных свойств эритроцитов.

Ключевые слова: эритроциты, эпирубицин, цисплатин, индекс трансформации, индекс обратимой трансформации, обратимой трансформации, патологические формы эритроцитов.

Исследование состояния эритроцитов широко применяется в медицинской практике для диагностики различных патологий. В настоящее время известно, что в числе показателей, оценивающих состояние форменных элементов крови, выступают их мембраны. Нарушение деформируемости развивается при анемиях, наследственном сфероцитозе, наследственном стоматоцитозе, новообразованиях, сердечно-сосудистых и других заболеваниях [1]. Эритроциты с измененной морфологией обладают повышенной агрегацией, не способны к полноценному выполнению функций и могут являться причиной нарушений периферического кровотока, гипоксии и повреждений жизненно важных органов [2].

Оценка качественного состояния периферического звена эритрона крайне важна при опухолевом росте, поскольку изменения структуры мембран и метаболизма, функции эритроцитов периферической крови, как правило, предшествуют изменениям количественных показателей крови.

Развитие опухолевого процесса сопровождается снижением количества дискоцитов и увеличением процента деформированных клеток (эллипсовидные клетки, плоские диски, дискоциты с одним выростом, с гребнем, с множественными выростами, эритроциты в виде тутовой ягоды), предгемолитических (сферические, куполообразные эритроциты и эритроциты в виде спущенного мяча) и дегенеративно измененных форм клеток [3, 4, 5].

Кроме того, повреждение формы эритроцитов развиваются вследствие терапии противоопухолевыми препаратами, что часто используется как модель оценки их токсического воздействия [2, 6, 7].

Повышенные индексы трансформации эритроцитов, в том числе обратимой и необратимой трансформации эритроцитов на фоне снижения

количества дискоцитов в циркулирующей крови у онкобольных позволяют судить о степени тяжести отравления противоопухолевыми препаратами.

Цель данной работы было изучение архитектуры эритроцитов на фоне развитой цитостатической миелосупрессии у экспериментальных животных.

Эксперимент проведен на базе НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ на 60 крысах-самцах стока Sprague-Dawley, массой 250-300 г, с численностью животных (n=20) в контрольной группе и (n=40) в экспериментальной группе. Исследование одобрено Комиссией по биоэтике института, протокол-заявка № 247012025 от 25 января 2025 г.

Цитостатическую миелосупрессию вызывали внутривенным введением противоопухолевых препаратов, эпирубицина и цисплатина, в максимально переносимой дозе, 7,5 мг/кг и 6 мг/кг соответственно.

Патологические формы эритроцитов рассматривали с помощью микроскопа Nexcope NE 910 (Ningbo Yongxin Optics, Китай) с использованием иммерсионного объектива (увеличение ×100) на мазке периферической крови, окрашенным азур-эозином.

Статистическая обработка данных проводилась в программе StatPlus версии 7.6.5. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (X), ошибку среднего арифметического (±m).

На протяжении всего эксперимента (28 дней) на фоне однократного воздействия обоих препаратов были зафиксированы морфологически измененные формы эритроцитов (эхиноциты, стоматоциты, сфероциты, дакриоциты, акантоциты) с максимальным разнообразием на 5-е и 14-е сутки эксперимента (Рис.1-2).

Детальную оценку морфологии эритроцитов проводили на основе индексов трансформации (ИТ), обратимой трансформации (ИОТ) и необратимой трансформации (ИНОТ), рассчитанных по формулам из статьи [4].

На фоне действия эпирубицина у крыс наблюдалось увеличение ИТ: с 0,085±0,014 % (1-е сутки) до 0,105±0,024 % (14-е сутки), контрольное значение – 0,019±0,003 %. Аналогичная динамика проявлялась на фоне действия цисплатина с достижением максимального значения ИТ на 14-е сутки – 0,037±0,005 % в сравнении с контролем (0,008±0,002 %), что подтверждает перераспределение морфологических форм эритроцитов и появление в кровяном русле эхиноцитов, стоматоцитов, сфероцитов, дакриоцитов, акантоцитов.

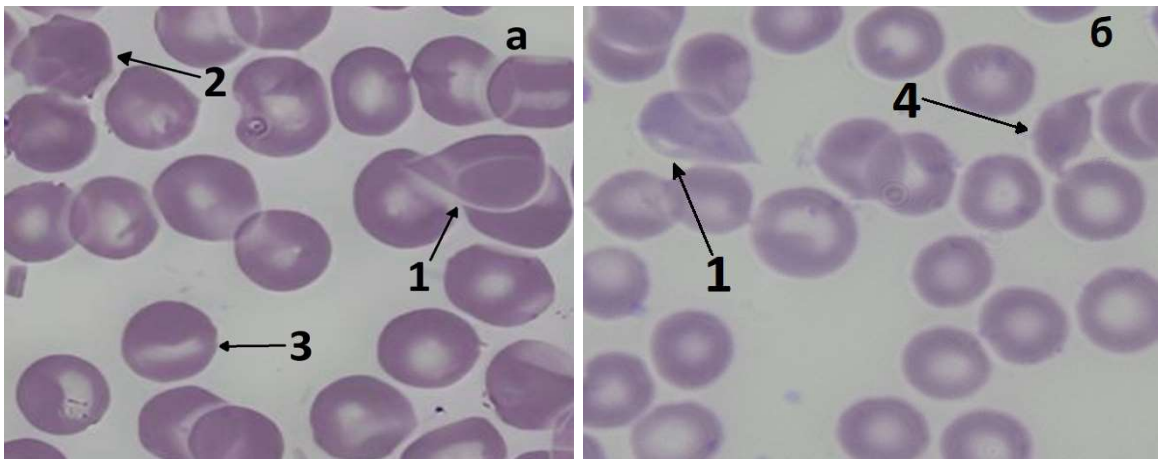


Рис. 1 – Патологические формы эритроцитов в мазке периферической крови крыс. Окрашивание эозином, увеличение ×100. День 5: а – эпирубицин, б – цисплатин (1 – дакриоциты, 2 – эхиноциты, 3 – стоматоциты, 4 – акантоциты).

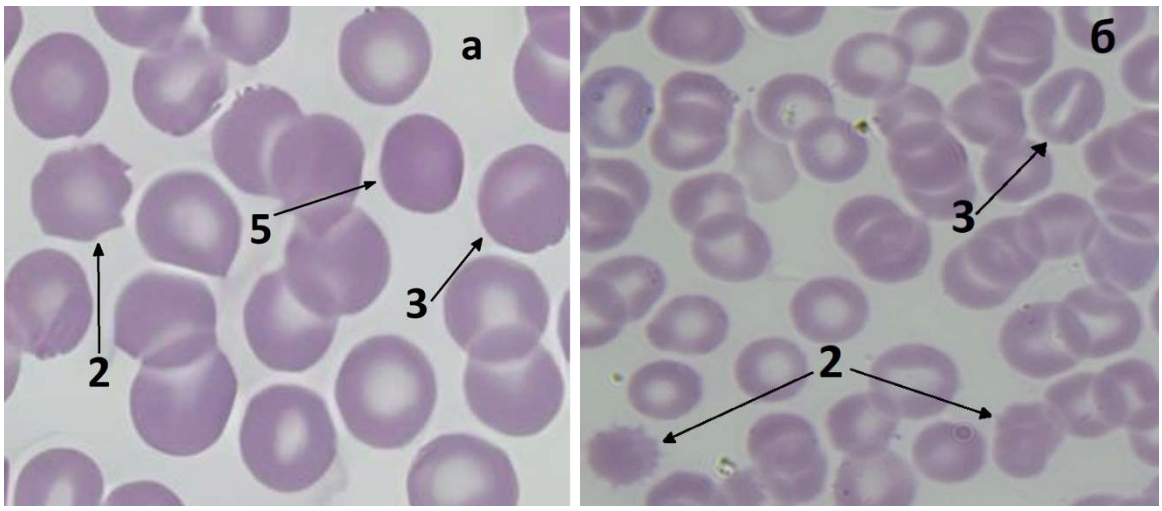


Рис. 2 – Патологические формы эритроцитов в мазке периферической крови крыс. Окрашивание эозином, увеличение ×100. День 14: а – эпирубицин, б – цисплатин (1 – дакриоциты, 2 – эхиноциты, 3 – стоматоциты, 4 – акантоциты, 5 – сфероциты).

На фоне действия эпирубицина отмечается нарастание ИОТ уже с 1-х суток – 0,035±0,007 % с максимальным значением на 14-е сутки – 0,070±0,023 % по сравнению с контролем (0,019±0,003 %). Именно эти сутки зафиксированы с максимальным ростом числа морфологически измененных обратимых форм.

На фоне цисплатина максимальное значение индекса обратимой трансформации отмечено на 1-е сутки – 0,023±0,003 % с дальнейшим понижением до 0,013±0,004 % к 21-ым суткам и выравниванием показателя к 28-ым суткам эксперимента до 0,004±0,001 % по сравнению с контролем (0,008±0,002 %).

Действие эпирубицина параллельно вызывало повышение ИНОТ, максимум виден на 2-е сутки эксперимента – 0,070±0,008 % по сравнению с контролем (0,018±0,003 %). Максимальное значение ИНОТ под действием цисплатина зафиксировано на 14-е сутки – 0,020±0,003 % по сравнению с контролем (0,008±0,002 %). В данном случае динамика ИНОТ определяется

зарегистрированным повышением в крови крыс уровня необратимо измененных эритроцитов.

Следует отметить, что однократное введение препарата цисплатина оказывает менее выраженное воздействие на морфологические показатели эритроцитов, по завершению эксперимента индексы трансформации (ИТ, ИОТ) эритроцитов полностью восстанавливаются или стремятся к контрольным значениям. Вместе с тем, доля патологических типов эритроцитов в периферической крови отражает степень неэффективности эритропоэза.

Индексы трансформации, характеризуя степень деформации клеток, могут использоваться как маркеры в оценке изменения функциональных свойств эритроцитов, что позволяет вовремя принять необходимые меры для улучшения капиллярной перфузии крови и тканевого газообмена с помощью комплексных терапевтических мероприятий у пациентов с онкозаболеваниями.

Библиографический список

1. *Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В*. и др. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях // Общая реаниматология. 2012. Т. 8(1). С. 52–60.
2. *Хижа В. В., Скверчинская Е. А., Миндукшев И. В*. Морфология эритроцитов больных, получающих противоопухолевую химиотерапию // Гематология и трансфузиология. 2024. Т. 66. №3. С. 355–356.
3. *Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А*. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Издательство Томского университета. 2004. 200 с.
4. Клетки крови – современные технологии их анализа / Козинец Г. И., Погорелов В. М., Шмаров Д. А. и др. Москва: Триада-Фарм. 2002. 534 с.
5. *Федотова А. Ю., Генинг Т. П., Абакумова Т. В*. и др. Морфология эритроцитов периферической крови при раке яичников // Казанский медицинский журнал. 2019. Т.100. №5. С. 855–859.
6. *Suwalsky M., Hernández P., Villenab F., Sotomayor C. P*. The Anticancer Drug Cisplatin Interacts with the Human Erythrocyte Membrane // J. Naturforsch. 2000. Vol. 55. № 5-6. P. 461–466.
7. *Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В.* и др. Влияние противоопухолевой полихимиотерапии на структурно-метаболический статус и функциональное состояние эритроцитов у больных с опухолями головы и шеи // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2004. Т. 67. №5. С. 39–42.

ИЗМЕРЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИЛИРУБИНА МЕТОДОМ МНОГОВОЛНОВОЙ РЕФРАКТОМЕТРИИ И СПЕКТРОСКОПИИ

Г.Е.Коробков, Е.Н. Лазарева
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: lazarevaen@list.ru

Аннотация: В настоящее время актуальной задачей биофотоники является поиск безопасных и эффективных оптических просветляющих агентов. Изучение спектральных и рефрактометрических свойств билирубина позволит оценить потенциал его эффективности как агента оптического просветления биотканей и определить оптимальные условия его применения. В данной работе методами многоволновой рефрактометрии и абсорбционной спектроскопии исследованы оптические свойства растворов билирубина в зависимости от их концентрации.

Ключевые слова: билирубин, показатель преломления, оптическая плотность, оптическое просветление

Оптические методы диагностики и терапии занимают одно из центральных мест в современной медицине благодаря неинвазивности и высокой чувствительности. Несмотря на это, широкое внедрение этих методов в клиническую практику сталкивается с фундаментальным ограничением - сильным рассеянием света в биологических тканях из-за неоднородности показателя преломления её структурных компонентов [1, 2].

В последние годы сформировалось принципиально новое направление в области оптического просветления, основанное на применении веществ с узкополосным сильным поглощением в ультрафиолетовой, видимой или ближней инфракрасной областях спектра [3, 4]. Данный подход опирается на соотношения Крамерса–Кронига, которые устанавливают причинно-следственную связь между действительной и мнимой частями комплексного показателя преломления материала: введение в водную среду молекул с сильным поглощением в узком спектральном диапазоне приводит к значительному возрастанию действительной части показателя преломления[3, 4]. Билирубин - представляет собой природное соединение, которое обладает уникальными свойствами, делающими его перспективным кандидатом для реализации данного подхода [5-9].

В качестве объекта исследования выступали растворы билирубина в физиологическом растворе (0,9% хлорида натрия) в трёх концентрациях: 18.65, 74.6 и 373 мкМ/л. Данные концентрации соответствуют физиологическим состояниям в организме человека. В работе использовался набор калибровочных растворов билирубина (ООО «Агат-Мед», Россия), физиологический раствор – 0.89% раствор хлорида натрия (ООО «БиолоТ», Россия). В наборе содержится чистый билирубин в матриксе из бычьего сывороточного альбумина (около 22 г/л).

Измерение спектров оптической плотности проводили в видимой (450-950 нм) и ближней ИК (950-1800 нм) областях. Для регистрации спектров использовали спектрометры USB4000-Vis-NIR (Ocean Optics, США), спектральный диапазон 400-1000 нм, и NIRQuest 512-2.2 (Ocean Optics, USA), спектральный диапазон 900-2000 нм. В качестве источника света была галогенная лампа HL-2000 (Ocean Optics, США).

Измерение показателя преломления растворов билирубина проводили с использованием многоволнового рефрактометра Аббе DR-M2/1550. Прибор позволяет определять показатель преломления жидких, пленочных и твёрдых сред с точностью ±0,0002 при использовании интерференционных фильтров, обеспечивающих измерение на фиксированных длинах волн в диапазоне 450-1550 нм: 480, 486, 546, 589, 644, 656, 680, 800, 930, 1100, 1300 и 1550 нм.

На рисунке 1 представлены спектры оптической плотности физиологического раствора и растворов билирубина трёх концентраций в диапазоне 450–1800 нм.

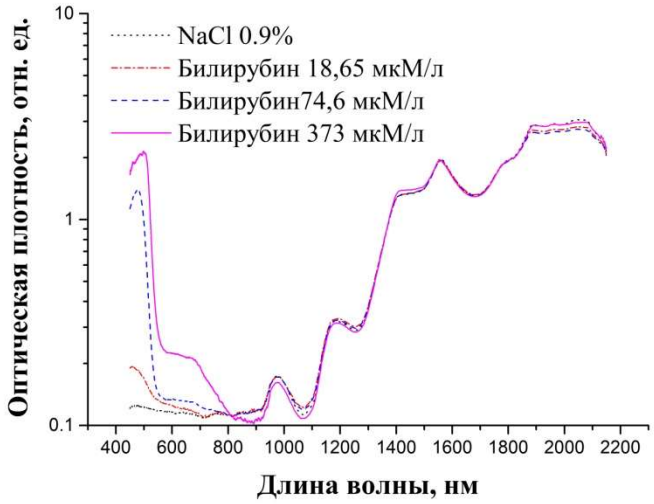


Рис. 1. Спектры оптической плотности растворов билирубина

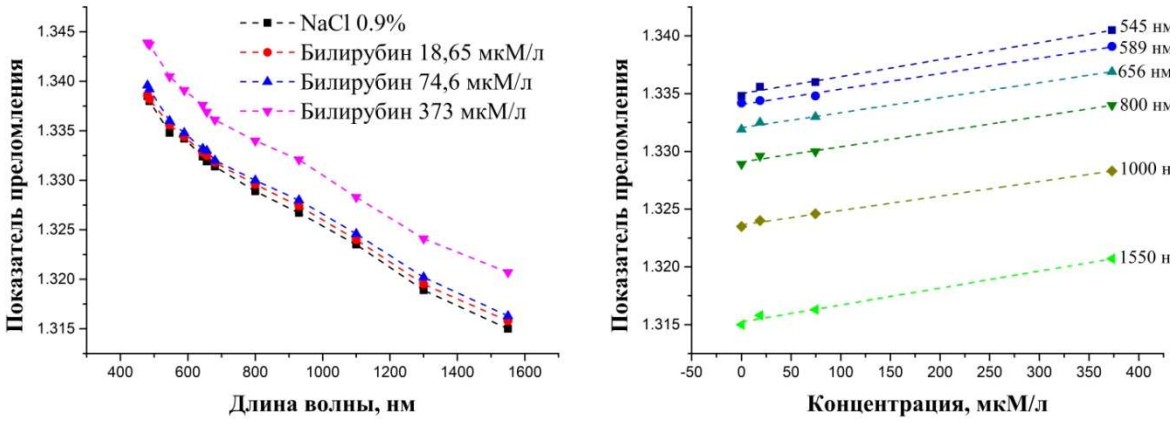
Как можно заметить на рисунке 1, интенсивность оптической плотности закономерно возрастает с увеличением концентрации билирубина. Для всех растворов билирубина, кроме раствора с концентрацией 18.65 мкМ/л, наблюдается характерная широкая полоса поглощения с максимумом в области 450–500 нм, что согласуется с литературными данными [5, 6].

В таблице 1 представлены экспериментальные значения показателя преломления растворов билирубина при 12 длинах волн в диапазоне 480-1550 нм.

Таблица 1. Показатель преломления растворов билирубина при различных длинах волн

Длина волны, нм	Показатель преломления NaCl (0,9%)	Показатель преломления 18,65 мкМ/л	Показатель преломления 74,6 мкМ/л	Показатель преломления 373 мкМ/л
480	1,3385	1,3386	1,3396	1,3439
486	1,3380	1,3382	1,3392	1,3437
546	1,3348	1,3356	1,3360	1,3405
589	1,3342	1,3344	1,3348	1,3391
644	1,3324	1,3328	1,3332	1,3376
656	1,3319	1,3325	1,3330	1,3369
680	1,3314	1,3318	1,3320	1,3361
800	1,3289	1,3296	1,3300	1,3340
930	1,3267	1,3274	1,3280	1,3321
1100	1,3235	1,3240	1,3246	1,3283
1300	1,3189	1,3195	1,3202	1,3241
1550	1,3150	1,3158	1,3163	1,3207

На рисунках 2 (а) и 2 (б) представлена дисперсионная зависимость растворов билирубина и зависимость показателя преломления от концентрации.



а б

Рис. 2. Зависимость показателя преломления растворов билирубина:
а) - от длины волны; б) - от концентрации билирубина

Показатель преломления закономерно убывает с увеличением длины волны для всех образцов, это характерно для нормальной дисперсии прозрачных сред [3]. Для растворов билирубина наблюдается более крутой ход дисперсионной кривой в видимой области спектра (480–650 нм) по сравнению с физиологическим раствором, что обусловлено наличием полосы поглощения билирубина в сине-зелёной области спектра [3, 10]. Для раствора с концентрацией 373 мкМ/л при 480 нм превышение показателя преломления над физиологическим раствором составляет 0,0054, а при 1550 нм - также 0,0057, это подтверждает вклад резонансного поглощения в формирование дисперсионных свойств. Во всех случаях наблюдается

линейный рост показателя преломления с увеличением концентрации билирубина. Коэффициенты детерминации (R^2) для всех длин волн превышают 0,998, что свидетельствует о строгой линейной зависимости в исследованном диапазоне концентраций.

Сопоставление полученных результатов с литературными данными показывает, что билирубин является перспективным природным соединением для оптического просветления тканей. Для практического применения билирубина в качестве просветляющего агента рекомендовано использование спектрального диапазона 400–900 нм для визуализации и применение альбуминового комплекса или солюбилизирующих систем для повышения растворимости. В дальнейшем планируется более детальное изучение свойств билирубина и проведение с ним исследований по оптическому просветлению биологических тканей *ex vivo*.

Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-14-00287-П.

Библиографический список

1. *Xia Q., Li D., Yu T., Zhu J., Zhu D.* In vivo skin optical clearing for improving imaging and light-induced therapy: a review // Journal of Biomedical Optics. 2023. V. 28, No. 6. P. 060901.

2. *Zheng S., Li W., Pang W., Zhong T., Lai P.* Optical transparency in live animals: a leap toward deep-tissue applications // Advanced Photonics. 2024. V. 6, No. 6. P. 060504.

3. *Ou Z., Duh Y.S., Rommelfanger N.J., Keck C.H.C., Jiang S., Brinson K. Jr., Zhao S., Schmidt E.L., Wu X., Yang F., Cai B., Cui H., Qi W., Wu S., Tantry A., Roth R., Ding J., Chen X., Kaltschmidt J.A., Brongersma M.L., Hong G.* Achieving optical transparency in live animals with absorbing molecules // Science. 2024. V. 385, No. 6713. P. eadm6869.

4. *Wang F., Zhou C.* 'Transparent mice': deep-tissue live imaging using food dyes // Communications Biology. 2024. V. 7. P. 1307.

5. *Yao Q., Chen R., Ganapathy V., Kou L.* Therapeutic application and construction of bilirubin incorporated nanoparticles // Journal of Controlled Release. 2020. V. 328. P. 407–424.

6. *Lamola A.A., Flores J., Doleiden F.H.* Quantum yield and equilibrium position of the configurational photoisomerization of bilirubin bound to human serum albumin // Photochemistry and Photobiology. 1982. V. 35, No. 5. P. 649–654.

7. *Татиколов А.С., Панова И.Г.* Фотоника билирубина – биологически важной молекулы (Обзор) // Химическая физика. 2024. Т. 43, № 11. С. 3–7.

8. *Jayanti S., Vítek L., Gazzin S., Tiribelli C.* Bilirubin as a modulator of WNK1 protein signaling: implications for neuroinflammatory diseases // Advanced Science. 2026. V. 13, No. 29. P. e20531.

9. *Croce A.C., Ferrigno A., Bottiroli G., Di Pasqua L.G., Berardo C., Vairetti M.* Fluorescence excitation properties of bilirubin in solution and in serum // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2021. V. 215. P. 112106.

10. Пат. WO2023122534A1. Optical clearing enabled by the Kramers-Kronig relation / The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University. Опубл. 2023 г.

ДИЗАЙН НОВЫХ ЛИГАНДОВ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА α С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕРАТИВНОЙ НЕЙРОСЕТИ REINVENT 4

Котлов Е.С., Ломова М.В.
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского,
e-mail: nuhter220@gmail.com

Аннотация: Разработан и применён компьютерный конвейер для de novo дизайна лигандов эстрогенового рецептора α (ESR1, UniProt P03372) – ключевой мишени эндокринной терапии гормонозависимого рака молочной железы. Из баз данных ChEMBL и PubChem собран и стандартизирован датасет лигандов с различной экспериментальной активностью. Методами хемоинформатики проанализировано химическое пространство датасета, выполнена кластеризация соединений и фрагментный анализ. С помощью генеративной платформы REINVENT 4 получены новые структуры, отобранные предсказательными моделями активности, фильтрами лекарственности и молекулярным докингом в несколько структур мишени. Сформирован приоритизированный список кандидатов, рекомендованный для дальнейшей проверки методом молекулярной динамики.

Ключевые слова: эстрогеновый рецептор α, рак молочной железы, генеративные модели, REINVENT 4, молекулярный докинг, de novo дизайн, хемоинформатика, машинное обучение.

Рак молочной железы – наиболее часто диагностируемое онкологическое заболевание у женщин; около 70% случаев составляют опухоли с экспрессией эстрогенового рецептора α (ERα) [1]. Эндокринная терапия остаётся основой лечения этой подгруппы, однако развитие резистентности и неблагоприятный профиль переносимости применяемых препаратов делают актуальным поиск новых лигандов ERα [1, 2]. Одним из наиболее продуктивных подходов к построению новых химических структур стал de novo дизайн с использованием генеративных моделей. Платформа REINVENT 4 реализует генераторы на основе рекуррентных сетей и трансформеров, встроенные в алгоритмы обучения с подкреплением, и позволяет комбинировать в функции награды предсказанные свойства молекул [3]. Показано, что интеграция генеративной модели, предсказательных моделей активности и молекулярного докинга в едином конвейере даёт структурно новые соединения с прогнозируемым аффинитетом к онкологическим мишеням [4, 5]. Вместе с тем работы, в которых такой конвейер доведён для мишеней рака молочной железы до списка кандидатов на синтез, практически отсутствуют, что и определило цель настоящей работы.

Цель работы – разработка и применение единого вычислительного конвейера для дизайна новых лигандов ERα, включающего сбор и стандартизацию датасета, анализ химического пространства, обучение генеративной модели REINVENT 4, генерацию и приоритизацию новых структур с использованием предсказательных моделей и молекулярного докинга.

Материалы и методы.

Датасет лигандов ERα сформирован из баз данных ChEMBL [6] и PubChem [7]. Учитывались только биохимические измерения IC50, Ki и EC50 с высокой доверительной оценкой. Для солевых форм выполнялась стандартизация: удаление противоионов, нейтрализация зарядов, канонизация таутомеров, генерация канонических SMILES и InChIKey. Дубликаты объединялись с усреднением активности, противоречивые записи удалялись. Соединения с pActivity > 6.5 отнесены к активным, с pActivity < 5.5 – к неактивным.

Химическое пространство датасета анализировали по молекулярным дескрипторам (молекулярная масса, cLogP, TPSA и др.) и фингерпринтам ECFP4 и ECFP6. Кластеризацию выполняли алгоритмом Бутины по расстоянию Танимото. Для визуализации использовали t-SNE и UMAP. Предсказательные модели активности (случайный лес, градиентный бустинг, Chemprop) обучали с разбиением по скелетам; качество оценивали по ROC-AUC и PR-AUC, контролировали калибровку вероятностей и домен применимости моделей.

Генерацию структур в настоящее время выполняем в REINVENT 4 [3]. Приор модели дообучали на активных соединениях датасета, затем запускали обучение с подкреплением и фильтром разнообразия по скелетам Мурко. В функцию награды включили предсказанную активность, QED, синтетическую доступность и молекулярный докинг. Жёсткие фильтры отсекали структуры вне физико-химических диапазонов активных молекул датасета, содержащие субструктуры PAINS, а также структуры с подобием Танимото к обучающему набору выше 0.7, что гарантирует новизну сгенерированных соединений. Молекулярный докинг молекул-контролей выполняется в AutoDock Vina в лиганд-связывающий домен ERα по нескольким кристаллическим структурам PDB; протокол валидировали редокингом родных лигандов (RMSD ≤ 2 Å) и перекрёстным докингом, контролировали физическую корректность поз [8]. Положительными контролями служили фулвестрант, тамоксифен, ралоксифен и другие вещества, которые проходят окончательный этап 3 фазы и 4-ую фазу.

Результаты и обсуждение.

1. Сформирован датасет лигандов ERα объёмом 4454 уникальных соединений, из которых 2692 отнесены к активным и 741 – к неактивным и 1021 соединение в «промежуточной зоне». В ходе стандартизации солевых форм доля записей, изменивших InChIKey после удаления противоионов, составила 1.2%, что подтверждает необходимость обязательной несолевой обработки при объединении данных ChEMBL и PubChem. Распределение молекулярных дескрипторов активной и неактивной частей датасета значимо не совпадает по cLogP и TPSA, что позволяет использовать эти свойства как фильтры при генерации.

2. Кластеризация по Танимото (порог 0.3) выделила 100 кластеров, отражающих основные скаффолдовые серии датасета. Наибольшее число

активных соединений сосредоточено в кластерах со тетрагидропиридоиндола, бензотиофена и бензотиофен-фенольных аналогов; фрагментный анализ выявил подструктуры, значимо обогащённые в активных кластерах. Полученный набор привилегированных фрагментов использован далее как источник приоров для генеративной модели и как шкала оценки новизны сгенерированных структур.

Заключение.

К настоящему времени выполнены первые два этапа исследования: сформирован и стандартизирован датасет лигандов эстрогенового рецептора α из баз данных ChEMBL и PubChem, проведён анализ его химического пространства – кластеризация по расстоянию Танимото, выявление доминирующих скаффолдов и фрагментный анализ привилегированных подструктур. Построенная карта химического пространства служит основой последующих этапов: в настоящее время ведутся дообучение генеративной модели REINVENT 4 и генерация структурно новых соединений. Далее будут выполнены отбор кандидатов предсказательными моделями, молекулярным докингом и фильтрами лекарственности, а также формирование приоритизированного списка соединений для проверки методом молекулярной динамики, синтеза и экспериментального определения аффинности к ERα.

Библиографический список

1. *Tian W., Hu Y., Gao X.* и др. Computer-Aided Drug Design Across Breast Cancer Subtypes: Methods, Applications and Translational Outlook // Int. J. Mol. Sci. 2025. Vol. 26, № 21. 10744. DOI: 10.3390/ijms262110744.

2. *Chen M., Zhang H., Chen S.* и др. Identification of novel selective estrogen receptor degraders (SERD) via physics-based and deep-learning-based virtual screening and Bioassays // Bioorg. Chem. 2025. Vol. 165. 109011. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.109011.

3. *Loeffler H.H., He J., Tibo A.* и др. Reinvent 4: Modern AI-driven generative molecule design // J. Cheminformatics. 2024. Vol. 16. 20. DOI: 10.1186/s13321-024-00812-5.

4. *He L., Liu J., Zhao H.-L.* и др. De novo design of dual-target JAK2, SMO inhibitors based on deep reinforcement learning, molecular docking and molecular dynamics simulations // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2023. Vol. 638. P. 23–27.

5. *Lu Z., Zhang A.* AI-driven de novo design of BRAF inhibitors with enhanced binding affinity and optimized drug-likeness // PeerJ. 2026. Vol. 14. e20541. DOI: 10.7717/peerj.20541.

6. *Gaulton A., Hersey A., Nowotka M.* и др. The ChEMBL database in 2023 // Nucleic Acids Res. 2023. Vol. 51, D1. P. D1544–D1554.

7. *Kim S., Chen J., Cheng T.* и др. PubChem 2023 update // Nucleic Acids Res. 2023. Vol. 51, D1. P. D1373–D1380.

8. *Buttenschoen M., Morris G.M., Deane C.M.* PoseBusters: AI-based docking methods fail to generate physically valid poses or generalise to novel sequences // Chem. Sci. 2024. Vol. 15, № 9. P. 3130–3139. DOI: 10.1039/d3sc04185a.

ОЦЕНКА ТЕРМИЧЕСКОЙ И КОНФОРМАЦИОННОЙ СТАБИЛЬНОСТИ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА В КОМПЛЕКСАХ С ТАНИНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МЕТОДОМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ ФЛУОРИМЕТРИИ

М.Д. Винокурова, А.Е. Калинова, М.В Ломова
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: mari.vinokurova.05@inbox.ru

Аннотация: методом DSF (PSA-16) исследована стабильность бычьего сывороточного альбумина при взаимодействии с таниновой кислотой и температурных перепадах. Показано связывание бычьего сывороточного альбумина с таниновой кислотой. Однократный нагрев до 37 °C обратим, однако 4–5 циклов вызывают необратимую денатурацию. Результаты значимы для разработки белковых лекарственных носителей.

Ключевые слова: бычий сывороточный альбумин (BSA), дифференциальная сканирующая флуориметрия (DSF), термическая стабильность, таниновая кислота, денатурация белка.

Белки – это высокомолекулярные органические вещества, состоящие из альфа-аминокислот, соединённых в цепочку пептидной связью [1]. Они являются важнейшими строительными элементами для всех живых организмов, характеризующими их различные свойства и катализирующими различные биохимические реакции [2]. Помимо фундаментальной роли, которую белки играют в живых организмах их можно использовать для разработки и хранения фармацевтических препаратов. Например, белковыми молекулами является инсулин и вакцины. Именно поэтому комплексное изучение стабильности белков с использованием современного оборудования имеет очень важное значение для медицины и фармакологии.

Метод дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF), используется для определения конформационной стабильности белка с помощью измерения интенсивности флуоресценции триптофана или тирозина [3]. В свою очередь флуоресценция триптофана (Trp) – это мощный инструмент, являющийся естественной аминокислотой с сильной внутренней флуоресценцией [4]. Его флуоресцентные свойства меняются в зависимости от температуры среды, pH среды, полярности окружения, наличия поверхностно-активных веществ и окислителей [5].

Для проведения экспериментов использовались: бычий сывороточный альбумин (BSA) BSA.0025, таниновая кислота (TA), Milli-Q вода I типа. Все измерения проводились при помощи системы анализа стабильности белков PSA-16 (Bestscience&technology, Beijing, China). PSA-16 –это устройство, работа которого основана на технологии собственной

флуоресценции (DSF). Прибор определяет такие параметры, как термическую стабильность и химическую стабильность белков. Помимо этого, позволяет делать выводы о долгосрочной стабильности белков, денатурации и рефолдинге белков. Программное обеспечение прибора отображает кривую денатурации 350 нм/330 нм и именно отношение флуоресценции показывает насколько развёрнут белок. Это связано с тем, что в нативной конформации триптофан находится внутри белковой глобулы, в гидрофобном ядре. Такая среда экранирует молекулу, и максимум эмиссии наблюдается примерно при 330 нм. Когда белок начинает разворачиваться гидрофобное ядро распадается, и остатки триптофана, которые раньше были внутри, оказываются в контакте со средой. Это меняет сольватацию, и спектр сдвигается к 350 нм [6].

Первым этапом исследовалась термическая стабильность BSA в присутствии таниновой кислоты, так как ТА используется в защитных оболочках средств адресной доставки лекарств [7]. Таниновую кислоту разводили в 16 различных концентрациях от 5 до 80 мкг/мл с шагом в 5 мкг/мл. Концентрация BSA во всех случаях составила 2,5 мг/мл. Измерение проводили от 25°C до 90°C с шагом 1 °C/мин при высокой чувствительности датчика. Результаты представлены на рисунке 1.

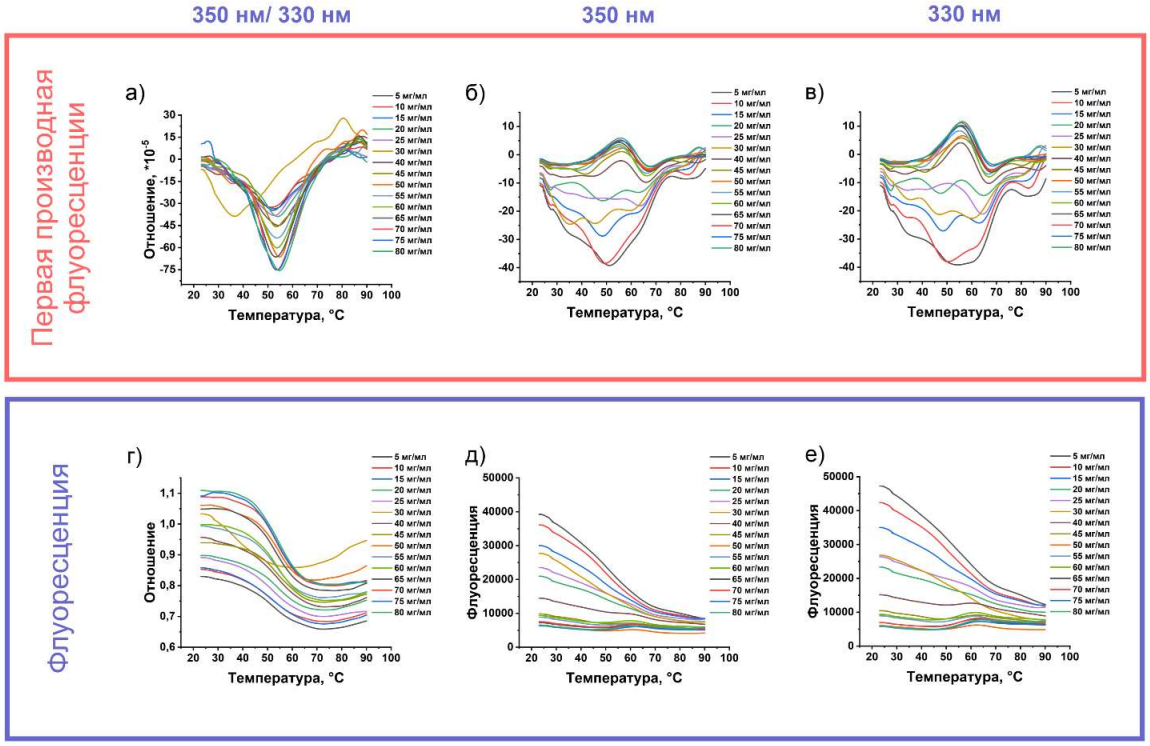


Рис. 1. Графики а) зависимости отношения первой производной значения интенсивности флуоресценции при 350 нм к первой производной значения интенсивности флуоресценции при 330 нм; б-в) зависимости первой производной значения интенсивности флуоресценции при 350 и 330 нм соответственно; г) зависимости отношения значения интенсивности флуоресценции при 350 нм к значению интенсивности флуоресценции при 330 нм; д-е) зависимости значения интенсивности флуоресценции при 350 и 330 нм соответственно от температуры

Помимо исследования воздействия ТА кислоты был проведён температурный краш-тест, моделирующий поведение BSA в составе лекарственного средства при попадании в организм человека. Резкое нагревание происходило от температуры 15°C до 30°C с временем выдержки в 10 мин. Значения интенсивности флуоресценции фиксировались каждые 3 секунды при высокой чувствительности датчика.

Также была смоделирована ситуация, в которой белок в составе лекарственного средства несколько раз подвергается резкому перепаду температур вследствие извлечения из холодильной камеры в неохлаждаемое помещение в летнее время года. Происходило изменение температуры от 15°C до 30°C с шагом 15°C и выдержкой в течение 10 мин для пяти циклов. Значения интенсивности флуоресценции снимались каждые 3 секунды при высокой чувствительности датчика. Результаты одно- и многостадийного температурных краш-тестов представлены на рисунке 2.

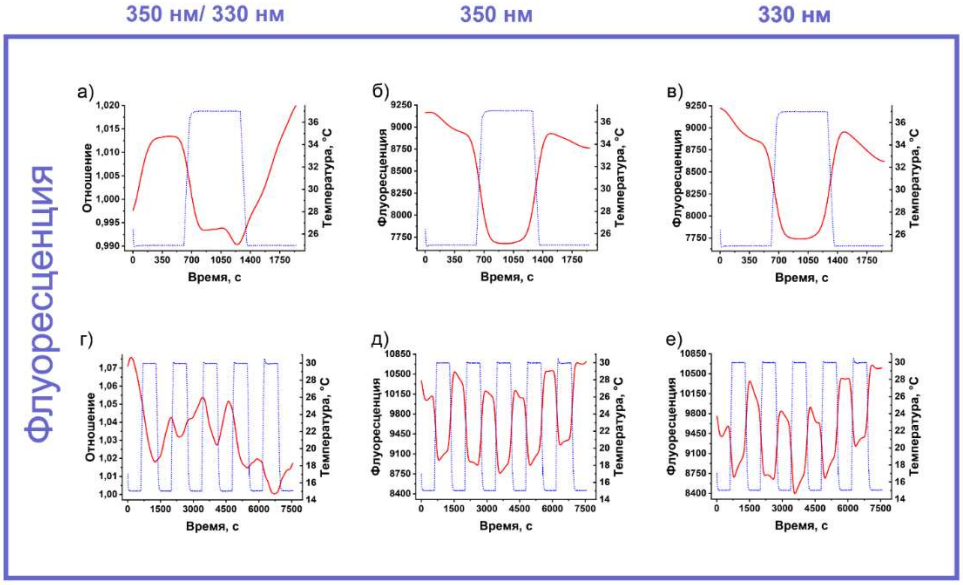


Рис. 2. Графики зависимости а,г) F350/F330; б,д) F350; в,е) F330 от температуры. а-в) Одно-; г-е) и многостадийный температурные краш-тесты

Методом DSF установлено, что BSA (2,5 мг/мл) полностью связывается с таниновой кислотой при концентрации 25–30 мкг/мл с сохранением температуры денатурации (~55 °C), однако падение интенсивности флуоресценции указывает на перестройки в микроокружении триптофановых остатков, что подтверждает перспективность ТА для формирования защитных оболочек в системах адресной доставки лекарств.

Исследована конформационная стабильность бычьего сывороточного альбумина (BSA) в условиях, моделирующих его применение в качестве фармацевтического носителя. Результаты температурного краш-теста показали, что однократный нагрев до 37 °C обратим и белковая оболочка сохраняет стабильность, однако 4–5 циклов перепадов температуры (15 °C - 30 °C) вызывают необратимую денатурацию BSA, что требует строгого

соблюдения температурного режима при хранении и транспортировке препарата.

Библиографический список

1. *Спирин, А.* Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтеза белка. – Воронеж: Высшая школа, 1986. – 69 с.
2. *Кухар, Н*. Потенциал методов рамановской спектроскопии для изучения белков // Спектрохимия, часть А: Молекулярная и биомолекулярная спектроскопия. – 2021. - № 258. – С.1385-1426.
3. *Gao, K., Oerlemans, R*., Theory and applications of differential scanning fluorimetry in early-stage drug discovery // Pub Med. – 2020. –V. 12. – P. 15849– 15857.
4. *Raghuraman, H*. Site-Directed Fluorescence Approaches for Dynamic Structural Biology of Membrane Peptides and Proteins // Frontiers in Molecular Biosciences. – 2019. – V. 6. – P. 1 – 25.
5. *Sun, F., Zong, W., Liu, R.* Micro-environmental influences on the fluorescence of tryptophan// Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. - 2010, V. 76(2) P. 142–145
6. *Senisterra, G.* Thermal denaturation assays in chemical biology// Pub Med. – 2012. – V.10. – P. 128 – 136.
7. *Xiaoxia Guo, X., Wang, C.* A doxorubicin-loaded polymeric nanocarrier with 2,2'-binaphthyl-1,1'-diol-based backbone and tannic acid coating for enhanced stability and antitumor applications // Nanotechnology. - 2025, V. 36(22), - P. 225601

ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ОБРАБОТКИ ЛАЗЕРНЫХ СПЕКЛ-ИЗОБРАЖЕНИЙ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ ЛАБОРАТОРНОГО ЖИВОТНОГО *IN VIVO*

Н.А. Пронин, П.А. Тимошина
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: nik.pronin.1995@list.ru

Аннотация: Разработана консольная программа на Python для анализа спекл-видеозаписей, реализующая пространственный и пространственно-временной режимы обработки. Программа позволяет выбирать область интереса, настраивать параметры расчёта и цветовую схему, а также рассчитывать временной ряд контраста. Апробация проведена на ушной раковине крысы линии Wistar под наркозом при оптическом просветлении трёхкомпонентным раствором. Контраст спеклов возрос на 44,6% относительно контроля к 12-й минуте, что объясняется просветлением тканей.

Ключевые слова: лазерная спекл-контрастная визуализация; обработка спекл-изображений; оптическое просветление, микрогемодинамика.

Лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ) - один из востребованных методов визуализации микрогемодинамики: метод обеспечивает неинвазивную, практически мгновенную регистрацию кровотока, не требуя введения красителей [1, 3]. Обзор клинических применений ЛСКВ дает понять, что метод уже нашёл применение в ревматологии, офтальмологии, нейрохирургии, комбустиологии, дерматологии и гастроинтестинальной хирургии, однако его широкое внедрение в практику сдерживается ограничениями методического характера [2, 3].

ЛСКВ сильно чувствительна к артефактам движения. В основе метода - интерференция рассеянных волн света. При облучении биоткани когерентным лазерным излучением рассеянные волны интерферируют и на детекторе образуется случайная картина светлых и тёмных пятен - спекл-структура. Движущиеся рассеиватели (эритроциты) вызывают временные флуктуации этой структуры, поэтому дыхание, пульсация, дрожание животного или камеры искажают результат. Из-за этого измеренное значение контраста может меняться не потому, что изменился кровоток, а потому, что сместилась ткань [4].

Обработку спекл-изображений можно строить как последовательность этапов, каждый из которых устраняет свой источник артефактов. В работе Long и соавторов была предложена схема из трёх шагов: совмещение кадров для подавления артефактов движения, подавление шума с сохранением границ сосудов и объединение изображений, полученных при разных фокусных плоскостях, для компенсации расфокусировки. В экспериментах такая обработка повысила

отношение сигнал/шум и структурное сходство изображений, а также чёткость сосудистого русла по сравнению с исходными данными [5].

Вместе с обработкой спекл-изображений для улучшения визуализации применяется и воздействие на саму ткань. Одним из таких подходов является оптическое просветление: нанесение растворов, которые снижают рассеяние в ткани, увеличивают глубину зондирования и, соответственно, повышают контраст сосудистого русла. В работе Тимошиной П.А. и соавторов впервые была исследована возможность использования магнитно-резонансных контрастных веществ в качестве просветляющих агентов для ЛСКВ и оптической когерентной томографии. Эксперименты проводились на ушной раковине крыс в условиях аллоксан-индуцированного диабета 1-го типа. Наиболее выраженное снижение коэффициента рассеяния наблюдалось при использовании раствора Гадовиста - на 18,6% у здоровых и на 16,1% у животных с диабетом. Полученные результаты подтверждают, что просветляющие агенты могут применяться для повышения контраста и информативности спекл-изображений [6].

Вычисление спекл-контраста может происходить несколькими способами, и от выбранного способа зависит качество K-карты, а также скорость обработки.

При пространственном способе для каждого пикселя контраст считается по небольшому квадратному окну (матрица, обычно 5x5 или 7x7 пикселей) в пределах одного кадра: стандартное отклонение значений интенсивности делится на среднюю интенсивность пикселей в окне. Способ быстрый и даёт хорошее временное разрешение, но окно «размывает» изображение, поэтому мелкие сосуды видны хуже. При временном способе для каждого пикселя отслеживается как меняется его яркость по серии кадров (обычно 20-30 кадров). Пространственное разрешение выше, и способ почти не чувствителен к статическому рассеянию, но нужно достаточно много кадров, поэтому быстро меняющиеся процессы увидеть нельзя. Пространственно-временной способ объединяет два предыдущих: контраст считается по блоку пикселей сразу в нескольких кадрах. Это позволяет снизить шум и необходимое для анализа количество кадров [7].

Целью данной работы является разработка консольной программы для обработки спекл-видеозаписей, реализующей пространственный и пространственно-временной способы анализа, а также демонстрация ее работоспособности в экспериментальном исследовании микрогемодинамики на лабораторном животном.

Материалы и методы. Объект: половозрелая крыса линии Wistar (масса около 350 г, возраст 3-4 месяца, самец), содержавшаяся в стандартных условиях вивария. Исследуемая область - ушная раковина. Установка: гелий-неоновый лазер HNL210L (Thorlabs, 633 нм), CMOS-камера Thorlabs CS235MU серии Kiralux (матрица с разрешением 1920×1200 пикселей и размером отдельного пикселя 5,86×5,86 мкм); камера была

оснащена объективом с увеличением 4×; время экспозиции при съёмке спекл-изображений составляло 10-15 мс. Оптически просветляющий агент: трёхкомпонентный раствор (70% глицерина, 10% диметилсульфоксида, 20% пропиленгликоля). Программное обеспечение: Python 3.10 (основные библиотеки - OpenCV, NumPy, Matplotlib).

Регистрация спекл-изображений выполнялась в два этапа: до нанесения раствора (контроль) и после его аппликации. Пост-апликационные записи выполнялись с интервалом 1,5 мин. Всего, включая контрольное, было получено 11 видеозаписей.

Спекл-видеозаписи обрабатывались в разработанной консольной программе. Для каждого файла выбирались метод анализа, размер матрицы усреднения и цветовая схема, а на первом кадре выделялась область интереса, в пределах которой в дальнейшем измерялся спекл-контраст K. По результатам всех 11 измерений строился график динамики K во времени.

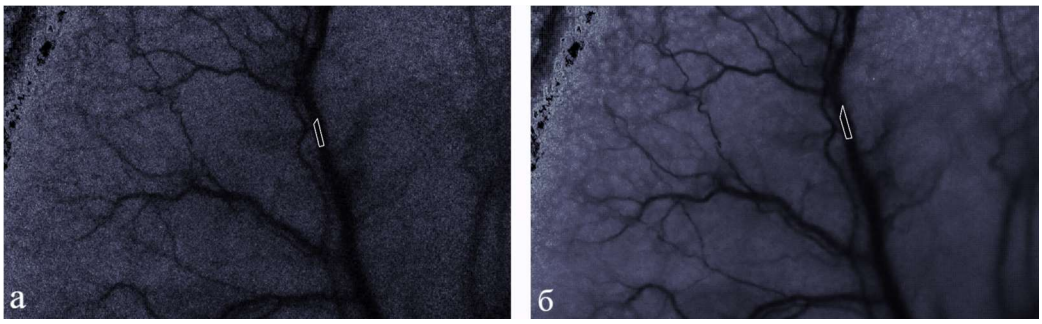


Рис. 1. Полученные K-карты после обработки спекл-видеозаписей. Пространственный метод анализа с матрицей усреднения 7x7 пикселей (а) и пространственно-временной метод анализа с такой же матрицей (б).

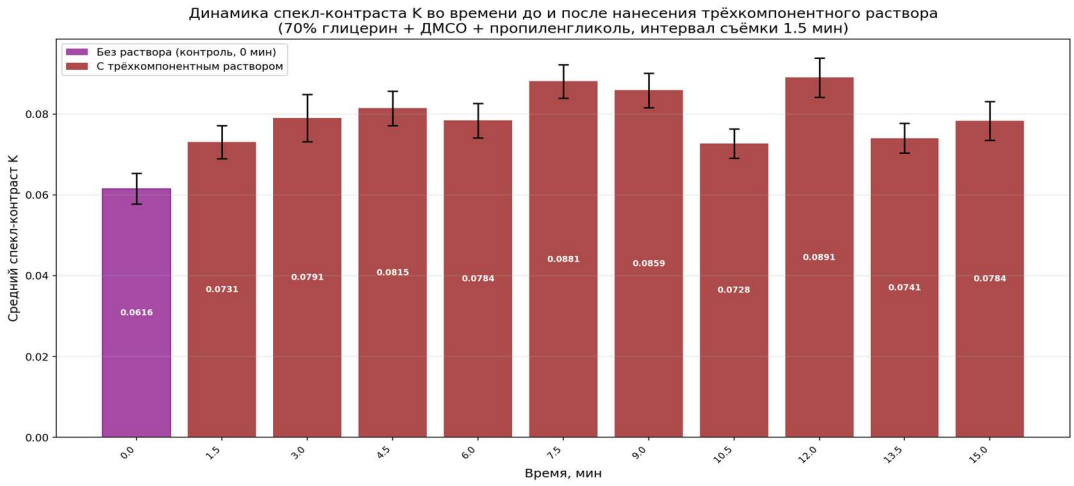


Рис. 2. Динамика спекл-контраста K во времени до и после нанесения трехкомпонентного р-ра (70% глицерина, 10% ДМСО, 20% пропиленгликоль). Интервал съемки - 1.5 мин.

Как видно из рис. 1, пространственно-временной метод даёт более чёткое изображение сосудистого русла с меньшим уровнем шума: усреднение по кадрам подавляет случайные флуктуации, тогда как

пространственный метод сохраняет более высокое временное разрешение, но уступает по качеству визуализации.

Анализ динамики спекл-контраста (рис. 2) показал, что после нанесения трёхкомпонентного раствора к 12-й минуте наблюдения K увеличился на 44,6% относительно контроля, а к 15-й минуте оставался на 27,3% выше исходного уровня. Наблюдаемый рост объясняется оптическим просветлением тканей под действием раствора: глицерин вызывает дегидратацию и выравнивание показателей преломления, диметилсульфоксид усиливает проникновение компонентов вглубь тканей, а пропиленгликоль обеспечивает равномерность их распределения. В результате снижается рассеяние света и возрастает вклад статической компоненты в формируемую спекл-картину, что и проявляется в увеличении контраста [6].

Библиографический список

1. *Liu C., Kılıç K., Erdener S.E., Boas D.A., Postnov D.D.* Choosing a model for laser speckle contrast imaging // Biomedical Optics Express. 2021. V.12(6). P. 3571-3583.
2. *Heeman W., Steenbergen W., van Dam G.M., Boerma E.C.* Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review // Journal of Biomedical Optics. 2019. V.24(8). P. 1-11.
3. *Heeman W., Calon J., van der Bilt A. et al.* Dye-free visualisation of intestinal perfusion using laser speckle contrast imaging in laparoscopic surgery: a prospective, observational multi-centre study // Surgical Endoscopy. 2023. V.37(12). P. 9139–9146.
4. *Richards L.M., Towle E.L., Fox D.J. Jr., Dunn A.K.* Intraoperative laser speckle contrast imaging with retrospective motion correction for quantitative assessment of cerebral blood flow // Neurophotonics. 2014. V.1(1). A. 015006.
5. *Long Y., Du G., Huang X., Xiao Y., Bian J., Zhang Y., Hou H., Min M., Chen X.* Enhancement of vascular visualization in laser speckle contrast imaging based on image algorithms // Journal of Biomedical Optics. 2025. V. 30(5). A. 056010.
6. *Timoshina P. A., Surkov Yu. I., Lugovtsov A. E., Priezzhev A. V., Tuchin V. V.* Transmission Laser Speckle Contrast Imaging Combined with Optical Clearing Using Magnetic Resonance Contrast Agents // Lasers in Surgery and Medicine. 2025. V. 57(7). P. 625–636.
7. *Perez-Corona C.E., Peregrina-Barreto H., Ramirez-San-Juan J.C.* Space-directional approach to improve blood vessel visualization and temporal resolution in laser speckle contrast imaging // Journal of Biomedical Optics. 2020. Vol. 25(3). P. 1-16.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МИКРОВОЛНОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ

Р.С. Медников, Ал.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: furno2003@bk.ru

Аннотация: Для неинвазивной СВЧ-диагностики остеопороза рассчитана зависимость диэлектрической проницаемости костной ткани от пористости по модели Бруггемана и измерена на 12 образцах кости с помощью микропо-лоскового фотонного кристалла: проницаемость необожжённых образцов выше обожжённых (до 2,39 против 1,43), что подтверждает принципиальную возможность оценки степени поражения кости.

Ключевые слова: остеопороз, костная ткань, диэлектрическая проницаемость, СВЧ-диагностика, микрополосковый фотонный кристалл.

Остеопороз – распространённое заболевание, связанное с уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники, повышающим хрупкость кости. Рентгенография выявляет его лишь при потере порядка 30 % ткани, а денситометрия ограничена, например, при беременности. Микроволновая техника привлекательна как альтернатива: неионизирующее излучение, возможность измерений in vivo и карты распределения электрических свойств тканей [1]. При полном поражении объём губчатой кости замещается смесью жёлтого костного мозга и жира, что увеличивает диэлектрический контраст и усиливает рассеяние микроволнового излучения, взаимодействующего с костью.

Чувствительный элемент – микрополосковый фотонный кристалл (МФК): чередующиеся отрезки микрополосковой линии с различной шириной проводника, аналог одномерного диэлектрического фотонного кристалла [2, 3]. Нарушение периодичности в виде изменённой длины центрального участка создаёт в запрещённой зоне узкое «окно» прозрачности - дефектную моду, частота которой зависит от диэлектрической проницаемости ε размещённого над нарушением образца. Костная ткань описана как композит по соотношению Бруггемана с учётом объёмных долей компонентов [4]. Модель МФК рассчитана в Mathcad: нижние границы запрещённых зон f_{01} = 3,1298 ГГц и f_{02} = 9,3833 ГГц (для ε = 8,9), калибровка выполнена в диапазоне диэлектрических проницаемостей от 2 до 16 единиц; сдвиг монотонен и близок к линейному в обеих зонах, но во второй зоне диапазон однозначного соответствия уже.

Экспериментальные исследования диэлектрической проницаемости костей крупного рогатого скота проводились с использованием МФК с нарушением в виде изменённой длины центрального (четвертого) участка на частоте дефектной моды 3,148 ГГц. Для измерений использовался векторный анализатор цепей Agilent PNA-X N5242A. Были измерены 12 образцов [5] кости крупного рогатого скота (9 обожжённых и 3 необожжённых) и контрольные материалы - фторопласт, ABS, стекло,

поликор. Измерения проводись при расположении образцов у левой границы нарушения и в центре нарушения микроплоскового фотонного кристалла (см. рис. 1), так как чувствительность дефектной моды к величине диэлектрической проницаемости образца зависит от его местоположения относительно нарушения.

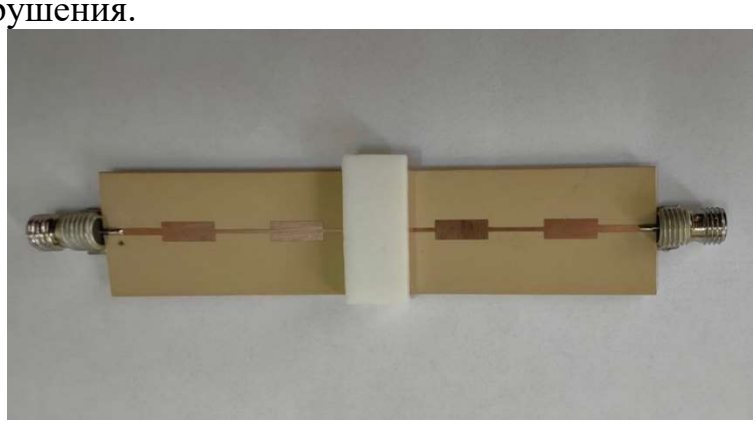


Рис.1 Экспериментальный образец микрополоскового фотонного кристалла с контрольным образцом

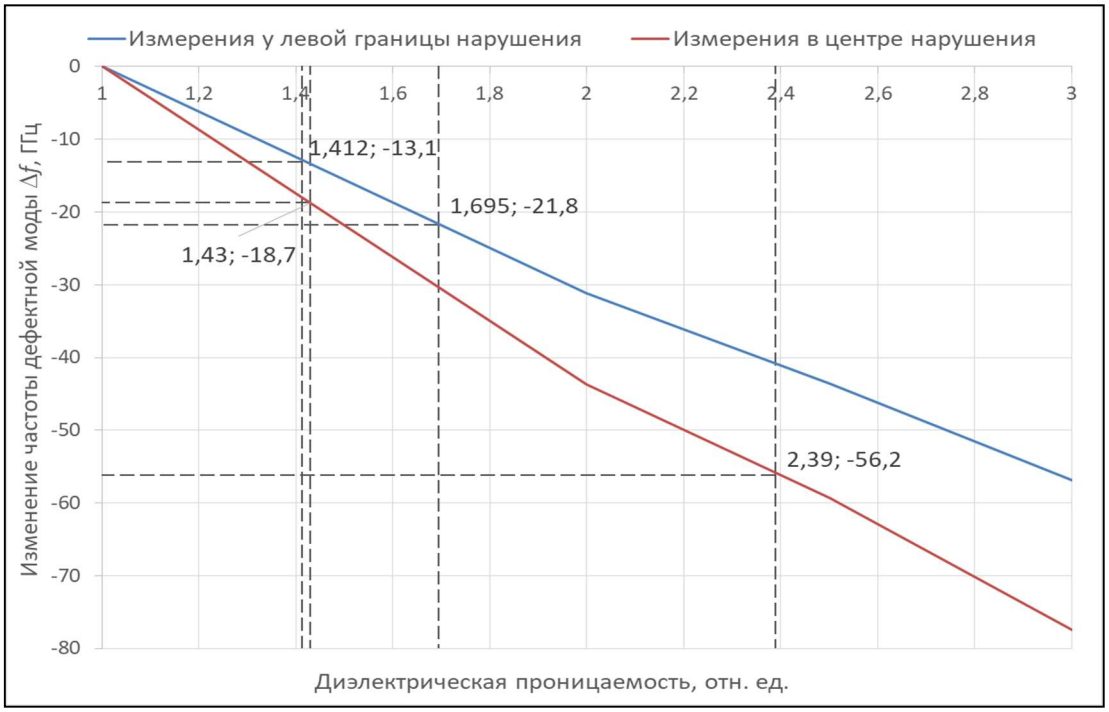


Рис. 2 Результаты определения диэлектрической проницаемости костей с использованием калибровочных данных

В результате анализа полученных данных было установлено, что диэлектрическая проницаемость необожжённых образцов выше обожжённых при обоих положениях образца. На рис. 2 приведены результаты определения диэлектрической проницаемости костей с использованием калибровочных данных. Диапазон полученных значений диэлектрической проницаемости составляет от 1,5 до 2.0, максимальные значения диэлектрической проницаемости составляют 1,412 и 1,43 для обожжённой кости, 1,695 и 2,39 для необожжённой.

Экспериментальные результаты согласуются с выводами теоретической модели: обжиг сопровождается выгоранием органической составляющей и изменением порового пространства.

Таким образом, апробирована методика оценки пористости костной ткани по сдвигу частоты дефектной моды микрополоскового СВЧ фотонного кристалла, обеспечивающая высокую чувствительность без жёстких требований к размерам образцов и перспективная для создания неионизирующих диагностических устройств.

Библиографический список

1. *Усанов Д.А., Никитов С.А., Скрипаль Ал.В., Пономарев Д.В*. Одномерные СВЧ фотонные кристаллы. Новые области применения / 2-е изд., доп. и перераб. - Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2020. 236 с.
2. *Joannopulos, J., Villeneuve, P. R., Fan, S.* Photonic crystals: putting a new twist on light // Nature. 1997. Vol. 386. P. 143–146.
3. *Скрипаль А. В., Пономарев Д. В.. Кузнецова А. Н.* Сенсоры на основе микрополосковых фотонных кристаллов для контроля диэлектрической проницаемости материалов// Изв. вузов. Электроника. 2026. Т. 31. № 4. С. 461-471. DOI: 10.24151/1561-5405-2026-31-4-461-471.
4. *Юрасов А.Н., Яшин М.М*. Методы эффективной среды как оптимальные методы моделирования физических свойств наноструктур// Российский технологический журнал. 2020; 8(5): С. 68-77.
5. *El-Shaarawy, H. B., Coccetti, F., Plana, R., El-Said, M., Hashish, E. A*. Defected ground structures (DGS) and uniplanar compact-photonic band gap (UC-PBG) structures for reducing the size and enhancing the out-of-band rejection of microstrip bandpass ring resonator filters // WSEAS Transactions on Communications. 2008. Vol. 7, iss. 11. P. 1112–1121.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГКР-СУБСТРАТОВ ЗА СЧЁТ ВЫБОРА И МОДИФИКАЦИИ СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

Абрамова А.М.
Московский физико-технический институт, Долгопрудный
E-mail: abramovaam@bk.ru

Аннотация: В работе оптимизированы условия формирования металло-белковых наносистем с целью повышения эффективности их использования в SERS. Замена метода синтеза дала возможность систематически варьировать температуру и время реакции. Полученные наносистемы характеризуются выраженной способностью к усилению сигнала в спектроскопии комбинационного рассеяния и перспективны для детекции лекарственных препаратов в биологических образцах.

Ключевые слова: нанокластеры золота, подходы к синтезу, оптимизация условий, ГКР-субстраты.

Люминесцентные нанокластеры золота (НКЗ) — это компактные наноструктуры, содержащие порядка 25 атомов золота и защищённые функциональной оболочкой [1]. Их востребованность в современной науке обусловлена удачным сочетанием физико-химических свойств: интенсивной люминесценцией, высокой фотостабильностью, значительным стоксовым сдвигом и хорошей биосовместимостью. Эти характеристики делают НКЗ перспективными не только для иммуноанализа и биовизуализации, но и для спектроскопических методов, в частности для спектроскопии комбинационного рассеяния света (КР).

В КР НКЗ могут выступать в роли усилителей сигнала за счёт плазмонных и люминесцентных эффектов: они повышают чувствительность метода и позволяют детектировать низкие концентрации аналитов, включая молекулы лекарственных веществ в сложных матрицах (например, в биологических жидкостях). Кроме того, собственная люминесценция НКЗ в красной области спектра (640–650 нм) удачно располагается вдали от типичных полос флуоресценции биологических образцов [3], что снижает фоновые помехи и улучшает соотношение «сигнал — шум» при регистрации спектров КР.

В научной практике часто применяют стандартный температурный синтез НКЗ при 37 °C в течение 12 часов с постоянным перемешиванием [2]. Однако для задач спектроскопии комбинационного рассеяния особенно критичен высокий квантовый выход люминесценции и стабильность оптических характеристик — именно эти параметры определяют эффективность усиления спектров КР. В исследовании сравнивали два подхода к синтезу НКЗ: гидротермальный метод и температурный синтез при атмосферном давлении.

Синтез проводили в водной среде, используя золотохлористоводородную кислоту (ЗХВК) и бычий сывороточный

альбумин (БСА) в качестве стабилизатора и функциональной матрицы. Кислотность раствора доводили до pH 11,5 с помощью NaOH — такая щелочная среда способствует формированию мелких нанокластеров с выраженной люминесценцией. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 5 часов. Для поиска оптимальных условий варьировали мольные соотношения БСА к ЗХВК: 14:1, 25:1 и 50:1. Визуальным маркером образования НКЗ служило изменение окраски раствора — от светло-жёлтой до коричневой (или светло-коричневой) [1].

Спектральные исследования выявили отчётливый пик поглощения в районе 280 нм, обусловленный вкладом ароматических аминокислот БСА — прежде всего триптофана, а также тирозина и фенилаланина. При этом триптофан даёт наибольший вклад в поглощение на этой длине волны. Люминесценция полученных НКЗ локализована в красной области спектра (максимум 640–650 нм), что особенно ценно для КР: такое положение эмиссии минимизирует перекрытие с фоновой флуоресценцией биологических образцов [3].

Зависимость интенсивности люминесценции от концентрации БСА оказалась нелинейной. С увеличением доли белка интенсивность сначала возрастала, достигая максимума при мольном соотношении БСА к ЗХВК 25:1, а затем снижалась. Таким образом, соотношение 25:1 признано оптимальным для получения НКЗ с максимальной интенсивностью свечения и высоким квантовым выходом.

Оптимизация условий синтеза позволила получить НКЗ методом температурной обработки при атмосферном давлении (60 °C, 5 часов) с квантовым выходом люминесценции около 19 %. Это существенно выше, чем у образцов, синтезированных гидротермальным методом (квантовый выход ~6 %). Повышенный квантовый выход напрямую влияет на эффективность использования НКЗ в КР — он обеспечивает более сильный и стабильный сигнал, что важно для надёжной детекции низких концентраций целевых соединений.

Благодаря высоким оптическим характеристикам, стабильности и биосовместимости полученные НКЗ могут быть эффективно интегрированы в методики спектроскопии комбинационного рассеяния света. Их применение открывает возможности для чувствительного и селективного определения лекарственных веществ и других малых молекул в биологических жидкостях, в том числе в условиях сложного матричного фона.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Приоритет-2030».

Библиографический список

1. *Khlebtsov B., Tuchina E., Tuchin V., Khlebtsov N.* Multifunctional Au nanoclusters for targeted bioimaging and enhanced photodynamic inactivation of Staphylococcus aureus //Rsc Advances. 2015. V. 5(76). P. 61639-61649

2. *Xie J., Zheng Y., Ying J. Y.* Protein-directed synthesis of highly fluorescent gold nanoclusters //Journal of the American Chemical Society. 2009. V. 131(3). P. 888-889.

3. *Raut S., Raut, S., Chib, R., Butler, S., Borejdo, J., Gryczynski, Z., & Gryczynski, I.* Evidence of energy transfer from tryptophan to BSA/HSA protected gold nanoclusters //Methods and applications in fluorescence. 2014. V. 2(3). P. 035004.

КОМПЛЕКС ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЭЭГ И ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ СНА У МЫШЕЙ

И. А. Блохина[1], Д. В. Туктаров[1,2], Д. А. Мягков[1], С. В. Попов[1], Д. А. Златогорская[1], В. В. Адушкина[2], И. В. Федосов[1], Н. А. Наволокин[1,2]

[1] Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

E-mail: ivanov.ivao@yandex.ru

Аннотация: Разработан комплекс для регистрации электроэнцефалограммы и управления фотобиомодуляцией во время сна у мышей. Устройство на основе MAX30003 и STM32F103C8T6 передаёт сигнал с частотой дискретизации 250 Гц по Bluetooth Low Energy. Приложение для Windows обеспечивает отображение и фильтрацию сигнала, спектральный анализ, ручную разметку и управление излучением. Исходные и обработанные данные сохраняются вместе с метками и параметрами воздействия. Момент включения излучения выбирает оператор.

Ключевые слова: ЭЭГ, сон, мыши, фотобиомодуляция, регистрация, фильтрация, спектр, Bluetooth.

Для проведения фотобиомодуляции (ФБМ) во время сна у мышей необходимо регистрировать электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и управлять источником излучения в ходе одного эксперимента. Оператору требуется наблюдать сигнал, выбирать момент начала воздействия и сохранять данные, позволяющие впоследствии сопоставить ЭЭГ с условиями проведения ФБМ. Объединение этих функций в одном комплексе упрощает ведение эксперимента и связывает запись сигнала с журналом воздействий.

Цель работы — разработка аппаратно-программного комплекса, обеспечивающего беспроводную регистрацию ЭЭГ, отображение и сохранение сигнала, а также управление ФБМ по команде оператора. Комплекс включает устройство регистрации и приложение для Windows.

Аппаратная часть комплекса

Устройство состоит из трёх плат: головного модуля с электродами, платы аналогового тракта MAX_V5 на основе MAX30003 и основной платы EEG_MASTER_REV2. На основной плате размещены микроконтроллер STM32F103C8T6, модуль беспроводной связи JDY-16 и узлы питания. Сигнал с электродов поступает на MAX30003, затем передаётся микроконтроллеру по интерфейсу SPI. Для связи микроконтроллера с радиомодулем используется UART, а для передачи на компьютер — Bluetooth Low Energy (BLE) [1]. Структурная схема комплекса приведена на рис. 1.

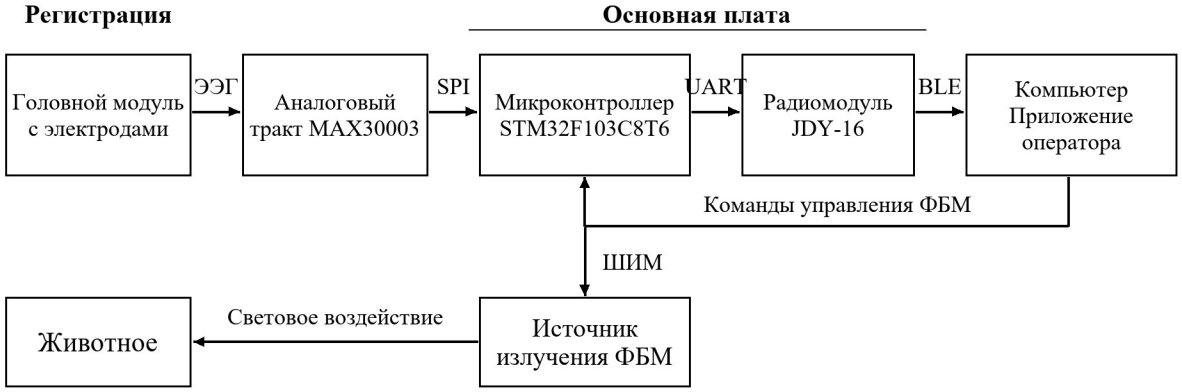


Рис. 1. Структурная схема комплекса регистрации ЭЭГ и управления ФБМ

Регистрация выполняется с частотой дискретизации 250 Гц. Каждый передаваемый отсчёт занимает три байта; прошивка объединяет 12 отсчётов в пакет перед передачей радиомодулю. Питание осуществляется от литиевого аккумулятора. Схема содержит контроллер заряда TP4056 и стабилизаторы напряжения 3,3 и 1,8 В для питания отдельных узлов устройства. Такое построение объединяет регистрацию сигнала, беспроводной обмен и управление источником излучения в одном устройстве.

Для управления ФБМ приложение отправляет команды включения и выключения источника, а также значение коэффициента заполнения широтно-импульсного сигнала (ШИМ). ШИМ формируется таймером микроконтроллера. Оператор задаёт уровень воздействия в интерфейсе программы и выбирает его продолжительность. Заданный уровень ШИМ характеризует управляющий сигнал; определение соответствующей ему оптической мощности требует отдельной калибровки источника излучения.

Программное обеспечение и анализ сигнала

Приложение оператора предназначено для Windows и поддерживает одновременную работу с несколькими устройствами, до десяти подключений. Для наблюдения доступны отдельные вкладки устройств и общий мозаичный режим. В реальном времени отображаются ЭЭГ, спектр и показатели мощности в выбранных частотных диапазонах. Управление записью и ФБМ выполняется из того же интерфейса [2].

В программе предусмотрены фильтры нижних и верхних частот, а также режекторный фильтр для подавления сетевой помехи. По умолчанию частоты среза составляют 40 и 0,5 Гц соответственно, центральная частота режекторного фильтра — 50 Гц. Применяется последовательная потоковая фильтрация; состояние фильтров и их параметры включаются в метаданные записи. Сохранение исходного сигнала позволяет впоследствии повторить обработку с другими настройками [3].

Спектральный анализ выполняется методом быстрого преобразования Фурье с окном Ханна. Размер окна составляет 1024 отсчёта, что при частоте дискретизации 250 Гц соответствует примерно 4,1 с; обновление показателей выполняется один раз в секунду. Используются диапазоны δ —

0,5–4 Гц, θ — 4–8 Гц, α — 8–13 Гц и β — 13–35 Гц. Эти показатели служат для наблюдения за динамикой сигнала. В текущей реализации решение о состоянии сна и моменте начала ФБМ принимает оператор; автоматическая классификация сна в описываемую версию комплекса не входит.

Во время записи оператор может добавлять метки поведения животного, отдельные события и интервалы, содержащие артефакты. Метки связываются с индексами отсчётов и временем событий. Это позволяет сопоставлять изменения ЭЭГ с наблюдениями оператора и выделять участки для последующего анализа. Ручная разметка сохраняется вместе с сигналом и не требует остановки регистрации. Последовательность работы показана на рис. 2.

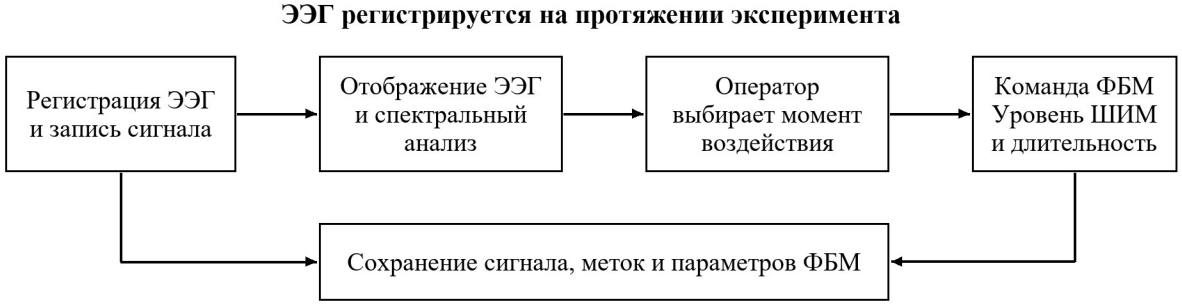


Рис. 2. Последовательность проведения эксперимента с участием оператора

Сохранение данных и управление экспериментом

Для каждого эксперимента создаётся папка с исходным и отфильтрованным сигналами, метаданными и журналом событий. Сигнал сохраняется в виде последовательности 32-разрядных целочисленных отсчётов в микровольтах. Файлы исходного и обработанного сигналов содержат соответствующие друг другу отсчёты. В метаданных указываются частота дискретизации, настройки фильтров, границы сегментов записи, метки и параметры сеансов ФБМ. Описание формата доступно отдельно, поэтому данные можно обрабатывать независимо от приложения [3].

При разрыве беспроводного соединения пропущенные отсчёты не заменяются нулями или искусственно сформированными значениями. После восстановления связи запись продолжается новым сегментом, а сведения о разрыве сохраняются в метаданных. Для сопоставления с реальным временем используются временные отметки: деление индекса отсчёта на частоту дискретизации само по себе не учитывает длительность потери связи.

Для каждого сеанса ФБМ фиксируются время начала и окончания, заданный уровень ШИМ и сведения об отправке команд. Предусмотрены ручное выключение и таймер автоматического завершения воздействия. Сохранение этих параметров позволяет сопоставлять участки ЭЭГ с командами управления излучением. При анализе необходимо учитывать статус доставки команд: запись о завершении сеанса в программе сама по себе не подтверждает фактическое выключение источника при потере связи.

Разработанный комплекс объединяет регистрацию ЭЭГ с частотой дискретизации 250 Гц, беспроводную передачу данных, средства наблюдения и анализа сигнала, ручную разметку и управление ФБМ. Совместное сохранение исходного сигнала, меток и параметров воздействий обеспечивает основу для последующего анализа экспериментов. Дальнейшее развитие связано с добавлением алгоритмов определения сна по ЭЭГ с использованием машинного обучения и автоматизацией выбора момента воздействия.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-75-10047).

Библиографический список

1. Устройство ЭЭГ «Умного сна»: прошивка и схемотехника [Электронный ресурс]. URL: https://github.com/duckduckduck1/smart-sleep-eeg-device (дата обращения: 28.10.2026).

2. Лаборатория «Умного сна» — приложение оператора [Электронный ресурс]. URL: https://github.com/duckduckduck1/smart-sleep-eeg-app (дата обращения: 28.10.2026).

3. Формат данных эксперимента [Электронный ресурс]. URL: https://github.com/duckduckduck1/smart-sleep-eeg-app/blob/main/docs/data-format.md (дата обращения: 28.10.2026).

4. *Ilyukov E., Myagkov D., Tuktarov D.* et al. Task-specific approach in customized design of EEG system for small laboratory animals // The European Physical Journal Special Topics. 2024. Vol. 233. P. 671–675. DOI: 10.1140/epjs/s11734-023-01082-2.

5. *Semyachkina-Glushkovskaya O., Fedosov I., Zaikin A*. et al. Technology of the photobiostimulation of the brain's drainage system during sleep for improvement of learning and memory in male mice // Biomedical Optics Express. 2024. Vol. 15, No. 1. P. 44–58. DOI: 10.1364/BOE.505618.

6. *Semyachkina-Glushkovskaya O., Sergeev K., Semenova N*. et al. Machine Learning Technology for EEG-Forecast of the Blood–Brain Barrier Leakage and the Activation of the Brain's Drainage System during Isoflurane Anesthesia // Biomolecules. 2023. Vol. 13, No. 11. Art. 1605. DOI: 10.3390/biom13111605.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ У КРЫС

А.Д. Колабухова, И.А. Блохина, О.В. Семячкина – Глушковская, А.А. Широков
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: anastasiak.09@mail.ru

Аннотация: Глиобластома – это опухоль головного мозга с высокой летальностью и устойчивостью к терапии. В исследовании на крысах было показано, что фотобиомодуляция (ФБМ) 1267 нм эффективно подавляет рост глиобластомы (ГБМ) и повышает выживаемость у крыс. ФБМ представляет собой перспективную технологию в качестве вспомогательного неинвазивного метода для терапии глиобластом.

Ключевые слова: глиобластома, фотобиомодуляция, лазер.

Глиобластома (ГБМ) – наиболее распространенный тип опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Хирургическая резекция является первым этапом лечения всех пациентов с данным заболеванием. Однако, даже если резекция глиобластомы прошла успешно, в 80 % случаев у детей и взрослых возникает рецидив. Это связано с диффузным характером прорастания этих опухолей, из-за чего практически невозможно удалить глиобластому полностью при хирургическом вмешательстве, не вызвав при этом серьёзные осложнения [2].

В связи с ограниченностью методов лечения, на сегодняшний день существует перспективный малоинвазивный способ терапии – фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – это форма терапии, которая сочетает в себе источник света и фотосенсибилизаторы (ФС) [3]. Однако, стандартная ФДТ часто ограничена у младенцев и пациентов с аллергией на ФС. Таким образом, разработка новых протоколов лечения с использованием лазерной терапии без ФС является актуальной темой на данный момент.

С целью оптимизации параметров лазерной терапии без ФС были выполнены эксперименты, направленные на подбор эффективной и безопасной дозы облучения. В частности, проводился контроль температуры с помощью термопары типа A-K3 (Ellab, Хиллерёд, Дания) на поверхности черепа и коры мозга, а также оценка выживаемости (методом Каплана – Майера) у самцов крыс линии Wistar (возраст 6 месяцев, масса 350–380 г) и объёма опухоли (посредством магнитно-резонансной томографии, МРТ) при различных дозах лазерной терапии (8,7; 12,6 и 16,3 кДж/см²).

Согласно полученным результатам, оптимальным оказался курс облучения мощностью 100 мВт, который обеспечивает суммарную дозу 12,6 кДж/см², так как он не приводит к критическому нагреву тканей мозга и демонстрирует наилучшие терапевтические результаты.

После установления эффективной дозы были выполнены эксперименты, посвящённые влиянию ФБМ на рост ГБМ. МРТ и гистологический анализ выявили, что курс ФБМ (12,6 кДж/см²) на протяжении 4 недель с 7 дня роста опухоли приводит к существенному подавлению роста ГБМ, размер которой был в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе. Кроме того, изменялся характер роста опухоли. Так, при отсутствии фототерапии отмечался диффузный рост ГБМ, тогда как после лазерного воздействия наблюдалась капсуляция опухоли. Наиболее значимым результатом стало увеличение выживаемости животных с 34% в контроле до 64% после курса ФБМ, т.е. устойчивость к прогрессированию ГБМ возросла в 2 раза на фоне применения ФБМ. Также был проведён анализ экспрессии различных маркёров пролиферации и апоптоза в раковых клетках (Bax, Fas и Ki67). Было установлено, что ФБМ индуцирует окислительный стресс, вызывающий апоптоз клеток ГБМ (преимущественно через митохондриальные пути) и подавление пролиферации опухолевых клеток.

Полученные данные позволяют заключить, что 4-недельный курс ФБМ 1267 нм (12,6 кДж/см² на поверхности черепа) значительно подавляет рост глиобластомы у крыс, запускает апоптоз и уменьшает пролиферацию опухолевых клеток, что значительно повышает выживаемость животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 25-45-20004

Библиографический список

1. *Gunaydin, G.; Gedik, M.; Ayan, S.* Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer - A Review of the Current Clinical Status // Front. Chem. 2021. V. 9 P. 686303.

2. *Ostrom, Q.; Francis, S.; Barnholtz-Sloan, J.* Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2021 V. 21(12). P. 68.

3. *Bartusik-Aebisher, D.; Zołyniak, A.; Barna´s, E.; Machorowska-Pieni ˛a ˙zek, A.; Ole´s, P.; Kawczyk-Krupka, A.; Aebisher, D.* The Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Brain Tumors – A Review of the Literature // Molecules 2022. V.27 (20). P. 6847.

УСТРОЙСТВО ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОНТУЗИОННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Д. А. Мягков, Д. В. Туктаров, А. С. Евсюкова, И. В. Федосов, О. В. Семячкина-Глушковская
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: dmyagk0v@yandex.ru

Аннотация: Устройство предназначено для моделирования контузионной черепно-мозговой травмы у лабораторных животных. Электромагнитный привод ударного зонда обеспечивает контролируемое механическое воздействие со скоростью до 10 м/с. Микрометрическое позиционирование позволяет варьировать локализацию и интенсивность удара, что создаёт условия для исследования связи между параметрами воздействия и структурно-функциональными изменениями нервной ткани.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, контузионная травма, лабораторные животные, экспериментальное моделирование, электромагнитный привод, ударный зонд.

Актуальность и назначение модели

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой повреждение структур головного мозга, возникающее вследствие внешнего механического воздействия и сопровождающееся нарушением функций нервной ткани. Сложность данной патологии обусловлена сочетанием первичных механических повреждений и вторичных биофизических и биохимических процессов, приводящих к гибели нейронов, аксональной дегенерации, нарушению мозгового кровообращения и развитию отёка. Одним из методов изучения механизмов ЧМТ является экспериментальное моделирование контролируемого ударного воздействия, позволяющее исследовать зависимость структурных и функциональных изменений мозга от параметров механической нагрузки. При ударе возникающие в тканях деформации сжатия, растяжения и сдвига приводят к повреждению клеточных мембран, нарушению ионного гомеостаза и целостности микрососудов. [1, 2]

Для воспроизведения подобных повреждений в лабораторных условиях применяются устройства с пневматическими ударными механизмами. В данной работе представлено разработанное устройство на основе электромагнита, обеспечивающее регулируемый разгон ударного зонда со скоростью до 10 м/с. Использование электромагнитного привода и системы микрометрического позиционирования позволяет изменять интенсивность и локализацию механического воздействия, создавая условия для изучения зависимости выраженности повреждений от характеристик удара. [3]

Разработанная модель предназначена для исследования механизмов первичного повреждения нервной ткани и последующих патологических изменений в острый и хронический посттравматические периоды. Особый

интерес представляет изучение нарушений гематоэнцефалического барьера, повреждения церебральных микрососудов, развития периваскулярного отёка, гибели нейронов и морфологических изменений тканей центральной нервной системы. Применение данной модели может способствовать установлению взаимосвязи между физическими параметрами травматического воздействия и биологическими последствиями ЧМТ, а также разработке и оценке новых терапевтических подходов.

Конструкция устройства

Разработанный опытный образец включает блок управления и активную часть. В блоке управления размещены источник питания, микроконтроллер Arduino UNO, понижающие преобразователи, релейные модули, лабораторный автотрансформатор и контактор. Такая компоновка позволяет разделить электрические цепи устройства: цепь подготовки поддерживает электромагнит в рабочем состоянии при пониженном напряжении, а цепь разгона используется кратковременно для формирования удара. Разделение режимов уменьшает тепловую нагрузку на электромагнит и обеспечивает контролируемое выполнение эксперимента. Условная электрическая схема блока управления и его связи с электромагнитом представлена на рисунке 1.

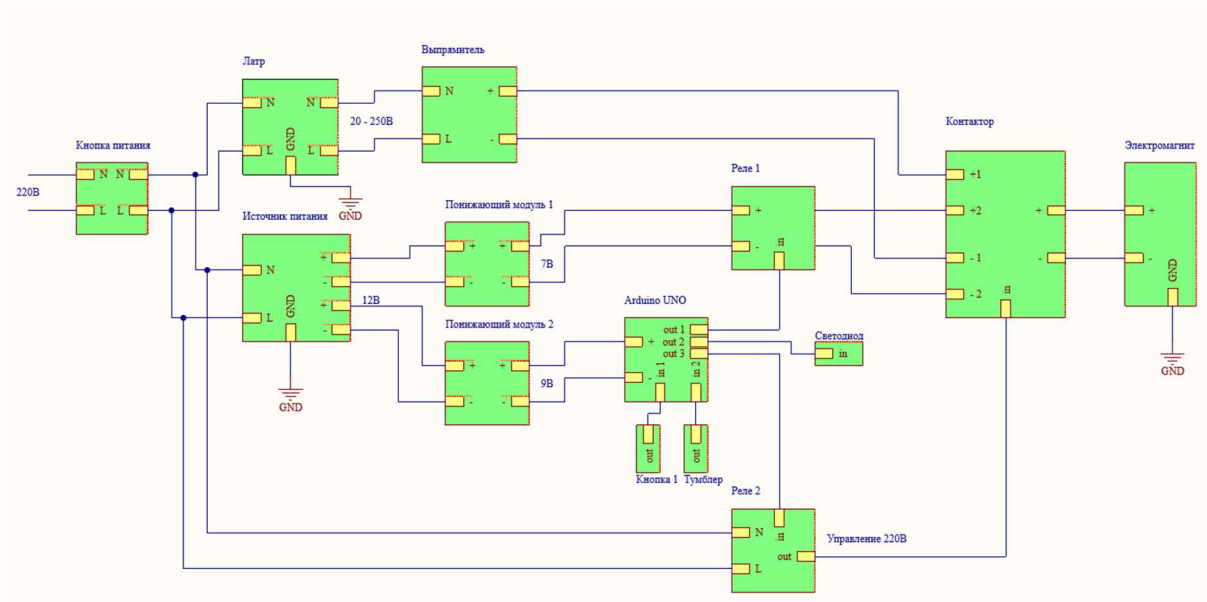


Рис. 1. Условная электрическая схема устройства

Активная часть, показанная на рисунке 2, включает устойчивое основание, микрометрическую подвижку, крепление подвижки, крепление электромагнита и электромагнит. Ударный зонд устанавливается в подвижной части электромагнита. Верхняя часть конструкции может перемещаться в трёх направлениях, что позволяет с высокой точностью задавать положение зонда относительно исследуемой области. Микрометрическая подвижка обеспечивает настройку его положения перед нанесением удара. Такая конструкция предназначена для воспроизводимого выбора локализации механического воздействия.

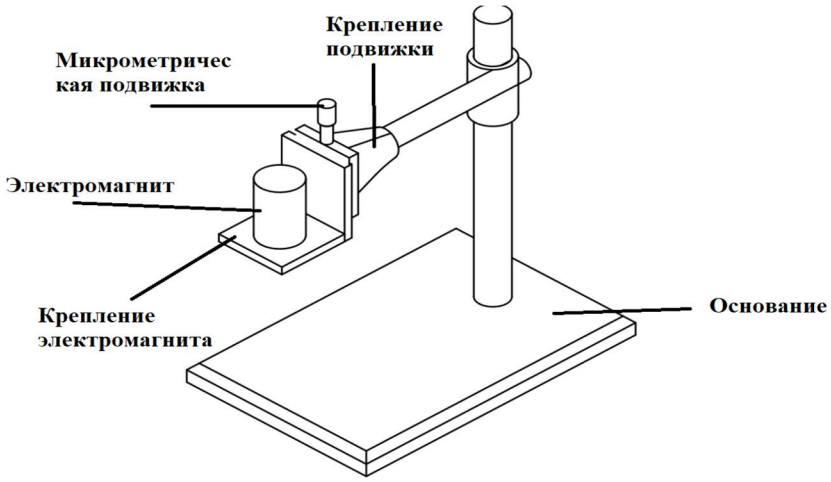


Рис. 2. Активная часть устройства

Принцип работы

Работа устройства предусматривает последовательность подготовки, ожидания и нанесения удара. Готовность системы индицируется на блоке управления, а параметры удара задаются регулирующей ручкой; максимальная скорость зонда составляет до 10 м/с. Микроконтроллер управляет переключением режимов и ограничивает длительность подготовки: при превышении заданного времени система переходит в режим защиты от перегрева. После удара предусмотрена кратковременная блокировка для охлаждения электромагнита. Эти меры направлены на повышение воспроизводимости режимов работы и предотвращение перегрева исполнительного узла.

Таким образом, разработанное устройство обеспечивает контролируемое и воспроизводимое моделирование контузионной черепно-мозговой травмы за счёт сочетания электромагнитного привода, микрометрического позиционирования и программного управления режимами. Конструкция позволяет задавать локализацию и интенсивность воздействия, а защита от перегрева повышает стабильность экспериментальных условий.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-45-00010).

Библиографический список

1. *Maas A. I. R., Menon D. K., Adelson P. D.* et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research // Lancet Neurology. 2022. Vol. 21, No. 11. P. 1004–1060. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00309-X.

2. *Xiong Y., Mahmood A., Chopp M.* Animal models of traumatic brain injury // Nature Reviews Neuroscience. 2013. Vol. 14, No. 2. P. 128–142. doi: 10.1038/nrn3407.

3. *Dixon C. E., Clifton G. L., Lighthall J. W.* et al. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat // Journal of Neuroscience Methods. 1991. Vol. 39, No. 3. P. 253–262. doi: 10.1016/0165-0270(91)90104-8.

ОГРАНИЧЕНИЕ СПОНТАННОГО УСИЛЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ В ФЛУОРЕСЦИРУЮЩИХ СЛУЧАЙНО-НЕОДНОРОДНЫХ СРЕДАХ

И.А.Плеханова, Д.А. Зимняков
Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.
E-mail: plehanova.ira2016@yandex.ru

Аннотация: Экспериментально и с помощью статистического моделирования установлены физические ограничения фактора спектрального качества флуоресцентного отклика в сильно рассеивающих средах (наночастицы диоксида титана с красителями Р6Ж и DCM) при лазерной накачке. Показано, что эффект сужения спектра лимитируется предельным отношением средней длины распространения излучения к длине его спонтанного усиления. Установлено критическое влияние геометрических параметров; уменьшение размера поперечной зоны оптического воздействия приводит к падению фактора спектрального качества до величин, близких к единице.

Ключевые слова: случайно-неоднородная среда, флуоресценция, лазерная накачка, сужение спектра, усиление индуцированной составляющей.

Эффект усиления индуцированной составляющей во флуоресцентном отклике многократно рассеивающих сред при их лазерной накачке имеет длительную историю изучения. Впервые данное явление было теоретически предсказано В.С. Летоховым еще в 1967 году [1]. Спустя несколько десятилетий интерес к проблематике возобновился, и существенное сужение спектра флуоресценции при возрастании интенсивности накачки (имеющее ярко выраженный квази-пороговый характер) стало массово интерпретироваться исследователями как переход от режима обычной спонтанной флуоресценции к так называемой стохастической лазерной генерации (random lasing) [2-4].

Однако последующие, более детальные исследования продемонстрировали крайне низкое качество генерируемого таким образом излучения. В частности, степень его пространственной и временной когерентности оказалась несопоставимо мала по сравнению с классическими лазерными системами, обладающими спектрально-селективной оптической обратной связью. Например, спектральное качество лазерной эмиссии, оцениваемое по значению β-фактора, для газовых лазеров составляет порядка 10^{-8}, для полупроводниковых — около 10^{-3}, тогда как для стохастических лазеров на основе случайно-неоднородных сред этот показатель достигает лишь 0,1–0,3 [5].

Несмотря на указанные ограничения, интерес к использованию спонтанного усиления флуоресценции сохраняется на стабильно высоком уровне, особенно в контексте развития новых методов биомедицинской диагностики и фотоники [6, 7], а также при создании структур с некогерентным усилением на базе перовскитов. Поскольку формирование оптического отклика в таких средах происходит за счет некогерентного сложения множества парциальных составляющих (квантовых пакетов),

испытывающих множественное рассеяние, исследуемый процесс правильнее классифицировать не как генерацию, а как суперлюминесценцию. Ключевой особенностью этого эффекта является насыщение фактора спектрального качества при достижении определенного уровня накачки. Настоящая работа направлена на комплексное исследование физических механизмов, выступающих фундаментальным ограничивающим фактором спонтанного усиления флуоресценции в подобных накачиваемых средах.

Для детального изучения эффекта насыщения были проведены эксперименты с использованием рассеивающих матриц, сформированных из плотноупакованных наночастиц диоксида титана (смесь кристаллографических модификаций анатаза и рутила с размером частиц до 100 нм). Данные слои, имеющие толщину около 1 мм и объемную долю твердой фазы примерно 0,28, насыщались растворами лазерных красителей в этиленгликоле. В качестве активных флуорофоров применялись родамин 6Ж (Р6Ж) и краситель DCM.

Накачка экспериментальных образцов осуществлялась импульсно-периодическим лазерным излучением с длиной волны 532 нм, длительностью импульса 10 нс и частотой следования 10 Гц. Для обеспечения сопоставимых условий поглощения лазерного излучения молярные концентрации красителей существенно различались: ≈ 3,4×10⁻³ М для Р6Ж и ≈ 6,1×10⁻² М для DCM. Это связано с существенной разницей в сечениях поглощения молекул на длине волны накачки и времени их спонтанной излучательной релаксации (около 3,9 нс для Р6Ж и 1,0 нс для DCM) .

Ключевым параметром, характеризующим сужение спектра, выступает фактор спектрального качества Q_{sp}. Он определяется как отношение полуширины спектра излучения в режиме спонтанной эмиссии к полуширине спектра в условиях выраженной суперлюминесценции: Q_{sp}. = $\Delta\lambda_{0.5}(I_p \rightarrow 0)$ / Δλ_0.5(I_p).

Результаты экспериментов наглядно продемонстрировали, что вне зависимости от конкретных оптических характеристик матрицы и типа используемого красителя, фактор спектрального качества ведет себя универсально. При превышении пороговой интенсивности накачки наблюдается его резкий рост, однако в дальнейшем Q_{sp} неизбежно выходит на плато (насыщается) на уровне значений 6–8, и практически не изменяется при дальнейшем увеличении I_p.

Для теоретического описания наблюдаемых ограничений была применена феноменологическая дискретная вероятностная модель переноса излучения. В ее рамках предполагается, что в накачиваемом объеме среды формируется ансамбль возбужденных молекул флуорофора. При спонтанных переходах образуются кванты флуоресценции, которые ассоциируются с парциальными составляющими (пакетами). Эти пакеты совершают случайные блуждания по среде вследствие актов многократного

рассеяния. Взаимодействуя с возбужденными молекулами, они вызывают индуцированную эмиссию, что приводит к увеличению числа квантов в пакете.

Нормированная спектральная плотность стационарного флуоресцентного отклика на выходе из среды описывается следующим аналитическим выражением: $\tilde{S}(I_p, \lambda) = K(I_p) \cdot \tilde{S}_{sp}(\lambda) \cdot [\Gamma(\lambda)]^{\langle n_{st}(I_p)\rangle}$

Здесь $K(I_p)$ выступает в роли нормировочного коэффициента, зависящего от интенсивности накачки; $\tilde{S}_{sp}(\lambda)$ представляет собой исходный спектр спонтанной флуоресценции; Γ(λ) — контур усиления индуцированной составляющей, ширина которого значительно сужается по мере роста показателя степени. Определяющим параметром в данной феноменологической модели является $\langle n_{st}(I_p)\rangle$ — усредненное по ансамблю число актов индуцированного излучения для распространяющихся парциальных составляющих флуоресценции.

Именно ограничение значения $\langle n_{st}\rangle$ выступает первопричиной насыщения спектрального качества. Как показал анализ, для слоев, насыщенных Р6Ж, предельное значение этого параметра составляет ≈ 2.0, в то время как для слоев с DCM оно достигает ≈ 6.5. В рамках рассматриваемой модели это среднее число актов индуцированного излучения может быть выражено через макроскопические параметры переноса: $\langle n_{st}(I_p)\rangle = \langle s\rangle / \langle l_{st}(I_p)\rangle$

где ⟨s⟩ — средний путь распространения парциальных составляющих флуоресценции до выхода из случайной среды, а $\langle l_{st}(I_p)\rangle$— транспортная длина или длина усиления индуцированной составляющей, которая обратно пропорциональна сечению индуцированного излучения и населенности возбужденного состояния флуорофора.

С целью глубокого анализа влияния диффузионного характера распространения флуоресценции на ограничение параметра $\langle n_{st}\rangle$, авторами было реализовано детализированное статистическое моделирование методом Монте-Карло. Компьютерная модель представляла собой бесконечный светорассеивающий слой, на поверхность которого падает лазерный пучок с заданным диаметром d. В ходе трассировки лучей отслеживался ключевой структурный параметр ⟨η⟩, равный произведению длины пути конкретного пакета квантов на среднюю по данному пути населенность возбужденного состояния молекул красителя.

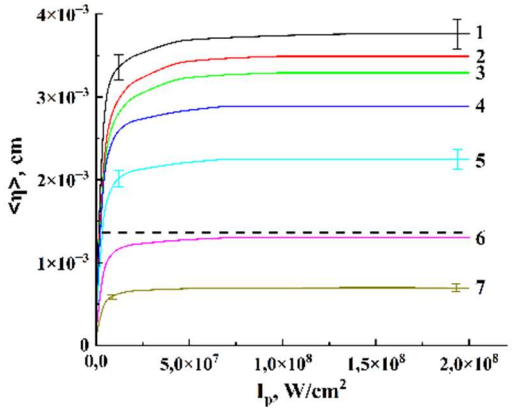


Рис. 1. Модельные зависимости параметра ⟨η⟩ от интенсивности накачки при различных размерах поперечной зоны воздействия.

Результаты численного моделирования полностью согласовывались с экспериментально наблюдаемой картиной: макроскопический параметр ⟨η⟩ демонстрирует уверенный переход к режиму насыщения в диапазоне интенсивностей накачки от 2×10^7 до 4×10^7 Вт/см². Более того, проведенное моделирование выявило критическую зависимость спонтанного усиления от поперечного размера зоны лазерной накачки.

Физика данного ограничения заключается в следующем: по мере уменьшения диаметра возбуждающего оптического пучка, резко возрастает доля парциальных составляющих, которые, зародившись в зоне накачки, быстро покидают ее пределы. В дальнейшем они распространяются по так называемым «темным» участкам слоя, где населенность возбужденных центров равна нулю (отсутствует инверсия населенностей). На этих участках акты индуцированного излучения физически невозможны. При уменьшении диаметра пучка до определенного критического значения d_c, средняя транспортная длина усиления начинает превышать среднюю длину распространения излучения в слое. В результате эффект суперлюминесценции подавляется, а фактор спектрального качества возвращается к исходным значениям, близким к единице.

Вторым фундаментальным фактором, лимитирующим оптическое усиление, является самопоглощение флуоресценции матрицей. Моделирование доказало, что влияние самопоглощения для красителя DCM выражено значительно сильнее, чем для Р6Ж. Это приводит к заметному сокращению средней длины свободного пробега фотонов в среде, несмотря на существенно более высокую начальную концентрацию активных молекул флуорофора.

Таким образом, сужение спектра во флуоресцирующих сильно рассеивающих средах жестко ограничено фундаментальным физическим соотношением между геометрическими масштабами распространения фотонов и эффективным масштабом спонтанного усиления.

Библиографический список

1. *Letokhov V.S.* Generation of light by a scattering medium with negative resonance absorption // Soviet Physics JETP. 1968. V.26. P.835–840.

2. *Lawandy NM, Balachandran RM, Gomes ASL, Sauvain E.* Laser action in strongly scattering media. Nature. 1994. V. 368(6470) P. 436–438.

3. *Wiersma DS, Lagendijk A.* Light diffusion with gain and random lasers. Phys Rev E. 1996. V. 54(4). P. 4256-4265.

4. *Wu XH, Yamilov A, Noh H, Cao H, Seelig EW, Chang RPH.* Random lasing in closely packed resonant scatterers. JOSA B. 2004. V. 21(1). P. 159-167

5. *van Soest G, Lagendijk A.* β factor in a random laser. Phys Rev E. 2002. V 65(4).47601.

6. *Gayathri R, Suchand Sandeep CS, Vijayan C, Murukeshan VM.* Lasing from micro- and nano-scale photonic disordered structures for biomedical applications. Nanomaterials. 2023. V. 13(17). 2466.

7. *de Armas-Rillo S, Lahoz F, Luis-Ravelo D, González-Hernández T, Abdul-Jalbar B*. Random-lasing sensing in blood samples of a mouse model of a neurodegenerative disease. Phys Rev Applied 2025. V. 23(5).54032.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

А. Ф. Муламахавш, Г.В. Симоненко
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: simonenkogv@sgu.ru

Аннотация: Показана возможность модуляции терагерцового излучения с помощью периодической структуры, содержащей жидкий кристалл, использующей эффект управляемого электрическим полем явления интерференции поляризованных волн. Кроме этого доказано, что модуляцию терагерцового излучения можно осуществить с помощью эффекта управляемого электрическим полем явления многоволновой интерференции в периодической плоскопараллельной слоистой структуре, содержащей жидкий кристалл. Выполнено сравнение предложенных конструкций модуляторов с ранее известными устройствами и показано, что по основным характеристикам новые конструкции не хуже известных, а по технологии их изготовления проще.

Ключевые слова: модулятор, терагерцовое излучение, жидкий кристалл, электрооптический эффект.

Использование терагерцового (ТГц) излучения (диапазон частот от 0.1 до 30 ТГц [1]) в различных технических [2] и медицинских [3] приложениях требует разработки устройств на основе ТГЦ, таких как частотные фильтры, аттенюаторы и поляризаторы [2, 5, 6] для передачи и модуляции ТГц волн. Отсутствие эффективных модуляторов ТГц-излучения не позволяют полной мере его реализовать потенциал [7]. Высокий спрос на быстрые и эффективные интегрированные оптические компоненты, такие как амплитудные, частотные и поляризационные модуляторы, является движущей силой одной из наиболее сложных областей исследований в фотонике. Интерес к жидкокристаллическим (ЖК) модуляторам обусловлен преимуществами ЖК устройств перед другими типами модуляторов, такими как: низкие рабочие напряжения, относительно короткое время электрооптического отклика и широкий диапазон рабочих температур. Поэтому разработка новых видов ЖК модуляторов ТГц излучения и исследование их характеристик является актуальной задачей, решению которой посвящена данная работа.

В данном исследовании, на основе компьютерного моделирования, описаны две оригинальные конструкции ЖК модулятора терагерцового излучения, которые отличаются от известных устройств более высоким значением глубины модуляции и малым временем отклика на управляющее напряжение в широком температурном диапазоне.

В табл. 1 представлены результаты моделирования модулятора на основе только одной ЖК ячейки. Как видно из этой таблице приемлемым может считаться только вариант ЖК модулятора в видимом диапазоне. Такой вывод основан на том, что модуляция излучения возможно только в

том случае, если фаза излучения изменяется от 0 до π/2 только на толщине слоя ЖК сравнимой или большей, чем длина волны модулируемого излучения. Поэтому модуляция ТГц излучения с помощью только одной ЖК ячейки маловероятна.

Таблица 1. Полное время срабатывания ЖК устройства на основе одной π - ячейки в зависимости от длины волны модулируемого сигнала

Длина волны сигнала, мкм	0.5	10	20	40	80
Толщина слоя ЖК, мкм	1.25	17	33	67	133
Пропускание модулятора, %	37	37	37	37	37
Полное время срабатывания устройства, мс	2.5	444	1778	7111	28444

Выходом из данной ситуации является использование не одной ЖК ячейки, а периодической слоистой анизотропной системы, показателем преломления которой можно управлять. Таким образом, такой модулятор должен состоять из N ЖК ячеек, расположенных одна за другой и имеющих каждая свое электрическое управление. Результат моделирования модулятора ТГц излучения показан на рисунке 1 для двух конструкций. Первая из которых использует эффект управляемой электрическим полем интерференции поляризованных волн [8], а вторая – эффект управляемой электрическим полем много волновой интерференции [9].

В таблице 2 представлено сравнение характеристик различных типов модуляторов ТГц излучения.

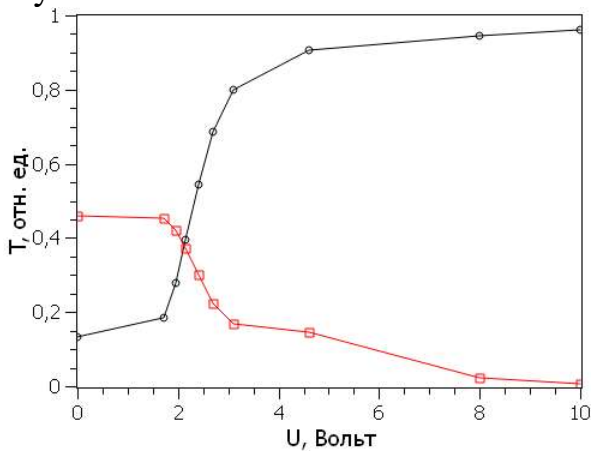


Рисунок 1. Зависимость пропускания ЖК модулятора ТГц излучения от управляющего напряжения: o--- – на базе эффекта интерференции поляризованных волн; □--- – на базе эффекта много волновой интерференции.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод о жизнеспособности оригинальных конструкций модуляторов ТГц излучения на основе периодической анизотропной слоистой системы, содержащей в своем составе классические ЖК ячейки, в которых наблюдаются управляемые электрическим полем явления интерференции поляризованных волн или много волновая интерференция.

Таблица 2. Сравнение характеристик различных типов модуляторов ТГц излучения

Характеристика	Физический принцип			
	Ячейка Голея [10]	Углеродные нанотрубки [11]	Интерференция поляризованных волн в ЖК [8]	Много волновая интерференция в ЖК [9]
Глубина модуляции, %	20	80	95	80 – 99
Полное время отклика прибора, мс	> 25	10^{-9}	2	2
Рабочее напряжение, В	>100	-	< 15	< 15

Библиографический список

1. *Терагерцовая фотоника. Коллективная монография.*–М.: РАН, 2023. 712с.
2. *Tonouchi M*. Cutting-edge terahertz technology // Nat. Photonics. 2007. V.1(2). P. 97–105.
3. *Wang C., Qin J. Y., Xu W. D., Chen M., Xie L. J., Ying Y. B.* Terahertz imaging applications in agriculture and food engineering: a review // Trans. ASABE.2018. V.61(2). P. 411–424.
4. *Hangyo M.* Development and future prospects of terahertz technology //Jpn. J. Appl. Phys. 2015. V.54(12). P. 120101.
5. *Chen H.M., Su J., Wang J.L., Zhao X.Y.* Optically-controlled high-speed terahertz wave modulator based on nonlinear photonic crystals// Opt Express.2011. V.14. P. 3599-603.
6. *Ho L., Pepper M., Taday P.* Signatures and fingerprints //Nature Photon. 2008. V.2.P. 541–543.
7. *Li J. S.* Terahertz modulator using photonic crystals // Opt. Commun. 2007. V. 269.P. 98–101.
8. *Mulamahawsh A.F., Simonenko G. V.* Dependence of the electromagnetic radiation transmission coefficient of liquid crystal π-cells in the Terahertz Range // J. of Optics and Photonics Research. 2026.V. 3(2). P.140 – 145.
9. *Муламахавш А. Ф., Симоненко Г. В.* Конструкция модулятора терагерцового излучения на основе эффекта много волновой интерференции в слоистой структуре, состоящей из большого числа жидкокристаллических π-ячеек // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2025. Т. 25.Вып. 4. С. 438–448.
10. *Гибин И. С., Котляр П. В.* Приёмники излучения терагерцового диапазона (обзор) // Успехи прикладной физики. 2018. Т. 6. № 2. С. 117–129.
11. *Burdanova M. G., Katyba G. M., Kashtiban R., Komandin G. A., Butler-Caddle E., Staniforth M., Mkrtchyan A. A., Krasnikov D. V., Gladush Y. G., Sloan J., Nasibulin A. G.*, Lloyd-Hughes J. Ultrafast, high modulation depth terahertz modulators based on carbon nanotube thin films// Carbon. 2020. V. 4. P. 1 – 6.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ СТАНДАРТНЫМ 12-КАНАЛЬНЫМ АППАРАТОМ И ПОРТАТИВНЫМ УСТРОЙСТВОМ «КАРДИОКАРТА»

А.Д.Финаев , Ан.В.Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: flexlxrd@mail.ru

Аннотация: Работа посвящена оценке согласованности временных параметров ЭКГ, регистрируемых стандартным 12-канальным аппаратом и портативным устройством «КардиоКАРТА». Обследован 51 пациент. Показано, что для большинства параметров (P, PQ, QRS, QT) различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Выявлена умеренная корреляция расхождений интервала QT с параметрами вариабельности сердечного ритма (стресс-индекс $r = 0,42$) и значимое влияние уровня стресса на погрешность измерения зубца P ($p = 0,0415$).

Ключевые слова: электрокардиография, портативные ЭКГ-устройства, «КардиоКАРТА», вариабельность сердечного ритма, стресс-индекс, обработка биомедицинских сигналов.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире. В связи с развитием персональной телемедицины широкое распространение получают портативные одноканальные ЭКГ-регистраторы, позволяющие проводить экспресс-мониторинг вне стационара. Однако их массовое внедрение сдерживается незавершенностью метрологической верификации. В настоящей работе в качестве исследуемого устройства используется портативный электрокардиограф «КардиоКАРТА» (CardioQVARK), зарегистрированный Росздравнадзором (регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8124 от 15.02.2019) [1]. Устройство выполнено в форм-факторе пластиковой карты и регистрирует ЭКГ в одном стандартном отведении (I).

Цель работы - провести сравнительный анализ временных параметров ЭКГ (ЧСС, P, PQ, QRS, QT), полученных с помощью портативного устройства «КардиоКАРТА» и стандартного 12-канального электрокардиографа, с учетом влияния индексов вариабельности сердечного ритма (ВСР). Для оценки вегетативного статуса в работе используется метод вариационной пульсометрии, в частности индекс напряжения регуляторных систем (стресс-индекс), предложенный Р.М. Баевским. Данный показатель широко применяется для оценки степени централизации управления сердечным ритмом и отражает уровень адаптационного напряжения организма [2].

Исследование проведено на базе ГУЗ «СГКБ № 9». Обследован 51 человек (24 мужчины, 27 женщин) в возрасте от 20 до 86 лет. В качестве референтного метода использовался 12-канальный электрокардиограф. Исследуемый метод - портативное устройство «КардиоКАРТА»

(одноканальная регистрация в отведении I, частота дискретизации 1000 Гц). Качество записей признано хорошим в 66,7% случаев, неудовлетворительные записи (9,8%) исключены из анализа. Статистическая обработка включала расчет описательных статистик, парный t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ Пирсона и U-критерий Манна-Уитни.

Сравнительный анализ показал, что по длительности зубца P, интервалов PQ, QRS и QT статистически значимых различий между методами не выявлено ($p > 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании Z. Townsend и T. Werner (2024) при сравнении одноканального нательного регистратора со стандартной 12-канальной ЭКГ у 30 участников также не было обнаружено статистически значимых различий по частоте сердечных сокращений, интервалам PR, RR, QRS и QT ($p > 0,05$), что позволило авторам сделать вывод об эквивалентности измерений. По показателю ЧСС в нашей работе различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$), однако абсолютная разница составила всего 0,72 уд/мин, что клинически несущественно и объясняется ортостатической реакцией (стандартная ЭКГ регистрировалась лежа, «КардиоКАРТА» - сидя).

Для оценки влияния вегетативной регуляции на расхождения (Δ) между приборами проведен корреляционный анализ Пирсона. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Коэффициенты линейной корреляции Пирсона (r) между параметрами ВСР и разностью значений параметров ЭКГ (n = 46)

Параметр ЭКГ (Δ)	Стресс-индекс	TP	SDNN	LF/HF	VLF	ПАРС
ЧСС	0,0651	0,0795	0,0438	0,0223	-0,2405	0,0481
P	0,1202	-0,0449	0,0054	-0,0166	0,0488	0,0422
PQ	-0,2101	0,1328	0,1959	-0,1905	0,0991	-0,1222
QRS	0,1292	-0,1304	-0,0790	-0,1686	0,0973	-0,0323
QT	0,4216	-0,4316	-0,3628	0,2203	-0,1889	0,0835

Важно отметить, что сама методология оценки ВСР на основе коротких записей ЭКГ хорошо зарекомендовала себя в клинических исследованиях. В работе N.C. Okwose и соавторов (2022) была подтверждена валидность и надежность краткосрочных измерений ВСР с использованием одноразовых ЭКГ-отведений. Сравнение с эталонными многоразовыми электродами показало высокие коэффициенты внутриклассовой корреляции (ICC) для временных и частотных показателей [4], что подтверждает принципиальную возможность корректного расчета параметров ВСР по данным портативных одноканальных устройств.

При разделении выборки по уровню стресс-индекса (порог 150 у.е.) с помощью U-критерия Манна-Уитни установлено отсутствие значимых

различий в погрешностях по ЧСС, PQ, QRS и QT ($p > 0,05$). Однако для длительности зубца P различия оказались статистически значимыми ($p = 0,0415$). Это согласуется с известным ограничением одноканальных систем: при детекции нарушений ритма и анализе предсердного компонента они могут уступать многоканальным приборам. В частности, в крупном сравнительном исследовании M.J. Kim и соавторов (2025) было показано, что диагностическая точность одноканальной ЭКГ составляет 96,9% против 98,6% у шестиканальной, а чувствительность к выявлению эктопических сокращений и трепетания предсердий у одноканальных устройств значимо ниже [5].

Таким образом, портативное устройство «КардиоКАРТА» обеспечивает высокую согласованность со стандартным 12-канальным аппаратом по основным временным параметрам ЭКГ в состоянии покоя. Вегетативный статус оказывает избирательное влияние на точность: при высоком уровне стресса возрастает расхождение по интервалу QT и зубцу P. Устройство может быть рекомендовано для экспресс-мониторинга, но требует врачебной верификации у пациентов с выраженным напряжением регуляторных систем.

Библиографический список

1. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2019/8124 от 15.02.2019. Электрокардиограф CardioQVARK. М.: Росздравнадзор, 2019.
2. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87.
3. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93, № 5. P. 1043–1065.
4. *Townsend Z., Werner T.* Comparison of one-patch and standard 12-lead electrocardiogram // Journal of Cardiac Arrhythmias. 2024. Vol. 37.
5. *Okwose N. C., Russell S. L., Rahman M.* [et al.] Validity and reliability of short-term heart-rate variability from disposable electrocardiography leads // Health Science Reports. 2022. Vol. 6, № 1. e984.
6. *Kim M. J., Kim J., Park S. J.* [et al.] Comparative analysis of 6-Lead and single lead consumer-grade electrocardiograms // European Heart Journal. 2025. Vol. 46.

РАЗРАБОТКА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У МЫШЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДОЦИАНИНОВОГО ЗЕЛЕНОГО

А.К.Шатенова[1],Н.А. Шушунова[2], В.Д. Генин[1], А.Б. Бучарская[2], Н.А. Наволокин[2], Э.А. Генина[1]

[1]Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

[2]Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

E-mail:alenashatenova@yandex.ru

Аннотация: Индоцианиновый зелёный широко используется в медицине в качестве флуоресцентного красителя для исследования функции сердца и кровеносных сосудов. В работе сравнивалась эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с двумя фотосенсибилизаторами: индоцианиновым зелёным (ИЗ, активация на 808 нм) и Фотосенсом (ФС, активация на 662 нм). Эксперимент выполнен на мышах линии Balb/c с привитым колоректальным раком. Результаты ФДТ оценивали по динамике объёма опухолей в течение трёх недель и гистологии. ФДТ с ИЗ сопровождалась повышением температуры выше 48°C и привела к полной регрессии опухоли у обеих мышей, на гистологических срезах опухолевых клеток не обнаружилось. После ФДТ с ФС опухоли продолжали расти, некроз составил лишь 20–30% объёма. Показана большая эффективность ИЗ, чем ФС для ФДТ колоректального рака у мышей.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, индоцианиновый зелёный, Фотосенс, колоректальный рак.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод лечения опухолей, при котором в организм вводят фотосенсибилизатор, а затем облучают опухоль лазером определённой длины волны, в результате чего образуются активные формы кислорода, повреждающие раковые клетки. Данный метод продемонстрировал высокую эффективность при удалении поверхностных опухолей. Традиционно используемые фотосенсибилизаторы имеют максимум поглощения в красной области спектра, что ограничивает глубину проникновения света.

Индоцианиновый зелёный (ИЗ) широко используется в медицине в качестве флуоресцентного красителя для оценки перфузии и сосудистой анатомии различных тканей и органов [1]. Благодаря его фотодинамическим свойствам, его начали изучать как ФС в антибактериальной и антираковой ФДТ [2, 3]. Этот краситель имеет пики поглощения в диапазоне 680-800 нм, что позволяет использовать для облучения лазер ближнего ИК диапазона. Фотосенс (ФС) – отечественный фотосенсибилизатор второго поколения, представляющий собой смесь сульфированных фталоцианинов алюминия. Препарат применяется для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований, его максимум поглощения находится в области 670 нм [4].

Цель работы – сравнить эффективности ФДТ модельного рака с двумя фотосенсибилизаторами: ИЗ и ФС.

В эксперименте использовали растворы ИЗ (1 мг/мл в полиэтиленгликоле 300, максимум поглощения наблюдается на длине волны 820 нм) и ФС (2мг/мл в физиологическом растворе с максимумом поглощения на длине волны 670 нм).

Эксперимент проводился на мышах с подкожной моделью колоректального рака. Использовали мышей-самцов линии Balb/c (масса около 30 г). Мышам трансплантировали клетки колоректального рака СТ-26 в область бедра. Когда опухоль сформировалась (объём 20–80 мм³), животных разделили на три группы: группа 1(2 мыши)- внутриопухолевая инъекция ИЗ в объёме 8–10 мкл; группа 2(2 мыши)- внутриопухолевая инъекция ФС в объёме~7 мкл; группа 3 (1 мышь)- контроль. Через 15 минут после введения фотосенсибилизаторов опухоль облучали в течение 10 минут. Перед экспериментом мышей вводили в наркоз с помощью препаратов Золетил 100 («Valdepharm», Франция) и Ксиланит 20 (ООО «Нита–Фарм», Россия), участок кожи над опухолью выбривали.

Для облучения использовали два оптоволоконных диодных лазера: LS-2-N-808-10000 (LaserSystems, Ltd., Россия)на 808 нм (для 1 группы) и Латус(ООО «Аткус», Санкт-Петербург) на 662 нм (для 2 группы). Мощности облучения составляли 2 Вт и 400 мВт в 1 и 2 группах, соответственно. Температуру поверхности опухоли контролировали тепловизором IRI4010 (IRISYS, Великобритания) каждые 30 секунд. Общий вид установки представлен на рисунке 1.

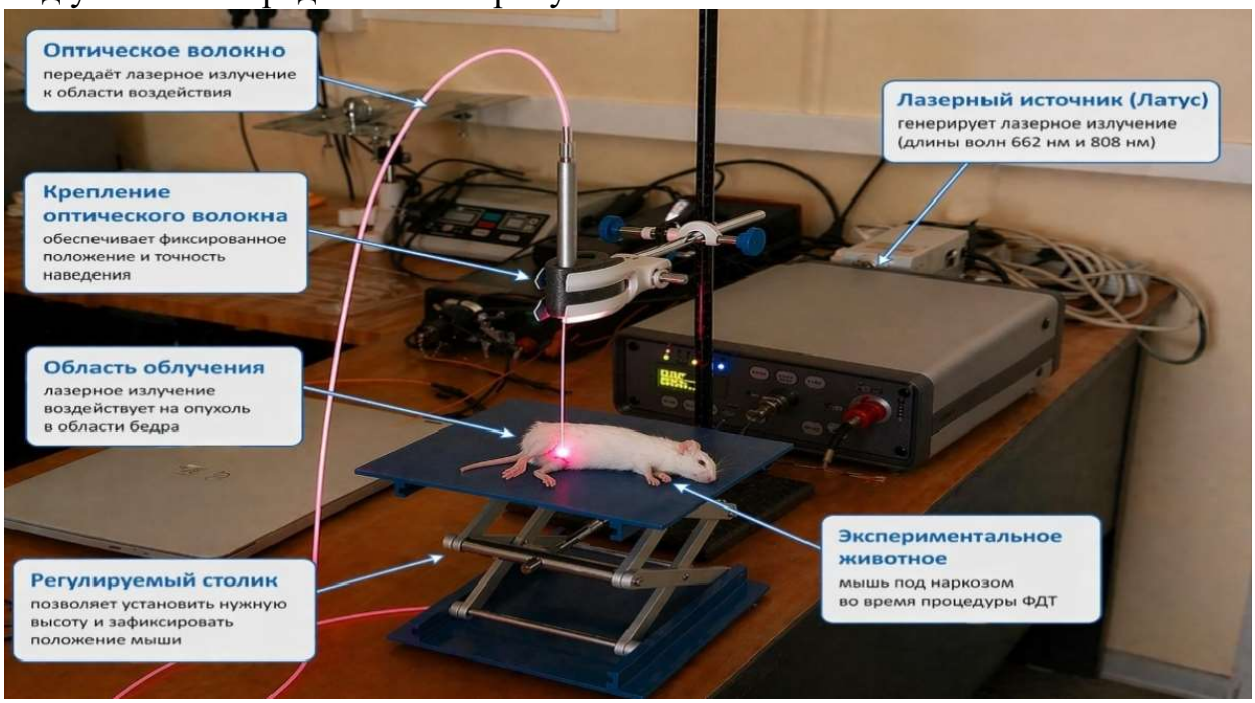


Рис.1. Общий вид экспериментальной установки при облучении мыши из 2 группы (ФС)

Перед введением фотосенсибилизаторов и после их накопления в опухоли регистрировали спектры диффузного отражения в диапазоне 500-900 нм с помощью волоконно-оптического спектрометра USB4000 (OceanOptics, США). На основе спектров отражения рассчитывали

оптическую плотность (D = -lg(R/100)), что позволяло оценить накопление препаратов в ткани. После введения ИЗ в опухоли регистрировался выраженный пик поглощения в ближней ИК-области (около 820 нм), а после введения Фотосенса – в красной области (около 670 нм), что соответствовало спектральным характеристикам данных фотосенсибилизаторов. Спектры оптической плотности представлены на рисунке 2.

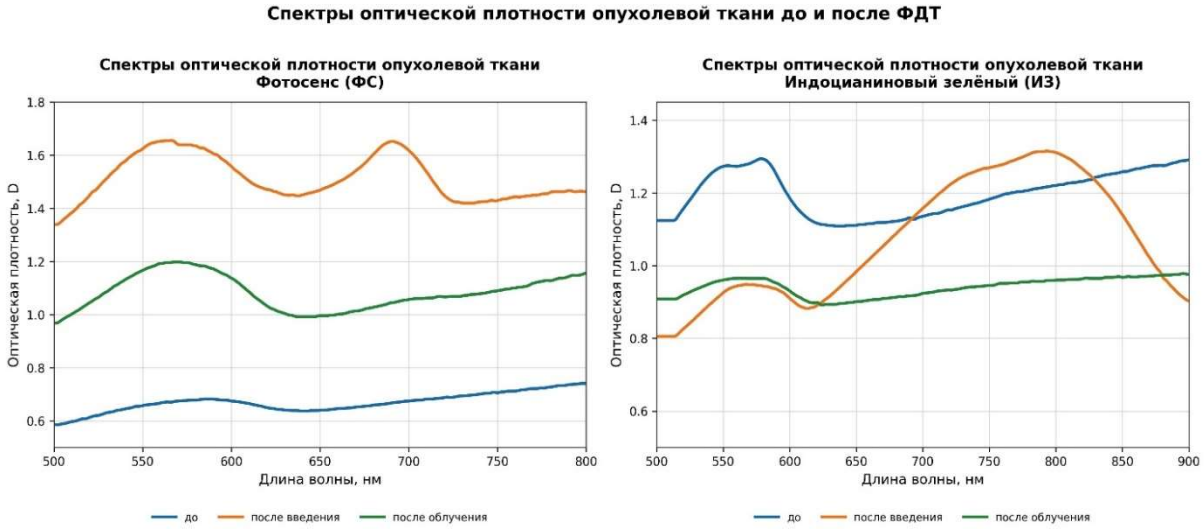


Рис.2. Спектры оптической плотности опухолевой ткани до и после введения фотосенсибилизаторов и облучения.

Во время облучения непрерывно контролировали температуру поверхности опухоли. Нагрев ткани при облучении лазером 808 нм (ИЗ) был значительно более выраженным, чем при облучении 662 нм (Фотосенс). Результаты термометрии представлены в таблице 1. Во всех случаях температура не достигала критических значений для термического повреждения (>50-60°C), что подтверждает преимущественно фотохимический характер воздействия, хотя дополнительный гипертермический эффект в группе ИЗ мог усиливать повреждение.

Таблица 1. Изменение температуры поверхности опухоли при облучении.

Мышь	Фотосенсибилизатор	Лазер	T до облучения, °C	T после работы 10 мин, °C	ΔT, °C
№1	ИЗ	808	29,1	48,2	+19,1
№2	ИЗ	808	29,3	42,5	+13,2
№3	Фотосенс	662	27,9	33,6	+5,7
№4	Фотосенс	662	26,0	31,8	+5,8

В течение трёх недель после ФДТ два раза в неделю измеряли размеры опухоли электронным штангенциркулем с точностью 0.1 мм. По окончании наблюдения животных выводили из эксперимента, опухолевые узлы

вырезали и фиксировали в 10% формалине. Затем делали стандартную проводку: дегидратация, заливка в парафин, получение срезов, окраска гематоксилином и эозином.

У мышей из 1 группы (№№ 1 и 2) после облучения сначала наблюдался отёк ткани и воспаление, из-за чего объём временно увеличился. Затем опухоль постепенно уменьшилась и к концу третьей недели полностью исчезла, на её месте остался рубец. У мышей из 2 группы (№№ 3 и 4) опухоль продолжала активно расти после облучения. К окончанию эксперимента объём опухоли достиг 6.6 и 7.6 см³, соответственно. Динамика объема опухолей представлена на рисунке 4.

Сравнение полученных результатов показывает существенное различие в противоопухолевой эффективности исследуемых фотосенсибилизаторов. Ключевым фактором является глубина проникновения света: излучение ближнего инфракрасного диапазона (808 нм) проникает в ткань глубже, чем красный свет (662 нм). «Терапевтическое окно» для глубокого проникновения находится в диапазоне 700–900 нм [5]. Поскольку исходные размеры опухолей составляли 4–7 мм, свет с длиной волны 808 нм мог достигать всей толщи новообразования, тогда как при облучении на 662 нм центральные и периферические отделы опухоли оставались недоступными, что привело к сохранению жизнеспособных клеток. Кроме того, при облучении опухоли на длине волны 808 нм нагрев поверхности ткани увеличивался постепенно и достигал 48.2°Св конце процедуры, а при облучении на 662 нм температура сохранялась на уровне 33.6°С. Таким образом, при использовании ИЗ, в отличие от ФС, фотодинамическое воздействие сочеталось с нагревом.

При гистологическом исследовании в этой группе ИЗ (мыши №1 и №2) через 3 недели после ФДТ опухолевые клетки не обнаружены. У мыши №1 выявлены фиброз и лимфоидная инфильтрация в мышечной ткани, у мыши №2 – грануляционная ткань и фиброзные изменения в коже, что свидетельствует о завершении воспалительного процесса. В группе ФС (мыши №3 и №4) сохранялись участки жизнеспособных опухолевых клеток, местами формирующих железистоподобные структуры, а некроз составил лишь 20–30% от объёма опухолевой ткани, что указывает на частичное повреждение ткани (Рис. 3).

Полученные данные согласуются с результатами исследований эффективности ИЗ в ФДТ [2, 3]. В частности, Мусаелян с соавторами [2] на модели гнойных абсцессов сравнивали фотодинамическое действие красного (660 нм) и инфракрасного (808 нм) излучения. В качестве фотосенсибилизаторов использовались метиленовый синий (МС), спектрально близкий к ФС, и ИЗ. Было показано, что инфракрасное излучение с ИЗ эффективнее красного с МС. Хонг с соавторами [3] показали, что ФДТ привело к полной ремиссии у мышей с гепатоцеллюлярной карциномой при облучении в диапазоне 0.5–1.75Вт/см^{2}с внутривенным введением ИЗ (20 мг/кг).

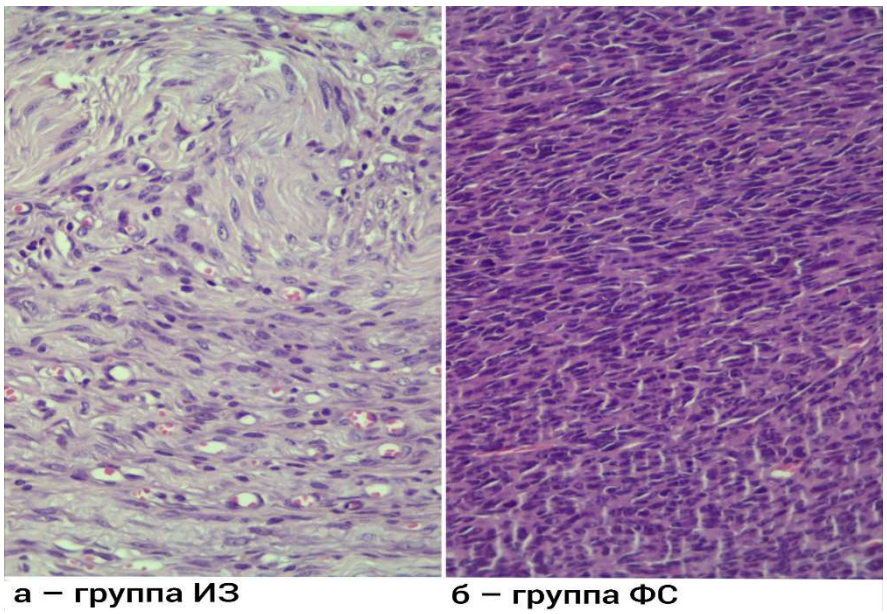


Рис 3. Микрофотографии гистологических срезов опухолей через 3 недели после ФДТ (окраска гематоксилином и эозином, ув. 246х): а – группа ИЗ (фиброзная ткань, лимфоидная инфильтрация, опухолевые клетки отсутствуют); б – группа ФС (плотное скопление жизнеспособных опухолевых клеток).

Полученные результаты позволяют рассматривать ИЗ как перспективный фотосенсибилизатор для ФДТ глубоко расположенных солидных опухолей.

Работа поддержана грантом РНФ № 23-14-00287-П.

Библиографический список

1. *Ганов Д.И., Фирсов Д.В., Жила Е.С. и др.* История и области применения индоцианина зеленого в медицинской практике // Бюллетень медицинской науки.2024. №3 (35). С. 40-48.

2. *Мусаелян А. Г., Алипов В. В., Ефимова Е. С., Грицай У. О., Шарабарина Т. В., Тучин В. В., Тучина Е. С.* Фотодинамическое воздействие с использованием светодиодного красного (660 нм) и лазерного инфракрасного (808 нм) излучения для лечения моделированных абсцессов брюшной полости у лабораторных животных // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2026. Т. 26, вып. 1. С. 63-75.

3.*Hong F., Park J.S., Kim S.W., Park S.J., Kim S.K.* Near-infrared phototherapy for patient-derived orthotopic xenograft model of hepatocellular carcinoma in combination with indocyanine green // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2020. Vol. 209. 111938.

4.Энциклопедия лекарств / гл. ред. *Г.Л. Вышковский*. – М.: РЛС-Медиа, 2014. – (Регистр лекарственных средств России). – Описание препарата Фотосенс®.

5. *Красников И.В., Привалов В.Е., Сетейкин А.Ю. и др.* Распространение оптического излучения в биологических тканях // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013. №4. С. 78-89.

ФОРМИРОВАНИЕ МАССИВОВ ЧИСЛОВЫХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ МЕТОДА ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ИМПЕДАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

А.В. Кузьмин, В.А. Баранов, К.М. Демушкина, А.Ю. Комаров
Пензенский государственный университет
E-mail: a.v.kuzmin@pnzgu.ru

Аннотация: Исследуется процесс формирования массива значений числовых параметров, характеризующих диэлектрические свойства тканей молочной железы с новообразованиями. В исследовании проводится предварительная обработка клинических данных, опубликованных в научной литературе, включающая восстановление данных с использованием модели Дебая, экстраполяцию данных в нижнюю область исследуемого частотного диапазона, перерасчет параметров с учетом применяемых единиц измерения и параметров модели. Приводятся графики, характеризующие частотные зависимости диэлектрических свойств исследуемых тканей. Результаты позволяют сопоставить параметры с данными лабораторных исследований с использованием выбранных сред при применении метода диэлектрической импедансной спектроскопии, направленных на обнаружение неоднородностей.

Ключевые слова: новообразование молочной железы, диэлектрическая импедансная спектроскопия, модель Дебая

Новообразования молочной железы являются распространенным и опасным заболеванием женщин в мире [1]. При этом открытым остается вопрос разработки безопасного и информативного метода раннего обнаружения новообразования. Одним из наиболее перспективных является метод биоимпедансометрии, основанный на значительном отличии диэлектрических параметров патологической и здоровой тканей [2-3]. Для решения данной задачи авторами исследуется метод диэлектрической импедансной спектроскопии [4-5]. В частности, исследования с использованием фантомов показывают отличия частотных зависимостей диэлектрических характеристик у контрольных объектов и объектов с включениями, имитирующим новообразования. Однако для верификации результатов и заключения о применимости метода требуется сравнительный анализ с клиническими данными. Ситуация осложняется тем, что клинические данные доступны ограниченно, приводятся исследователями с использованием своих форматов представления, в качестве основы используются различные модели, частотные диапазоны и т.п. По этой причине является актуальной задача формирования массивов значений, пригодных для дальнейшего сравнительного анализа на основе доступных клинических данных [6].

Методом диэлектрической импедансной спектроскопии получены частотные зависимости активной R и реактивной X составляющих импеданса в диапазоне 20 Гц – 20 МГц. Измерения выполнены для следующих типов образцов: 0,9% раствор натрия хлорида, глицерин, агар-

агар без оболочки и агар-агар с оболочкой. Для сравнительного анализа использованы теоретические данные, характеризующие биологические ткани. Структура алгоритма представлена на рисунке 1.

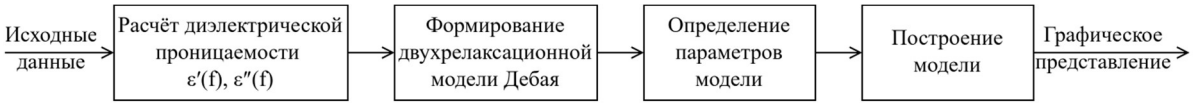


Рис. 1 – Структура алгоритма

По результатам измерений активной R и реактивной X составляющих импеданса рассчитываются действительная и мнимая части диэлектрической проницаемости:

$$\varepsilon' = \frac{-X}{\omega C_0 (R^2 + X^2)}, \varepsilon'' = \frac{R}{\omega C_0 (R^2 + X^2)},$$

где $\varepsilon', \varepsilon''$ – составляющие диэлектрической проницаемости; ω – циклическая частота; $C_0 = 8 \cdot 10^{-12}$ – емкость измерительной ячейки, пФ.

Мнимая часть относительной диэлектрической проницаемости рассчитывается по удельной электрической проводимости:

$$\varepsilon'' = \frac{\sigma}{\omega \varepsilon_0}$$

Для описания частотных зависимостей составляющих диэлектрической проницаемости биологических тканей применяется двухрелаксационная модель Дебая:

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\Delta\varepsilon_1}{1 + (\omega\tau_1)^2} + \frac{\Delta\varepsilon_2}{1 + (\omega\tau_2)^2}, \varepsilon''(\omega) = \frac{\Delta\varepsilon_1 \omega\tau_1}{1 + (\omega\tau_1)^2} + \frac{\Delta\varepsilon_2 \omega\tau_2}{1 + (\omega\tau_2)^2} + \frac{\sigma}{\omega\varepsilon_0},$$

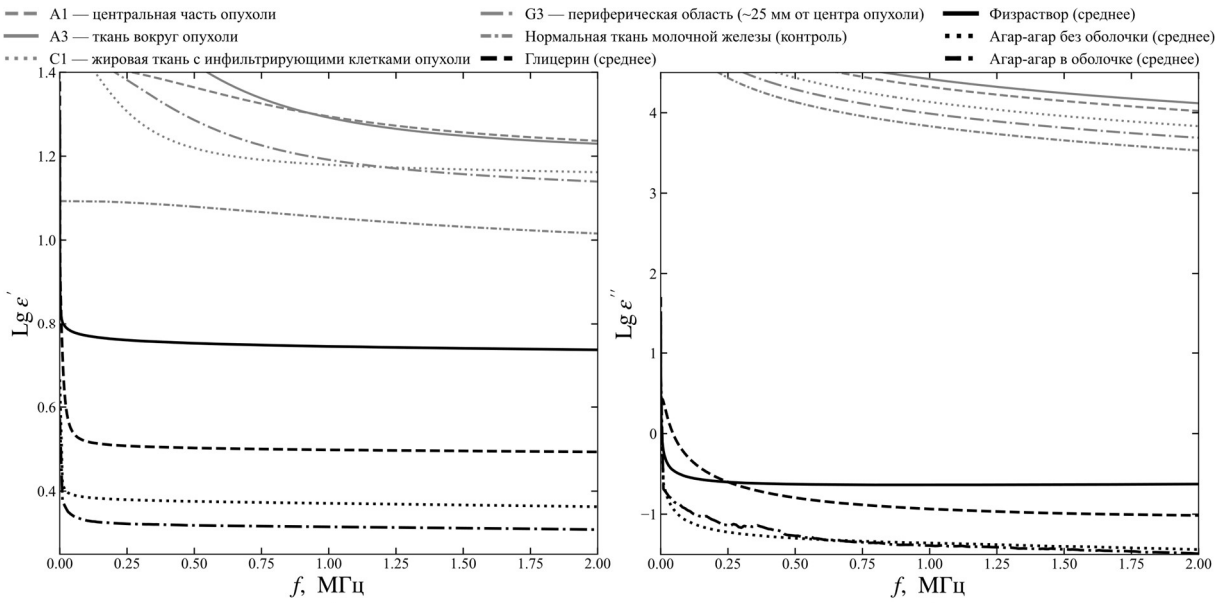
где ε_∞ – высокочастотный предел диэлектрической проницаемости; $\Delta\varepsilon_1, \Delta\varepsilon_2$ – приращения диэлектрической проницаемости; τ_1, τ_2 – времена релаксации.

Параметры модели определяются методом нелинейной оптимизации посредством минимизации суммы квадратов относительных отклонений расчётных значений от экспериментальных:

$$S(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^{N'} \left(\frac{\varepsilon'_{\text{mod},i} - \varepsilon'_{\text{exp},i}}{\max(\varepsilon'_{\text{exp},i}, 10^{-6})} \right)^2 + \sum_{j=1}^{N''} \left(\frac{\varepsilon''_{\text{mod},j} - \varepsilon''_{\text{exp},j}}{\max(\varepsilon''_{\text{exp},j}, 10^{-6})} \right)^2 \to \min$$

Разработанный алгоритм обеспечивает расчёт диэлектрических характеристик экспериментальных образцов, подготовку данных биологических тканей, аппроксимацию зависимостей двухрелаксационной моделью Дебая.

На рисунке 2 представлены результаты аппроксимации частотных зависимостей действительной ε' и мнимой ε'' частей диэлектрической проницаемости биологических тканей двухрелаксационной моделью Дебая, а также экстраполяции полученных зависимостей в область низких частот.



а) б)

Рис. 2. Частотные зависимости диэлектрической проницаемости биологических тканей и исследуемых образцов: а) действительной части; б) мнимой части

Биологические ткани (рис. 2а, 2б) во всем исследуемом диапазоне частот обладают значительно более высокой диэлектрической проницаемостью и уровнем потерь по сравнению с исследуемыми образцами (физраствором, глицерином, агар-агаром). Для формирования массивов числовых параметров биологических тканей, необходимых для верификации метода диэлектрической импедансной спектроскопии на основе клинических данных были аппроксимированы двухрелаксационной моделью Дебая. В результате нелинейной оптимизации для получены следующие диапазоны параметров модели: $\varepsilon_\infty = 0,01 \div 3,04$; $\Delta\varepsilon_1 = 8,33 \div 16,10$; $\Delta\varepsilon_2 = 2,44 \div 27,91$; $\tau_1 = 6,58 \div 13,9 нс$; $\tau_2 = 137 \div 851 нс$; $\sigma = 0,378 \div 1,460 См/м$.

Результаты показывают работоспособность предложенной методики формирования массивов числовых параметров на основе клинических данных и её пригодность для дальнейшего анализа и сопоставления с лабораторными данными при верификации метода диэлектрической импедансной спектроскопии

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № 124020200015-7).

Библиографический список

1. *Kamal A.Mohd.* et al. Engineering Approaches for Breast Cancer Diagnosis: A Review // IEEE Rev. Biomed. Eng. 2023. Vol. 16. P. 687–705.

2. *Zarafshani A*. Feasibility Test of Quantitative Assessment of Breast Density Based on Dielectric Impedance Spectroscopy: 6 // JABB. 2017. Vol. 2, № 6.

3. *Zarafshani A.* et al. Conditioning Electrical Impedance Mammography System // Measurement. 2018. Vol. 116. P. 38–48.

4. *Kuzmin, A*. Bioimpedance spectroscopy of breast phantoms / A. Kuzmin, V. Baranov // Journal of Electrical Bioimpedance. – 2025. – Vol. 16, No. 1. – P. 50-55. – DOI 10.2478/joeb-2025-0007.

5. *Smirnov, Y. G*. Solving the Inverse Problem for the Havriliak–Negami Model in the Detection of Breast Tumors by Impedance Spectroscopy / Y. G. Smirnov, A. V. Kuzmin, V. A. Baranov // Technical Physics Letters. – 2025. – Vol. 51, No. 1. – P. 30-33. – DOI 10.1134/S1063785025600206.

6. *Surowiec A. J.* et al. Dielectric properties of breast carcinoma and the surrounding tissues // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1988. Vol. 35, No. 4. P. 257–263.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТКАНИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ КРЫСЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АПКОНВЕРСИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ

В.А Коваленко [1], Н.А Наволокин [2], А.М Мыльников [2], И.Ю Янина [1]
[1]Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
[2]Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского
E-mail: vikiskovalenko@yandex.ru

Аннотация: Статья посвящена исследованию оптических свойств опухолевой ткани холангиокарциномы крысы при использовании апконверсионных наночастиц (АКНЧ) и последующего облучения инфракрасным лазером. Цель работы заключается в изучении влияния АКНЧ и лазерного воздействия на коэффициенты поглощения и транспортного коэффициента рассеяния опухолевой ткани. Исследование проведено на модели опухолей альвеолярного рака печени у лабораторных крыс. Результаты показывают, что транспортный коэффициент рассеяния исследуемых тканей преимущественно уменьшается с увеличением длины волны. Наиболее выраженное повышение коэффициента наблюдалось для образцов после введения комплекса АКНЧ и последующего лазерного облучения. Наблюдаемые изменения могут свидетельствовать о структурных и биохимических преобразованиях в опухолевой ткани под действием лазерного излучения. Эти выводы подтверждают перспективность использования АКНЧ для ФДТ с целью улучшения терапевтической эффективности противоракового лечения.

Ключевые слова: апконверсионные наночастицы, холангиокарцинома, опухолевая ткань, оптические свойства биотканей, коэффициент поглощения, транспортный коэффициент рассеяния, фотодинамическая терапия, спектрофотометрия.

Введение

В наши дни онкология все больше внимания уделяет тераностике, объединяющей точную диагностику и прицельное лечение. В основе многих оптических методов, таких как оптическая когерентная томография, лазерная и фотодинамическая терапия, лежит взаимодействие светового излучения с биологическими тканями, определяемое их оптическими характеристиками: показателем преломления, коэффициентами поглощения и рассеяния [1]. Эти параметры в опухолевой ткани существенно отличаются от нормы вследствие измененной морфологии, повышенной плотности клеток, неоваскуляризации и ремоделирования внеклеточного матрикса [2]. Количественное измерение и управление этими оптическими свойствами открывает путь к повышению контраста диагностических изображений и эффективности световых методов лечения. Однако существующие подходы к оптическому контрастированию не всегда обеспечивают возможность целенаправленного изменения свойств опухолевой ткани в заданном спектральном диапазоне [3]. Это создает потребность в разработке активных агентов, способных целенаправленно изменять оптические характеристики патологического очага.

Одним из перспективных материалов для решения данной задачи являются апконверсионные наночастицы (АКНЧ) на основе фторидов

лантаноидов представляют собой уникальный инструмент. Благодаря процессу антистоксовой люминесценции, они преобразуют низкоэнергетическое инфракрасное излучение, глубоко проникающее в ткани, в видимое или ультрафиолетовое свечение [4]. Это свойство представляет особый интерес для фотодинамической терапии (ФДТ), эффективность которой при лечении глубоко расположенных злокачественных новообразований ограничена недостаточной глубиной проникновения видимого света, необходимого для активации фотосенсибилизаторов. Использование АКНЧ открывает возможности для возбуждения фотосенсибилизаторов при воздействии инфракрасного излучения, обладающего большей проникающей способностью в биологических тканях.

В работе представлены результаты исследования оптических свойств ткани холангиокарциномы крысы и их изменений после введения апконверсионных наночастиц (АКНЧ) и последующего длительного инфракрасного лазерного облучения. Особое внимание уделено изменениям коэффициентов поглощения и транспортного коэффициента рассеяния опухолевой ткани.

Методы и материалы

Исследование проводилось на белых лабораторных крысах, полученных из вивария Центра коллективного пользования экспериментальной онкологии СГМУ им. В.И. Разумовского. Для получения модельных опухолей крысам вводилась суспензия клеток альвеолярного рака печени РС-1 (холангиокарциномы), полученная из банка опухолевых штаммов ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. Раковые клетки имплантировали крысам подкожно в область лопатки, по 0.5 мл 25%-ной опухолевой взвеси в растворе Хэнкса.

На 14 день эксперимента крысам интратуморально вводили раствор АКНЧ $NaYF_4$:Yb^{3+}, Er^{3+} покрытых сывороточным альбумином человека (ЧСА) и циановым красителем Cy3 (концентрация 2 мг/мл). Крысы, с введенным комплексом апконверсионных наночастиц, облучались полупроводниковым лазером LSR980NL-FC-1W (Shenzhen Heartsea Technology Co, Китай) с длиной волны 980 нм. Длительность воздействия лазерного излучения была 30 минут. Животные выводились из эксперимента на 21 день после имплантации опухоли.

Для измерения оптических свойств были использованы срезы опухоли холангиокарциномы. Толщину срезов измерили с помощью микрометра МКЦ 25 («ЗУБР», Китай). Погрешность измерений цифрового микрометра составляет 1 мкм. Средняя толщина стекол равна 2.07 ± 0.10 мм. Средняя толщина образцов составляет 1.00 ± 0.23 мм.

Для регистрации спектров диффузного отражения и диффузного пропускания в диапазоне 350-1800 нм использовался спектрофотометр серии UV-3600 (Shimadzu, Япония) с интегрирующей сферой LISR-3100 (Shimatzu, Япония). На основе измеренных спектров диффузного

пропускания и диффузного отражения в сферу рассчитывались коэффициенты поглощения (μ_a) и транспортный коэффициент рассеяния (μ'_s) образцов исследуемых тканей.

Для обработки результатов эксперимента и определения оптических параметров использовался комбинированный подход. На первом этапе данные измерений обрабатывались с помощью метода инверсного добавления удвоения. Затем точность полученных значений μ_a и μ'_s улучшалась с помощью инверсного метода Монте-Карло до согласования измеренных и расчетных данных с заданной точностью (< 0.1 %).

Для обработки полученных в ходе исследований данных был использован пакет прикладных статистических программ Origin Pro (OriginLab Corporation, США).

Результаты и обсуждения

На рисунке 1 представлены вычисленные и усредненные спектры транспортного коэффициента рассеяния образцов ткани опухоли.

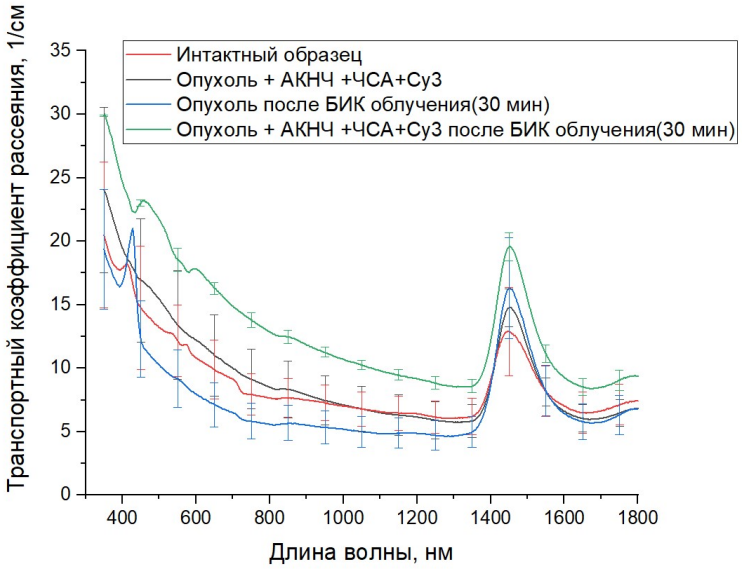


Рис. 1. Усредненные спектры транспортного коэффициента рассеяния образцов ткани опухоли.

Из спектров на рисунке 1 хорошо видно, что в области 350-1300 нм транспортный коэффициент рассеяния плавно спадает в сторону больших длин волн, что в целом соответствует общему характеру спектрального поведения рассеивающих характеристик биотканей. На рисунке 1 четко наблюдается пик на длине волны 1450 нм, соответствующий полосе поглощения воды и обусловленный артефактом метода инверсного добавления удвоения, который в области высокого поглощения приводит к неоднозначности разделения вкладов поглощения и рассеяния. Данный пик не отражает реального роста рассеяния, а является следствием перекрестных помех в алгоритме обработки.

На спектрах также видны пики на длинах волн 415 (полоса Соре), 540 и 575 нм (Q-полосы), что свидетельствует о наличии в тканях гемоглобина

в оксигенированной форме. Молекулы гемоглобина сосредоточены в дискретных структурах крови (эритроцитах), наличие которых приводит к модуляции рассеивающих свойств среды. Можем предположить, что увеличение спектров транспортного коэффициента рассеяния происходит из-за толщины образца. Чем толще образец, тем сильнее он рассеивает свет.

На рисунке 2 представлены вычисленные и усредненные спектры коэффициента поглощения образцов ткани опухоли.

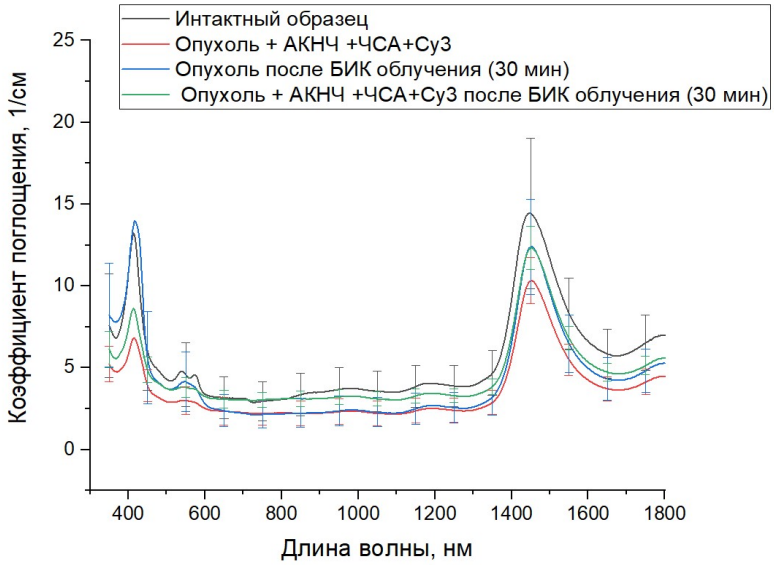


Рис. 2. Усредненные спектры коэффициента поглощения образцов ткани опухоли.

На рисунке 14 можно наблюдать пики поглощения воды на длине волны 980, 1197 и 1450 нм. Также можно предположить, что на длине волны 1200 нм находится полоса поглощения липидов. На спектрах интактного образца четко видны пики поглощения гемоглобина на длине 415 (полоса Соре), 540 (Q-полоса альфа) и 575 нм (Q-полоса бета), что указывает на его оксигенированную форму. На спектрах образцов, испытавших воздействие, заметны пики поглощения гемоглобина на длине волны 415 (полоса Соре) и 554 нм, что указывает на его дезоксигенированную форму. Дезоксигенация крови во всех исследуемых группах может быть вызвана метаболизмом опухоли. Кроме того, неоднородное распределение интенсивности лазерного излучения по сечению луча может вызывать различные эффекты. В центре лазерного луча происходит наиболее значительный нагрев ткани, что приводит к разрушению кровеносных сосудов и коагуляция гемоглобина.

Уменьшение коэффициента поглощения после облучения связано с некрозом клеток, поврежденные клетки теряют способность эффективно поглощать свет. Так же мы можем предположить, что облучение вызывает снижение содержания воды и липидов в опухолевой ткани, обладающих заметным поглощением в ближнем ИК диапазоне.

Заключение

Проведенное исследование спектрофотометрических свойств опухолевой ткани в условиях комбинированной терапии с использованием апконверсионных наночастиц (АКНЧ) и фотодинамического/фототермического воздействия позволило получить ряд важных научных и практических выводов.

В результате экспериментальных измерений оптических параметров с использованием спектрофотометра установлено, что после нанесения АКНЧ и облучения инфракрасным лазером происходит заметное изменение оптических свойств опухолевой ткани. Можем предположить, что увеличение значения транспортного коэффициента рассеяния в опухолевой ткани после введения АКНЧ + БИК облучения (30мин) объясняется толщиной ткани. Чем толще образец, тем сильнее рассеивается свет. Уменьшение коэффициента поглощения после облучения связано некрозом клеток, поврежденные клетки теряют способность эффективно поглощать свет. Так же мы может предположить, что облучение вызывает снижение содержания воды и липидов в опухолевой ткани, обладающие заметным поглощением в ближнем ИК диапазоне.

В работе указана ключевая роль субмикронного комплекса (АКНЧ+ЧСА+Су3) в усилении терапевтического эффекта. Сравнение с контрольными образцами, облученными без наночастиц, показывает, что именно комбинация агентов обеспечивает максимальное изменение оптических свойств ткани, что коррелирует с более выраженным повреждающим воздействием на опухоль.

Таким образом, полученные результаты вносят существенный вклад в развитие методов контролируемой фототерапии. Они демонстрируют, что рефрактометрия, и в перспективе - ее реализация в режиме реального времени с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), может стать мощным инструментом для мониторинга хода лечения, дозиметрии и определения момента завершения воздействия. Это открывает путь к разработке персонализированных протоколов ФДТ/ФТТ, основанных на объективных оптических критериях эффективности, а не только на эмпирически заданных временных параметрах. Проведенная работа подтверждает высокий потенциал наноразмерных апконверсионных систем как платформ для комбинированной терапии и создает основу для дальнейших исследований, направленных на оптимизацию их состава и режимов применения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ № 25-22-00144, https://rscf.ru/project/25-22-00144/.

Библиографический список

1. *Tuchin V. V.* Tissue Optics and Photonics: Light-Tissue Interaction // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. 2023. V.1. № 1.

2. *Zhu Y., Liu Q., Wang R. K*. Quantitative optical coherence tomography reveals altered tumor optical properties in a murine model of breast cancer // Biomedical Optics Express. 2023. V.14. № 2.

3. *Schroeder K. L*. Active Optical Materials for Enhanced Biomedical Imaging Contrast // Advanced Optical Materials. 2023. V.11. № 5.

4. *Bednarkiewicz A*. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity, biodistribution, and clearance for theranostic applications // Chemical Society Reviews. 2023. V.52. № 3.

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ОКТ-СИГНАЛА ПРИ ОПТИЧЕСКОМ ПРОСВЕТЛЕНИИ КОЖИ КРЫС С МОДЕЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

А.Д. Ковалев, М.В. Сыров, П.А. Тимошина
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: aleksandrkovalev03@mail.ru

Аннотация: Исследована эффективность применения трехкомпонентного оптического просветляющего агента (ОПА) на основе глицерина, пропиленгликоля и ДМСО для снижения рассеяния кожи ушей лабораторных крыс с модельным диабетом 1 типа. Методом оптической когерентной томографии (ОКТ) проведена оценка распределения интенсивности сигнала по глубине. Показано, что в контрольной группе наблюдается классический эффект просветления, тогда как при развитии диабета динамика сигнала меняется, что связано с процессами гликирования белков и структурными изменениями тканей.

Ключевые слова: оптическое просветление, оптическая когерентная томография, сахарный диабет, гликирование, оптические просветляющие агенты, кожа.

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, приводящим к поражению многих органов и систем [1]. Осложнения в организме в основном связаны с процессом гликирования белков, который изменяет структуру тканей и нарушает их функционирование [2]. Поскольку структура биологических тканей определяет их оптические свойства, мониторинг этих изменений с помощью оптических методов становится актуальным подходом диагностики.

Одним из современных неинвазивных способов визуализации внутренних структур тканей с высоким разрешением является оптическая когерентная томография (ОКТ) [3]. Однако высокая рассеивающая способность кожи ограничивает глубину зондирования. Для решения этой проблемы применяется методика оптического просветления с использованием оптических просветляющих агентов (ОПА), которые выравнивают показатели преломления между рассеивателями и межклеточной жидкостью [4].

Материалы и методы

В экспериментах использовались две группы лабораторных крыс: здоровые особи (контроль) и животные с аллоксановым диабетом. Для моделирования диабета вводился аллоксан однократно подкожно в дозе 220 мг/кг. Уровень глюкозы в крови возрастал с 4.2 ммоль/л (норма) до 11.9 ммоль/л через 1.5 месяца и до 18.8 ммоль/л через 2 месяца после инъекции.

В качестве ОПА использовался трехкомпонентный состав: глицерин (70%), пропиленгликоль (20%) и ДМСО (10%). Показатель преломления агента составил ~1.463.

Для визуализации использовалась система ОКТ на основе свипирующего источника (Swept Source OCT) Thorlabs (длина волны 1325 нм). Агент наносился на кожу уха крыс (объем 100 мкл). Регистрация В-

сканов проводилась до нанесения, через 1 минуту, а затем каждые 5 минут в течение 15 минут.

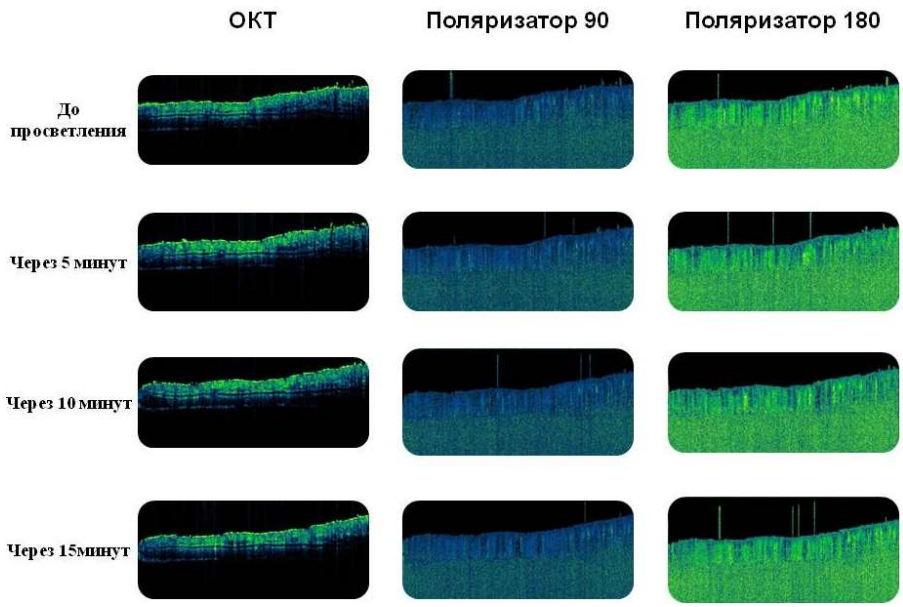


Рис. 1. ОКТ-сканы кожи уха контрольной крысы до и после нанесения ОПА

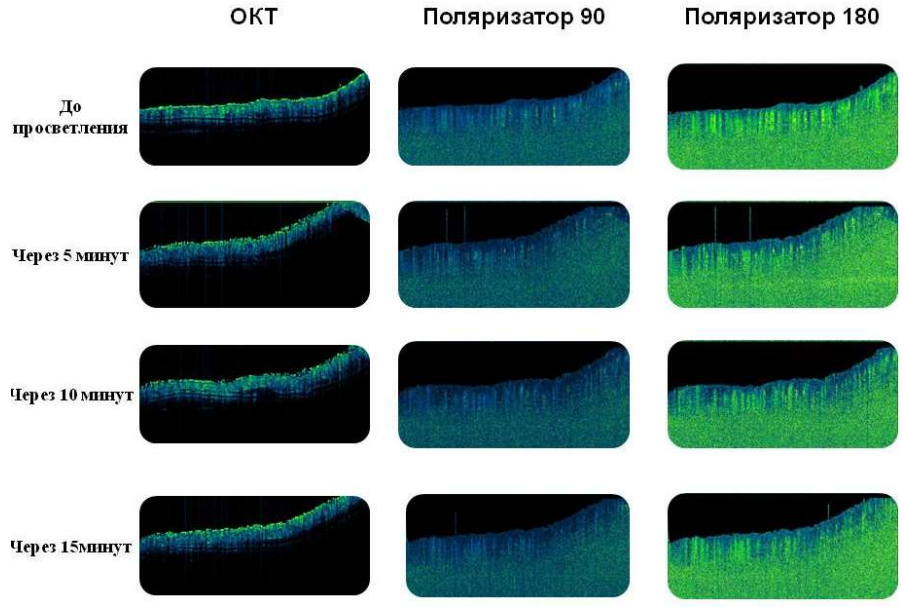


Рис. 2. ОКТ-сканы кожи уха крысы с диабетом (1.5 мес.) до и после нанесения ОПА

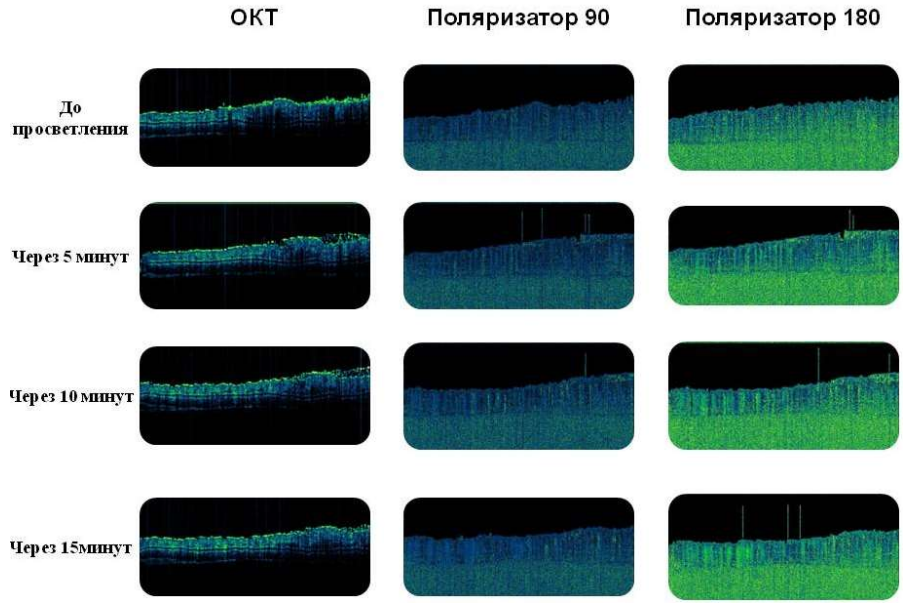


Рис. 3. ОКТ-сканы кожи уха крысы с диабетом (2 мес.) до и после нанесения ОПА

Для количественной оценки изменений ОКТ-сигнала снимки переводились в градацию серого (от 0 до 255). Анализировались три области по глубине: 1) 0–58.4 мкм (эпидермис); 2) 58.4–292 мкм (дерма); 3) 292–584 мкм (хрящ).

Результаты и обсуждение

На рис. 4 представлено относительное изменение интенсивности ОКТ-сигнала через 15 минут после нанесения препарата. Отрицательные значения соответствуют снижению рассеяния (просветлению), а положительные — его увеличению.

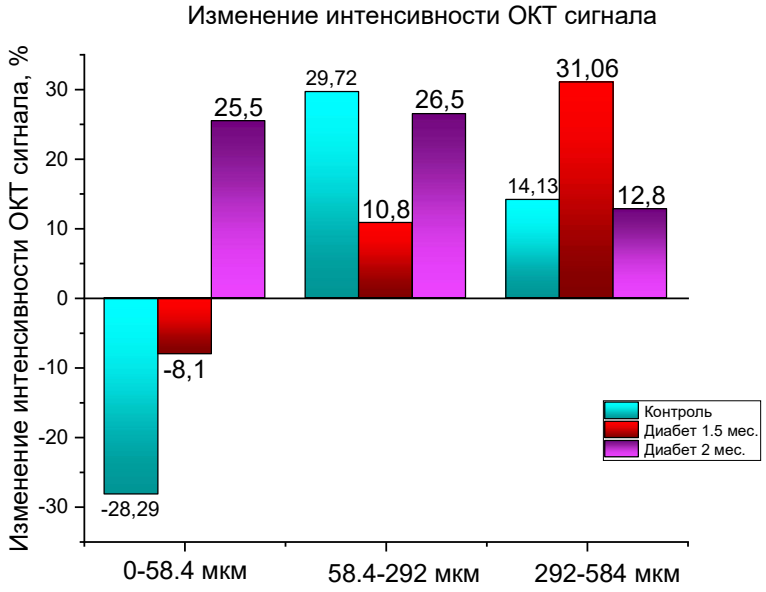


Рис. 4. Изменение интенсивности ОКТ-сигнала через 15 минут после аппликации ОПА

В контрольной группе зафиксирован классический паттерн просветления: в поверхностном слое сигнал снизился на 28.3%, в то время как в среднем и глубоком слоях отмечен рост на 29.7% и 14.1% соответственно. Это указывает на увеличение проникновения света вглубь ткани за счет уменьшения рассеяния в верхних слоях.

В группе с диабетом на сроке 1.5 месяца просветление выражено слабее: снижение сигнала в поверхностном слое составило всего 8.1%. Однако в глубоком слое зафиксирован максимальный рост сигнала (+31.1%), что может свидетельствовать об отсроченном или преимущественно глубинном эффекте препарата.

В группе с диабетом сроком 2 месяца классического просветления не наблюдается. Напротив, зафиксирован однонаправленный рост сигнала на всех глубинах: +25.5% в поверхностном слое, +26.5% в среднем и +12.8% в глубоком. Отсутствие снижения сигнала в верхнем слое может быть связано с отеком ткани и изменением оптических свойств коллагеновых сшивок вследствие длительного гликирования.

В ходе работы была проведена оценка изменений интенсивности ОКТ-сигнала при нанесении трехкомпонентного ОПА. Установлено, что при развитии диабета 1 типа эффективность просветления кожи снижается. Если в контроле наблюдается типичное снижение сигнала в эпидермисе, то при диабете 2 месяца просветление отсутствует, а сигнал растет на всех глубинах. Это связано со структурными изменениями биотканей в процессе гликирования белков. Полученные данные говорят о перспективности дальнейшего применения метода ОКТ в сочетании с ОПА для мониторинга состояния тканей при диабете.

Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-14-00287-П.

Библиографический список

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др*. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 2. С. 104–123.

2. *Selvin E., Steffes M.W., Zhu H. et al.* Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults // The New England Journal of Medicine. 2010. V. 362. № 9. P. 800–811.

3. *Геликонов В.М., Геликонов Г.В., Гладкова Н.Д. и др*. Когерентная оптическая томография микронеоднородностей биотканей // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. 1995. Т. 61. № 2. С. 149–153.

4. *Tuchin V.V.* Optical Clearing of Tissues and Blood. Bellingham: SPIE Press, 2006. 254 p. (SPIE Press Monograph; PM154).

РАЗРАБОТКА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОКОНЬЮГАТОВ

М.А. Афонина[1], Э.А. Генина[1], В.Д. Генин[1], А. Б. Бучарская[1,2], Н.А. Шушунова[2], В.А. Богатырёв[3], В.А. Ханадеев[3], Б.Н. Хлебцов[3], В.В. Тучин[1,3,4]
[1]Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2]Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского
[3]«Саратовский научный центр российской академии наук»
[4]Национальный исследовательский Томский государственный университет
E-mail: afoninamasa391@gmail.com

Аннотация: Пилотное исследование посвящено разработке нового подхода к фотодинамической терапии модельной опухоли РС-1 у крыс. В работе использовались золотые наностержни (ЗНС) и наноконъюгаты, содержащие ЗНС, функционализированные полиэтиленгликолем (ПЭГ-300), хитозаном и пектином, допированные фотодинамическим красителем индоцианиновым зелёным (НК-ИЗ). Облучение лазером (808 нм, 2 Вт, 15 мин) опухолей крыс с введёнными НК-ИЗ и ЗНС показало локальный нагрев до 45.6 °С и 47.3 °С, соответственно. На основе измеренных спектров диффузного отражения зоны облучения в диапазоне 420-2125 нм рассчитаны индексы эритемы, оксигенации, содержания гемоглобина и воды.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, золотые наноконъюгаты, индоцианиновый зеленый, опухоль РС-1, спектроскопия диффузного отражения.

Высокая токсичность химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований требует разработки инновационных методов лечения. Перспективным направлением является комбинированная фототермическая/фотодинамическая терапия (ФТТ/ФДТ) с применением плазмонных золотых наностержней (ЗНС) и фотодинамического красителя ИЗ [1]. По сравнению с монотерапией метод характеризуется синергетическим эффектом, который может быть связан с усиленной диффузией красителя в клетки при повышенной температуре и более эффективной генерацией синглетного, других активных форм кислорода и радикалов при фотодинамической реакции в сильном локальном поле наночастиц, а также возможностью использования одного лазера с генерацией на длине волны 808 нм для проведения ФТТ и ФДТ. Однако в работе [1] суспензию ЗНС и раствор ИЗ в опухоль вводили последовательно с различных участков. Целью работы является разработка подхода с использованием наноконъюгатов ЗНС, допированных ИЗ (НК-ИЗ).

Пилотное исследование проводилось на двух беспородных лабораторных крысах (масса 300 и 265 г, соответственно) на 5-ю неделю после перевивки модельной опухоли РС-1 по методике, описанной в работе [1]. Перед началом эксперимента объём опухолей составлял 2.1 и 3.2 см³ у крыс №№ 1 и 2, соответственно.

ЗНС были синтезированы в ИБФРМ РАН [2]. Размеры частиц (длина 41 ± 8 нм и диаметр 10 ± 2 нм) определялись методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (Libra-120, Carl Zeiss, Германия). Наноконъюгаты состояли из ЗНС, последовательно покрытых оболочками

из хитозана и пектина. Перед использованием суспензия НК и раствор ИЗ в ПЭГ-300 смешивались, при этом молекулы ИЗ адсорбировались на пористой поверхности НК. На рис. 1 представлены спектры коэффициентов диффузного отражения и кажущейся оптической плотности, используемых раствора и суспензий. Хорошо видно, что максимумы поглощения всех препаратов находятся вблизи 800 нм.

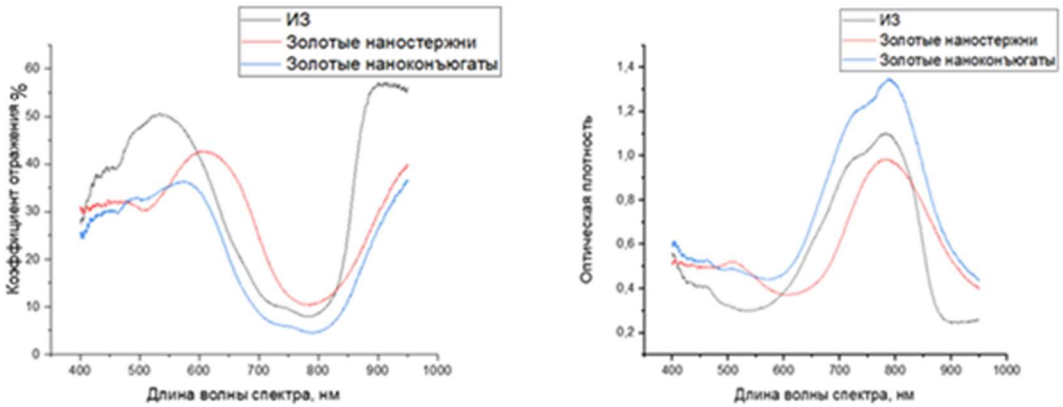


Рис. 1 Спектры коэффициентов диффузного отражения и кажущейся оптической плотности раствора ИЗ и суспензий золотых наностержней и наноконъюгатов.

Для облучения опухоли применялся диодный лазер LS-2-N-808-10000 (Laser Systems LLC, Санкт-Петербург, Россия) с длиной волны 808 нм; мощностью 2 Вт; плотностью мощности 2.3 Вт/см². Для мониторинга нагрева области облучения с точностью ±0.1°C использовался тепловизор IRI 4010 (IRISYS, Великобритания).

Спектры диффузного отражения растворов и области кожи над опухолью регистрировали в диапазонах 420-1000 нм и 930-2125 нм с помощью спектрометров USB4000-Vis-NIR и NIRQuest. В качестве источника света использовали галогенную лампу HL-2000; для измерения использовали оптический зонд QR400-7-VIS/NIR (Ocean Optics, США). Перед измерениями систему калибровали по эталону отражения WS-1-SL (Labsphere, США).

Эксперимент включал 4 последовательных этапа: 1) спектрометрия интактной опухоли; 2) внутриопухолевое введение суспензии НК-ИЗ (крыса №1) и ЗНС (крыса №2) (концентрация ЗНК и НК-ИЗ в суспензиях составляла 400 мкг/мл, объем вводимой суспензии составлял ~30% от объема опухоли), 3) однократное лазерное облучение в течение 15 мин с тепловизионным контролем температуры каждые 30 секунд, 4) спектрометрия в центре и на периферии участка облучения. На каждом участке спектры регистрировались несколько раз.

По данным спектрометрии рассчитывались индексы содержания воды, кислорода (оксигенации) и гемоглобина в тканях опухолей:

$$E=100\times(OD_{560}+1{,}5\times(OD_{543}+OD_{576})-2\times(OD_{510}+OD_{610})), \quad (1)$$

где E – индекс эритемы, $OD_\lambda = -\lg(R/100)$ – оптическая плотность на длине волны λ;

$$H=100\times((OD_{544}- OD_{528})/16.5-(OD_{573}-OD_{544})/29, \quad (2)$$

где H – индекс содержания оксигенированного гемоглобина;

$$E_1=100\times(OD_{560}-OD_{650}), \quad (3)$$

где E_1 – индекс содержания дезоксигенированного гемоглобина;

$$OX=100/(14.5\times H)\times((OD_{573}-OD_{559})-(OD_{559}-OD_{544})), \quad (4)$$

где OX – индекс оксигенации;

$$W=OD_{1420}/OD_{110}, \quad (5)$$

где W– индекс содержания воды.

Индексы вычислялись для каждого спектра, а затем усреднялись.

На рис. 2 представлены временные зависимости температуры в процессе облучения. Для крысы №1 максимальная температура составила 45.6°C, минимальная – 28.6°C, средний показатель был равен 38.3°C. Для крысы №2 максимальная температура составила 47.3°C, минимальная – 29.5°C, средний показатель был равен 41.8°C.

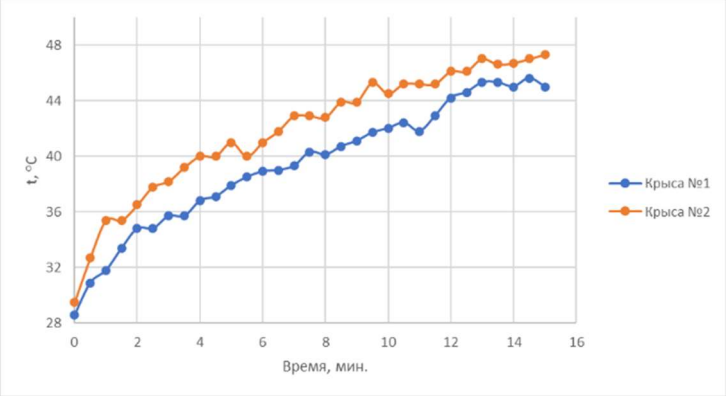


Рис. 2 Временные зависимости температуры в процессе облучения

В ходе обработки спектральных данных были получены результаты, представленные на рис. 3 и 4.

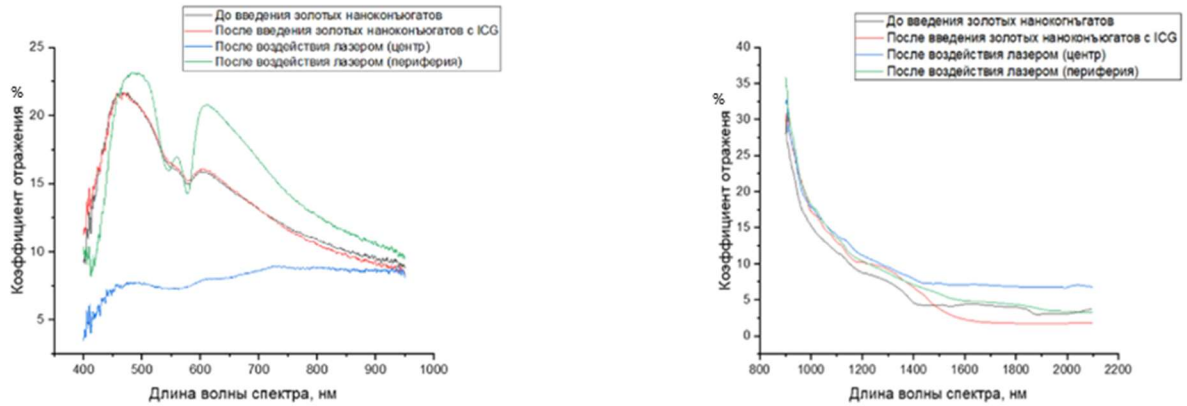


Рис. 3 Зависимости коэффициентов отражения зоны облучения от длины волны в различных спектральных диапазонах (крыса №1)

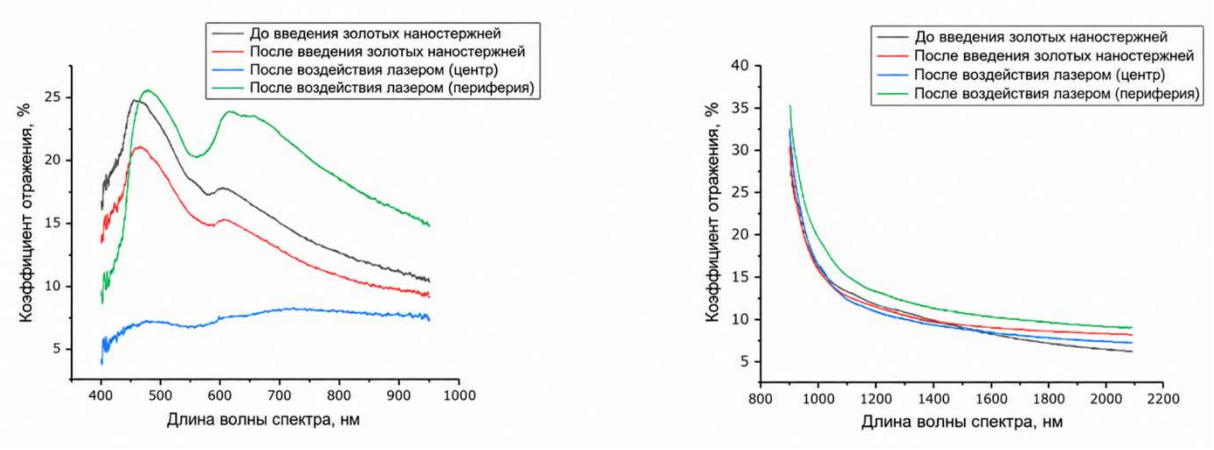


Рис. 4 Зависимости коэффициентов отражения зоны облучения от длины волны в различных спектральных диапазонах (крыса №2)

Две полосы поглощения в диапазоне 530-570 нм характерны для оксигенированной формы гемоглобина. После воздействия лазером в центре области облучения наблюдается переход оксигемоглобина в метгемоглобин, а на периферии, где температура нагрева значительно ниже возникает эритема. У крысы №2 с введёнными ЗНС в периферической области наблюдался переход гемоглобина из оксигенированной в дезоксигенированную форму.

Полученные результаты хорошо согласуются с литературными данными. Было показано, что при медленном нагреве ниже 70°C часть оксигемоглобина превращается в дезоксигемоглобин. Медленный нагрев способствует превращению гемоглобина в метгемоглобин [3], который не имеет выраженных пиков поглощения вблизи 540-570 нм [4].

Результаты сравнения усреднённых значений индексов представлены в таблице значений критерия Стьюдента для каждого индекса.

В большинстве своём различия оказались статистически значимыми. Это связано с воздействием лазерного излучения на модельную опухоль с ЗНС и ЗНК.

Таблица 1. Значения критерия Стьюдента для индексов *E* (эритемы), *H* (содержания оксигенированного гемоглобина), E_1 (содержания дезоксигенированного гемоглобина), *OX* (оксигенации), *W* (содержания воды)

До облучения/После облучения (центр)				
№ крысы	**$t_{(E)}$**	**$t_{(H/E1)}$**	**$t_{(OX)}$**	**$t_{(w)}$**
1	5,90*	2,94*	0,30	1,22
2	5,33*	5,33*	0,71	4,26*
После облучения (центр)/После облучения (периферия)				
1	6,15*	2,48	15,97*	3,33*
2	2,74*	4,90*	1,49	1,76
До облучения/После облучения (периферия)				
1	7,49*	6,20*	9,31*	3,11*
2	3,80*	6,73*	0,22	2,21

*соответствует статистически значимому различию ($p<0.05$)

В рамках пилотного исследования, посвящённого разработке нового подхода к фотодинамической терапии модельной опухоли РС-1 у крыс, были выявлены значимые различия значений индексов до и после облучения. Индекс эритемы (*E*) приобретает максимальное значение после облучения на периферических участках опухоли. В большинстве своём результаты оказались статистически значимы. Индекс содержания оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина (H/E_1) у крысы с НК-ИЗ имеет значимое различие между состояниями до облучения и после облучения центральной области, тогда как результаты облучения на периферии статистически не отличаются от результатов в центре. У крысы с ЗНС центральная и периферическая области имеют статистически значимые различия индекса. Индекс оксигенации (*OX*) у крысы с НК-ИЗ имеет статистически значимые различия, у крысы с ЗНС все различия незначимы. Изменение содержания воды (*W*) у крысы с НК-ИЗ на периферии связано с отёком ткани, а у крысы с ЗНС в центре с дегидратацией в результате более высокой температуры.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № 23-14-00278-П)

Библиографический список

1. *Бучарская А.Б., Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Маслякова Г.Н., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г., Генин В.Д., Генина Э.А., Тучин В.В.* Комбинированная фотодинамическая и плазмонная фототермическая терапия в модели крыс с перевитыми опухолями // Биофизика, Т. 69 (3). 2024. с. 656-663.

2. *Alekseeva, A.V.; Bogatyrev, V.A.; Khlebtsov, B.N.; Melnikov, A.G.; Dykman, L.A.; Khlebtsov. N.G.* Gold nanorods: Synthesis and optical properties // Colloid J, 68. 2006. P. 661-678.

3. *Jia, H., Chen, B., Li, D.* Dynamic optical absorption characteristics of blood after slow and fast heating // Lasers Med. Sci. 32. 2017. P. 513-525.

4. *Zijlstra, W. G., Buursma, A., Van Assendelft, O. W.* Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin determination and application // London: CRC press, 2021. P. 87, 215.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И КЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВ И ТЕРАНОСТИКИ: ОТ СИНТЕЗА К IN VIVO ПРИЛОЖЕНИЯМ

Гуслякова О.И.[1,2], Синдеева О.А.[2], Майорова О. А.[1], Евстигнеева С.С.[1]
[1] Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
[2] Сколковский институт науки и технологий, Москва
E-mail: o.gusliakova@skoltech.ru

Аннотация: В работе обобщены результаты исследований, посвящённых разработке функциональных микро- и наноструктурированных материалов и гибридных клеточных систем для адресной доставки лекарственных веществ и тераностики. Рассмотрены подходы к созданию неорганических и полимерных носителей, обеспечивающих контролируемое высвобождение биологически активных соединений, магнитную навигацию и локализацию в тканях-мишенях. Представлены результаты экспериментальных исследований направленной доставки микроносителей в условиях кровотока, а также применения стимул-чувствительных систем для регуляции функционального состояния опухолеассоциированных макрофагов. Особое внимание уделено перспективам интеграции синтетических носителей с живыми клетками для преодоления биологических барьеров и повышения эффективности таргетной терапии.

Ключевые слова: адресная доставка лекарств; функциональные микроносители; полимерные микрокапсулы; магнитная навигация; микропузырьки; клеточные системы доставки; опухолеассоциированные макрофаги; тераностика.

Разработка систем адресной доставки лекарственных веществ является актуальным направлением современной биомедицины [1]. Применение функциональных микро- и наноструктурированных носителей позволяет повысить селективность накопления препаратов, регулировать их распределение и высвобождение, снижая риск системных побочных эффектов [2]. При этом эффективность доставки определяется не только физико-химическими свойствами материалов, но и их взаимодействием с биологической средой, включая гемодинамические условия, проницаемость тканевых барьеров и процессы клеточного поглощения [3].

В докладе обобщены результаты исследований по созданию неорганических, полимерных и гибридных клеточных платформ для адресной доставки лекарственных веществ, управлению их локализацией и взаимодействию с биологическими системами.

Функциональные материалы и системы контролируемого высвобождения. Перспективными платформами для доставки лекарственных веществ являются пористые неорганические частицы и полимерные микроносители. Частицы ватерита (рисунок 1а) благодаря развитой пористой структуре [4] могут использоваться для загрузки функциональных компонентов и формирования полиэлектролитных оболочек [5]. Продемонстрирована возможность доставки субмикронных частиц ватерита в респираторные отделы лёгких [6].

Метод последовательной адсорбции полиэлектролитов (Layer-by-Layer) позволяет создавать многослойные микрокапсулы с регулируемыми свойствами (рисунок 1б) [7], включая магниточувствительные системы для управляемой доставки [8].

Для локального контролируемого высвобождения препаратов разработаны структурированные полимерные матрицы (рисунок 1в) [9]. В частности, эффективность применения биодеградируемых PLGA-плёнок с упорядоченными микрокамерами, содержащими гидрохлорид эпинефрина, продемонстрирована *in vivo* [10].

Другим подходом является использование мукоадгезивных эмульсионных микрогелей (рисунок 1г), обеспечивающих удержание лекарственных носителей на поверхности уротелия при внутрипузырном введении [11].

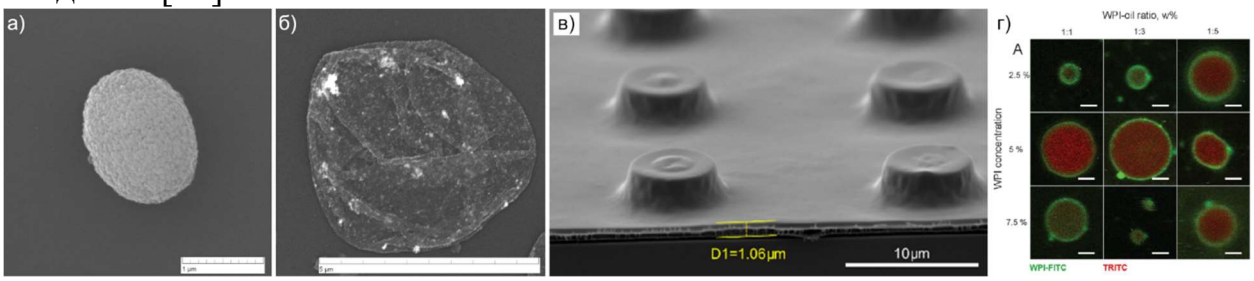


Рис. 1**.** Морфология функциональных микроносителей и полимерных матриц для доставки лекарственных веществ: **а)** СЭМ-изображение частицы ватерита, полученное в режиме регистрации вторичных электронов; **б)** СЭМ-изображение полиэлектролитной микрокапсулы с оболочкой, модифицированной золотыми наностержнями, полученное в режиме регистрации обратнорассеянных электронов; **в)** СЭМ-изображение плёнки из поли(молочной-со-гликолевой кислоты) (PLGA) с упорядоченным массивом микрокамер, полученное в режиме регистрации вторичных электронов (адаптировано из [10]); **г)** конфокальные флуоресцентные изображения эмульсий, приготовленных при различных концентрациях сывороточного белка (вертикальная панель) и массовых соотношениях сывороточного белка и масла (горизонтальная панель). Масштабная линейка на изображениях (г) — 1 мкм (адаптировано из [11]).

Таким образом, варьирование химического состава, морфологии и архитектуры функциональных материалов позволяет управлять не только загрузкой и высвобождением лекарственных соединений, но и характером взаимодействия носителей с биологическими поверхностями.

Магнитная навигация и адресная доставка в условиях кровотока. Одной из ключевых проблем системного введения лекарственных носителей является их направленная локализация в органах и тканях-мишенях [12]. Перспективным решением является использование магниточувствительных микроносителей, содержащих суперпарамагнитные наночастицы оксида железа [13]. Экспериментально показано, что эффективность магнитной адресации зависит от способа введения носителей и гемодинамических условий. В частности, эндоваскулярное введение повышает эффективность магнитного удержания

микрокапсул по сравнению с традиционным внутривенным введением (рисунок 2) [8].

Разработаны магниточувствительные микропузырьки, модифицированные альбумином, полиаргинином и наночастицами оксида железа [14]. Сочетание магнитных и акустических свойств делает такие конструкции перспективными платформами для управляемой доставки и ультразвуковой визуализации.

Также разработан метод катетеризации почечной артерии мышей для селективной доставки микрокапсул в сосудистую систему почки [15]. Таким образом, эффективность адресной доставки определяется не только свойствами носителей, но и способом их введения и условиями транспорта в кровотоке.

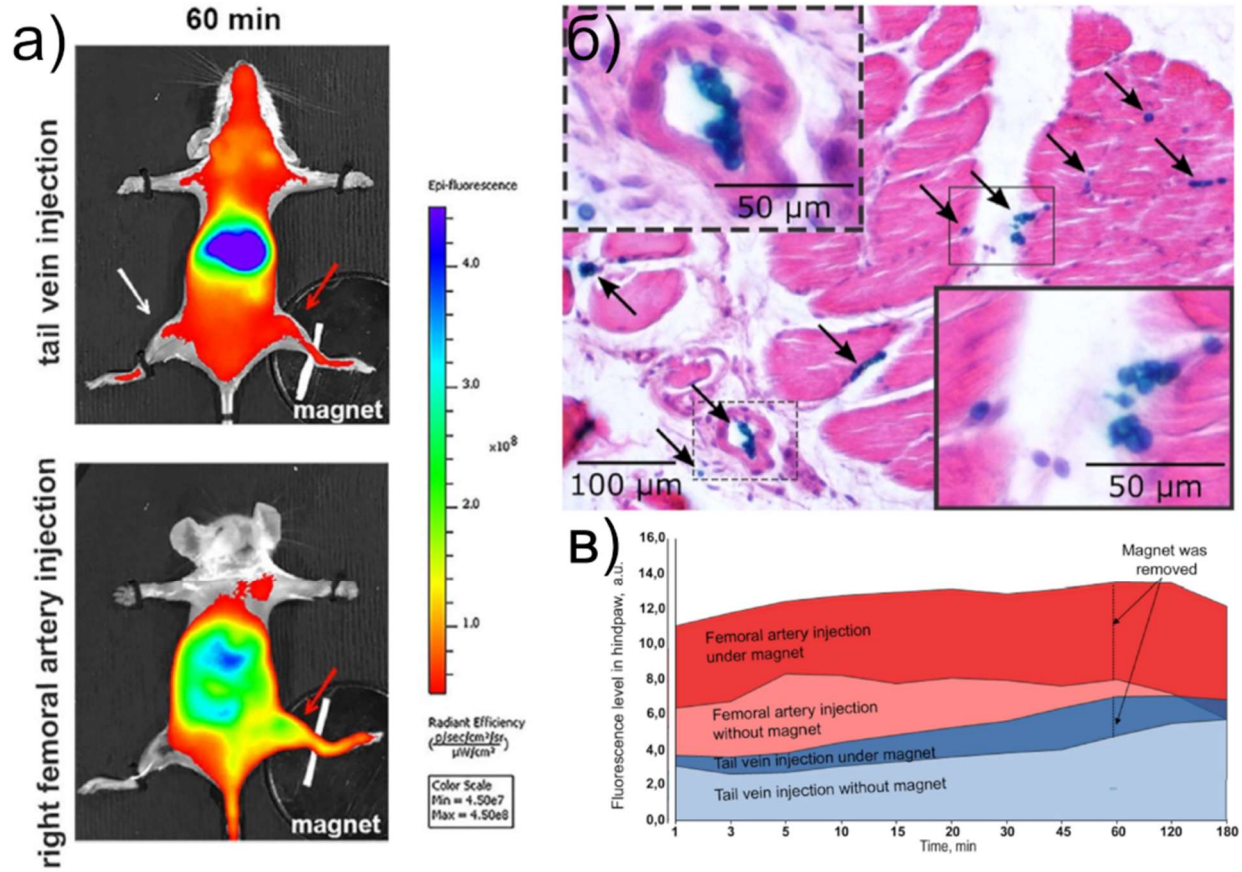


Рис. 2. а) Флуоресцентные изображения задних лап мышей, полученные *in vivo* в условиях воздействия магнитного поля через 60 минут после введения микрокапсул в хвостовую вену или правую бедренную артерию. б) Типичные гистологические срезы четырехглавой мышцы бедра левой задней конечности после введения микрокапсул в правую бедренную артерию и последующего воздействия магнитом в течение 60 мин. в) Распределение относительной интенсивности флуоресценции *in vivo* в задних лапах мышей при воздействии магнитного поля и без него, с применением различных методов введения микрокапсул в кровоток. Адаптировано из [8].

Стимул-чувствительные системы и управление клеточным ответом. Перспективным направлением развития функциональных носителей является создание систем, обеспечивающих не только доставку лекарственных веществ, но и локальную регуляцию биологических

процессов. Особый интерес представляют опухолеассоциированные макрофаги, участвующие в регуляции воспаления, ангиогенеза и противоопухолевого иммунного ответа [16].

Продемонстрирована возможность использования светочувствительных микроносителей для контролируемого высвобождения агонистов сигнального пути STING и направленного изменения функционального состояния опухолеассоциированных макрофагов [17]. Такой подход позволяет сочетать адресную доставку иммуномодулирующих агентов с пространственно контролируемым воздействием на клетки опухолевого микроокружения.

Гибридные клеточные платформы как перспективное направление развития. Применение синтетических микро- и наноструктурированных носителей ограничивается их захватом фагоцитирующими клетками и трудностями преодоления биологических барьеров. Перспективным решением является объединение функциональных материалов с клеточными компонентами, обладающими естественными механизмами взаимодействия с тканями.

Продемонстрирована возможность модификации тромбоцитов магнитными наночастицами с созданием гибридных платформ для доставки лекарственных веществ и захвата клеток (рисунок 3) [18].

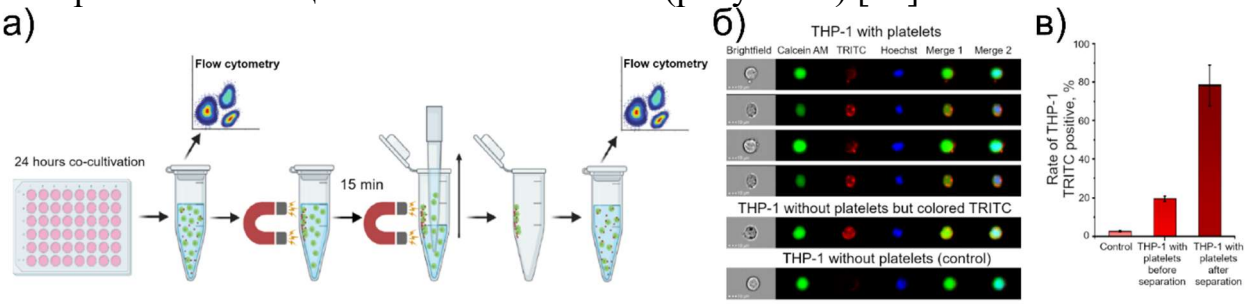


Рис. 3. Исследование взаимодействия клеток THP-1 с тромбоцитами, модифицированными наночастицами магнетита: а) схема экспериментальной процедуры совместного культивирования клеток THP-1 с магнитомодифицированными тромбоцитами и последующего анализа клеточных субпопуляций; б) репрезентативные изображения клеток THP-1, полученные методом визуализирующей проточной цитометрии (Amnis ImageStream) после совместного культивирования с магнитомодифицированными тромбоцитами (Calcein AM — цитоплазма клеток THP-1; TRITC — тромбоциты; Hoechst — ядра клеток THP-1; Merge 1 — наложение каналов Calcein AM и TRITC; Merge 2 — объединение всех флуоресцентных каналов); в) доля клеток THP-1, ассоциированных с TRITC-положительным флуоресцентным сигналом. Адаптировано из [18].

Другим направлением является использование макрофагов в качестве клеточных векторов доставки. Их способность поглощать микроносители и мигрировать в ответ на хемотаксические сигналы открывает перспективы направленного транспорта функциональных материалов, в том числе в гипоксические области опухолей. При этом необходима оценка влияния носителей на жизнеспособность, функциональный фенотип и миграционную активность клеток.

Заключение. Представленные исследования демонстрируют развитие систем адресной доставки лекарственных веществ от функциональных неорганических и полимерных носителей до магнитоуправляемых, стимул-чувствительных и гибридных клеточных платформ. Эффективность таких систем определяется комплексным взаимодействием физико-химических свойств материалов, механизмов их транспорта и локализации, а также особенностей биологического ответа. Перспективным направлением является создание многофункциональных биомиметических платформ, сочетающих управляемую доставку, диагностическую визуализацию и использование естественных механизмов клеточной миграции для преодоления биологических барьеров и повышения эффективности терапии.

Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 26-74-10068).

Библиографический список

1. *Chen Q.* et al. Novel drug delivery systems: an important direction for drug innovation research and development // Pharmaceutics. 2024. Vol. 16, № 5. Art. 674.
2. *Ashique S., Sandhu N. K., Chawla V., Chawla P. A*. Targeted drug delivery: trends and perspectives // Current Drug Delivery. 2021. Vol. 18, № 10. P. 1435–1455.
3. *Blanco E., Shen H., Ferrari M*. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery // Nature Biotechnology. 2015. Vol. 33. P. 941–951.
4. *Trushina D. B., Bukreeva T. V., Kovalchuk M. V., Antipina M. N*. CaCO3 vaterite microparticles for biomedical and personal care applications // Materials Science and Engineering: C. 2014. Vol. 45. P. 644–658.
5. *Shchukin D. G., Shutava T., Shchukina E., Sukhorukov G. B., Lvov Y. M*. Modified polyelectrolyte microcapsules as smart defense systems // Chemistry of Materials. 2004. Vol. 16, № 18. P. 3446–3451.
6. *Gusliakova O.* et al. Use of submicron vaterite particles serves as an effective delivery vehicle to the respiratory portion of the lung // Frontiers in Pharmacology. 2018. Vol. 9. Art. 559.
7. *Volodkin D. V., Petrov A. I., Prevot M., Sukhorukov G. B.* Matrix polyelectrolyte microcapsules: new system for macromolecule encapsulation // Langmuir. 2004. Vol. 20, № 8. P. 3398–3406.
8. *Mayorova O. A.* et al. Endovascular addressing improves the effectiveness of magnetic targeting of drug carrier. Comparison with the conventional administration method // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2020. Vol. 28. Art. 102184.
9. *Sindeeva O. A.* et al. Polylactic acid-based patterned matrixes for site-specific delivery of neuropeptides on-demand: functional NGF effects on human neuronal cells // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020. Vol. 8. Art. 497.
10. *Sindeeva O. A.* et al. Effect of a controlled release of epinephrine hydrochloride from PLGA microchamber array: in vivo studies // ACS Applied Materials & Interfaces. 2018. Vol. 10, № 44. P. 37855–37864.
11. *Saveleva M. S.* et al. Mucoadhesive emulsion microgels for intravesical drug delivery: preparation, retention at urothelium, and biodistribution study // ACS Applied Materials & Interfaces. 2023. Vol. 15, № 21. P. 25354–25368.
12. *Wilhelm S.* et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours // Nature Reviews Materials. 2016. Vol. 1. Art. 16014.

13. *Stanicki D., Vangijzegem T., Ternad I., Laurent S.* An update on the applications and characteristics of magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery // Expert Opinion on Drug Delivery. 2022. Vol. 19, № 3. P. 321–335.

14. *Gusliakova O. I.* et al. Magnetically navigated microbubbles coated with albumin/polyarginine and superparamagnetic iron oxide nanoparticles // Biomaterials Advances. 2024. Vol. 158. Art. 213759.

15. *Gusliakova O. I.* et al. Renal artery catheterization for microcapsules' targeted delivery to the mouse kidney // Pharmaceutics. 2022. Vol. 14, № 5. Art. 1056.

16. *Cassetta L., Pollard J. W.* Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer // Nature Reviews Drug Discovery. 2018. Vol. 17. P. 887–904.

17. *Gusliakova O. I.* et al. Light-directed reprogramming of tumor-associated macrophages via STING agonist delivery // Biomaterials Advances. 2026. Art. 214632.

18. *Mayorova O. A.* et al. Magnetic platelets as a platform for drug delivery and cell trapping // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15, № 1. Art. 214.

3. НЕЙРОСЕТИ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

ОБЪЯСНИМЫЙ НЕЙРОСЕТЕВОЙ АЛГОРИТМ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ю.М. Ишбулатов[1,2], В.И. Гриднев[2], В.И. Пономаренко[1,2], Е.И. Боровкова[1], Д.М. Ежов[1,2], А.С. Караваев[1,2]

[1] Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

[2] Саратовский филиал ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН.

E-mail: ishbulatov95@mail.ru

Аннотация: В работе предложен метод неинвазивной оценки динамики ряда параметров системы вегетативной регуляции среднего артериального давления, перспективных для развития методов непрерывного мониторинга данной системы. Алгоритм основан на реконструкции, с помощью сверточной искусственной нейронной сети, параметров математической модели системы по неинвазивным осциллограммам артериального давления. Алгоритм успешно апробирован на синтетических данных, приближенных к реальным.

Ключевые слова: автономная регуляция, неинвазивная диагностика, искусственные нейронные сети, математическое моделирование.

Развитие носимых коммерческих приборов регистрации кардиосигналов спровоцировало новую волну интереса к неинвазивной диагностике состояния вегетативной регуляции кровообращения человека, что, в первую очередь, обусловлено общемировой тенденцией перехода к принципиально новой парадигме медицины – персонализированной, парсипативной, превентивной и предиктивной медицине, которая требует непрерывного мониторинга.

История развития методов диагностики состояния вегетативной регуляции кровообращения берет начала в 60-х годах предыдущего века с работ основоположника космической медицины Р.М. Баевского [1]. Методы представляют собой оценки спектральных, статистических и нелинейно-динамических характеристик сигнала вариабельности ритма сердца [2]. Попытки физиологической интерпретации результатов применения данных методов начались с работ Соланжа Аксельрода в 80-х годах [3], но вызывают споры до сих пор [2,4,5].

В работе предложен метод, оценивающий конкретные физические параметры системы вегетативной регуляции, основанный на подгонке к неинвазивным осциллограммам артериального давления математической

модели системы, предложенной из первых принципов. Реконструировались следующие параметры:

- Время запаздывания в петле обратной связи системы автономной регуляции кровообращения, обратно пропорциональное скорости нервной проводимости, чье снижение может быть вызвано диабетом, заболеваниями печени и почек, туннельным синдромом и другими факторами, повреждающие нервные волокна.
- Интегральный индекс инерционности артериальных сосудов, чье снижение может быть маркером диабета, артериальной гипертензии и артериосклероза, а также других заболеваний, снижающих эластичность артериальных сосудов.
- Параметры передаточной характеристики, описывающей реакцию центральной нервной системы, прежде оцененная только в активных экспериментах на животных.

В работе предложен метод оценки перечисленных параметров, основанный на реконструкции параметров модифицированной модели [6], изначально предложенной для описания экспериментальных результатов, полученных в прямых опытах на кроликах. Мы добавили хорошо документированный [7] гистерезис передаточной характеристики, сигнал дыхания и коррелированный цветной шум:

$$\varepsilon\dot{M}(t) = -M(t) + \alpha th\left(\beta\left(M(t-\tau) + \gamma\dot{M}(t-\tau)\right) + k_R R(t)\right) + k_\xi \xi, \quad (1)$$

где $M(t)$, мм рт. ст., - отклонение среднего артериального давления от нормы, ε, с - интегральная характеристика инерционности артериальных сосудов, τ, с – время запаздывания в петле обратной связи системы вегетативной регуляции среднего артериального давления, безразмерные коэффициенты α, β и γ – размах, нелинейность и гистерезис передаточной характеристики между откликом барорецепторов и регулирующим сигналом, происходящим из продолговатого мозга. $R(t)$, мм рт. ст. – колебательная составляющая давления, обусловленная влиянием дыхания. Безразмерный коэффициент k_R определял интенсивность данных составляющих. Коэффициент k_ξ регулировал интенсивность стохастических воздействий ξ. Уравнение (1) решалось методом Эйлера с шагом интегрирования 0.001 секунды, но для дальнейшего анализа решение перевыбиралось до частоты дискретизации в 10 Гц. Первые 1000 секунд временных реализаций отбрасывались, чтобы устранить переходные процессы.

При реконструкции использовалась сверточная искусственная нейронная сеть (ИНС) с 9 скрытыми слоями. ИНС обучалась решать задачу регрессии параметров ξ, τ, α, β и γ. Функцией потерь была выбрана средняя абсолютная ошибка (далее MAE – Mean Absolute Error) оценки параметров по валидационной выборке. При обучении использовался классический оптимизатор с адаптивной оценкой моментов с ускорением по Нестерову (Nesterov-accelerated Adaptive Moment Estimation – NAdam). Обучение прекращалось, если MAE не снижалось в течение 5 эпох. Обучающая,

валидационная и тестовая выборки генерировались моделью (1), параметры которой перебирались в диапазоне ± 25% от значений, характерных для здорового человека. Размеры выборок составили, соответственно, 70 000, 20 000 и 10 000 временных реализаций. На вход ИНС подавались 30 секундные отрезки временных реализаций.

MAE на тестовой выборке составило 7.4% для параметра ξ (в % от истинного значения), 3.9% для параметра τ, 7.0% для параметра α, 8.7% для параметра β и 61.7% для параметра γ. На порядок большая ошибка оценки параметра γ, на наш взгляд, объясняется тем, что средняя величина данного параметра на 2 порядка ниже, чем у остальных параметров.

Полученную точность оценки считаем достаточной для адекватной оценки параметров реальной системы, апробация метода на экспериментальных данных является следующим этапом исследования.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-12-00241-П, https://rscf.ru/project/23-12-00241-П/

Библиографический список

1. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник Аритмологии. 2001. №24. С.65-87.
2. *Amekran Y., Damoun N., El Hangouche A.J.* A focus on the assessment of the autonomic function using heart rate variability // Glob Cardiol Sci Pract. 2025. №1. e202512.
3. *Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al.* Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // Science. 1981. V.213. P. 220-222.
4. *Eckberg D. L.* Physiological basis for human autonomic rhythms // Annals of Medicine. 2000. V.*32*(5). P.341–349.
5. *Mukai S., Hayano J.* Heart rate and blood pressure variabilities during graded head-uptilt // J Appl Physiol. 1995. V. 78. P.212-216.
6. *Ringwood J.V., Malpas S.C.* Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // Am. J. Physiol. Regul. Integr Comp Physiol. 2001. V.280. R1105-R1115.
7. *Taher M.F, Cecchini A.B., Allen M.A., et al Baroreceptor* responses derived from a fundamental concept // Ann Biomed Eng. 1988. V. 16. P. 429-443.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ И ИХ РЕАЛИЗАЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ СОЗДАНИЯ ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Радин А.Е., Бродская Ю.А.
Саратовский государственный технический университет им. Ю.А. Гагарина

Аннотация: На наборе из 1650 рентгенограмм коленного сустава сравнены ResNet18, YOLO11n-cls и YOLO26n-cls для классификации по шкале Kellgren–Lawrence. YOLO26n-cls после 50 эпох правильно классифицировала 208 из 250 тестовых снимков — 83,2 %. Приведены данные о сложности распознавания промежуточных стадий. Выполнена интеграция наиболее точной модели в веб-приложение.

Ключевые слова: распознавание образов, остеоартроз коленного сустава, Kellgren–Lawrence, ResNet18, YOLO, классификация рентгенограмм, веб-приложение.

Введение

Степень рентгенологических изменений при остеоартрозе коленного сустава оценивают по шкале Kellgren–Lawrence (KL) [1]. Шкала описывает пять градаций заболевания. При определении стадии учитывают остеофиты, сужение суставной щели, субхондральный склероз и деформацию костных контуров.

Глубокие нейронные сети уже применялись для определения степени остеоартроза по рентгенограммам [2, 6]. В этой работе сравниваются ResNet18, YOLO11n-cls и YOLO26n-cls на одном разбиении данных. Сравнение должно определить модель для веб-приложения и показать, совпадает ли лучший результат по общей точности с лучшим качеством распознавания отдельных стадий.

Постановка задачи

Дано множество рентгенологических изображений коленного сустава:

$X = \{x_1, x_2, ..., x_n\}$, где x_i — входное изображение.

Множество классов:

$Y = \{KL\ 0, KL\ 1, KL\ 2, KL\ 3, KL\ 4\}$, где:

KL 0 — отсутствие признаков остеоартроза;

KL 1 — сомнительные изменения;

KL 2 — минимальные признаки;

KL 3 — умеренные изменения;

KL 4 — выраженные изменения.

Обучающая выборка:

$D = \{(x_i, y_i)\}^n_{i=1}$, где $y_i \in Y$ — метка класса.

Функция классификации:

$f(x) \rightarrow y,\ y \in Y$

Набор данных и подготовка изображений

Набор для исследования состоит из 1650 подготовленных и аннотированных рентгенограмм. Изображения распределены по классам KL 0–KL 4 [1]. Класс KL 0 объединяет снимки без признаков остеоартроза;

KL 1 — со сомнительными изменениями; KL 2 — с определяемыми остеофитами и возможным сужением суставной щели; KL 3 — с умеренными изменениями; KL 4 — с выраженными дегенеративными изменениями [1]. Количество изображений по классам приведено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение исходного набора данных

Класс	**KL 0**	**KL 1**	**KL 2**	**KL 3**	**KL 4**	**Всего**
Изображений	514	477	232	221	206	1650

На KL 0 и KL 1 приходится 991 снимок — около 60 % набора. Из-за такого соотношения accuracy сильнее зависит от распознавания этих двух классов. При сравнении моделей дополнительно использованы метрики с одинаковым весом каждого класса. Файлы хранятся в каталогах KL 0–KL 4.

Для обучения выбраны 1152 изображения, для валидации — 248, для тестирования — 250. По валидационной выборке контролировали обучение и выбирали веса; итоговые метрики рассчитывали на тестовой. Разбиение было одинаковым для всех моделей.

На вход сети подавались изображения размером 224×224 пикселя. При обучении ResNet18 применялись нормализация, горизонтальное отражение и небольшие повороты. Для YOLO использовались встроенные преобразования Ultralytics. Каталоги обучающей, валидационной и тестовой выборок формировались отдельным скриптом.

Модели и условия обучения

Базовой моделью выбрана ResNet18 — свёрточная сеть с остаточными связями [3]. Для сравнения выбраны YOLO11n-cls и YOLO26n-cls из библиотеки Ultralytics [4]. Координаты объектов и маски суставных структур в работе не определялись.

Все модели обучались на NVIDIA GeForce RTX 3060 с размером пакета 32. Для ResNet18 и YOLO11n-cls использовался AdamW; начальная скорость обучения YOLO11n-cls составляла 0,001. Основное сравнение проведено после 30 эпох. Для YOLO26n-cls выполнен ещё один эксперимент с увеличением числа эпох до 50.

Тестовые снимки классифицировались с сохранёнными весами. Результат YOLO26n-cls после 50 эпох приведён отдельно: при сравнении с ResNet18 и YOLO11n-cls меняется и архитектура, и число эпох обучения.

Результаты сравнения

В таблице 2 приведены accuracy, balanced accuracy, macro F1-score и weighted F1-score. Accuracy — доля правильно классифицированных снимков; balanced accuracy — средняя полнота по пяти классам. Для macro F1-score значения F1 усредняются по классам без весов, для weighted F1-score — с учётом числа тестовых примеров в каждом классе.

Таблица 2 — Метрики на тестовой выборке из 250 изображений

Модель	Эпохи	Accuracy	Balanced accuracy	Macro F1	Weighted F1
ResNet18	30	0,7520	0,7313	0,7439	0,7506
YOLO11n-cls	30	0,8240	0,8161	0,8135	0,8196
YOLO26n-cls	30	0,8120	0,8203	0,8178	0,8097
YOLO26n-cls	50	0,8320	0,8184	0,8164	0,8279

После 30 эпох YOLO11n-cls получила accuracy 82,4 %, превысив результат ResNet18 на 7,2 процентного пункта. У YOLO26n-cls доля верных ответов была ниже — 81,2 %, а balanced accuracy и macro F1-score оказались выше, чем у двух других моделей.

После 50 эпох accuracy YOLO26n-cls выросла с 81,2 до 83,2 %, weighted F1-score — с 0,8097 до 0,8279. Модель верно определила класс 208 из 250 снимков. Этот вариант использован в приложении. Отрыв от YOLO11n-cls составил два правильно классифицированных снимка, или 0,8 процентного пункта.

По остальным метрикам увеличение числа эпох дало небольшое снижение: macro F1-score изменился с 0,8178 до 0,8164, balanced accuracy — с 0,8203 до 0,8184. Квадратично взвешенная каппа составила 0,8897 после 30 эпох и 0,8872 после 50. В отличие от accuracy, каппа с такими весами учитывает, насколько далеко предсказанная степень KL находится от истинной.

Особенности распознавания классов

Наибольшие трудности возникли с классом KL 2. Для него F1-score составил 0,6462 у ResNet18, 0,6552 у YOLO11n-cls и 0,7213 у YOLO26n-cls после 30 эпох. После 50 эпох значение для YOLO26n-cls снизилось до 0,6909, хотя общая accuracy выросла.

Для приложения модель выбиралась по общей доле правильных ответов, поэтому использован вариант на 50 эпохах. Если критерием служит F1-score для KL 2, в проведённых экспериментах лучший результат даёт YOLO26n-cls после 30 эпох.

Реализация веб-приложения

Веб-приложение состоит из клиента на React с Vite и сервера на FastAPI [5]. На сервере работает YOLO26n-cls, обученная в течение 50 эпох. Результат классификации передаётся клиенту в JSON.

Запрос GET /health проверяет состояние сервера и загрузку модели. Для классификации клиент отправляет POST /predict с изображением в поле file (multipart/form-data). Допустимы файлы JPG, JPEG, PNG, BMP и WebP размером до 10 МБ. Сервер проверяет расширение, размер и возможность прочитать изображение, затем преобразует его в RGB и передаёт модели.

Пользователь выбирает файл или перетаскивает его в область загрузки, просматривает снимок и запускает анализ. Сервер возвращает класс KL, название и описание стадии, уверенность модели и вероятности пяти классов. Интерфейс выводит результат и диаграмму вероятностей (рисунок 1).

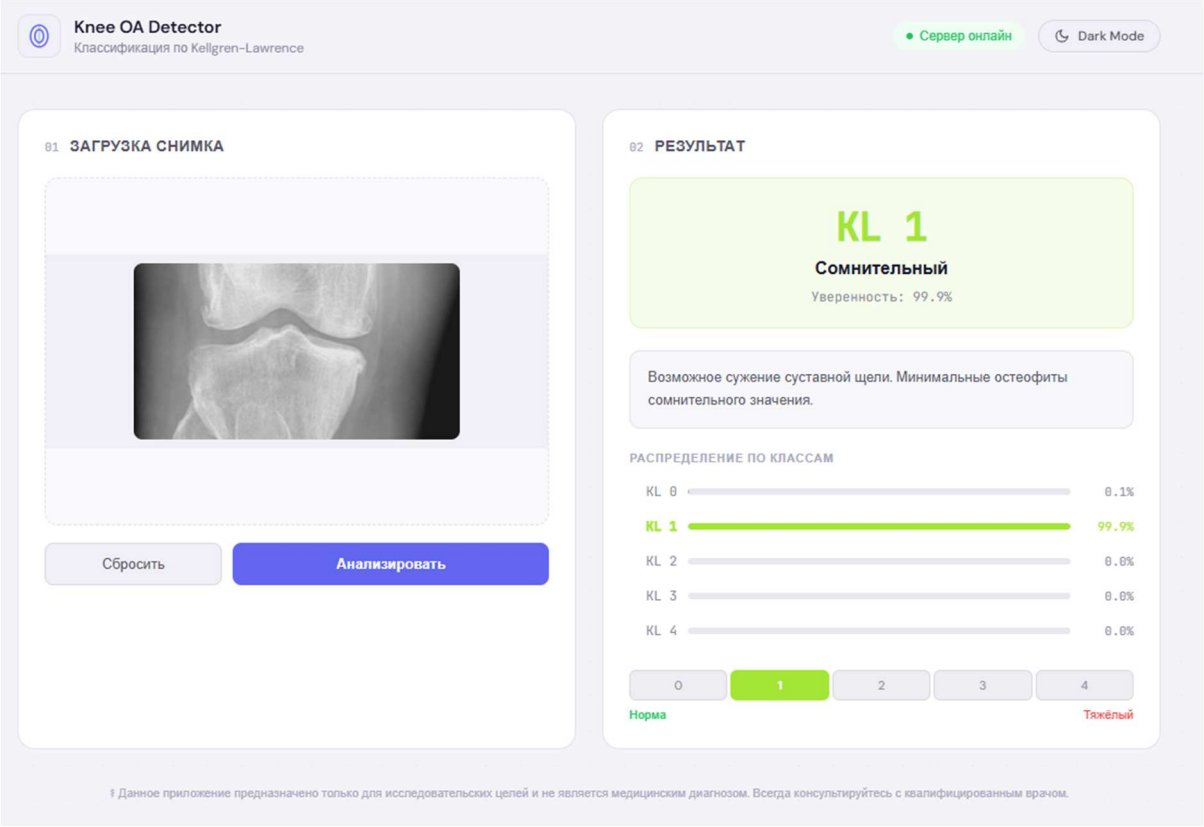


Рис. 1. — Отображение результата классификации в веб-приложении

При проверке приложения сервер запускался и загружал веса модели; запросы /health и /predict выполнялись корректно. Проверены загрузка JPG и PNG, отображение результатов и отклонение неподдерживаемых и некорректных файлов. Эти проверки относятся к работе программы. Диагностическая эффективность в клинических условиях ими не оценивалась.

Обсуждение результатов и выводы

На выбранной тестовой выборке обе архитектуры YOLO превзошли ResNet18 по accuracy. При одинаковой продолжительности обучения в 30 эпох наибольшую долю правильных ответов показала YOLO11n-cls — 82,4 %. YOLO26n-cls после 50 эпох достигла accuracy 83,2 % и weighted F1-score 0,8279. Этот вариант использован в веб-приложении. Его преимущество над YOLO11n-cls составило два правильно классифицированных снимка из 250. Небольшой размер этого различия и неодинаковое число эпох не позволяют сделать вывод о безусловном превосходстве одной архитектуры.

Увеличение числа эпох обучения YOLO26n-cls с 30 до 50 повысило accuracy, но снизило macro F1-score и balanced accuracy. Для наиболее сложного класса KL 2 значение F1-score уменьшилось с 0,7213 до 0,6909.

Поэтому при выборе модели следует учитывать качество распознавания отдельных стадий. Анализ матриц ошибок и неверно классифицированных снимков с участием специалиста поможет уточнить причины ошибок и направления доработки модели.

Разработанное веб-приложение объединяет загрузку рентгенограммы, выполнение классификации и отображение результата. Пользователь получает предсказанную степень KL и распределение вероятностей по пяти классам. Проверены обмен данными между клиентом и сервером, обработка изображений и отклонение некорректных файлов. Прототип позволяет проводить дальнейшие эксперименты через единый интерфейс, без отдельного запуска скриптов для каждого снимка.

Приложение остаётся исследовательским прототипом. Выводимая уверенность модели не проверена как вероятность правильного диагноза; интерпретировать снимок должен врач. Проверка на независимой выборке должна показать, сохраняется ли качество на изображениях из других источников. Повторные запуски обучения и оценка доверительных интервалов помогут установить устойчивость различий между моделями. Расширение набора данных целесообразно сопровождать проверкой разметки и отдельной оценкой качества для каждой степени KL.

Библиографический список

1. *Kellgren J.H., Lawrence J.S.* Radiological assessment of osteo-arthrosis // Annals of the Rheumatic Diseases. 1957. Vol. 16, № 4. P. 494–502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494.

2. *Tiulpin A., Thevenot J., Rahtu E., Lehenkari P., Saarakkala S.* Automatic Knee Osteoarthritis Diagnosis from Plain Radiographs: A Deep Learning-Based Approach // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. Art. 1727. DOI: 10.1038/s41598-018-20132-7.

3. *He K., Zhang X., Ren S., Sun J.* Deep Residual Learning for Image Recognition // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2016. P. 770–778.

4. Ultralytics. Image Classification; Ultralytics YOLO26 [Электронный ресурс]. URL: https://docs.ultralytics.com/tasks/classify/; https://docs.ultralytics.com/models/yolo26/ (дата обращения: 30.09.2026).

5. FastAPI. Documentation [Электронный ресурс]. URL: https://fastapi.tiangolo.com/ (дата обращения: 30.09.2026).

6. *Радин А.Е., Бродская Ю.А., Киреев С.И.* Подходы к построению системы автоматизированной диагностики заболеваний нижних конечностей с помощью методов распознавания образов / Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2025. С. 10–19.

РАЗРАБОТКА ПОРТАТИВНОГО ДАТЧИКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ОСНОВЕ NTC-ТЕРМОРЕЗИСТОРА

А.И. Гребнева, Я.П. Сипачёв, А.С. Караваев
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: alya.grebneva.06@mail.ru

Аннотация: Разработан портативный аппаратно-программный комплекс на основе NTC-терморезистора, АЦП ADS1110 и ESP32-C3 для регистрации дыхательной активности. Реализованы регистрация температурного сигнала, выделение дыхательных циклов и автоматическая оценка частоты дыхательных движений (ЧДД). По записям девяти участников обучена модель Random Forest; в межсубъектной проверке средняя абсолютная ошибка относительно ручной разметки составила 1,52 дых. /мин. Модель переведена в C-код и проверена на совпадение прогнозов.

Ключевые слова: дыхательная активность, терморезистор, ESP32-C3, ADS1110, частота дыхания, обработка сигналов, машинное обучение, случайный лес.

Частота дыхательных движений (ЧДД) — один из показателей функционального состояния человека. Для её регистрации применяются датчики движения грудной клетки, воздушного потока и температуры [1, 2]. Терморезистивный метод использует температурное различие вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Компактность сенсора позволяет создать портативный регистратор, однако температурный дрейф, движения и нерегулярность дыхания затрудняют распознавание циклов. Цель работы — разработка такого регистратора и оценка применимости методов машинного обучения к измерению ЧДД.

Комплекс включает NTC-терморезистор, измерительную цепь, 16-разрядный АЦП ADS1110 и микроконтроллер ESP32-C3. Отсчёты поступают по I²C [3]; микроконтроллер рассчитывает температуру и передаёт измерения по Wi-Fi на компьютер. Частота регистрации составляет приблизительно 31 отсчёт в секунду. Программа компьютера отображает данные в реальном времени и сохраняет записи для анализа.

Первоначальный алгоритм выделяет дыхательную компоненту из температурного сигнала с помощью полосовой фильтрации ориентировочно в диапазоне 0,05–1,2 Гц. Повторяющиеся колебания анализируются пороговым детектором с учётом длительности и амплитуды цикла; по межсобытийным интервалам определяется ЧДД. В контролируемом десятиминутном эксперименте при заданном темпе 18 дых. /мин зарегистрировано 180 валидных событий, а спектральный максимум находился около 0,300 Гц. Этот результат подтверждает возможность регистрации заданного дыхательного ритма, однако не характеризует точность метода для произвольного дыхания и двигательных помех.

Для расширения исследования были собраны записи нескольких участников и разработан редактор разметки Breath Labeler. Программа позволяет отображать исходный температурный сигнал, автоматически предлагать дыхательные события, вручную устранять ложные срабатывания, добавлять пропущенные события и обозначать интервалы артефактов или неопределённого сигнала. Проверка осуществляется временными фрагментами; сохранённая разметка экспортируется в машиночитаемом виде. Это позволило сформировать набор окон наблюдения, связанный с конкретными участниками, и исключать участки без надёжной разметки.

Для автоматической оценки ЧДД разработан и обучен регрессионный алгоритм Random Forest — ансамбль решающих деревьев [4]. На 3890 размеченных окнах сигналов девяти участников изучались пять характеристик обработанной температурной

кривой: амплитуда, стандартное отклонение, среднеквадратичное значение, локальная изменчивость и максимальное изменение соседних отсчётов. Признаки рассчитывались по выделенной дыхательной компоненте

Была применена схема Leave-One-Subject-Out: модель последовательно обучалась на восьми участниках и проверялась на девятом. Использовался ансамбль из 24 деревьев с максимальной глубиной семь уровней. Средняя абсолютная ошибка прогноза ЧДД составила 1,52 дых. /мин; для константного базового прогноза на тех же разбиениях получено 5,00 дых./мин. Значения характеризуют согласование модели с размеченными данными.

Таблица 1 — Результаты межсубъектной проверки регрессионной модели

Показатель	Random Forest	Базовый прогноз
Число участников	9	9
Число окон	3890	3890
MAE, дых./мин	1,52	5,00

Обученный ансамбль преобразован в программу на языке C, пригодную для интеграции в программное обеспечение ESP32-C3. Разработана схема встроенной оценки ЧДД: получение температуры, выделение дыхательной компоненты, вычисление признаков и прогноз Random Forest с передачей результатов по Wi-Fi. Указанная проверка подтверждает эквивалентность вычисления ансамбля.

Дополнительно записаны сигналы в условиях разговора и при снятом датчике с искусственными помехами. На рис. 1 приведён фрагмент исходной температуры во время речи. Такие режимы важны для исследования ложных срабатываний: регрессионная модель ЧДД сама по себе не является классификатором артефактов или детектором апноэ.

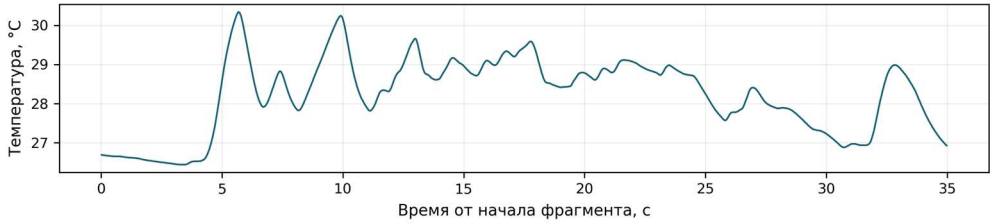


Рис. 1. Фрагмент температурного сигнала во время разговора.

Таким образом, создан портативный регистратор дыхательной активности и реализована модель машинного обучения для автоматической оценки ЧДД. В контролируемом опыте исходный детектор восстановил заданный темп 18 дых. /мин; на данных девяти участников Random Forest продемонстрировал среднюю абсолютную ошибку 1,52 дых. /мин относительно ручной разметки. Подготовлено C-представление модели для использования в ESP32-C3. Окончательные испытания встроенного алгоритма и сопоставление с независимым физиологическим эталоном необходимы для оценки метрологической точности в реальных условиях.

Библиографический список

1. *Гаранин А.А., Рубаненко А.О., Шипунов И.Д., Рогова В.С.* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 89. С. 159–173. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-159-173.

2. *Кормилицын А.Ю., Поляков В.И.* // Известия высших учебных заведений. Приборостроение. 2014. Т. 57. № 4. С. 61–63.

3. Texas Instruments. ADS1110: 16-Bit Analog-to-Digital Converter with Onboard Reference. Datasheet SBAS276A. 2003.

4. *Breiman L.* Random Forests // Machine Learning. 2001. Vol. 45. P. 5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324.

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ДЛЯ ВИДЕООКУЛОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕФЕРЕНТНОЙ ТОЧКИ И ВОЗМОЖНОСТЬЮ РУЧНОЙ ПРАВКИ

И. Р. Морозова, А. Э. Постельга
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: irina.r.morozova@mail.ru

Аннотация: Рассмотрена актуальность видеоокулографии в клинической диагностике. Проведен анализ существующих программных решений, выявлены их ограничения. Описан процесс разработки авторской программы на языке Python с использованием компьютерного зрения (MediaPipe, OpenCV). Обосновано применение референтной точки на переносице и нормировки по расстоянию между глаз, что снижает влияние движений головы. Реализован механизм ручной коррекции артефактов и интерполяции кадров. Проанализированы трудности, возникшие при создании кода с использованием предобученной большой языковой модели.

Ключевые слова: Видеоокулография, трекинг глаз, траектория, большая языковая модель (LLM).

Видеоокулография – объективный метод регистрации движений глаз, применяемый в клинической диагностике. Известны работы, в которых достигнуты значительные результаты в диагностике нистагма [1], косоглазия [2], а также в исследовании глазодвигательной активности при психических расстройствах [3]. Метод также эффективен при выявлении нарушений движений глаз у детей с дислексией [4].

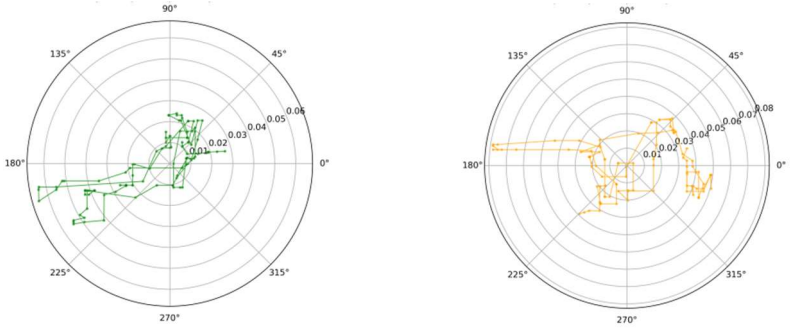
Однако существующие программные решения ограничены: коммерческие пакеты требуют дорогого оборудования, открытые аналоги нестабильны при работе с веб-камерой, обладают высоким уровнем шумов. Известна отечественная программа «Видеоокулограф16» [5], которая эффективна для анализа и включает функцию ручной установки центра зрачков, однако она не предусматривает компенсацию смещения головы испытуемого ни в продольном, ни в поперечном направлениях и пропуски кадров.

Цель работы – разработать программу для видеоокулографии, устойчивую к движениям головы испытуемого, обеспечивающую возможность ручной коррекции данных и интерполяции при использовании обычной веб-камеры.

Для достижения цели решались следующие задачи: проанализировать существующие программные решения для видеоокулографии и их ограничения; реализовать программу на основе ключевых точек лица с референтной точкой и нормировкой; предусмотреть механизм ручной коррекции артефактов и интерполяции пропущенных кадров; сравнить разработанную программу с открытыми и коммерческими аналогами.

Материалы и методы. В ходе выполнения настоящей работы была разработана программа для видеоокулографии, обрабатывающая видео, записанное на обычную веб-камеру. Данная программа реализована на

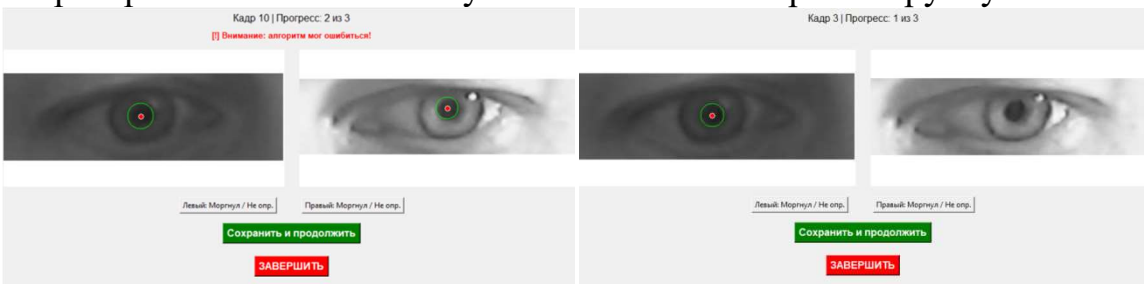
языке Python, для обработки видеопотока используется библиотека OpenCV, а для трекинга ключевых точек на лице MediaPipe Face Mesh, которая позволяет определять положение зрачков и опорных точек лица в реальном времени. Математическая обработка (нормализация координат, медианное сглаживание, расчет полярных координат) выполняется с помощью библиотеки NumPy, а графический интерфейс для ручной коррекции данных реализован с использованием возможностей библиотеки Tkinter, визуализация результатов (траектории, полярные графики (рис. 1, а, б)) – на Matplotlib.



а) б)

Рис. 1. Примеры траектории движения глаз в полярных координатах: а) для левого; б) для правого

В качестве референтной точки используется середина отрезка, заключенного между внутренними уголками глаз (переносица). Относительно этой точки определяется положение центров зрачков, а значения координат нормируются по расстоянию между внутренними уголками глаз. Это дает устойчивость к движению головы относительно камеры, как к продольному (вперёд-назад), так и к поперечному (влево-вправо), а также частичную устойчивость к повороту головы. Также в программе предусмотрена ручная коррекция: если алгоритм ошибся (высчитывается смещение в пикселях между двумя положениями и выносится предположение об ошибочных точках (рис. 2, а)) или точка не определена (рис. 2, б)), то используется метод интерполяции или у оператора есть возможность указать положение зрачка вручную.



а) б)

Рис. 2. Интерфейс программы: а) зрачок не найден; б) предупреждение об ошибке

При разработке кода использовалась предобученная большая языковая модель (Large Language Model, LLM) свободного доступа (далее – ИИ). В отличие от традиционных алгоритмических подходов к

программированию, где логика каждого шага жестко задается разработчиком, современные LLM, массово доступные с 2022 года, обучаются на крупномасштабных массивах текста и кода. Это обеспечивает им способность интерпретировать естественный язык и генерировать программные модули на основе текстового описания («промпта»), выполняя функцию интеллектуального ассистента.

Однако практическое применение данного подхода выявило ряд ограничений. Использование ИИ сократило время написания программы (сравнение трудозатрат при разработке программы с применением ИИ и без него представлено в таблице 1), но потребовало решения специфических трудностей. Было установлено, что для получения корректного результата требуется максимально детализированный «промпт», в противном случае модель склонна к генерации недостоверных данных. При длительном диалоге происходит сжатие контекста, что приводит к частичной утрате ранее заданных условий и повреждению уже написанных модулей. Кроме того, модель может оспаривать целесообразность добавления определенных функций, что требует дополнительного обоснования задач. Предложенные ИИ алгоритмы также не всегда оптимальны, что требует тщательной верификации и ручной доработки кода. Как сообщают авторы [5], на составление программы «Видеоокулограф16» было потрачено около 70 часов, использование ИИ позволил сократить время разработки в 4 раза, однако это сместило акцент работы с разработки кода на его верификацию и отладку.

Результаты и обсуждение. В текущей версии программы реализован модуль автоматического определения координат зрачков на основе ключевых точек лица, а также модуль визуализации траекторий движения глаз. В отличие от стандартного подхода, при котором для исключения движения используется жесткая фиксация головы, в программе, описанной в настоящей работе, реализована нормализация относительно референтной точки с масштабированием по межзрачковому расстоянию. Это позволило снизить зависимость результатов от изменения масштаба и смещения лица в кадре, отказаться от громоздких физических фиксаторов. Для коррекции ошибок предусмотрен режим ручной разметки: кадры, где зрачок не был обнаружен алгоритмом или был обнаружен с аномально резким смещением зрачка, проверяются оператором вручную, если положение зрачка не удается установить даже вручную, применяется интерполяция координат по соседним кадрам.

В сравнении с аналогами: известные аналоги (например, 3DeepVOG [6]) требует специализированной камеры, а на основе веб-камеры дает низкую точность; EyeTheia [7] доступен на веб-камере, однако создаёт излишне высокий уровень шума при построении траекторий глаз и не компенсирует движения головы. Известная отечественная программа «Видеоокулограф16» включает ручную правку, однако не компенсирует смещение головы испытуемого и не предусматривает автоматическую

интерполяцию утерянных кадров. Коммерческие решения требуют специального оборудования и ПО. Наша программа работает с обычной веб-камерой, снижает уровень шумов за счет ручной проверки и математической нормировки, использует референтную точку, что убирает необходимость в лобно-подбородочной опоре и применяет интерполяцию пропущенных кадров.

Заключение. В ходе работы была создана программа для видеоокулографии, устойчивая к движениям головы за счет наличия референтной точки и нормировки. Реализована ручная коррекция артефактов и автоматическая интерполяция утерянных кадров. Программа работает с обычной веб-камерой и не требует специализированного оборудования.

На данный момент эта программа представляет собой готовый прототип. Сравнение с существующими решениями показало, что программа обладает рядом функциональных преимуществ. Кроме того, использование предобученной языковой модели позволило сократить трудозатраты по времени примерно в 4 раза. В дальнейшем планируются испытания для оценки точности измерений, доработка интерфейса. Помимо клинической диагностики (нистагм, косоглазие, психиатрия), программа может использоваться в научных исследованиях когнитивных процессов, в эргономике для оценки утомляемости операторов, а также в образовательных целях.

Библиографический список

1. *Усанова Т.Б., Скрипаль А.В., Усанов Д.А., Абрамов А.В.* Видеотехнология количественного контроля движения глазного яблока при нистагме // Вестник офтальмологии. 2002. № 4. С. 38–42.

2. *Дорошенко А.А., Радевич С.Б., Постельга А.Э., Усанова Т.Б., Усанов Д.А., Каменских Т.Г.* Применение видеоокулографа для определения угла косоглазия // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2017: материалы Всероссийской школы-семинара. Саратов, 2017. С. 48–50.

3. *Дорошенко А.А., Гусева М.А., Постельга А.Е., Усанов Д.А., Барыльник Ю.Б.* Использование видеоокулографии при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 3. С. 39–42.

4. *Корнев А.Н., Оганов С.Р., Гальперина Е.И.* Формирование психофизиологических механизмов понимания письменных текстов: регистрация движений взора при чтении у детей с дислексией 9–11 и 12–13 лет и здоровых сверстников // Физиология человека. 2019. Т. 45, № 3. С. 24–30.

5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016616568. Видеоокулограф16 / *Игонин С.В.;* заявл. 18.04.2016; опубл. 20.07.2016.

6. Zhao J., Ahmadi S.-A., Decker J., et al. 3DeepVOG: An Open-Source Framework for Real-Time, Accurate 3D Gaze Tracking with Deep Learning // Digital Biomarkers. 2026. Vol. 10, No. 1. P. 21–31.

7. Pather S., Martignène N., Bugnet A., et al. EyeTheia: A Lightweight and Accessible Eye-Tracking Toolbox // arXiv preprint arXiv:2601.06279. 2026.

ВЫЯВЛЕНИЕ ЦИФРОВЫХ МАРКЕРОВ ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ ЭЭГ В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ

В. С. Великая, А.С. Фалькович
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: velikaya.vita16@gmail.com

Аннотация: Работа посвящена разработке алгоритма для автоматизированного поиска цифровых биомаркеров шизофрении по данным электроэнцефалографии. На базе верифицированного датасета ЭЭГ МГУ (84 участника) разработан программный комплекс на языке Python. В начале работы была выдвинута гипотеза, что значимым биомаркером будет размах амплитуды, но она не подтвердилась. Тогда при помощи U-критерия Манна-Уитни был выявлен показатель со значимым различием. Существенные расхождения были обнаружены в затылочном отведении O1 по величине средней амплитуды сигнала (mean, p-value = 0,0267).

Ключевые слова: электроэнцефалография, шизофрения, цифровые биомаркеры, затылочная кора, альфа-ритм, критерий Манна-Уитни, размах амплитуды, оптимизация скрининга.

Актуальность исследования: Шизофрения - хроническое психическое расстройство. На данный момент методы его выявления носят субъективный характер и во многом зависят от психиатра, который работает с пациентом.[1] Поиск объективных цифровых биомаркеров является важной задачей современной медицины. Электроэнцефалография (ЭЭГ) в состоянии покоя отражает функциональную связность нейронных сетей, которая изменяется при эндогенных патологиях. При использовании методов математического анализа временных рядов можно сделать процесс выявления изменений объективным и автоматизированным.

В качестве основной рабочей гипотезы исследования было выдвинуто предположение о том, что ключевым цифровым биомаркером патологии во временной области выступает размах амплитуды сигнала (max - min). Выбор этого показателя объясняется тем, что размах показывает максимальный разброс колебаний электрического сигнала. Было предположено, что значимым показателем будет размах, который должен изменяться при нарушении работы клеток мозга. Целью настоящей работы стало математическое тестирование данной гипотезы на экспериментальных данных, поиск альтернативных значимых параметров ЭЭГ-сигнала в затылочном отведении O1, а также разработка автоматизированного алгоритма для оптимизации процесса скрининга биомедицинских признаков.

Материалы и методы. Информационной базой исследования послужила открытая цифровая база данных ЭЭГ Лаборатории нейрофизиологии МГУ им. М.В. Ломоносова [2]. В данной выборке содержатся записи 84 участников, поделённых на две группы: группу здоровых испытуемых (39) и группу людей с подтвержденным диагнозом (45). Возраст участников выборки 10–14 лет, что не позволяет напрямую

переносить полученные выводы на взрослых пациентов. Регистрация биопотенциалов происходила по международной системе «10-20» с 16 электродами. Длительность записи в состоянии покоя с закрытыми глазами составила 60 секунд при частоте дискретизации 128 Гц. Суммарный объем данных одного участника по всем 16 каналам составил 122 880 значений амплитуды (по 7 680 значений на один текстовый канал). Для автоматизированной обработки данных и скрининга использовались библиотеки языка Python: os, NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn Фильтрация сигналов и удаление помех (выбросов) на данном этапе не проводились, чтобы сначала оценить самые простые параметры сигнала. Разработанный код автоматически загружал все файлы, преобразовывал сырые данные в таблицу и рассчитывал признаки сигнала в затылочном отведении O1. Выбор этого отведения обусловлен тем, что в затылочной коре в состоянии покоя наиболее ярко генерируется альфа-ритм, который сильно меняется при психических патологиях [3]. Для каждого участника автоматически рассчитывались: размах амплитуды (range = max - min), среднее значение (mean), стандартное отклонение (std) и экстремумы (min, max).

Сначала с помощью алгоритма, написанного на языке Python, был рассчитан размах (range = max - min) для всех 84 участников. Предполагалось, что этот показатель покажет значимую разницу между группами. Однако вычисления показали, что диапазоны значений размаха у здоровых людей и пациентов с шизофренией практически полностью накладываются друг на друга. (рис.1).

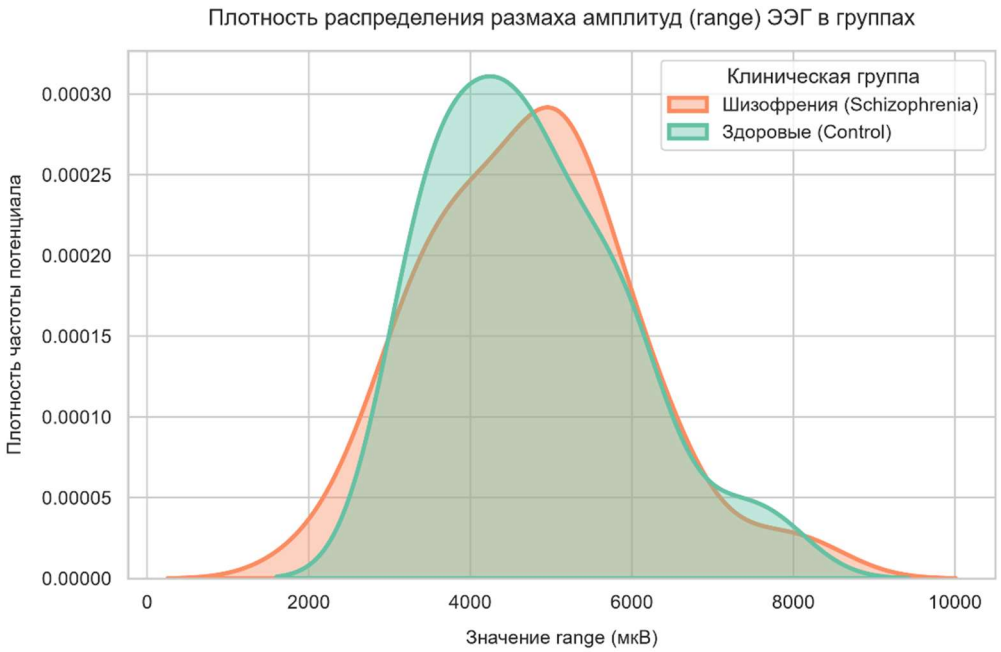


Рис. 1. Распределение значений размаха амплитуды.

Затем это было проверено при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. По итогам анализа значимой разницы между выборками не было обнаружено (показатель p-value оказался равным 0,886,

что значительно больше критического p = 0,05). Гипотеза была опровергнута.

После опровержения первой гипотезы был использован написанный алгоритм и проведен автоматический скрининг остальных параметров временной области. В результате анализа установлено, что статистически значимые различия наблюдаются для показателя среднего значения амплитуды сигнала (mean), где величина U-статистики составила 1125 (смещенное значение U = 630), а показатель p-value достиг 0,0267 ($p < 0,05$).

Для описательного анализа признака mean по клиническим группам была рассчитана матрица статистик. В контрольной группе (39) среднее значение амплитуды составило (5,64 ± 6) мкВ, а в группе шизофрении (45) оно снизилось до (3,47 ± 18,95) мкВ. Это наглядно показывает динамику биоэлектрических перестроек. При заболевании происходит смещение постоянной составляющей потенциала в затылочной коре. При этом разброс значений (стандартное отклонение) значительно увеличивается с 6 до 18,95 мкВ. Результаты плотности частот признака визуализированы с помощью графика на рис. 2.

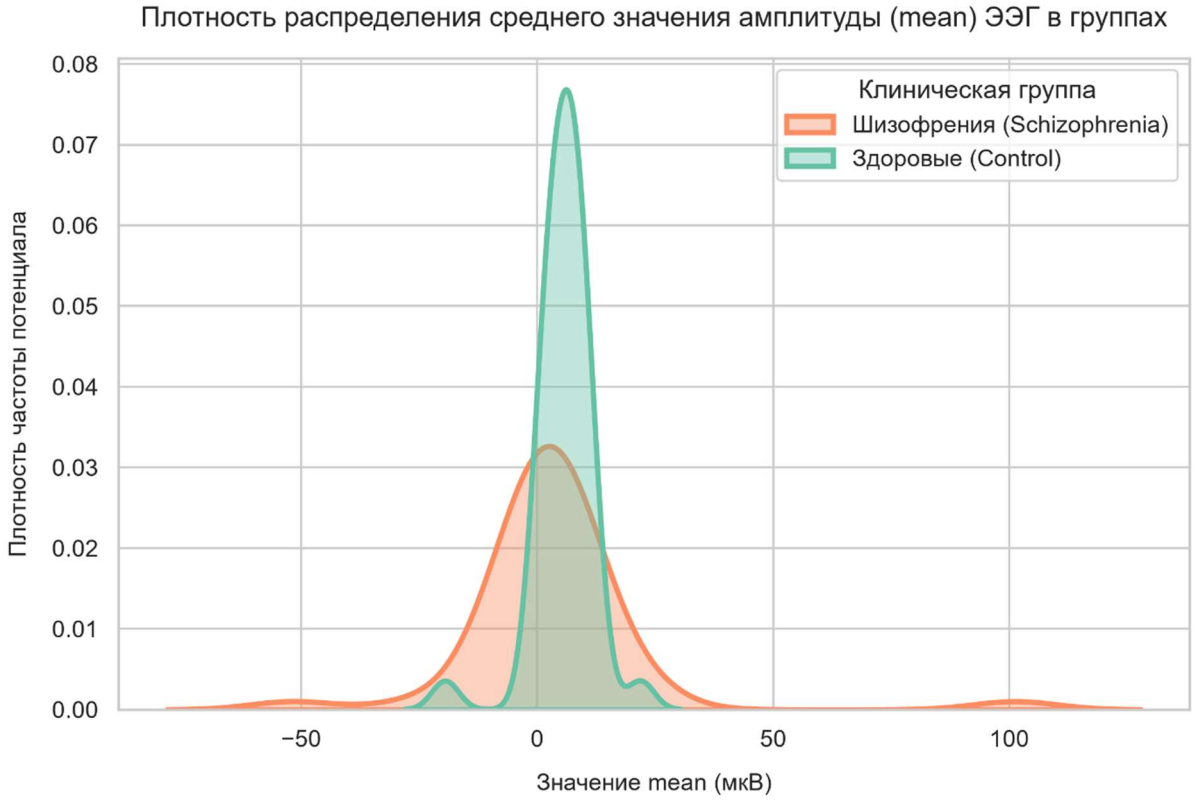


Рис. 2. Функция плотности распределения среднего значения амплитуды сигнала в исследуемых группах

Таким образом, в результате анализа всех признаков был выявлен информативный цифровой маркер расстройства.

Важно отметить, что обнаруженное смещение средней амплитуды (mean) при заболевании может иметь смешанную природу. С одной стороны, это изменение связано с падением мощности альфа-ритма, что характерно для шизофрении. С другой стороны, показатель mean может

реагировать на обычные технические помехи и искажения сигнала, так как фильтрация не проводилась. Поэтому все выводы о значимости средней амплитуды пока являются предварительными и требуют дальнейшей проверки на очищенных данных.

Таким образом, была проверена практическая значимость автоматизации первичного анализа ЭЭГ-сигналов. Написанный на Python алгоритм отлично справляется с рутиной: он быстро отсеивает лишнее, вроде размаха амплитуды или экстремумов, и находит единственный действительно значимый маркер - среднюю амплитуду (mean) в затылочном отведении O1.

В дальнейшем планируется расширить базу клинических данных, чтобы обучить нейросеть на большем объеме информации. Это позволит использовать алгоритм Random Forest - он хорошо находит сложные закономерности и не дает модели просто «зазубрить» примеры. Кроме того, планируется добавить расчет спектральных признаков (мощностей альфа- и тета-ритмов), чтобы сделать автоматический скрининг еще точнее.

Библиографический список

1. *Шараев М.Г., Малашенкова И.К., Масленникова А.В., Захарова Н.В., Бернштейн А.В. [и др.]* Диагностика шизофрении по данным различных модальностей: биомаркеры и методы машинного обучения (Обзор) // Современные технологии в медицине. 2022. Т. 14. № 5. С. 53-77.

2. *https://neurobiology.ru/doc/index.php?ID=83*. База данных цифровых записей ЭЭГ Лаборатории нейрофизиологии МГУ им. М. В. Ломоносова. Обращение к ресурсу 30.10.2026.

3. *Зенков Л. Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). - М.: МЕД пресс-информ, 2004. 368 с.

ВЫДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНО-ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЯХ: КОНВЕЙЕР ОБРАБОТКИ И НЕЙРОСЕТЕВАЯ КОРРЕКЦИЯ R-ПИКОВ

М.Д. Попов, И.Д. Симшин, А.О. Монахов, И.В. Клочков
Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.
E-mail: maksim_mpd@mail.ru

Аннотация: Описан воспроизводимый конвейер выделения сердечно-вызванных потенциалов (HEP) из записей полисомнографии: бесфазовая фильтрация, детекция R-пиков методом Пан–Томпкинса с фильтрацией кандидатов одномерной свёрточной сетью, подавление кардиоартефакта в ЭЭГ и оценка значимости кластерным перестановочным тестом. На записи ucddb002 (6,24 ч, 21 997 сокращений) средняя амплитуда HEP в окне 200–600 мс составила 17,1 % СКО ЭЭГ для отведения C3-A2 ($z = 19{,}5$; $p = 0{,}002$) и не отличалась от нуля для C4-A1 ($p = 0{,}85$).

Ключевые слова: сердечно-вызванный потенциал, полисомнография, электрокардиограмма, R-пики, свёрточная нейронная сеть, суррогатный тест, кластерный перестановочный тест, вариабельность сердечного ритма, сон, кардиоартефакт

Введение

Сердечно-вызванный потенциал (heartbeat-evoked potential, HEP) — компонент электроэнцефалограммы, получаемый усреднением по эпохам, привязанным к R-зубцу кардиограммы; он отражает обработку афферентного сигнала от барорецепторов и рассматривается как коррелят интероцепции [1, 2]. Внешнего источника синхронизации у HEP нет, поэтому точность привязки целиком определяется качеством детекции R-пиков, а сама реакция мала — единицы процентов от стандартного отклонения фоновой ЭЭГ.

Отсюда три методические трудности: пропуски и ложные срабатывания классического детектора QRS на реальных записях (ложная привязка не просто добавляет шум, а смещает среднее); кардиоартефакт в ЭЭГ, из-за которого усреднённый сигнал содержит компоненту, не связанную с корковой активностью; и статистика — при амплитуде порядка процента СКО решение о значимости требует перестановочных критериев с поправкой на множественность отсчётов [3]. Цель работы — конвейер, который от исходных файлов полисомнографии приводит к статистически обоснованной оценке HEP, и проверка того, повышает ли нейросетевая фильтрация кандидатов в R-пики его устойчивость к помехам.

Материалы и методы

Данные. Использована открытая база UCDDB [4, 10]: полисомнографические записи с отведениями ЭЭГ C3-A2 и C4-A1 и ЭКГ 128 Гц, синхронной с ЭЭГ, разметкой стадий сна и списком респираторных событий. Холтеровский файл с тремя отведениями ЭКГ для HEP непригоден (не совмещён по времени с ЭЭГ), и конвейер в этом случае останавливается с пояснением.

Детекция R-пиков. ЭЭГ фильтруется в полосе 0,5–35 Гц с режекцией 50 Гц бесфазовой маской в частотной области с отражённым дополнением сигнала на 3 с, что исключает фазовый сдвиг и краевые выбросы. Кандидаты в R-пики даёт детектор Пан–Томпкинса [5]: полоса 5–15 Гц, сглаживание модуля производной на 150 мс, медленно подстраиваемый уровень, отсев T-волны; положение пика уточняется по максимуму модуля производной, RR-интервалы корректируются при невозможных значениях.

Нейросетевая фильтрация. Каждому кандидату сопоставляется окно ЭКГ длиной 700 мс (от −300 до +400 мс), интерполируемое к 128 точкам и нормируемое на 95-й процентиль модуля: так устраняется зависимость от амплитуды и сохраняется форма. Классификатор — одномерная свёрточная сеть из трёх блоков (свёртка, пакетная нормировка, ReLU, пулинг; 16, 32 и 64 канала; ядра 7, 5 и 3), глобального усреднения, dropout 0,3 и линейного выхода на два класса, всего 9 170 параметров. Разметка слабая: кандидат считается истинным, если оба соседних интервала RR отклоняются от медианного не более чем на 35 %, а амплитуда лежит в диапазоне 0,35–3,0 от медианной. Обучение — 1 607 429 окон из 25 записей, 40 эпох, Adam, взвешенная кросс-энтропия. Модель реализована на чистом NumPy с ручным дифференцированием (проверка градиентов: относительная ошибка $2{,}6 \cdot 10^{-9}$).

Эпохи и статистика. Перед усреднением кардиоартефакт снимается вычитанием линейного прогноза по опорной ЭКГ (винеровская фильтрация, память 120 мс, окно QRS от −30 до +50 мс), что заметно короче 200 мс и потому не затрагивает сам НЕР. Эпоха — от −200 до +800 мс от R-пика, базовая линия −200…−50 мс, отбраковка по амплитуде 6 СКО, минимум 100 эпох на стадию. Нулевое распределение — 500 суррогатов со случайным сдвигом меток; значимость дают z-оценка и перестановка по кластерам соседних отсчётов с порогом $|z| > 1{,}96$ [3]. Основной показатель — средняя амплитуда в априорном окне 200–600 мс, латентность пика приводится как описательная характеристика. Поскольку единицы в UCDDB условные (NV), амплитуды нормируются на устойчивое СКО ЭЭГ. Конвейер оформлен как набор скриптов Python 3 с консольным и графическим (PySide6) интерфейсами и отчётами в JSON.

Результаты

Качество детекции. На контрольной выборке сеть даёт точность 0,58, полноту 0,74, F1 0,65, долю верных решений 0,85 и ROC-AUC 0,888 (482 229 окон, порог 0,61); это согласие с собственной слабой разметкой, а не с разметкой кардиолога. Информативнее тест с помехами на синтетической записи с известными R-пиками: чувствительность классического детектора 2,2 % (84 срабатывания на 3 840 сокращений), с сетью — 54,2 % при точности 70,3 %. Ошибка ЧСС смещена в обе стороны (5,6 и 13,0 уд/мин): фильтрация расширяет рабочий диапазон, но не отменяет контроль качества.

НЕР. Запись ucddb002 (6,24 ч; 21 997 сокращений; ЧСС 58,7 уд/мин; SDNN 154,5 мс; RMSSD 161,1 мс; скорректировано 0,21 % интервалов RR). Для C3-A2 в априорном окне 200–600 мс средняя амплитуда составила 17,1 % СКО ЭЭГ (z = 19,46; p = 0,002 по 500 суррогатам), описательный пик приходится на 367 мс, значимых кластеров два (рис. 1). Постадийные оценки приведены в табл. 1: в C3-A2 эффект значим во всех группах, в C4-A1 не отличается от нуля ни в одной.

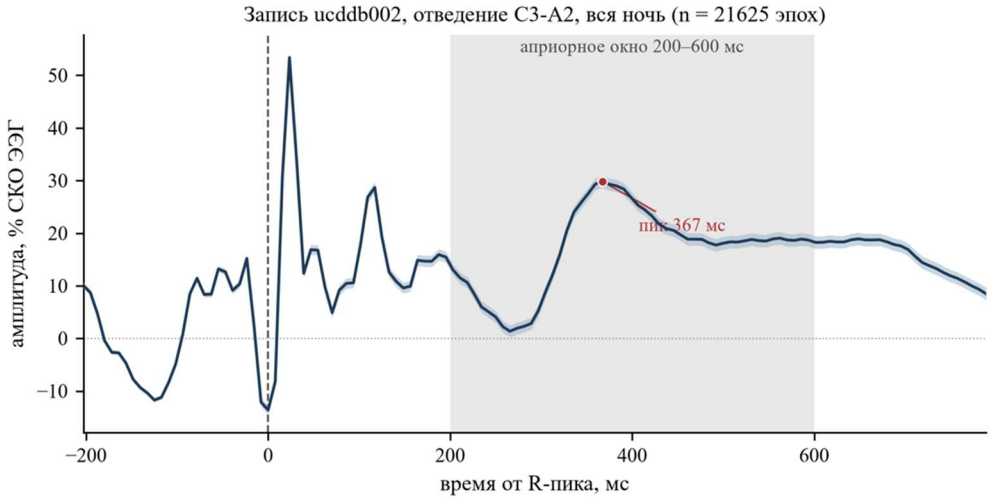


Рис. 1. Усреднённый НЕР отведения C3-A2 по всей ночи (ucddb002, n = 21 625 эпох): тёмная линия — среднее, полоса — стандартная ошибка, серое поле — априорное окно 200–600 мс, штриховая линия — момент R-пика

Таблица 1. Средняя амплитуда НЕР в априорном окне 200–600 мс по группам стадий сна (ucddb002, 500 суррогатов)

Отведение	Группа стадий	Эпох	Среднее, % СКО	z	p
C3-A2	3 535	15,29	8,30	0,0020	
	11 002	19,58	15,86	0,0020	
	2 478	14,04	3,10	0,0060	
	4 581	14,15	12,49	0,0020	
	21 625	17,10	19,46	0,0020	
C4-A1	Бодрствование	3 366	−2,79	−1,27	0,9281
	N1+N2	10 946	1,77	1,51	0,1697
	N3+N4	2 504	−3,23	−0,77	0,4750
	REM	4 582	0,62	0,57	0,6008
	Вся ночь	21 425	0,20	0,23	0,8503

Обсуждение. Устойчивость эффекта в C3-A2 при его отсутствии в C4-A1 может отражать как положение электродов и локальную активность, так и систематическую составляющую — остаточный кардиоартефакт или разницу импедансов. Значимость есть и в бодрствовании (z = 8,30), где вклад кардиоартефакта максимален: такие эпохи нельзя автоматически считать корковым ответом, и конвейер выдаёт по этому поводу отдельное

предупреждение. Ограничения: результат получен на одной записи и иллюстрирует методику, а не популяцию; единицы условные, поэтому сравнения корректны только в процентах СКО ЭЭГ; разметка для обучения сети слабая.

Заключение. Построен конвейер, доводящий исследование HEP от файлов полисомнографии до статистического вывода: разбор форматов, бесфазовая фильтрация, детекция и нейросетевая фильтрация R-пиков, подавление кардиоартефакта, эпохирование, суррогатный и кластерный тесты. Нейросетевая фильтрация повышает чувствительность детектора в условиях помех на порядок (с 2,2 до 54,2 %), а HEP в отведении C3-A2 воспроизводится во всех стадиях сна.

Библиографический список

1. *Schandry R*. Heart beat perception and emotional experience // Psychophysiology. 1981. Vol. 18, no. 4. P. 483–488.

2. *Pollatos O., Schandry R*. Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential // Psychophysiology. 2004. Vol. 41, no. 3. P. 476–482.

3. *Maris E., Oostenveld R*. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data // Journal of Neuroscience Methods. 2007. Vol. 164, no. 1. P. 177–190.

4. *Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Glass L.,* et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals // Circulation. 2000. Vol. 101, no. 23. P. e215–e220.

5. *Pan J., Tompkins W.J*. A real-time QRS detection algorithm // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1985. Vol. 32, no. 3. P. 230–236.

6. *Malik M., Bigger J.T., Camm A.J*., et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // European Heart Journal. 1996. Vol. 17, no. 3. P. 354–381.

7. *Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S.F*. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007. 59 p.

8. *Kingma D.P., Ba J. Adam*: a method for stochastic optimization // Proceedings of the 3rd International Conference on Learning Representations. 2015.

9. *He K., Zhang X., Ren S., Sun J*. Delving deep into rectifiers: surpassing human-level performance on ImageNet classification // Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision. 2015. P. 1026–1034.

10. St. Vincent's University Hospital / University College Dublin Sleep Apnea Database. PhysioNet, 2011. URL: https://physionet.org/content/ucddb/1.0.0/

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА РАЗМЕТКИ РЕНТГЕНОГРАММ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ САГИТТАЛЬНОГО БАЛАНСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МЕТОДОВ

Л.В. Бессонов, А.Р. Халиулова
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: alisahaliulova03@gmail.com

Аннотация: В работе проведена экспериментальная оценка бинарных мер сходства (индексы Жаккара, Серенсена, Кульчинского, Отиаи, Браун-Бланке, Шимкевича–Симпсона) для анализа качества разметки рентгенограмм позвоночника и расчёта параметров баланса. Сравнивались разметки трёх врачей, студента и нейросети. Согласованность врачей высока и зависит от проекции и контрастности снимка, а разметка нейросети близка к экспертной. Форма размеченного полигона слабо влияет на ошибку параметров сагиттального баланса.

Ключевые слова: рентгенограмма, разметка изображений, искусственные нейронные сети, параметры сагиттального баланса, меры сходства, индекс Жаккара, межэкспертная согласованность, контрастность.

Все более актуальной задачей при внедрении нейронных сетей в медицину становится оценка качества не только алгоритмов, но и обучающих данных. Так, выполнение задач компьютерного зрения в области травматологии и ортопедии требует наличия качественных данных для обучения модели, которые требуют объективной оценки. Однако метрики оценки приемлемые для табличных данных плохо описывают изображения. Для сравнения разметок разных экспертов, а также эксперта и нейросети предлагается применять бинарные меры сходства (индексы Жаккара, Серенсена, Кульчинского, Отиаи, Браун-Бланке и Шимкевича–Симпсона). Выделение анатомических объектов и верный расчет параметров сагиттального баланса с помощью нейросетевых методов потенциально позволит оптимизировать работу врачей, а также оказать помощь в принятии сложных решений. Цель работы — анализ метрик для оценки разметок рентгенограмм и измерений параметров баланса с применением искусственных нейронных сетей.

Назначение на рентгенологическом снимке анатомических ориентиров и областей называется разметкой. Она может быть ручной (экспертной), полуавтоматической и автоматической нейросетевой. Последняя наиболее быстрая, но требует высокий уровень качества обучающей выборки, контраста и шумов. Разметка рентгенограмм является первым и фундаментальным этапом для измерения параметров баланса: PI, SS, PT, LL, PILL, TK, и других. Для сравнения разметок в данной работе были использованы бинарные коэффициенты (меры) сходства, к которым относят коэффициенты Жаккара, Серенсена–Чекановского-Дайса, Кульчинского, Отиаи, Браун-Бланке и Шимкевича–Симпсона.

Для исследования была применена нейронная сеть, реализованная на платформе «smartplanai.ru». Здесь сагиттальные и фронтальные снимки

были размечены вручную экспертами (три врача-рентгенолога и один студент-медик), а затем нейросетью. Для сравнения эксперты образовали три пары: одна пара включала врача и студента, две другие – врачей. Разметка включала определение границ позвонков, крестца, подвздошных костей и головок бедренных костей. Если позвонки были скрыты тенью черепа или срединной тенью, то их не размечали. Сходство разметок оценивали шестью бинарными мерами: индексами Жаккара, Серенсена, Кульчинского, Отиаи, Браун-Бланке и Шимкевича–Симпсона. По разметкам рассчитывали параметры сагиттального и фронтального баланса.

При проведении оценки согласованности экспертов, медианное общее сходство разметок составило 82,8% в паре студент–врач, в паре врач-врач 83,7-85,0%. Это говорит о высокой согласованности даже для пары студент-врач. Индекс Жаккара в этой паре равен 71,5% против 78,1% и 80,2% в парах врачей. Индекс Шимкевича–Симпсона был самым высоким во всех парах (92–93%), так как показывает степень вложенности одной разметки в другую и завышает оценку сходства. Индексы Кульчинского и Серенсена (медианы 84–89%) были выше индексов Жаккара, Браун-Бланке и Отиаи (71–80%).

Важно также отметить влияние проекции на качество разметки снимков. Согласованность на фронтальных снимках оказалась выше, чем на сагиттальных. Медиана общего значения метрик для фронтальных снимков составила 85,7% против 82,7% для сагиттальных, а медиана индекса Жаккара 83,4% против 74,5%. Различия значимы ($p < 0,05$ для всех мер; $p < 0,01$ для всех, кроме индекса Шимкевича–Симпсона). На сагиттальных снимках разметку усложняют тени в области верхних грудных позвонков.

При рассмотрении снимков с разной контрастностью обнаружено, что на «жёстких» снимках индексы сходства чуть выше, чем на «мягких» (например, медиана индекса Жаккара 78,7% для «жестких» и 77,4% для «мягких»). Но различия оказались статистически незначимы ни при одном уровне значимости.

Разметка нейросети близка к экспертной. Сходство с нейросетью у студента ниже, чем у врачей, но данное различие незначимо. Для сагиттальных снимков сходство с нейросетью выше, чем для фронтальных, но и это различие незначимо. Но значимо на качество разметки влияет контрастность при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Так, на «мягких» снимках сходство выше, а на «жёстких» появляются локальные расхождения.

Расхождения параметров между экспертами ниже на фронтальных и жёстких снимках, то есть там, где выше индексы сходства. Среднее абсолютное отклонение для тазовых параметров было небольшим (PT — 2,5°, SS — 4,9°, PI — 6,5°). Для поясничного лордоза (LL) оно составило 5,9°, для PILL — 9,7°, для грудного кифоза (TK) — 14,8°. Наибольшие ошибки получены для параметров, зависящих от положения отвеса и нескольких точек разметки (SVA, CSVA, SSA, SFD), так как их ошибки накапливаются. Значения SS, LL, TK и SFD выше на мягких снимках, а PILL

— на жёстких. Значимые различия по контрастности выявлены для SS и PILL ($p < 0,05$) и для SFD ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Это значит, что от контрастности снимка может зависеть вероятность выявления сагиттального дисбаланса или же ошибочная постановка диагноза.

Нейросеть размечает позвонки выпуклым полигоном из отдельных точек, а не кривой Безье, как эксперты. Отличие разметок может порождать ошибки в определении параметров сагиттального баланса. Поэтому были рассмотрены параметры сагиттального баланса для экспертных разметок и нейросетевых. Корреляция MAE с метриками сходства слабая и умеренная. rs от −0,41 до −0,17, а для индекса Шимкевича–Симпсона в парах экспертов +0,13. Поэтому форма полигона, согласно полученным результатам, не определяет ошибку параметров баланса. Гораздо важнее точное положение границ позвонка.

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что бинарные меры сходства позволяют количественно оценить как согласованность экспертной разметки рентгенограмм, так и близость к ней разметки нейросети. Качество разметки зависит от проекции и контрастности снимка, а точность параметров сагиттального баланса от их вида. Нейросетевая разметка по сходству с экспертной разметкой сопоставима с разметкой врачей, а форма размеченного полигона на итоговые параметры баланса влияет слабо. Следует отметить, что результаты основаны на небольшой выборке, поэтому их нужно подтвердить на большем числе снимков и экспертов. Предложенный подход можно использовать при подготовке обучающих выборок для нейросетей и при проверке их работы перед внедрением в клиническую практику.

Библиографический список

1. *Иванов Д.В., Фалькович А.С., Донник А.М., Полиенко А.В., Оленко Е.С., Крутько А.В.* Обобщение зависимостей между геометрическими параметрами сагиттального баланса // Российский журнал биомеханики. 2022. №1. С.8–24.
2. *Макиров В.А.* Методика оценки параметров сагиттального позвоночно-тазового баланса // Хирургия позвоночника. 2017. №2. С.10–18.
3. Нарушение сагиттального баланса при заболеваниях и повреждениях позвоночника / Под ред. Н.Н. Никитина. – М.: НИИТО им. Джанелидзе, 2023. 128 с.
4. *Ахметвалеев Р.Р., Шабанова К.И., Падукова А.А., Лакман И.А.* Методика разметки медицинских изображений с функцией кросс-проверки и интеллектуального сегментирования // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021. №3. С.62–69.
5. *Костина Н.В.* Применение индексов сходства и различия для районирования территорий на основе локальных флор // Известия Самарского научного центра РАН. 2013. №3. С.2160–2168.
6. *Леин Г.А., Нечаева Н.С., Демченко М.О., Коч Н.С., Левыкин А.Г.* Исследование работоспособности системы поддержки принятия решений по определению степени тяжести сколиотической деформации позвоночника при анализе рентгенограмм // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т.12. №3. С.307–316.
7. *Леин Г.А., Нечаева Н.С., Демченко М.О., Артамонов М.С.* Валидация системы поддержки принятия решений по определению степени тяжести

сколиотической деформации позвоночника при анализе рентгенограмм // Хирургия позвоночника. 2025. №2. С.104–111.

8. *Бескровный А.С., Бессонов Л.В., Иванов Д.В., Кириллова И.В., Коссович Л.Ю.* Использование сверточной нейронной сети для автоматизации построения двумерных твердотельных моделей позвонков // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Математика. Механика. Информатика. 2020. №4. С.502–516.

9. *Vogt S., Scholl C., Grover P., Marks J., Dreischarf M., Braumann U.-D., Strube P., Hölzl A., Böhle S. Novel* AI-Based Algorithm for the Automated Measurement of Cervical Sagittal Balance Parameters. A Validation Study on Pre- and Postoperative Radiographs of 129 Patients // Global Spine J. 2024. №10. P.345–351.

10. *Koch H.W., Larsen M., Bartsch H., Martiniussen M.A., Styr B.M., Fagerheim S., Haldorsen I.H.S., Hofvind S.* How do AI markings on screening mammograms correspond to cancer location? An informed review of 270 breast cancer cases in BreastScreen Norway // Eur. Radiol. 2024. V.34. P.6158–6167.

ПЕРСОНАЛЬНЫЙ ИИ-АГЕНТ ПАЦИЕНТА: ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ РЕШЕНИЙ И РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ

В.Н. Серебрякова, Л.Ю. Кривоногов
Пензенский государственный университет, Медицинский институт
E-mail: v.serebriakova2016@yandex.ru

Аннотация: статья посвящена обзору ИИ-агентов, упрощающих навигацию в системе здравоохранения, для пациентов. Рассмотрены существующие международные и российские разработки, их доказанная эффективность и ограничения. Обоснована функциональная модель ИИ-помощника, состоящая из нескольких модулей, включающих: подбор врача и клиники, календарь, напоминания, архив результатов и расшифровку выписок.

Ключевые слова: искусственный интеллект, пациент-ориентированные сервисы, административная навигация, личная медицинская электронная карта, расшифровка анализов.

Взаимодействие пациента с системой здравоохранения остаётся эпизодическим: человек обращается за помощью в момент острого состояния или планового визита, получает назначения и далее самостоятельно выстраивает маршрут – записывается на повторный приём, следит за сроками анализов, помнит о плановых обследованиях и вакцинации, собирает результаты из разрозненных источников. Значительная часть усилий пациента уходит не на следование медицинским рекомендациям как таковым, а на административную навигацию: поиск свободного окошка, запись и перенос визита, выяснение того, какие обследования уже пройдены, а какие планируются, хранение документов и восстановление утерянных. Сложная навигация в системе здравоохранения для пациентов признаётся самостоятельной проблемой, влияющей на доступность диагностики и лечения человека [1].

Существующие цифровые инструменты уже частично взяли на себя задачи пациента, но пока решения – порталы и личные электронные медкарты – часто остаются пассивными хранилищами с ручным вводом и без какого-либо сопровождения. Ситуация меняется с искусственным интеллектом: он распознаёт и структурирует загруженные документы, ведёт диалог, заранее напоминает о событиях и собирает разрозненные записи в единую хронологию [2, 3]. При этом важно понимать границы: такие помощники не заменяют врача, не ставят диагноз и не назначают лечение. Их задача – организационная и информационная: запись и её изменение, напоминания о визитах, лекарствах и обследованиях, хранение результатов и заключений, календарь прививок и приемов, объяснение медицинских документов простым языком. В итоге они снижают административную нагрузку на пациента, но клиническая ответственность остаётся за врачом.

Целью работы стала систематизация данных о существующих организационных ИИ-помощниках, оценка их доказанной эффективности и ограничений, а также обоснование функциональной модели собственного

персонального ИИ-агента, который решал бы сразу все административные задачи пациента. Для достижения этой цели последовательно рассматриваются функциональные блоки таких сервисов, их подтверждённая эффективность, российская специфика и системные барьеры, а затем формулируется представление о новой модели, пригодной для практической реализации.

Для дальнейшей разработки персонального ИИ-ассистента необходимо опираться на анализ международных и российских публикаций, описаний разработок и доступных данных о пациент-ориентированных ИИ-сервисов за период с 2017 по 2026 год. Количественное объединение данных не выполнялось из-за различий в дизайнах публикаций и отсутствия сопоставимых метрик в большинстве российских описаний; акцент сделан на качественном сопоставлении функциональности, статуса внедрения и ограничений.

Организационно-сопроводительные помощники развиваются по трём направлениям: навигация и запись, календарь и напоминания, хранение и объяснение данных [2, 3]. Лучше всего подтверждена польза напоминаний: мета-анализ PLOS Digital Health (2026) показал значимый эффект на приверженность лечению, но только в сочетании с обучением и ответами на вопросы, а не как изолированные уведомления [4], и российские исследования голосовых ассистентов дают схожие результаты [4, 5]. Для навигации и хранения данных сопоставимых мета-анализов нет, хотя отдельные примеры есть: ИИ-навигатор Kaiser Permanente выявлял срочные случаи с точностью 97,7%, рекомендовал подходящий маршрут с точностью 88,9% и повысил успешность записи с 34% до 54%, но воспроизводимость таких результатов пока не так точна [6]. В России разработки активно развиваются – от чат-бота «Мое здоровье» с более чем 140 тыс. пользователей до платформы Lissa Health с умными напоминаниями и объяснением документов простым языком [7], – но научных работ по ним мало и они разрознены, а независимых исследований организационных исходов почти нет [5, 7].

Выявлены системные ограничения, препятствующие полноценному внедрению. Во-первых, это риски генерации недостоверной информации: как только помощник выходит за рамки организационных функций и начинает интерпретировать анализы или симптомы, риск ошибки резко возрастает. Во-вторых, проблемы конфиденциальности и защиты персональных медицинских данных: рост утечек медицинских данных в 2024–2025 годах демонстрирует недостаточность существующих гарантий. В-третьих, недостаточная проработка ИИ-сервисов для пациентов по сравнению с клиническими применениями, а также предвзятость к работе таких платформ и их использованию. Организационная польза помощника тесно связана с доверием к нему, а также прозрачностью того, как он обращается с данными пациента.

Выбор нейросетевой модели для ИИ-помощника – это баланс между точностью, безопасностью и стоимостью: можно взять универсальную большую языковую модель (LLM) с жёсткими правилами или архитектуру Retrieval-Augmented Generation (RAG), которая снижает риск выдумок, хотя и добавляет ограничения по скорости и приватности. Однако более управляемый вариант – агентный подход с маршрутизатором запросов, который тоже имеет недостатки: повышает задержку и требует выбора между облачной и локальной моделью [8, 9]. Поэтому стоит ориентироваться не на «самую умную» модель, а на ту, что даёт приемлемый баланс точности, управляемого уровня ошибок и способности безопасно отказаться от ответа [10]. Кроме того, на старте разработки решено отказаться от обязательных интеграций с медицинскими информационными системами – пациент сам загружает данные, а единственная внешняя точка – открытая информация о клиниках и врачах со ссылками на сайты, отзывы и формы записи.

На основе анализа обоснована функциональная модель ИИ-агента из пяти взаимосвязанных блоков: первый – консультирование и подбор врача или клиники по организационным критериям (профиль, доступность, сроки, формат приёма, отзывы) без постановки диагноза; второй – календарь обследований, вакцинаций, посещений и приёмов с поддержкой разовых, повторных и семейных событий; третий – напоминания и уведомления с возможностью подтверждения, переноса и отмены; четвёртый – хранение загруженных пациентом результатов анализов, обследований и посещений с распознаванием, структурированием и хронологией; пятый – расшифровка выписок и результатов простым языком по схеме «что это – что означает – на что обратить внимание – о чём спросить врача», без диагностических и лечебных заключений. Все пять блоков сходятся в единое защищённое хранилище, после чего движок правил формирует организационные действия и понятную пациенту навигацию, а клиническое решение остаётся за врачом; тревожные формулировки и срочные указания запускают отдельный контур, который предлагает более срочный маршрут обращения. Обобщенная функциональная модель ИИ-помощника представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Обобщенная функциональная модель персонального ИИ-агента для пациента.

ИИ-помощники для пациентов – это отдельный класс решений, которые ценны не медицинскими выводами, а тем, что снимают с человека организационную нагрузку и сохраняют непрерывность его данных [1, 11]. Лучше всего подтверждена польза напоминаний вместе с обучением и обратной связью, а навигация и хранение данных пока изучены слабее [4, 6]. В России разработки активно развиваются, но научных работ по ним мало и они разрознены [5, 7]. Поэтому в собственной модели важно чётко разделить роли: помощник подбирает врача и клинику, ведёт календарь, напоминает, хранит документы и объясняет результаты простым языком, но не ставит диагноз и не назначает лечение – клинические решения остаются за врачом.

Библиографический список

1. *Keng C., DiGiorgio A., Ehrenfeld J.M., Spear J., Miller B.J.* Unburdening patients and clinicians through automation and artificial intelligence: informatics strategies for reducing administrative burden // Journal of General Internal Medicine (2025) 49:128.

2. *Barreda M., Cantarero-Prieto D., Coca D. et al.* Transforming healthcare with chatbots: uses and applications — a scoping review // Digital Health. 2025. V. 11. Art. 20552076251319174.

3. *Habibi A., McMahon K., Tsuei S.H.-T., Kueper J.* Patient-facing artificial intelligence in primary health care: a scoping review of literature through early 2025 // BMC Medicine. 2026. https://link.springer.com/article/10.1186/s12916-026-05223-x

4. *Chen S., Fang Y., Ding L., Mo P.K.H., Wang Z.* Artificial intelligence–based chatbots to enhance medication adherence among patients with non-communicable chronic diseases: systematic review and meta-analysis // PLOS Digital Health. 2026. V. 5 (7). e0001507.

5. *Аксёнова Е.И., Медведева Е.И., Крошилин С.В.* Чат-боты — современная реальность консультирования в медицине // Здравоохранение Российской Федерации. 2023. Т. 67, № 5. С. 403–410.

6. *Nguyen D., Lee S., Synghal R. et al.* Digital transformation with clinical alerts and personalized care systems in an integrated value based model // npj Digital Medicine. 2025. V. 8 (1). P. 1–9.

7. *Калинин П.С.* Реализация пациент-ориентированных сервисов с помощью чат-ботов // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2024. Т. 10, № 4. С. 26–28.

8. *He J., Zhang B., Rouhizadeh H. et al.* Retrieval-Augmented Generation in Biomedicine: A Survey of Technologies, Datasets, and Clinical Applications // arXiv. 2025. arXiv:2505.01146.

9. *Külçe A., Esen A.M., Fikir Ç., Kurt B.* ECHO: A Locally-Deployable Agentic Health Assistant with Temporal Memory, Safety Guardrails, and Speech Assessment // arXiv. 2026. arXiv:2608.06110.

10. *Elvas L.B., Carvalho C.* Domain-specific versus general large language models: a review and empirical benchmark in real medical texts // Scientific Reports. 2026. V. 16 (1). https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003496725036647

11. *Белышев Д.В., Михеев А.Е.* Эволюционный подход к обеспечению преемственности медицинской помощи в адаптивной и многоагентной цифровой экосистеме // Программные системы: теория и приложения. 2025. Т. 16, № 6. С. 155–196.

4. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ

АВТОМАТИЧЕСКАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ И НУМЕРАЦИЯ ПОЗВОНКОВ НА РЕНТГЕНОГРАММАХ С ПОМОЩЬЮ YOLO11 И ВЕБ-СЕРВИС АВТОИНВЕНТАРИЗАЦИИ DICOM-ДАННЫХ

К.А. Марьянкин, Л.В. Бессонов
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: kostya.maryankin.04@mail.ru

Аннотация: Разработана система автоматической сегментации и нумерации позвонков (C2 - L5), костей таза и головок бедренных костей на рентгенограммах. Модель YOLO11s-seg обучена на 2500 размеченных снимках (26 классов). Получены значения mAP50 и mAP50 - 95 для масок 96,8 % и 58,6 %. Создан веб-сервис с обезличиванием DICOM и каталогом снимков, позволяющий быстро отбирать исследования по наличию нужных анатомических структур. Система предназначена для автоматической инвентаризации больших архивов DICOM-данных и подготовки выборок для обучения нейросетей.

Ключевые слова: сегментация, рентгенография, позвоночник, глубокое обучение, YOLO, DICOM, автоинвентаризация, каталог снимков, подготовка данных.

Медицинские учреждения ежедневно пополняют архивы тысячами исследований - рентгенограмм, КТ, УЗИ и других модальностей. Объём данных огромен. Поиск снимков с конкретными анатомическими структурами (оба тазобедренных сустава, определённый отдел позвоночника и т.д.) остаётся трудоёмкой задачей. Ручной просмотр тысяч файлов нереалистичен, а обязать врачей детально описывать каждый случай невозможно.

Для подготовки обучающих выборок нейросетей и формирования статистик клинических случаев требуется инструмент быстрой грубой фильтрации архива. Сервис должен отвечать на вопрос «есть ли на снимке интересующие структуры и с какой уверенностью», не ставя диагноз.

Цель работы - создать сервис автоматической инвентаризации DICOM-данных. В качестве пилотной задачи реализована сегментация и нумерация позвонков C2- L5, S1, костей таза и головок бедренных костей.

Модель YOLO11s-seg обучена на 2500 рентгенограммах с экспертной разметкой 26 классов: C2- C7, Th1 - Th12, L1- L5, S1, кости таза (PB) и головки бедренных костей (FH). Снимок приводится к 896 пикселям по большей стороне. Обучение - 60 эпох (20 + 40 дообучения) на Apple MPS.

При выводе для каждого позвонкового класса сохраняется единственная детекция с максимальной уверенностью; для парных структур допускаются две. Порог уверенности - 0,35.

Метрики модели после 60 эпох обучения приведены в таблице 1. Высокие значения mAP50 подтверждают пригодность модели для быстрой фильтрации архивов. Примеры сегментации показаны на рис. 1.

Таблица 1. Метрики модели после 60 эпох обучения, %

Выход	Precision	Recall	mAP50	mAP50- 95
Маски	93,3	93,8	96,8	58,6
Рамки	93,5	94,3	97,3	72,0

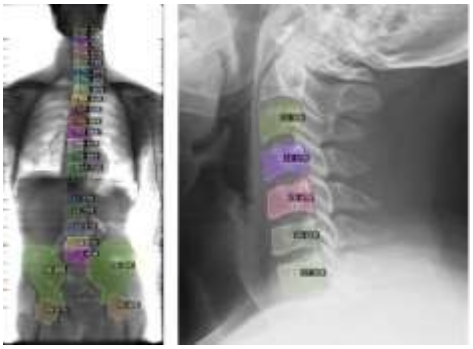


Рис. 1. Примеры сегментации: а - фронтальная проекция; б - боковая проекция шейного отдела

Серверная часть реализована на Flask, клиентская - на Next.js. Система принимает DICOM и обычные изображения. При загрузке DICOM выполняется обезличивание (обнуляются теги с ФИО, идентификаторами, датой рождения, полом, возрастом, названием учреждения; удаляются приватные теги), исключаются дубликаты по SHA-256. Для каждого снимка рассчитываются наличие отделов позвоночника, число найденных структур, минимальная и средняя уверенность модели. Результаты сохраняются в SQLite.

Каталог позволяет отбирать снимки по отделам позвоночника (режимы «содержит» и «только»), по конкретным позвонкам, по минимальной уверенности и числу найденных структур с помощью SQL-запросов - без повторного запуска модели. Это средство автоматической инвентаризации DICOM-данных: можно быстро найти все снимки с обоими тазобедренными суставами, полным поясничным отделом и т.д. для последующей разметки и обучения специализированных моделей. Динамика обучения показана на рис. 2.

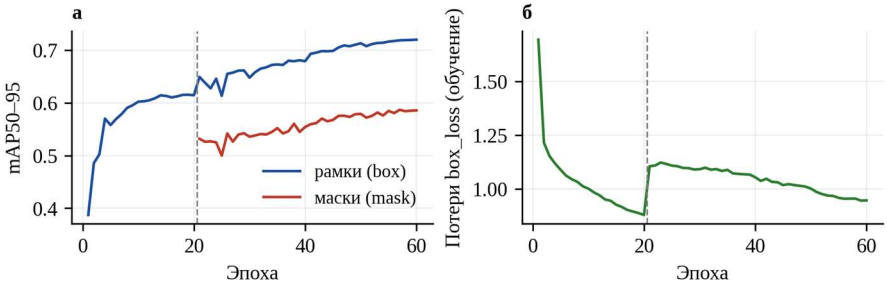


Рис. 2. Динамика обучения: а - mAP50- 95 для рамок и масок; б - потери box_loss

Демонстрационная версия: https://kostya785.github.io/k-spinenet/. Разработана система сегментации и нумерации позвонков с веб-каталогом обезличенных рентгенограмм. Сервис обеспечивает быструю грубую оценку содержимого снимков и фильтрацию больших архивов по наличию целевых анатомических структур. Это снимает необходимость ручного просмотра тысяч исследований и позволяет формировать репрезентативные выборки для обучения нейросетей. Подход масштабируем на другие модальности и анатомические области.

Библиографический список

1. *Wu H., Bailey C., Rasoulinejad P., Li S.* Automated comprehensive adolescent idiopathic scoliosis assessment using MVC-Net // Medical Image Analysis. 2018. V. 48. P. 1-11.

2. *Wang L., Xu Q., Leung S., Chung J., Chen B., Li S.* Accurate automated Cobb angles estimation using multi-view extrapolation net // Medical Image Analysis. 2019. V. 58. Art. 101542.

3. *Horng M.-H., Kuok C.-P., Fu M.-J., Lin C.-J., Sun Y.-N.* Cobb angle measurement of spine from X-ray images using convolutional neural network // Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2019. Art. 6357171.

4. *Redmon J., Divvala S., Girshick R., Farhadi A*. You only look once: unified, real-time object detection // Proc. IEEE CVPR. 2016. P. 779- 788.

5. *Jocher G., Qiu J.* Ultralytics YOLO11. 2024. URL: https://github.com/ultralytics/ultralytics.

6. *Lin T.-Y., Maire M., Belongie S.* et al. Microsoft COCO: common objects in context // ECCV 2014. Lecture Notes in Computer Science. V. 8693. P. 740- 755.

РЕАЛИЗАЦИЯ МИКРОАРХИТЕКТУРЫ ПРОЦЕССОРНОГО КОНВЕЙЕРНОГО ЯДРА АРХИТЕКТУРЫ RISC-V

А.И. Алексеев, Ан.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: alekseev.1998@yandex.ru

Аннотация: В работе представлены результаты реализации микроархитектурного конвейерного процессорного ядра архитектуры команд RISC-V. Приведены основные этапы обработки команд, организация их последовательного выполнения в конвейере. В качестве проверки корректности функционирования разработанного ядра используется тестовая программа вычисления факториала на языке ассемблер.

Ключевые слова: Язык описания аппаратуры (HDL), ядро, конвейерная архитектура, ASIC, ассемблер.

Современная медицина переживает цифровую революцию, в центре которой находится концепция энергоэффективных и носимых интеллектуальных устройств. Таковыми являются кардиостимуляторы нового поколения или портативных систем мониторинга жизнедеятельности. Медицинская электроника требует беспрецедентного уровня миниатюризации и надёжности. Традиционные проприетарные архитектуры процессоров (такие как ARM или X86) в России сложно использовать в разработке медицинского оборудования из-за жестких лицензионных условий, высокой стоимости и проблем с поставками. [1].

В данных условиях открытая архитектура наборов инструкций RISC-V в России и в мире набирает популярность благодаря открытым стандартам, обширной библиотеке микроархитектурных реализаций и простоты изучения базового набора инструкций. Благодаря этому RISC-V позволяет разработчикам создавать специализированные микросхемы, оптимизированные под конкретные алгоритмы – например, для фильтрации сигналов ЭКГ/ЭЭГ в реальном времени, а также цифровой обработки сигналов. [2].

Однако внедрение RISC-V в медицинскую практику сопряжено с жесткими вызовами. Любой сбой в логике процессора может стоить пациенту жизни. Это требует от RTL проектировщиков жесткого контроля выполнения инструкций процессора в их микроархитектурных реализациях.

Целью данной работы являлось разработка конвейерного ядра архитектуры RISC-V с базовым набором периферии.

Ранее в работе [3] было реализовано микроархитектурное решение однотактного процессорного ядра RISC-V, но данная реализация обладает существенным минусом, заключающимся в большом критическом пути, и отсутствии некоторых инструкций.

Структурная схема данного решения, разработанного в рамках работы, приведена на рисунке 1.

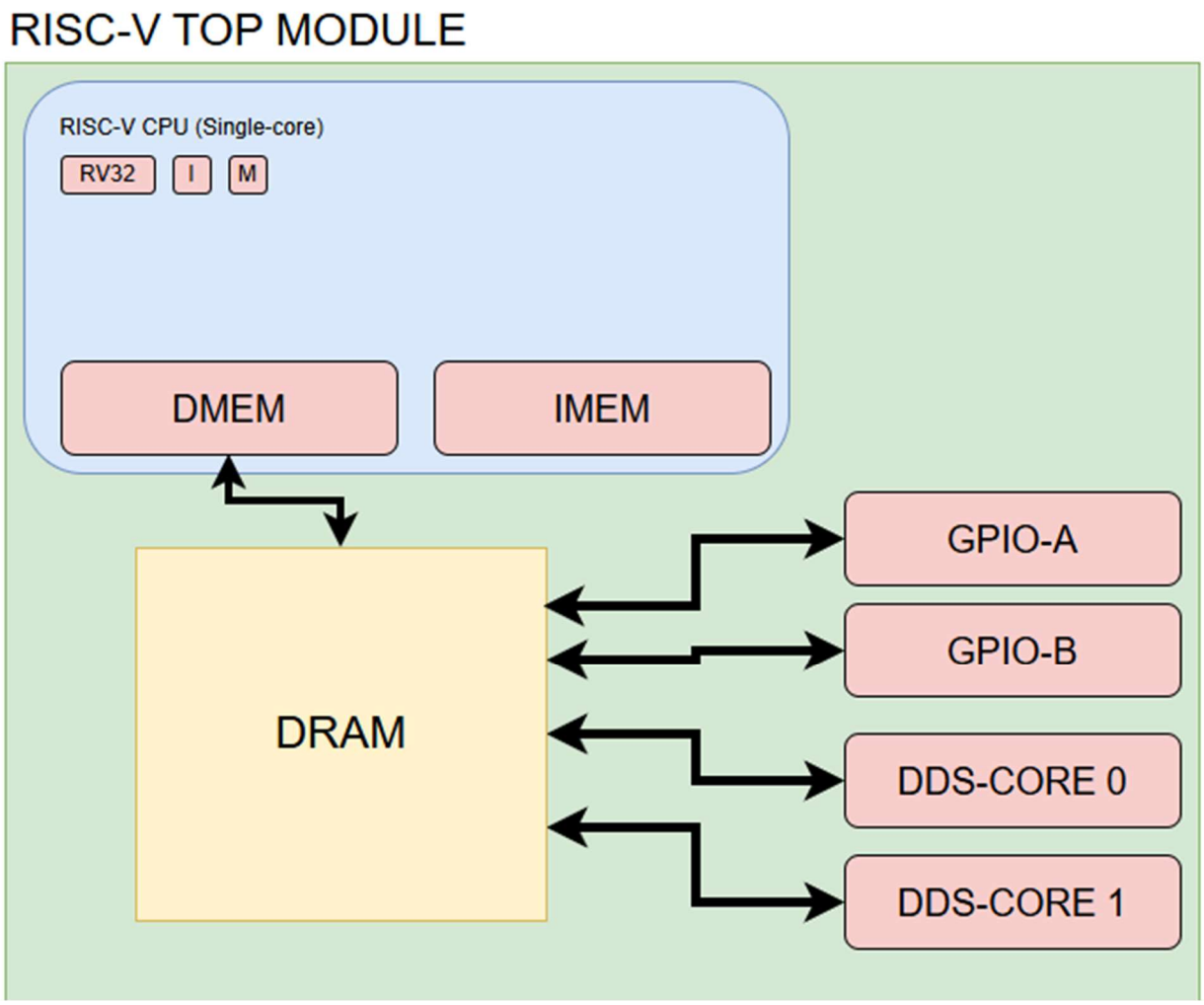


Рис. 1. Структурная схема реализации процессорного ядра

Как видно из структурной схемы, имеется память инструкций (IMEM) и память данных (DMEM). Память инструкций используется для хранения программ. Память данных используется для хранения переменных, а также значений конфигурационных регистров периферии во время работы процессора. Процессорная система поддерживает базовый целочисленный набор инструкций типа I (40 инструкций), а также реализованный блок умножения для исполнения инструкции MUL. Архитектурно память инструкций выполнена по типу блочной памяти, а именно синхронная запись и синхронное чтение. Данный тип памяти вносит сложности в реализацию процессорного ядра, так как может вызвать конфликт управления (Control Hazards), который возникает при выполнении операций ветвления BEQ, BNE, JAL. [4]. В текущей реализации применен механизм приостановки конвейера (stall) до получения корректных данных по адресу ветвления. Во время приостановки конвейера в процессор выдаётся машинный код псевдоинструкции NOP (0x00000013), в данном случае это сложение константы 0 с регистром zero и запись в zero (регистр по адресу 0 (zero) в регистровом файле по стандарту всегда равен 0).

Для проверки данной реализации была написана программа на ассемблере, представленная в листинге 1.

Листинг 1. Программа вычисления факториала на ассемблере

```
# RISC-V processor program
.data
value:
     .word 0
.text
# Start initialization
factorial:
        lui    t1, 0x10010
        li      a0, 1
        li       t0,  1
# Program loop for calculate factorial
loop:
     mul     a0, a0, t0
        addi    t0, t0, 1
        beqz    zero, loop
```

В данной программе в самом начале идет загрузка константы стартового адреса в памяти через команду lui, после чего загружается 1 в регистровый файл в регистры a0 и t0. После этого в цикле происходит умножение значения в регистре a0 на значение в регистре t0, и записывается значение в a0. Далее в регистр t0 происходит запись результата суммы регистра t0 и 1. В итоге используется псевдоинструкция безусловного перехода, при выполнении которой может произойти конфликт управления.

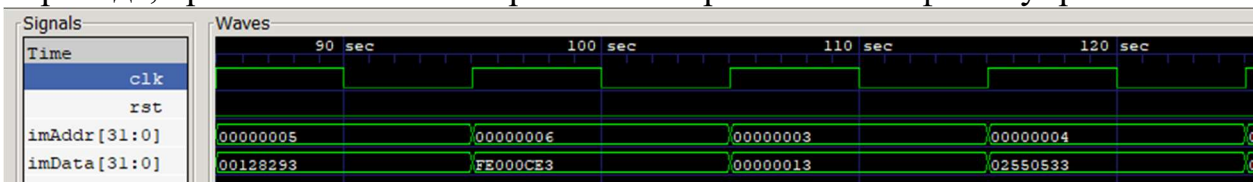


Рис. 2. Временная диаграмма при вычислении факториала

На рисунке 2 показана временная диаграмма, на которой видно, что при подаче на память инструкций адреса 3 мы получаем на линии данных инструкцию NOP для того, чтобы избежать чтение данных по адресу 6 (невалидный адрес). На следующий такт выходит корректное значение данных по адресу 3. Такое происходит из-за того, что блочная память имеет латентность 1 и, соответственно, корректные данные получаются ровно через один такт. Данная реализация обеспечит более высокие тактовые частоты, чем реализация памяти на асинхронном чтении.

Успешное выполнение программы подтвердило корректность обработки используемых команд. По сравнению с однотактной реализацией, конвейерная архитектура позволяет выполнять больше команд за единицу времени, влияя на производительность процессора, что востребовано при разработке медицинской аппаратуры, в частности систем регистрации и обработки биопотенцильных сигналов.

Библиографический список

1. *Beniczky S., Schomer D*. Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications //Epileptic Disorders. 2020. Т. 22. №. 6. С. 697-715.

2. https://ict-ekb.ru/news/Ot-mikrokontrollerov-do-iskusstvennogo-intellekta-novyye-razrabotki-Baikal-Elektroniks-v-Siriuse-333182. От микроконтроллеров до искусственного интеллекта: новые разработки «Байкал Электроникс» в Сириусе (дата обращения 25.10.2026).

3. *Алексеев А.И.* Разработка модели блока цифрового синтезатора частот, управляемого процессорным ядром архитектуры RISC-V // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2025: Сборник статей Всероссийской школы-семинара. – Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2025. 184 с.

4. *Харрис С. Л., Харрис Д. Циф*ровая схемотехника и архитектура компьютера: RISC-V. – М.: ДМК Пресс, 2021. 810 с.

АВТОМАТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ МЕТОДАМИ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ: ОБЗОР ПОДХОДОВ И СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

К.А. Ермолова, И.Ю. Демин
Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского
E-mail: ermolova17052005@gmail.com

Аннотация: Рассмотрена двухуровневая схема классификации УЗИ легких: компактная сверточная сеть для покадрового скрининга и проверка динамики на видео для уточнения класса. Показано, почему прямое сравнение покадровых и видео-моделей по точности некорректно. Обозначены критерии выбора подхода под ресурсы клиники и требования к объяснимости.

Ключевые слова: УЗИ легких, сверточные нейронные сети, глубокое обучение, классификация, пневмония, COVID-19.

УЗИ легких удобно для диагностики: нет ионизирующего излучения, исследование можно повторять без ограничений по частоте. Ограничение метода в том, что анатомические структуры в глубине легкого не видны, и диагноз строится на артефактах — A-линиях, B-линиях, консолидациях, плевральном выпоте и «белом легком» (рис. 1). Набор признаков меняется от пациента к пациенту, их интерпретация зависит от опыта врача, а время на разбор серии кадров не всегда есть. Автоматизация здесь нужна не вместо специалиста, а как фильтр, который отделяет заведомо нормальные случаи и привлекает внимание к подозрительным.

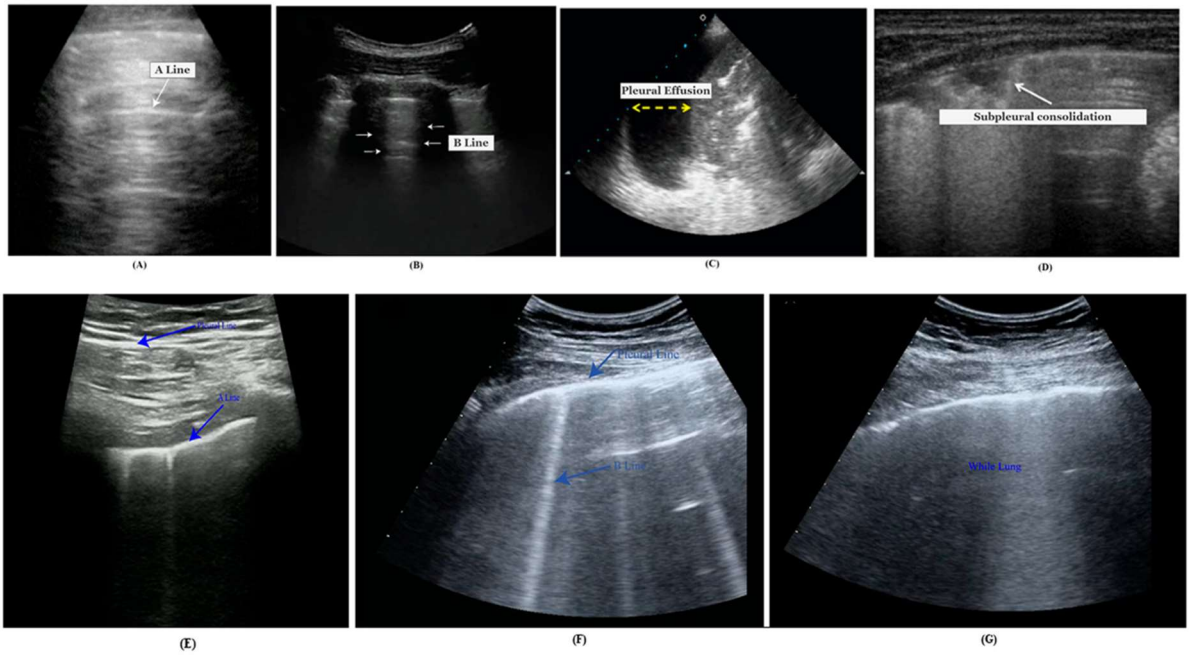


Рис. 1. Основные артефакты и паттерны УЗИ легких: (A) A-линии, (B) B-линии, (C) плевральный выпот, (D) консолидация, (E) нормальное легкое, (F) легкое при COVID-19, (G) «белое легкое». Источник: Hasan et al., 2024 [2].

Формально задача выглядит просто: есть изображение (или видео) и несколько классов — пневмония, COVID-19, здоровые легкие. На практике все упирается в три вещи: где брать размеченные данные, в каком формате

подавать вход (кадр или видео) и как убедить врача доверять выводу. По первому пункту ситуация такая: открытых наборов немного, и они неоднородны. В работе [1] собраны две независимые библиотеки УЗИ-данных с конвексного датчика (таблица 1); авторы отдельно отмечают, что наборы от разных групп могут пересекаться, поэтому для экспериментов брались только два источника.

Табл. 1. Открытые библиотеки УЗИ-данных

№	*Ссылка на библиотеку*	*Количество изображений*	*Количество видеофайлов*
1	github.com/jannisborn/covid19_ultrasound/tree/master/data	29	122
2	github.com/jannisborn/covid19_ultrasound/blob/master/data/get_and_process_web_data.sh	31	44

По второму пункту есть два конкурирующих подхода. Покадровый работает с отдельными снимками: сеть классифицирует кадр, а решение по пациенту получается агрегацией по кадрам. Видео-подход учитывает движение: плевральная линия смещается при дыхании, число B-линий меняется, и эта динамика сама по себе информативна. Примеры обоих есть: в [1] покадровая постановка задачи для трех классов дала точность 84,7% на тестовой выборке (чувствительность к бактериальной пневмонии около 69%, специфичность 91%; для COVID-19 — 77% и 98,56%), в [2] гибридная модель TD-CNN-LSTM-LungNet на видео достигла 96,57% на датасете COVIDx-US при четырех классах.

Ставить эти цифры рядом и делать вывод, что видео-подход «лучше», неправильно. Разница объясняется форматом входа и объемом данных, а не только архитектурой: в [1] речь о десятках изображений, в [2] — об объединенном наборе из девяти источников. Если обучить покадровую сеть на COVIDx-US, разрыв, скорее всего, сократится. Отсюда практическое следствие: подход нужно выбирать под задачу, а не под максимальную цифру в статье.

По третьему пункту ситуация сложнее, чем кажется. Точность сама по себе не гарантирует доверия: врач видит только ответ сети и не понимает, на что она смотрит. В [2] это решают через LayerCAM — тепловые карты для промежуточных слоев, по которым затем считаются геометрические признаки (сферичность, эксцентриситет, периметр и др.) и строятся графики распределения для каждого класса (рис. 2). Схема рабочая, но объяснение в ней появляется после того, как решение уже принято.

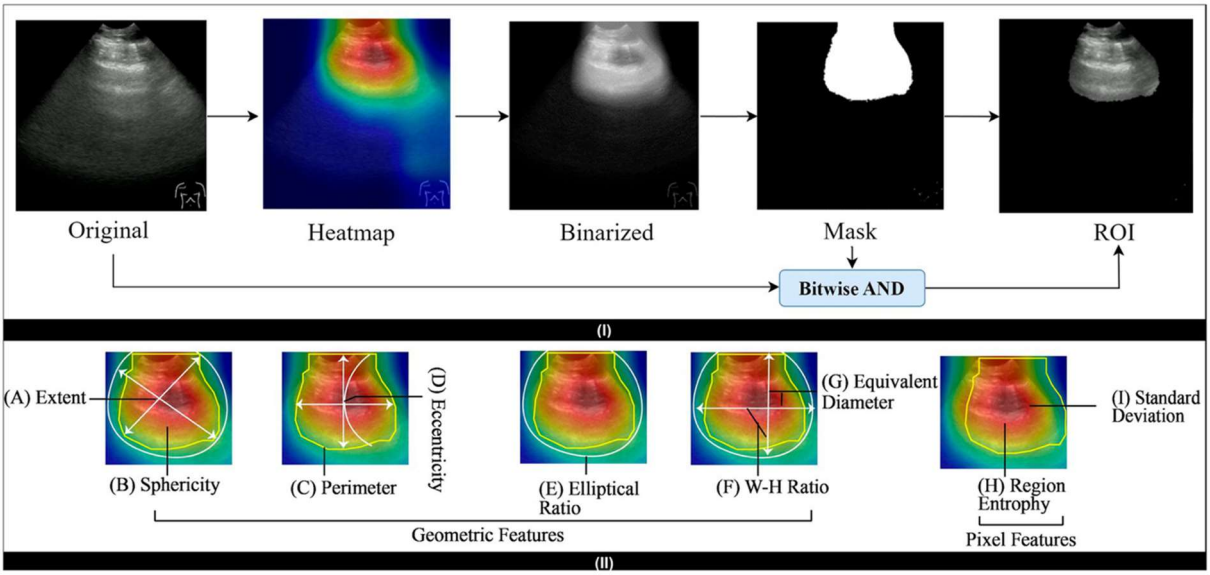


Рис. 2. Схема получения тепловых карт LayerCAM и построения распределений признаков для системы поддержки принятия решений. Источник: Hasan et al., 2024 [2].

Исходя из сказанного, разумно строить не одну универсальную модель, а двухуровневую схему.

Уровень 1 — скрининг. Компактная сверточная сеть работает с отдельными кадрами и решает бинарную задачу «норма / требуется внимание». Требования к ней: малый размер модели, приемлемая скорость на портативном устройстве, высокая чувствительность (пропуск патологии дороже ложной тревоги). Специфичность здесь можно сознательно принести в жертву: лишний кадр на проверку дешевле, чем пропущенная пневмония. Именно на этом уровне уместны количественные результаты из [1]: модель с точностью около 85% на трех классах уже полезна как фильтр, даже если она не претендует на финальный диагноз.

Уровень 2 — проверка динамики. Для случаев, попавших в зону внимания, включается видео-анализ: гибридная модель CNN + LSTM, аналогичная [2], отслеживает изменение плевральной линии и числа B-линий. Здесь уже важна не только точность, но и то, на какие фрагменты серии смотрит сеть.

Объяснимость в такой схеме перестает быть надстройкой. Тепловые карты и признаки, посчитанные по областям интереса, должны участвовать в отборе кадров для второго уровня: если сеть смотрит мимо клинически значимой зоны, решение первого уровня не принимается, и кадр уходит на ручной разбор. Так объяснимость становится частью процедуры принятия решения, а не картинкой в статье. Сводка по двум уровням приведена в таблице 2.

Табл. 2. Двухуровневая схема классификации УЗИ легких

Уровень	Вход	Задача	Ключевая метрика	Требования к модели	Опора
1. Скрининг	Кадр	Норма / требуется внимание	Чувствительность	Компактность, скорость на портативном устройстве	Результаты [1]
2. Проверка динамики	Видео	Уточнение класса	Точность + согласованность с зоной интереса	Учет временных зависимостей, объяснимость	Подход [2]

Какие могут быть помехи в реализации схемы на практике. Первое - публичные наборы собраны в разных условиях, и модель, обученная на одном оборудовании, может терять точность на другом. Второе - качество съемки, что сильно влияет на результат, а стандартизация протоколов пока не решена. Третье -нужны многоцентровые исследования, а не тесты на одном наборе. Все три ограничения относятся к схеме в целом, а не к отдельной модели.

Предложенная двухуровневая схема не заменяет существующие модели, а задает рамку, в которой их результаты становятся сопоставимыми: на первом уровне важна чувствительность при ограниченных ресурсах, на втором — точность и прозрачность решения. Такой подход позволяет использовать сильные стороны и покадрового скрининга, и проверки динамики на видео, не противопоставляя их друг другу.

Библиографический список

1. *Дмитричева А.А., Демин И.Ю.* Использование нейронной сети для классификации УЗИ изображений легких // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2023. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. Саратов, 2023. Издательство "Саратовский источник". 2023. С. 181-191.

2. *Hasan M., Islam M., Hossain M.* et al. Automated diagnosis of respiratory diseases from lung ultrasound videos ensuring XAI: an innovative hybrid model approach // Frontiers in Computer Science. 2024. Vol. 6. DOI: 10.3389/fcomp.2024.1438126.

3. *Праскурничий Е.А., Стефаненкова Ю.В., Тураева М.А.* Ультразвуковое исследование легких: актуальный метод в условиях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2// Пульмонология. 2020. Т. 30, №5. С. 671.

ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕКЦИИ И ТРЕКИНГА УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА КИНОПЕТЛЯХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.П. Стерхова, И.А. Ложкин
Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва
E-mail: ekaterinasterkhova@yandex.ru

Аннотация: Рассматриваются особенности автоматической детекции и трекинга узлов щитовидной железы на ультразвуковых кинопетлях. Описаны подготовка данных, сравнение одно- и многоклассовой детекции и выбор порогов уверенности для статических изображений и кинопетель. Для отслеживания узлов использован алгоритм ByteTrack и реализован автоматизированный подбор его параметров. Показано, что настройка трекера позволяет снизить число переключений идентификатора, дополнительных и дублирующих траекторий при сохранении сопоставимого покрытия узла.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, щитовидная железа, узлы щитовидной железы, детекция объектов, YOLO, трекинг, ByteTrack, кинопетли.

Ультразвуковое исследование является одним из основных методов визуализации узлов щитовидной железы. Автоматический анализ таких данных осложняется характерными для ультразвука спекл-шумом, неоднородной эхогенностью, размытием и слабой контрастностью границ. Эти факторы затрудняют локализацию узла даже на отдельных изображениях и становятся особенно существенными при анализе последовательностей кадров [1]. В кинопетле один и тот же узел представлен серией различных двумерных сечений трехмерной структуры. При перемещении датчика меняются видимая форма, площадь и положение образования, поэтому ограничивающие рамки на соседних кадрах могут заметно различаться. Следовательно, для видео недостаточно оценивать только качество детекции отдельных кадров – требуется также обеспечить устойчивое объединение предсказаний в единую траекторию.

Используемый в работе набор данных включает статические ультразвуковые изображения и кинопетли, полученные в продольной и поперечной проекциях. Датасет содержит изображения узлов щитовидной железы категорий TI-RADS 2-5. Всего использовано 1731 статическое изображение и 58 кинопетель, полученных из 35 исследований. Среди статических изображений 193 содержат узлы категории TI-RADS 2, 564 – TI-RADS 3, 479 – TI-RADS 4 и 444 – TI-RADS 5. Дополнительно включено 51 изображение без узлов.

При формировании обучающей, валидационной и тестовой выборок принципиальным требованием являлось исключение информационной утечки. Все данные одного пациента относились только к одной выборке. Для изображений из открытых интернет-источников принадлежность одному пациенту по возможности определялась на основе доступных метаданных. Если надежно установить пациента было невозможно,

изображения одного исследования объединялись и также не разделялись между выборками. Все кадры одной кинопетли всегда относились к одной выборке. Такой подход позволяет избежать попадания тесно связанных данных одновременно в разные выборки и, как следствие, завышения итоговых метрик.

При подготовке данных из кинопетель учитывалась высокая схожесть соседних кадров. Поэтому из каждой кинопетли отбиралось фиксированное число изображений, что позволяло сократить количество практически идентичных примеров. Перед передачей данных в модель удалялись технические области кадра, формируемые ультразвуковым аппаратом и не относящиеся непосредственно к области визуализации, после чего изображения приводились к требуемому размеру входа модели.

На этапе детекции были исследованы модели YOLO26n, YOLO26s и YOLO26m. Для YOLO26n и YOLO26s эксперименты проводились в двух постановках: с разделением узлов по категориям TI-RADS 2-5 и без разделения, когда все образования рассматривались как единый класс «узел». Сравнение показало, что при многоклассовой постановке модели в большинстве случаев корректно локализуют образования, однако чаще допускают ошибки при определении категории TI-RADS. Поскольку для последующего трекинга основной задачей является устойчивое обнаружение узла на последовательных кадрах, дальнейшие эксперименты были сосредоточены на одноклассовой постановке. В ней дополнительно была исследована модель YOLO26m и проведено сравнение трех вариантов архитектуры.

Качество моделей оценивалось по метрикам precision, recall, mAP50 и mAP50-95. По результатам проведенных экспериментов для дальнейшей работы была выбрана модель YOLO26s без разделения узлов по категориям TI-RADS. В качестве рабочих использовались веса, отобранные по максимальному recall на валидационной выборке. На тестовой выборке для данного варианта получены precision 0,873, recall 0,818, mAP50 0,859 и mAP50-95 0,571. Сравнение моделей различного размера показало, что увеличение сложности архитектуры не приводит к однозначному улучшению качества: YOLO26s обеспечила наиболее подходящий баланс рассматриваемых метрик. Сопоставление одно- и многоклассовой постановок также показало преимущество детекции без разделения по категориям TI-RADS для задачи последующего трекинга.

Отдельно исследовалось влияние порога уверенности детектора на качество обнаружения узлов. При увеличении порога возрастает precision, однако снижается recall, поэтому выбор рабочего значения зависит от сценария применения. Для анализа отдельных изображений особенно важно минимизировать число пропущенных узлов, поскольку ошибку нельзя компенсировать за счет соседних кадров. По результатам экспериментов для этого случая предпочтительным оказался диапазон порогов 0,20-0,23. Для кинопетель допустимо использовать более высокий порог, поскольку

единичный пропуск детекции на одном кадре может быть компенсирован обнаружением узла на соседних кадрах. Одновременно более высокий порог позволяет снизить число ложных срабатываний. Для данного сценария по результатам анализа рассматривался диапазон 0,33-0,37.

Для объединения детекций в последовательности использован алгоритм ByteTrack [2]. Его принцип особенно важен для рассматриваемой задачи: низкоуверенные детекции не отбрасываются сразу, а могут использоваться на дополнительном этапе ассоциации с уже существующими треками. Это дает возможность сохранять траекторию при кратковременном снижении уверенности детектора. При этом параметры алгоритма, предложенные для стандартных видеодатасетов, не могут считаться оптимальными для УЗИ щитовидной железы. На кинопетлях меняется не столько физическое положение жесткого объекта, сколько видимое двумерное сечение узла. Вследствие этого изменяются размеры и форма ограничивающей рамки, а IoU между соседними кадрами может снижаться даже при корректной детекции. Отдельные исследования также показывают целесообразность адаптации трекинга к характеру движения узлов в ультразвуковых видео [3].

Для настройки ByteTrack реализован автоматизированный подбор параметров. Предварительно для всех 58 кинопетель сохранялись исходные предсказания детектора, полученные при низком пороге уверенности, что позволило многократно запускать трекер с различными конфигурациями без повторного инференса модели. Для оценки результатов использовались эталонные положения узла на размеченных кадрах. Настраивались пороги track_high_thresh, track_low_thresh и new_track_thresh, длительность сохранения потерянного трека track_buffer, порог сопоставления match_thresh и параметр fuse_score.

Подбор выполнялся в несколько этапов. Сначала проводился грубый поиск в широком диапазоне параметров, после чего наиболее перспективные конфигурации оценивались с помощью кросс-валидации. На основании полученных результатов формировалась суженная область поиска и выполнялась дополнительная оптимизация параметров. При выборе итоговой конфигурации одновременно учитывались покрытие размеченного узла треком, стабильность идентификатора, число переключений ID, появление дополнительных и дублирующих треков. Это позволило искать конфигурацию, уменьшающую число ложных траекторий и случаев разбиения одной траектории на несколько отдельных треков без существенного снижения покрытия узла.

Итоговая конфигурация ByteTrack включает track_high_thresh=0,315, track_low_thresh=0,071, new_track_thresh=0,557, track_buffer=41 и match_thresh=0,840; параметр fuse_score отключен. По сравнению с базовыми настройками частота переключений идентификатора снизилась с 0,041 до 0,007, число дополнительных треков на размеченный кадр – с 0,205 до 0,149, а число дублирующих траекторий на кадр – с 0,118 до 0,074. При

этом доля кадров, покрытых треком при IoU ≥ 0,3, изменилась незначительно: с 0,826 до 0,819. Таким образом, автоматизированная настройка позволила повысить устойчивость отслеживания и уменьшить число ложных и фрагментированных траекторий при сохранении сопоставимого уровня покрытия узла.

Проведенные эксперименты показывают, что при обработке ультразвуковых кинопетель настройка детектора и трекера должна рассматриваться совместно. Качество итоговой траектории зависит как от порога уверенности детектора, так и от параметров ассоциации ByteTrack. Использование одноклассовой модели YOLO26s и автоматизированный подбор параметров трекера позволили уменьшить число переключений идентификатора, дополнительных и дублирующих траекторий при сохранении сопоставимого уровня покрытия узла. Полученные результаты подтверждают необходимость адаптации параметров детекции и трекинга к особенностям ультразвуковых последовательностей.

Дальнейшая работа будет направлена на повышение устойчивости отслеживания и постобработку полученных траекторий. В частности, планируется восстановление единичных пропусков детекции внутри устойчивого трека с использованием информации соседних кадров, а также фильтрация коротких ложных траекторий, возникающих преимущественно на начальных и конечных участках кинопетель. Дополнительно предполагается проверить разработанный подход на новом наборе кинопетель.

Библиографический список

1. *Das D., Iyengar M.S., Majdi M.S., Rodriguez J.J., Alsayed M*. Deep learning for thyroid nodule examination: a technical review // Artificial Intelligence Review. – 2024. – Vol. 57. – Art. 47. – DOI: 10.1007/s10462-023-10635-9.

2. *Zhang Y., Sun P., Jiang Y*. et al. ByteTrack: Multi-Object Tracking by Associating Every Detection Box // Computer Vision – ECCV 2022. – Cham: Springer, 2022. – P. 1–21. – DOI: 10.1007/978-3-031-20047-2_1.

3. *Gao S., Li Y., Luo H.* Detecting Thyroid Nodules Along with Surrounding Tissues and Tracking Nodules Using Motion Prior in Ultrasound Videos // Computerized Medical Imaging and Graphics. – 2024. – Vol. 117. – Art. 102439. – DOI: 10.1016/j.compmedimag.2024.102439.

5. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

МОДЕЛЬ ДВИЖЕНИЯ МАГНИТНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КАПСУЛ В СОСУДАХ МАЛОГО ДИАМЕТРА ПОД ДЕЙСТВИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ: ОТ ТЕОРИИ К ЭКСПЕРИМЕНТУ *IN VIVO*

М.Н. Жарков[1], *Н.А. Пятаев*[1], *Г.Б. Сухоруков*[2]
[1] Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева
[2] Сколковский институт науки и технологий
E-mail: mikhail.zharkov.92@mail.ru

Аннотация: Разработана физико-математическая модель движения и осаждения полиэлектролитных магнитных микрокапсул в кровеносных сосудах малого диаметра под действием неоднородного магнитного поля. Адекватность модели подтверждена в экспериментах in vitro и in vivo. Изучено влияние внутривенного введения капсул разного диаметра на гемодинамические показатели в условиях in vivo.

Ключевые слова: магнитная доставка лекарств, магнитные полиэлектролитные микрокапсулы, кровеносные сосуды, теоретическое моделирование, экспериментальная верификация.

Современная биомедицина находится в поиске эффективных и минимально инвазивных методов терапии. Одним из наиболее перспективных и активно исследуемых направлений в данной области является магнитная адресная доставка лекарств с помощью специальных микроносителей [1].

Полимерные микрокапсулы являются перспективным объектом для изучения магнитного транспорта лекарств в системе кровообращения. Возможность варьирования размеров капсул, состава оболочки и содержания магнитного материала позволяет исследовать связь между свойствами носителей и их поведением в кровотоке под действием магнитного поля.

Неотъемлемым этапом разработки систем магнитной доставки лекарств должна быть теоретическая оценка возможности накопления магнитных носителей в определённом участке тела. Существуют теоретические модели, описывающие движение и накопление магнитных носителей в капиллярах и других сосудах под действием магнитного поля, при этом только некоторые из них экспериментально верифицированы на модельных кровеносных сосудах in vitro [1]. В экспериментах in vivo

исследователи лишь качественно демонстрируют возможность накопления магнитных носителей с помощью магнитов без какой-либо теоретической оценки [1, 2]. Несмотря на развитие теоретических моделей магнитного транспорта и экспериментальных методов оценки накопления носителей, недостаточно изучена количественная связь между пространственным распределением магнитной силы источника поля, параметрами носителей, переносом носителей к сосудистой стенке и их последующим удержанием в условиях кровотока.

В настоящей работе выполнено теоретическое моделирование движения и осаждения магнитных полимерных микрокапсул в сосудах малого диаметра под действием неоднородного магнитного поля, а также экспериментально исследовано пространственное распределение капсул под действием поля в модельных капиллярах (in vitro) и в ткани лёгкого мини-свиней (in vivo).

Полимерные микрокапсулы синтезировали путём последовательной адсорбции противоположно заряженных полимеров (декстран-сульфата и полиаллиламина) и магнитных наночастиц Fe_3O_4 на сферических частицах $CaCO_3$. Были получены магнитные капсулы субмикронного (820±80 нм) и микронного (2,5±0,5 мкм) размеров, ζ-потенциал которых составил –16±3 мВ. Среднее количество Fe_3O_4 в одной капсуле – $0{,}65\cdot10^{-12}$ (в субмикронной) и $1{,}5\cdot10^{-12}$ г (в микронной). Кроме того, в капсулы был загружен противоопухолевый препарат доксорубицин в качестве потенциального терапевтического агента и флуоресцентной метки для количественного анализа капсул в экспериментах in vitro и in vivo.

Движение капсул рассматривали в ламинарном потоке вязкой жидкости, проходящей через прямой цилиндрический канал. В модели учитывали только основные действующие на капсулы магнитную силу и силу гидродинамического сопротивления.

На базе уравнения непрерывности было получено дифференциальное уравнение в частных производных для теоретического анализа пространственного распределения концентраций магнитных капсул, движущихся в потоке вязкой жидкости:

$$\left(\vec{v}_l + \frac{m_{mag}}{6\pi\eta r}\vec{f}_m\right)\nabla n + n\frac{m_{mag}}{6\pi\eta r}\nabla\vec{f}_m - D\Delta n = 0, \qquad (1)$$

где n – концентрация капсул, v_l – скорость потока крови, η – вязкость крови, m_{mag} – масса магнитных наночастиц в капсуле, r – радиус капсул, f_m – удельная магнитная сила.

В настоящей модели предполагается, что все капсулы, достигшие стенки капилляра, осаждаются. В этом предположении процент осажденных капсул в стационарном режиме пропорционален вертикальному потоку частиц на стенке капилляра. Интегрируя поток по координате y и разделив его на начальный поток, получаем количество осаждённых капсул в продольном участке капилляра x:

$$\rho(x) = \frac{1}{q}\int_{-r}^{r} j_z\big(x, y, z(y)\big)dy, \qquad (2)$$

где q – полный начальный поток, определяемый уравнением

$$q = \int j_x(x_{min}, y, z)dydz. \quad (3)$$

Функция $\rho(x)$ нормирована так, что её интеграл определяет общую долю P осажденных капсул во всём капилляре

$$P = \int_{x_{min}}^{x_{max}} \rho(x)dx. \quad (4)$$

В эксперименте in vitro через модельные капилляры (с внутренним диаметром 1,4 мм) прокачивали суспензии субмикронных и микронных капсул в крови со скоростью 1 мм/с. На различных расстояниях z от капилляра устанавливали цилиндрический магнит диаметром 45 мм. По окончании эксперимента капилляры вместе с магнитом замораживали и разрезали на отдельные части по 5 мм, в каждой из которых определяли флуоресцентным методом количество капсул.

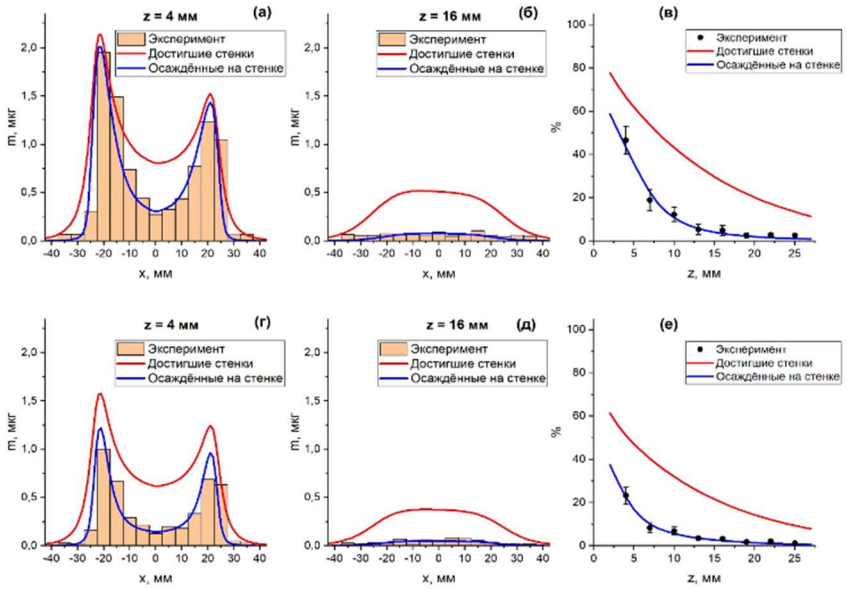


Рис. 1. Распределение осажденных в потоке крови капсул в капилляре. (а–в) показывают распределение субмикронных капсул, а (г–е) – распределение микрокапсул. Оранжевые столбцы представляют экспериментально измеренное количество капсул в фрагментах капилляра, красная кривая соответствует рассчитанному количеству капсул, достигших стенки капилляра, а синяя кривая представляет количество осаждённых капсул. На графиках (в, е) точки показывают экспериментально измеренный процент капсул, осажденных по всей длине капилляра, красная линия показывает процент капсул, достигших стенки, а синяя линия показывает процент осаждённых капсул.

Показано, что экспериментальные результаты количественной оценки распределения осаждённых магнитным полем капсул в модельном капилляре и теоретические расчёты на основе разработанной теории согласуются между собой, за исключением области слабых полей. Для объяснения выявленного расхождения предложена модель взаимодействия капсул с сосудистой стенкой [3], позволяющая прогнозировать долю осаждаемых капсул. Синие линии на графике описывают количественное распределение капсул в капилляре с учётом функции, выведенной в рамках

модели взаимодействия капсул с стенкой капилляра.

Эксперимент in vivo проводился на мини-свиньях с использованием внутривенной анестезии с миорелаксацией и искусственной вентиляцией лёгких. Животным внутривенно вводили суспензии микрокапсул в 0,9 % NaCl в дозе 10^8 капсул на кг. Через час после введения капсул была проведена эвтаназия животных. Сердечно-лёгочный комплекс был извлечен и заморожен. Из области левого лёгкого, расположенной под магнитом, был вырезан цилиндрический стержень диаметром 15 мм. Затем этот стержень был разрезан на отдельные кусочки толщиной 3 мм, каждый из которых взвешивали, и определяли в них содержание капсул флуориметрическим методом.

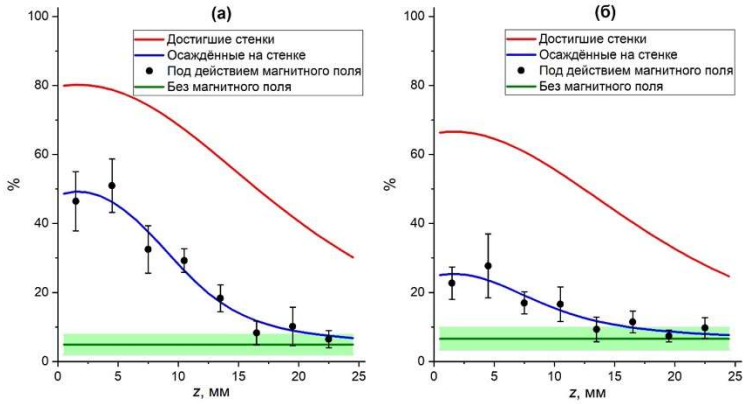


Рис. 2. Процент субмикронных (а) и микронных (б) капсул, осаждённых в лёгочной ткани под воздействием магнитного поля, в зависимости от расстояния z. Чёрные точки представляют результаты экспериментальных измерений, красная линия – это рассчитанный процент капсул, достигших стенки капилляра, а синяя соответствует проценту осажденных капсул. Зелёная линия – фоновое количество капсул, осаждённых в капиллярах за счёт спонтанной адгезии к эндотелию сосудистой стенки, без воздействия магнитным полем.

В качестве контроля (без воздействия магнитным полем) использовали ткань правого лёгкого. Было учтено, что угол θ между осью капилляра и направлением магнитной силы может принимать произвольные значения. Расчёт количества капсул, достигших капиллярной стенки, для различных значений угла θ проводился численным решением уравнения (1). Затем процент капсул, достигших стенки, усреднялся по всем возможным направлениям капилляра с использованием формулы:

$$\langle f \rangle = \frac{1}{2}\int_0^{\pi} f(\theta)\sin\theta\, d\theta. \qquad (5)$$

В отсутствие магнитного поля в ткани правого лёгкого регистрировалась фоновая концентрация капсул, более выраженная для микронных капсул – (6,6 ± 3,1) % против (4,9 ± 2,8) % для субмикронных. Сопоставление экспериментальных данных с расчётом выявило существенное расхождение: если модель предсказывала достижение стенки капилляра не более чем для 80% субмикронных и 67% микронных капсул, то экспериментально накопленными оказались лишь 51% и 28% соответственно. Данные различия также могут быть объяснены в рамках

модели взаимодействия капсул с сосудистой стенкой [3]. Достоверные различия между лёгким, подвергнутым действию поля, и интактным лёгким сохранялись на расстояниях до 13,5 мм для субмикронных и до 10,5 мм для микронных капсул.

Таким образом, разработанная модель позволяет спрогнозировать накопление полимерных микрокапсул, зная параметры носителей и магнитного поля источника, в определённых областях ткани лёгкого.

Библиографический список

1. *Zhenyang Xu, Tayebeh Mousavi et al*. Recent advances in numerical simulation of magnetically guided drug delivery systems and applications // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2026. — № 229 (115745).

2. *Matin Mohseni, John J. Connell et al*. Scalable magnet geometries enhance tumour targeting of magnetic nano-carriers // Materials and Design. — 2020. — № 191 (108610).

3. *Zharkov M.N., Pyataev M.A. et al*. Motion of Magnetic Microcapsules Through Capillaries in the Presence of a Magnetic Field: From a Mathematical Model to an In Vivo Experiment // Magnetochemistry. — 2025. — № 11 (7).

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАБОТЫ ВОЛОСКОВЫХ КЛЕТОК

Е.Е. Еременко[1], М.В. Светлик[1,2], Т.В. Руденко[1,2], Л.В. Смаглий[1,2], В.П. Демкин[1], К.Е. Сундеева[3]
[1]Томский государственный университет
[2]Сибирский государственный медицинский университет МР
[3]Алтайский государственный медицинский университет МР, Томск
E-mail: eremenkoevgeni5@mail.ru

Аннотация: Представлена компьютерная модель электрической активности вестибулярных волосковых клеток, разработанная в среде Multisim. Управление частотой (от 30 до 800 Гц) и амплитудой сигнала (от -120 до -30 мВ) осуществляется с помощью потенциометров, имитирующих отклонение киноцилии. Полученные с помощью виртуального осциллографа сигналы по форме соответствуют физиологическому потенциалу действия афферентного нервного волокна, иннервирующего вестибулярный орган, с фазами деполяризации и гиперполяризации. Разработка предназначена для предварительной настройки и тестирования измерительной ячейки до начала работы с биологическим материалом.

Ключевые слова: волосковые клетки, механотрансдукция, компьютерная модель, Multisim, электрические импульсы.

Периферические вестибулярные органы млекопитающих состоят из двух отолитовых органов (саккулюс и утрикулюс) и полукружных каналов, расположенных в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: сагиттальной (передний, или сагиттальный полукружный канал), горизонтальной (латеральный, или горизонтальный полукружный канал) и фронтальной (задний, или фронтальный полукружный канал) [1].

Механосенсорными рецепторами в данных структурах выступают вестибулярные волосковые клетки (ВК), способные улавливать изменения положения головы относительно вектора гравитации и ускорений, что позволяет организму регулировать положение, принимать позу и координировать свои движения [1].

ВК преобразуют вызванное механическими колебаниями эндолимфы смещение пучка стереоцилий на апикальной поверхности ВК в последовательность электрических импульсов. Процесс механотрансдукции обусловлен открытием механочувствительных каналов, расположенных в плазматической мембране стереоцилий при их отклонении в сторону наиболее длинной (Рис. 1) [2].

Открывание каналов регулируется молекулярной нитью из белков кадгерина-23 и протокадгерина-15 (тип-линк), соединяющей соседние стереоцилии и заякоренной на элементах актинового цитоскелета вблизи канала.

Следствием активации канала является появление входящего тока K^+ по направлению электрохимического градиента, который вследствие высокого содержания K^+ в эндолимфе (~ 150 мМ) направлен внутрь клетки. Входящий K^+ ток вызывает деполяризацию мембраны, вход в клетку Ca^{2+} по

потенциал-зависимым Ca^{2+} каналам, расположенным в мембране базолатеральной поверхности ВК, и высвобождение нейротрансмиттера, инициирующего возбуждение афферентных волокон вестибулярного нерва [3, 4].

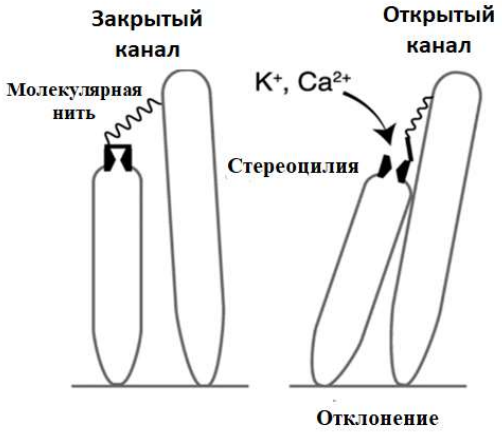


Рис. 1. Схематическое изображение процесса механотрансдукции. Стереоцилии соединены между собой белковыми нитями, механически связанными с каналами механотрансдукции. Увеличение натяжения молекулярной нити вследствие отклонения стереоцилии открывает канал механотрансдукции, обеспечивая приток ионов [3]

Нарушение процесса механоэлектрической трансдукции и передачи сигнала на окончания афферентных нервов вследствие разрыва молекулярных нитей, деградации стереоцилий или гибели ВК ведет к нарушению работы вестибулярного аппарата. Следствием этого является невозможность поддержания равновесия, ориентации в пространстве, головокружение и тошнота, что существенно ухудшает качество жизни таких больных.

Исследование механизмов механоэлектрической трансдукции в ВК в состоянии нормы и патологии актуально при разработке профиля сигнала, восстанавливающего форму токов, генерируемых ВК.

Для оценки электрического сигнала от изолированных макропрепаратов требуется создание измерительной ячейки. Учитывая сложность получения препаратов макул вестибулярного аппарата в силу их незначительных размеров и ограниченного доступа во внутреннее ухо, целесообразным является применение эквивалентных электрических моделей, позволяющих генерировать сигналы, идентичные сигналам ВК.

В связи с этим проектирование модели устройства из электронных компонентов и настройка измерительной ячейки перед тестированием биологического материала проводились в виртуальной среде моделирования электронных устройств Multisim.

Цель работы – разработать имитационную компьютерную модель для генерации разных видов активации ВК путем управления углом поворота потенциометра, имитирующего отклонение киноцилии.

Эквивалентная электрическая модель работы ВК представляет собой схему (Рис. 2), включающую генератор (А), управляемый напряжением, стабилизатор напряжения (Б), повторитель сигнала (В).

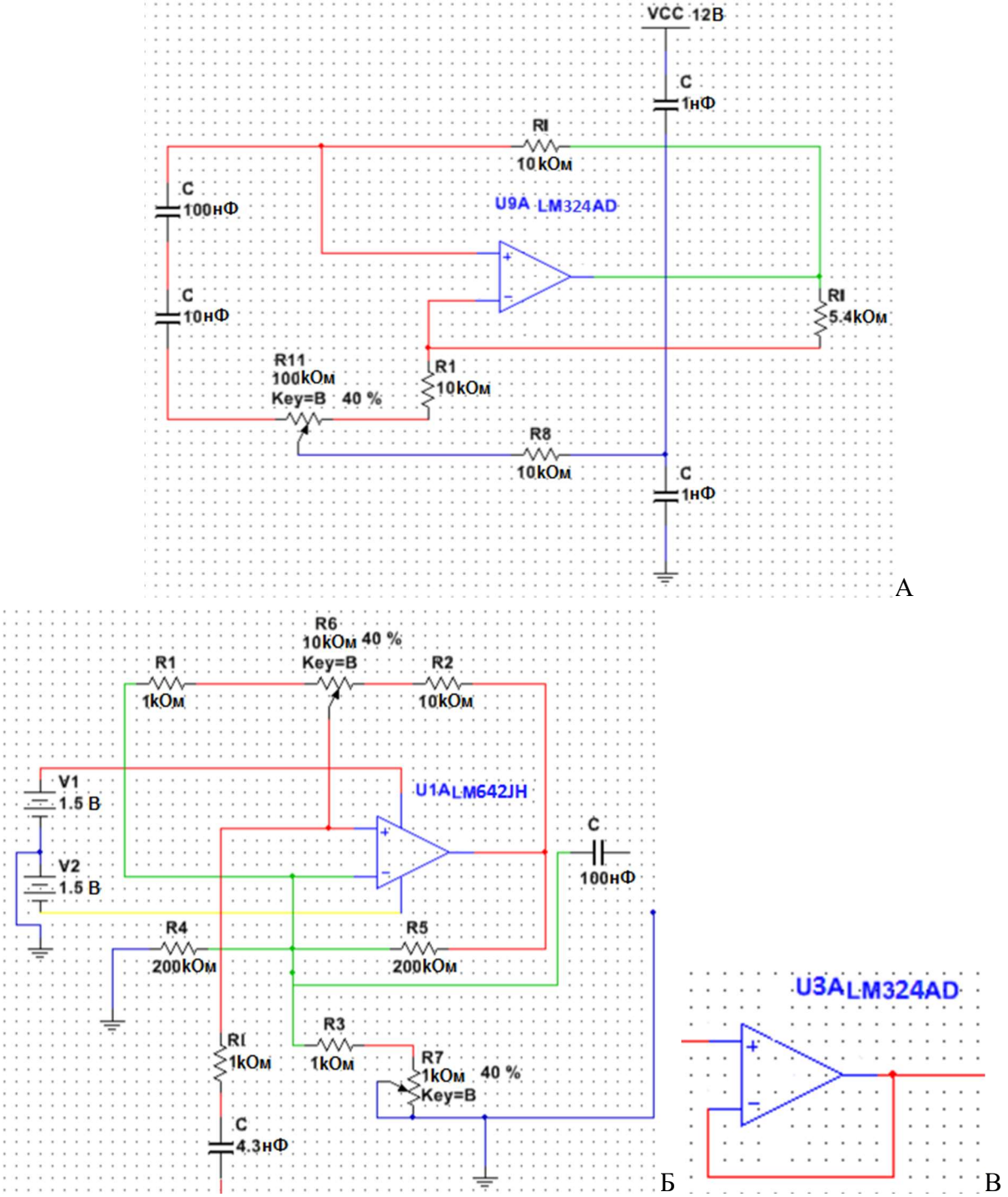


Рис. 2. Электрические схемы генератора импульсов (А), стабилизатора напряжения (Б), повторителя сигнала (В)

Генератор импульсов построен по классической схеме с включением потенциометра в качестве регулятора частоты, воспроизводящего импульсы от 30 до 800 Гц. Данный диапазон соответствует характерным частотам генерации электрических импульсов нормально функционирующих вестибулярных волосковых клеток.

Стабилизатор напряжения при подключении его к неинвертирующему входу генерирует импульсную последовательность, которая имитирует физиологический потенциал действия. Потенциал покоя ВК составляет от - 40 до -60 мВ [5].

Повторитель обеспечивает высокое входное и низкое выходное сопротивление, благодаря чему подключенная нагрузка не влияет на работу предыдущих блоков и форма передаваемого сигнала сохраняется.

Основные элементы схемы представляют компоненты следующего значения: операционные усилители, номиналами U1A – LM642JH, U9A и U3A – LM324AD), используются для усиления генерации и повторения сигналов. Линии обвязки содержат сопротивления в стабилизаторе напряжения и конденсаторы в обвязке генератора сигнала для создания колебательного контура. Такое построение схемы необходимо для максимального соответствия электрической модели основным характеристикам электрической активности ВК.

Резисторы номиналами (R1=R2=10kОм, R3=1kОм, R4=R5=200kОм), потенциометры (R6, R11) –позволяют регулировать амплитуду и частоту сигнала, создаваемого схемой. Источники постоянного напряжения с величиной (12 В) необходимы для питания усилителей и создания биполярного питания с общей точкой.

В результате тестирования генератора импульсов были получены сигналы с заданной частотой генерации в пределах от 30 до 800 Гц, что покрывает диапазон генерации импульсов живой ВК.

На источнике стабилизированного питания были получены импульсы, по форме похожие на потенциал действия афферентного нервного волокна с фазой деполяризации и гиперполяризации. На рисунке 3 генерируемые сигналы представлены зеленой и красной линиями соответственно.

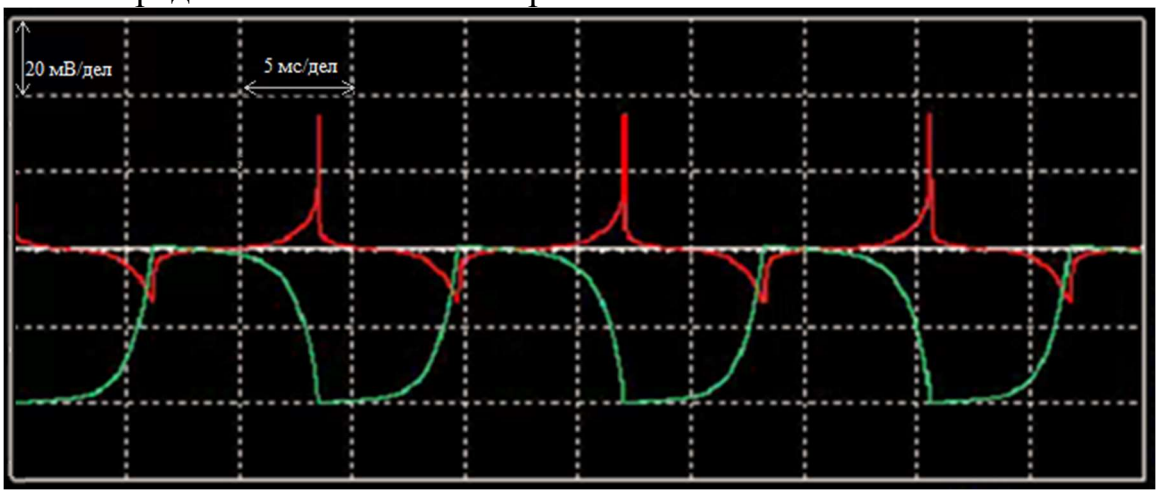


Рис.3. Вид сигнала в виртуальном осциллографе. Красная линия – сигнал, снимаемый со стабилизированного источника, зеленая линия – сигнал с генератора сигнала

Полученная модель позволяет получать ответы на превышение потенциала покоя путем формирования импульсной активности, при этом, гибко задавая положения потенциометров, можно добиться нужной частоты генерируемых сигналов, что в будущем даст возможность более точно

откалибровать измерительную установку для проведения исследования на образцах живых клеток.

Таким образом, в ходе проделанной работы удалось создать эквивалентную электрическую модель генератора, имитирующего изменение частоты сигнала в пределах от 30 до 800 Гц. Включение в электрическую схему замещения ВК стабилизатора тока позволило формировать напряжение на выходе с заданной амплитудой от -120 до -30 мВ. Повторитель используется для формирования низкого выходного сопротивления. В ходе виртуального тестирования модель успешно продемонстрировала адекватность воспроизведения функций физиологической волосковой клетки.

Библиографический список

1. *Jiang L., Zheng Z., He Y.* Progress in protecting vestibular hair cells // Arch Toxicol. 2021. Vol. 95. № 8. P. 2613–2623.
2. *Strupp M., Kim J. S., Murofushi T. [et. al*] Bilateral vestibulopathy: diagnostic criteria. Consensus document of the Classification Committee of the Barany Society // Journal of Vestibular Research. 2017. Vol. 27. № 4. – P. 177–189.
3. *Toderi M.A., Muñoz-Hernandez G., Faber J., Bozovic D*. Efferent control of hair cells mechanically coupled by artificial membranes // Scientific Reports. 2026. Vol.16. 1594.
4. *McPherson D. R.* Sensory hair cells: an introduction to structure and physiology // Integrative and Comparative Biology. 2018. Vol. 58. № 2. P. 282–300.
5. *Mohamed N., Al-Amin M., Meredith F. L., Kalmanson O., Dondzillo A., Cass S., Rennie K. J.* // Electrophysiological properties of vestibular hair cells isolated from human crista. Frontiers in Neurology. 2025. Vol. 15. 1501914.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА

В. Х. Лэ[1], Е. Г. Солодкова[2], И. Н. Захаров[1], В. В. Белюсенко, Е.В. Лобанов
[1]Волгоградский государственный технический университет
[2]Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России
E-mail: Hoangle.vol@gmail.com

Аннотация: Рассматривается применение персонализированных конечно-элементных моделей роговицы для планирования хирургического лечения кератоконуса. По данным приборов Pentacam и Corvis ST строится индивидуальная геометрия и идентифицируются гиперупругие свойства ткани, а зона кератоконуса описывается системой очагов пониженной жёсткости. На такой модели виртуально воспроизводятся кросслинкинг и имплантация интрастромальных сегментов, что позволяет подбирать параметры операции по количественным критериям. Персонализированный кросслинкинг снижает пиковые деформации на 15–25 % при сокращении площади деэпителизации на 30–50 %.

Ключевые слова: кератоконус, персонализированная модель роговицы, метод конечных элементов, кросслинкинг, интрастромальные сегменты, гиперупругость.

Кератоконус — прогрессирующее невоспалительное заболевание роговицы, при котором коллагеновая структура ткани нарушается, роговица локально истончается и приобретает коническую форму. Заболевание встречается у 0,05–2,5 % населения и приводит к неправильному астигматизму и снижению зрения. Для стабилизации процесса применяют ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена, для коррекции формы — имплантацию интрастромальных сегментов. Стандартизированные протоколы не учитывают индивидуальные свойства роговицы, и, по данным обзора литературы, имплантация сегментов даёт неудовлетворительный результат в 10–30 % случаев. Поэтому актуальна персонализация лечения на основе компьютерных моделей, позволяющих виртуально выполнить операцию до её проведения.

Предлагаемая методология включает несколько этапов (рис. 1). По данным томографа Pentacam, измеряющего роговицу в диаметре 11–11,5 мм, периферия экстраполируется до 12,8 мм (точность аппроксимации 99,968 %), а поверхности параметризуются полиномами Цернике 8–10-го порядка; на выборке из 50 пациентов отклонение расчётных карт кривизны от измеренных не превысило 5 %. Эти данные отражают роговицу, уже нагруженную внутриглазным давлением (ВГД), поэтому ненагруженная конфигурация находится решением обратной задачи методом внутренней точки (IPOPT) с расхождением менее 0,1 %.

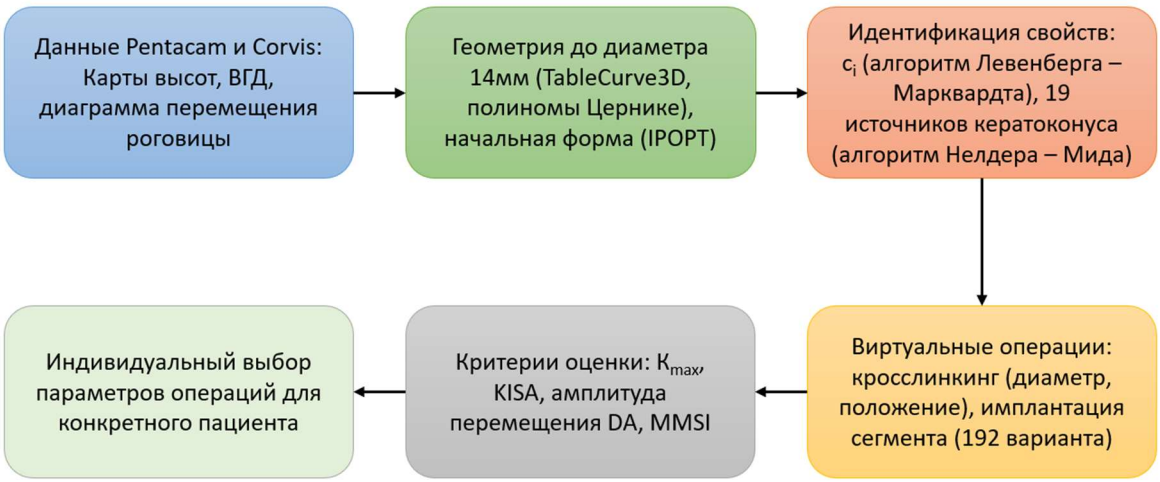


Рис. 1 – Схема персонализированного моделирования роговицы

Материал роговицы считается гиперупругим, а его упругий потенциал в изохорной части описывается моделью Йео:

$$W_s = (1 - \psi_{kc}) \cdot [c_1(\bar{I}_1 - 3) + c_2(\bar{I}_1 - 3)^2 + c_3(\bar{I}_1 - 3)^3] + \frac{1}{2}\kappa(J_{el} - 1)^2 \quad , \quad (1)$$

где c_1, c_2, c_3 — эмпирические параметры модели; $\bar{I}_1$ — первый инвариант (след) тензора $\bar{C}$; $\bar{C}$ — изохорный упругий правый тензор деформации Коши–Грина; J_{el} — упругая объемная деформация; к— модуль объемной упругости; ψ_{kc} — суммарное снижение жесткости в зоне кератоконуса.

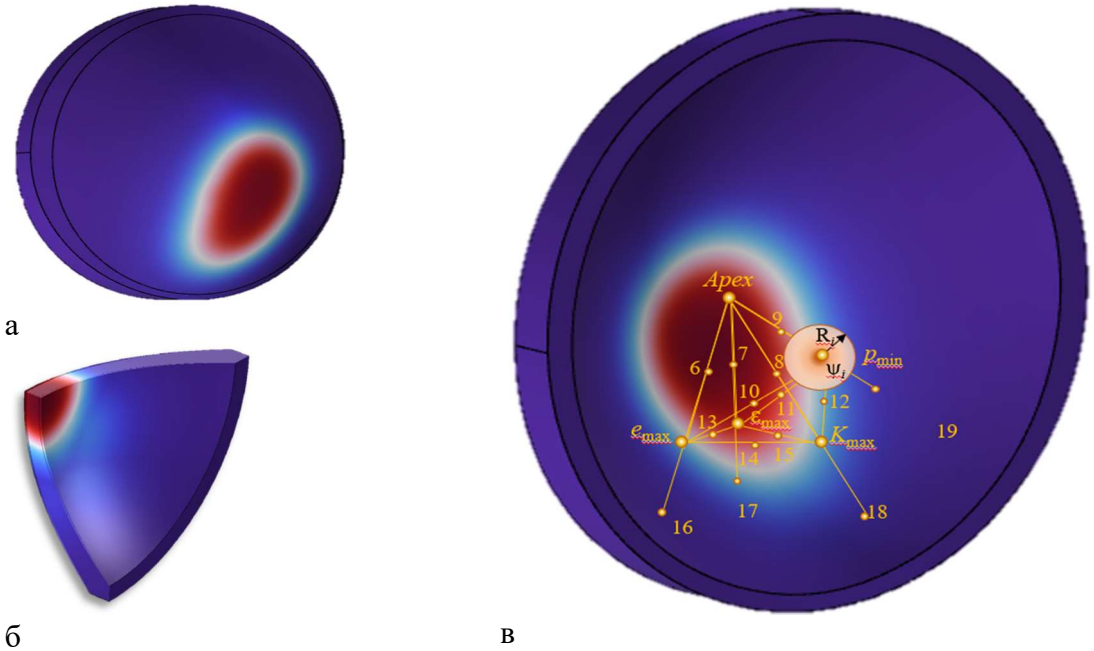


Рис. 2 — Зона пониженной жесткости в области кератоконуса в объеме геометрической модели по передней (а), задней (в) поверхностям и в сечениях по толщине (б) роговицы

Идентификация выполняется в два этапа. Сначала по кривым деформации апекса при воздушном импульсе Corvis ST методом Левенберга–Марквардта определяются параметры интактной ткани. Затем

зона кератоконуса представляется суперпозицией 19 локальных очагов с плавным радиальным снижением жёсткости (рис. 2), а их параметры (38 переменных) находятся методом Нелдера–Мида по картам тангенциальной кривизны. Для выборки из 78 пациентов получены диапазоны параметров для нормы и стадий заболевания (табл. 1). Свойства вне зоны конуса остаются в пределах нормы, что подтверждает локальный характер патологии.

Таблица 1 – Биомеханические показатели при кератоконусе

Показатель	**I стадия**	**II стадия**	**III стадия**
Коэффициент снижения жёсткости в очагах	0,08–0,10	0,1–0,18	0,18–0,21
Индекс MMSI	2,00–2,46	2,40–3,34	2,95–4,65

Построенная модель позволяет виртуально воспроизводить операции. Для кросслинкинга задаётся упрочнение ткани с учётом радиального профиля УФ-излучения, его экспоненциального затухания по глубине и диффузии рибофлавина. Решением обратной задачи по данным 52 пациентов с кератоконусом I–II стадий получено среднее упрочнение, соответствующее примерно двукратному росту коэффициентов упругости в центре зоны воздействия. Вычислительные эксперименты с диаметром зоны от 2 до 8 мм и различным положением её центра показали (65 вариантов), что персонализированное воздействие снижает пиковые деформации на 15–25 % при сокращении площади деэпителизации на 30–50 %. Диаметр зоны можно уменьшить до 4–5 мм при смещении центра в область максимальных деформаций, при этом площадь, воспринимающая нагрузку, возрастает в 1,5–2 раза. Расхождение расчётных и клинических послеоперационных характеристик не превысило 5–7 %; подробное сопоставление выполнено в течение 24 месяцев наблюдения одного пациента.

Для имплантации интрастромальных сегментов разработана трёхмерная модель, которая описывает аппланацию роговицы, формирование канала с учётом адгезии и расслоения (декогезии) стромы и контактное взаимодействие сегмента из ПММА с тканью. Анализ 192 вариантов (угловая протяжённость сегмента 90–210°, толщина 150–250 мкм, положение канала относительно линии «апекс – Kmax») показал, что параметры операции изменяют индекс MMSI на 22–35 %, а среднюю кривизну передней поверхности — на 20–52 %. Изменение глубины залегания сегмента на 30–40 % существенно не влияет на топографию. Модель применена при лечении 12 пациентов в Волгоградском филиале НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза».

Предложенная методология ограничена квазистатической постановкой, изотропной моделью материала и идеализированными граничными условиями. Учёт анизотропии и вязкоупругости повышает точность на 5–10 %, но значительно увеличивает время расчёта. Дальнейшее

развитие связано с анизотропным материалом и гибридными подходами с машинным обучением для быстрой персонализации.

Таким образом, персонализированные конечно-элементные модели роговицы позволяют неинвазивно определять индивидуальные свойства ткани, прогнозировать результаты кросслинкинга и имплантации сегментов и выбирать параметры операции по количественным критериям. Результаты внедрены в клиническую практику и могут быть использованы при предоперационном планировании.

Библиографический список

1. *Pandolfi A., Fotia G., Manganiello F.* Finite element simulations of laser refractive cor-neal surgery // Engineering with Computers. 2009. V. 25, № 1. P. 15–24.
2. *Pandolfi A., Sánchez P., Moutsouris K.* Biomechanical and optical behavior of human corneas before and after photorefractive keratectomy // Journal of Cataract and Refractive Surgery. 2014. V. 40, № 6. P. 905–917.
3. *Bagheri N.M., Mosaddegh P., Kadkhodaei M.* Effects of intracorneal ring segments on the biomechanical response of the ecstatic cornea to air-puff: A patient-specific numerical analysis // Mathematics and Mechanics of Solids. 2022. V. 27, № 3. P. 390–409.
4. *Roy A.S., Dupps Jr. W.J.* Patient-specific modeling of corneal refractive surgery outcomes and inverse estimation of elastic property changes // Journal of Biomechanical Engineering. 2011. No. 113(1):011002.
5. *Roy, A.S., Rocha K.M., Randleman J.B., Stulting R.D., Dupps Jr. W.J.* Inverse computational analysis of in vivo corneal elastic modulus changes after collagen crosslinking for keratoconus // Experimental Eye Research. 2013. V. 113. P. 92–104.

.

Научное издание

**МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ И БИОФИЗИКЕ – 2026**

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора Ан.В.Скрипаля

Подписано в печать 11.11.2026. Формат 60×84 1/16.
Усл.печ.л.14,25. Тираж 100 экз. Заказ №105

Издательство “Саратовский источник”.
410012, Саратов, Кутякова 138б.
Типография “Саратовский источник”.
410012, Саратов, Кутякова 138б.
.