

## **БИО- И МЕДИЦИНСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ ВОЛНОВОЙ ФИЗИКИ**

### **Особенности синхронизации ЭЭГ данных у пациентов с апноэ во время ночного сна**

*А.С. Акимова, А.Е. Руннова, М.А. Попова, М.О. Журавлев ..... 3*

### **Лазерная виброметрия сдвиговых смещений, возбуждаемых одномерным источником в слое гелеобразной среды**

*Ш.А. Асфандияров, А.А. Агафонов, А.И. Коробов, Т.Б. Крит, В.Г. Андреев..... 6*

### **Лазерные и ионные микропучки как инструмент исследования радиационных эффектов в живых клетках**

*А.Н. Бугай..... 10*

### **Влияние электрических импульсов наносекундной длительности на противоопухолевый эффект в системе *in vivo* у мышей с различными перевиваемыми опухолями**

*В.А. Вдовин, Н.Б. Морозова, А.А. Панкратов, С.А. Сапецкий, В.А. Черепенин ..... 12*

### **Параметры мощных электрических импульсов наносекундной длительности для воздействия на опухолевые клетки в системе *in vitro***

*В.А. Вдовин, А.А. Панкратов, А.Д. Плютинская, С.А. Сапецкий, В.А. Черепенин ..... 14*

### **Выделение индивидуальных особенностей активности головного мозга при когнитивной нагрузке с помощью рекуррентного анализа данных ЭЭГ**

*Е.П. Емельянова, А.О. Сельский, М.О. Журавлёв, А.Е. Руннова, К.С. Саматова ..... 16*

### **Ультразвуковое исследование сердца *Danio rerio* на предличиночной стадии развития**

*Л.А. Зыкова, А.Б. Бурлаков, С.А. Титов, А.Н. Богаченков..... 18*

### **О возможности использования ультразвуковых фазированных решеток для одновременного терапевтического воздействия и его визуализации**

*Ф.А. Нартов, В.А. Хохлова ..... 20*

### **Влияние положения объекта на вызванные потенциалы во время длительных когнитивных тестах**

*А.О. Сельский, М.О. Журавлёв, А.Е. Руннова ..... 22*

**Физико-химические свойства полиметинового красителя в модельных средах с грамположительными бактериями *Staphylococcus aureus***

*А.А. Таболич, Л.С. Ляшенко, Е.И. Комар, А.Ю. Супоненко* ..... 24

**Методы рекуррентного анализа временных рядов для исследований активности мозга**

*А.Е. Храмов* ..... 28

**Воздействие терагерцового излучения на биологические объекты**

*О.П. Черкасова* ..... 29

**Влияние количества элементов ультразвуковой решётки на компенсацию аббераций при транскраниальном облучении структур головного мозга**

*Д.Д. Чулова, П.Б. Росницкий, Л.Р. Гаврилов, В.А. Хохлова* ..... 30

## Особенности синхронизации ЭЭГ данных у пациентов с апноэ во время ночного сна

А.С. Акимова<sup>1</sup>, А.Е. Руннова<sup>2,1</sup>, М.А. Попова<sup>2</sup>, М.О. Журавлев<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского  
[superlesenok@inbox.ru](mailto:superlesenok@inbox.ru)

В настоящее время особое внимание уделяется исследованию нарушений сна [1–5]. Такой интерес к данной проблеме связан с тем, что своевременная диагностика и лечение этих нарушений у пациентов позволяет побороть болезни, приводящие к таким нарушениям [3, 4], что в свою очередь позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов. Одним из основным инструментов для диагностики нарушения сна является полисомнография. Полисомнография — это комплексное нейрофизиологическое обследование пациента во время сна, которое проводится для оценки функционирования организма в период сна и выявления патологических отклонений (нарушения активности головного мозга, дыхания, сердечной деятельности) [5]. Анализируя результаты полисомнографии, определяют стадии сна и их длительность, а также обращают внимание на то, как соотносятся различные физиологические показатели со стадиями сна. Благодаря точному определению механизма нарушений сна, может подобрать наиболее успешный способ лечения и предупредить дальнейшее неблагоприятное течение заболевания [4].

Одним из заболеваний, исследуемых с помощью полисомнографии, является апноэ [4, 6]. Апноэ — остановка дыхательных движений. В частности, апноэ может наблюдаться при обеднении крови углекислотой, вызванном чрезмерной вентиляцией лёгких (например, после усиленного искусственного или произвольного дыхания).

Анализ результатов данного исследования позволяет с высокой точностью определить наличие различных дисфункциональных явлений [4, 6], возникающих в процессе сна пациента, диагностировать длительность и характер апноэ, развивающиеся вместе с ними сердечные и дыхательные нарушения, а также уровень соотношения данных изменений с фазами сна.

Во время проведения ПСГ фиксируются следующие параметры: ЭЭГ, ЭМГ и ЭКГ, ЭОГ; изменение положения тела; дыхательный воздушный поток; дыхательные движения груди и живота; насыщение крови кислородом.

На основе расшифровки записей полисомнографии врач-сомнолог выделяет следующие стадии сна [5]: *Первая стадия* наступает сразу после засыпания. Уменьшается интенсивность альфа-волн, появляются тэта-ритм (4–7 Гц). Начало *второй стадии* характеризуется появлением на ЭЭГ двух типичных признаков: К-комплексов и сонных веретен. Более глубокие стадии характеризуются наличием дельта ритма (2 Гц) и классифицируются как *третья*, если дельта-колебания занимают менее 50 % и *четвертая* – если дельта-колебания составляют более 50 %. Такая медленноволновая активность является макроскопическим результатом клеточного феномена, называемого «медленные осцилляции», в течение которого корковые нейроны колеблются между двумя состояниями: гиперполяризации и высокочастотного (40 Гц) разряда. «Медленные осцилляции» – это бегущие волны, берущие начало в лобной коре головного мозга и вовлекающие практически все области коры.

Тем не менее, как было отмечено выше, разделение полисомнографических записей на различные стадий сна является трудоемкой задачей, из-за чего

использование данного метода в диагностических целях требует сертифицированного врача-сомнолога, который анализирует весь комплекс регистрируемых сигналов и на их основе осуществляет разбиение сна на стадии. В данной работе предлагается новый подход к анализу полисомнографических записей связанный с оценкой степени синхронизации между различными каналами ЭЭГ во время ночного мониторинга в различных частотных диапазонах. Данный подход позволил выделить статистически значимые различия в синхронизации различных каналов ЭЭГ данных между собой для условно здоровых пациентов и для пациентов с апноэ.

В рамках настоящей работы производился анализ полисомнографических записей пяти условно здоровых испытуемых и пяти пациентов с апноэ. Для оценки степени синхронизации между различными каналами ЭЭГ данных, использовался метод, основанный на использовании вейвлет-бикогерентности [7]. Ниже приведено подробное описание метода оценки вейвлет-бикогерентности и описывается алгоритм численного расчета степени синхронизации.

На первом шаге рассчитываются комплексные коэффициенты  $W_n(f, t)$  непрерывного вейвлет-преобразования для каждого канала ЭЭГ  $x_i(t)$

$$W_i(f, t) = \sqrt{f} \int_{t-4/f}^{t+4/f} x_i(t) \psi^*(f, t) dt, \quad (1)$$

где  $i = 1, \dots, N$  номер рассматриваемого канала ЭЭГ и  $N = 6$  общее количество каналов ЭЭГ, «\*» обозначает комплексное сопряжение и  $\psi(f, t)$  является основной вейвлет-функцией. В рамках данной работы в качестве базовой функции использовался вейвлет Морле, который часто применяется для обработки биологических сигналов [8]

$$\psi(f, t) = \sqrt{f} \pi^{1/4} e^{j\omega_0 f(t-t_0)} e^{-f(t-t_0)^2/2}, \quad (2)$$

где  $\omega_0$  параметр масштабирования вейвлета, который обеспечивает оптимальное частотно-временное разрешение в этих биологических сигналах [8]. Чтобы оценить степень когерентности между двумя сигналами ЭЭГ  $x_i(t)$  и  $x_j(t)$ , вычисляются соответствующие комплексные вейвлет-коэффициенты  $W_i(f, t) = a_i + ib_i$  и  $W_j(f, t) = a_j + ib_j$ .

Вейвлет-бикогерентность  $\tau_{ij}(f, t)$  оценивается на основе взаимного вейвлет-спектра  $W_{i,j}(f, t)$  сигналов  $x_i(t)$  и  $x_j(t)$ . Аналогично тому, как это делалось в работе [9], коэффициенты  $\text{Re}[\tau_{ij}(f, t)]$  и  $\text{Im}[\tau_{ij}(f, t)]$  представлено в виде действительных и мнимых частей взаимного спектра вейвлета может быть вычислено с помощью уравнений. (3) и (4) соответственно:

$$\text{Re}[\tau_{ij}(f, t)] = \frac{a_i(f, t)a_j(f, t) + b_i(f, t)b_j(f, t)}{\sqrt{a_i^2(f, t) + b_i^2(f, t)} \sqrt{a_j^2(f, t) + b_j^2(f, t)}} \quad (3)$$

и

$$\text{Im}[\tau_{ij}(f, t)] = \frac{b_i(f, t)a_j(f, t) - a_i(f, t)b_j(f, t)}{\sqrt{a_i^2(f, t) + b_i^2(f, t)} \sqrt{a_j^2(f, t) + b_j^2(f, t)}} \quad (4)$$

Итак, если сигналы  $x_i(t)$  и  $x_j(t)$  показывают полностью согласованную (или синхронизированную) динамику, то  $\tau_{ij}(f, t) = 1$ . И наоборот, если значение становится равным нулю  $\tau_{ij}(f, t) = 0$ , то эти сигналы полностью десинхронизируются. Во всех

других случаях значение  $\tau_{ij}(f, t)$  принимает значение от 0 до 1, которое характеризует степень синхронизации исследуемых сигналов в заданный момент времени и частоту.

Использование описанной выше методики оценки степени синхронизации был выполнен анализ многоканальных записей ЭЭГ ночного мониторинга для условно здоровых испытуемых и для пациентов с апноэ. В данном случае определялась зависимость степени синхронизации между различными каналами ЭЭГ от времени для всего массива данных без разделения на стадии сна, при этом, анализ выполнялся для семи различных частотных диапазонов, традиционных для современной нейробиологии:  $\Delta f_1$  [0.5–4.5] Гц,  $\Delta f_2$  [4–8] Гц,  $\Delta f_3$  [8–12] Гц,  $\Delta f_4$  [12–14] Гц,  $\Delta f_5$  [12–20] Гц,  $\Delta f_6$  [20–30] Гц и  $\Delta f_7$  [30–40] Гц [11]). Далее, для каждой пары каналов строилось вероятностное распределение степени синхронизации в каждом частотном диапазоне. В результате было установлено, что для ряда каналов в области низких частот степень синхронизации для условно здоровых испытуемых значительно выше, чем для пациентов с апноэ.

Таким образом, предварительные результаты позволяют говорить о том, что подход к оценке вероятностных распределений степени синхронизации между различными каналами ЭЭГ во время ночного мониторинга без разделения на различные стадии сна позволяет без участия высококвалифицированных специалистов выявлять пациентов с апноэ, что является весьма интересным результатом с фундаментальной точки зрения для понимания процессов, возникающих в активности головного мозга у пациентов с апноэ во время сна, так и с практической точки зрения для реализации автоматизированных комплексов для диагностики данного заболевания без участия высококвалифицированных специалистов.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых российских ученых (проект № МК-2206.2021.1.2) в части разработки нового подхода для анализа данных. Сбор нейрофизиологических данных добровольцев в качестве экспериментальной части этой работы был поддержан грантом Правительства Российской Федерации No 075-15-2019-1885.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Massimini M. //Journal of Neuroscience. 2004. V. 24. No 31. P. 6862-6870.
2. А. А. Габдракипова и др. // European research. 2017. No 7. P. 30.
3. G. Loddo et al. // Frontiers in neurology. 2017. V. 8. P. 42.
4. Р. В. Бузунов и др. //Эффективная фармакотерапия. 2018. No 35. P. 34-45.
5. K. Šušmáková et al. // Artificial intelligence in medicine. 2008. V. 44. No. 3. P. 261-277.
6. G. W. Pien et al. //Sleep. 2018. V. 41. No 3. P. zsx201.
7. А.А. Короновский, А.Е. Храмов “Непрерывный вейвлетный анализ и его приложения” М.: Физматлит, 2003.
9. А.Е. Hramov et al. “Wavelets in Neuroscience” Springer Berlin Heidelberg, 2015.
10. V.V. Makarov et al. // Phys. Rev. E., 2018, vol. 98, p. 06241.
11. B.A. Riedner et al. // Progress in brain research, Elsevier, 2011, V. 193, P. 201-218.

## Лазерная виброметрия сдвиговых смещений, возбуждаемых одномерным источником в слое гелеобразной среды

Ш.А. Асфандияров, А.А. Агафонов, А.И. Коробов, Т.Б. Крит, В.Г. Андреев  
 Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
 физический факультет, кафедра акустики  
[asfandiarov.sa14@physics.msu.ru](mailto:asfandiarov.sa14@physics.msu.ru)

Сдвиговая упругость мягких тканей может быть измерена путем возбуждения и измерения скорости низкочастотных сдвиговых волн. Перспективным является доплеровский метод измерения упругости [1,2]. Метод заключается в измерении сдвига фаз колебаний двух близлежащих рассеивателей с помощью ультразвуковых зондирующих импульсов. Однако такие измерения проводятся вблизи низкочастотного излучателя, где распределение фазы достаточно неоднородно вследствие дифракционных эффектов, наличия излучения волн поверхностными волнами и волнами утечки, а также искажено отражениями от границ. Поэтому для проведения корректных измерений упругости с использованием фаз сдвиговых волн необходимо знать пространственное распределение поля таких волн вблизи низкочастотного излучателя. В частности, для увеличения точности измерений упругости их необходимо проводить в области с максимальной амплитудой колебательной скорости.

Измерения колебательной скорости  $v$ , создаваемой низкочастотным излучателем, проводились в желатиновом фантоме 1 цилиндрической формы с радиусом 50 мм и высотой 60 мм (Рис.1). Фантом находился в пластиковой емкости, его дно и верхняя поверхность были свободны. В горизонтальной плоскости на глубине 20 мм вдоль диаметральной линии располагались 26 квадратных пластинок 2 размером 2x2 мм, изготовленных из алюминиевой фольги. Зазор между соседними пластинками составлял 1 мм с погрешностью, не превышающей 0.2 мм. Пластинки были хорошо видны в оптически прозрачном фантоме и служили отражателями лазерного излучения виброметра.

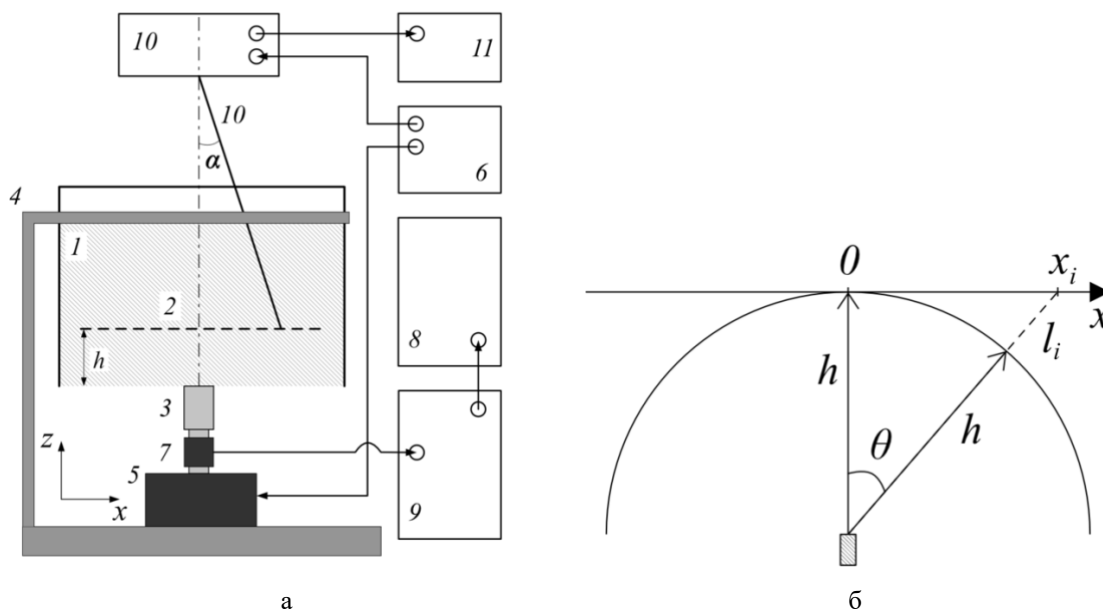


Рис. 1. а) Схема экспериментальной установки. 1 – желатиновый фантом, 2 – ряд отражающих пластинок, 3 – низкочастотный излучатель, 4 – держатель, 5 – вибратор, 6 – генератор сигналов, 7 – акселерометр, 8 – осциллограф, 9 – усилитель заряда, 10 – лазерный виброметр, 11 – компьютер. б) Схема распространения цилиндрического фронта сдвиговой волны.

В качестве низкочастотного излучателя 3 использовался брусок квадратного сечения со стороной 8 мм и длиной 50 мм, который совершал колебания вдоль вертикальной оси  $z$ . Брусок прислонялся к нижней свободной поверхности фантома и устанавливался так, чтобы его длинная сторона была перпендикулярна линии отражательных пластинок, а геометрический центр находился на оси фантома. Фантом закреплялся в подвижном держателе 4 на высоте, позволяющей установить под ним низкочастотный излучатель. Колебания на частотах 50 - 600 Гц возбуждались с помощью вибратора 5 Brüel & Kjær 4810, который подключался к генератору сигналов 6 Rigol DG1062Z. Амплитуда колебаний излучателя измерялась одноосным акселерометром 7 Brüel & Kjær 8305, который был подключен к входу осциллографа 8 Keysight DSO9104A через усилитель заряда 9 Brüel & Kjær 2635. Подвижная часть вибратора 5, акселерометр 7 и брусок 3 жёстко соединялись друг с другом с помощью резьбового соединения. При измерениях в непрерывном режиме амплитуда ускорения излучателя на всех частотах была примерно одинаковой и составляла  $6 \text{ м/с}^2$ .

Измерения колебательной скорости  $v$  отражающих пластинок в фантоме производились с помощью сканирующего лазерного виброметра 10 Polytec PSV-300 подключенного к компьютеру 11. Синхронизация виброметра 10 осуществлялась сигналом генератора 6. В процессе измерений колебательной скорости отражательных пластинок луч виброметра сканировался вдоль продольной оси  $x$  в диапазоне от  $-43.2 \text{ мм}$  до  $+42 \text{ мм}$ , что соответствовало изменению угла сканирования  $\alpha$  от  $-11^\circ$  до  $+11^\circ$ . Нулевое значение угла  $\alpha$ , отсчитываемого от вертикали, соответствовало направлению на центр излучателя. При таких малых углах колебательная скорость, измеряемая вдоль направления лазерного луча, соответствовала вертикальной компоненте с погрешностью менее 2%. На каждой пластинке измерения проводились в четырех последовательных точках, расположенных на расстоянии 0.5 мм друг от друга вдоль линии сканирования. В режиме непрерывных колебаний вибратора измерялась колебательная скорость на дискретных частотах: 59, 96, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 Гц. Время накопления сигнала для измерения колебательной скорости в одной точке составляло 2 с, что позволяло измерять колебательную скорость в полосе от 0 до 1 кГц с разрешением 0.5 Гц.

При измерениях в импульсном режиме на низкочастотный излучатель подавалось напряжение длительностью один период частоты 300 Гц с периодом повторения 1 с. Производилась запись временного профиля колебательной скорости пластинок с частотой дискретизации 5120 Гц. Профиль колебательной скорости фильтровался в полосе от 180 до 420 Гц.

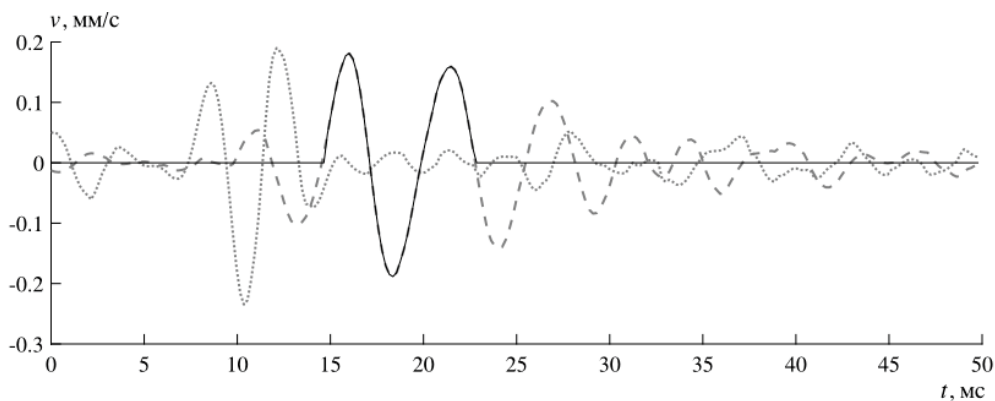


Рис. 2. Профили колебательной скорости, измеренные в центральных точках пластинок с координатами  $x = 8.5 \text{ мм}$  (мелкий пунктир) и  $x = 35 \text{ мм}$  (крупный пунктир). Сплошной линией показана выборка сигнала для центральной точки с координатой  $x = 35 \text{ мм}$ , для которой применялось БПФ.

На рисунке 1б представлена схема распространения цилиндрического фронта сдвиговой волны. Излучатель, изображенный в виде заштрихованного прямоугольника, расположен на расстоянии  $h$  от линии пластинок. Разность хода сдвиговой волны  $l_i$  для  $i$ -ой точки пластинки определялась по формуле:

$$l_i = \sqrt{h^2 + x_i^2} - h. \quad (1)$$

Для вычисления амплитуды и фазы колебательной скорости пластинок в импульсном режиме использовался спектральный анализ профилей колебательной скорости [3]. Профили колебательных скоростей  $v$ , измеренные в центральных точках пластинок с координатами  $x = 8.5$  и  $35$  мм показаны на рис.2 мелкой и крупной пунктирными линиями соответственно. Профиль высокоамплитудной части каждого импульса близок к форме излучаемого импульса длительностью порядка 1.5 периода колебаний. Мы считали, что эта часть импульса соответствует сдвиговой волне. С увеличением координаты  $x$  время прихода импульса сдвиговой волны также увеличивается. Для вычисления спектра выбиралось неподвижное временное окно длительностью 50 мс, что соответствовало 256 дискретным отсчетам. В этом окне из профиля измеренного импульса выделялась его высокоамплитудная часть, соответствующая сдвиговой волне, а все остальные отсчеты обнулялись (сплошная линия на профиле импульса при  $x = 35$  мм). К полученному сигналу применялось быстрое преобразование Фурье.

Зависимости амплитуды вертикальной компоненты колебательной скорости на частоте 300 Гц от угла  $\theta$ , полученные в непрерывном и импульсном режимах представлены на рис. За кружками и треугольниками, которые для наглядности соединены сплошной линией. Положительное значение угла  $\theta$  соответствует направлению на положительную полуось  $x$ . Каждая точка соответствует амплитуде колебательной скорости, усредненной по значениям, измеренным в четырех точках пластины. Каждое распределение нормировано на свой максимум.

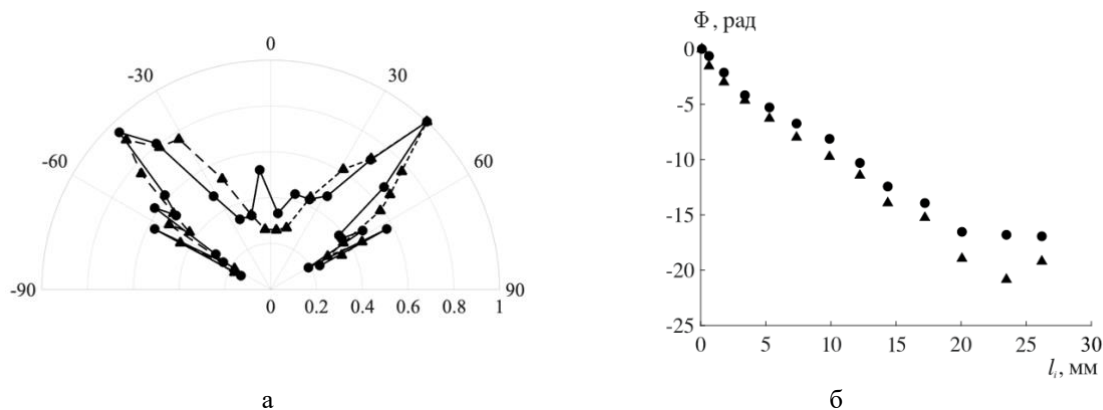


Рис. 3. Распределения нормированной амплитуды колебательной скорости пластинок от угла  $\theta$  (а) и зависимость фазы колебаний  $\Phi$  пластинок от разности хода  $l_i$  (б) для непрерывного (кружки) и импульсного (треугольники) режимов излучения на частоте 300 Гц.

Угловые распределения, полученные в импульсном и непрерывном режимах, практически совпадают. Отличия наблюдаются только вблизи угла  $\theta=0$ , где оба распределения имеют минимум. Максимум амплитуды наблюдается при углах, близких к  $\pm 45^\circ$ . Полученное значение угла максимума распределения позволяет проектировать более эффективные излучатели сдвиговых волн. Например, излучатель в виде двух параллельных брусков будет создавать в плоскости симметрии зону максимальной



амплитуды за счет сложения волн от каждого бруска. Варьируя расстояние между брусками, можно изменять глубину, на которой будет наблюдаться зона максимальной амплитуды.

Синхронизация виброметра с генератором сигналов позволяла определить фазу колебаний в различных точках пластинок. Зависимости относительной фазы колебаний  $\Phi$  от разности хода  $l_i$  на частоте  $f = 300$  Гц, полученные в непрерывном и импульсном режимах, представлены на рисунке 3б кружками и треугольниками соответственно. Обе зависимости практически совпадают, только вблизи стенки фантома ( $l_i > 20$  мм) они расходятся, что связано с влиянием отраженной волны. Зависимости близки к линейным, что позволяет вычислить фазовую скорость волны на данной частоте по формуле:

$$c_t = 2\pi f \left/ \frac{d\Phi}{dl_i} \right. \quad (2)$$

Полученные зависимости фазовой скорости  $c_t$  и модуля сдвига  $\mu = \rho c_t^2$  от частоты представлены на рис. 4 кружками и треугольниками для непрерывного и импульсного режимов. В диапазоне 200 – 400 Гц оба метода дают довольно близкие результаты. В непрерывном режиме на частотах ниже 150 Гц сказывается влияние стоячих волн, возникающих при отражении от границ. Поэтому измерения скорости на этих частотах следует проводить в импульсном режиме. На рис. 4б также показано статическое значение модуля сдвига, измеренное методом вдавливания шарика.

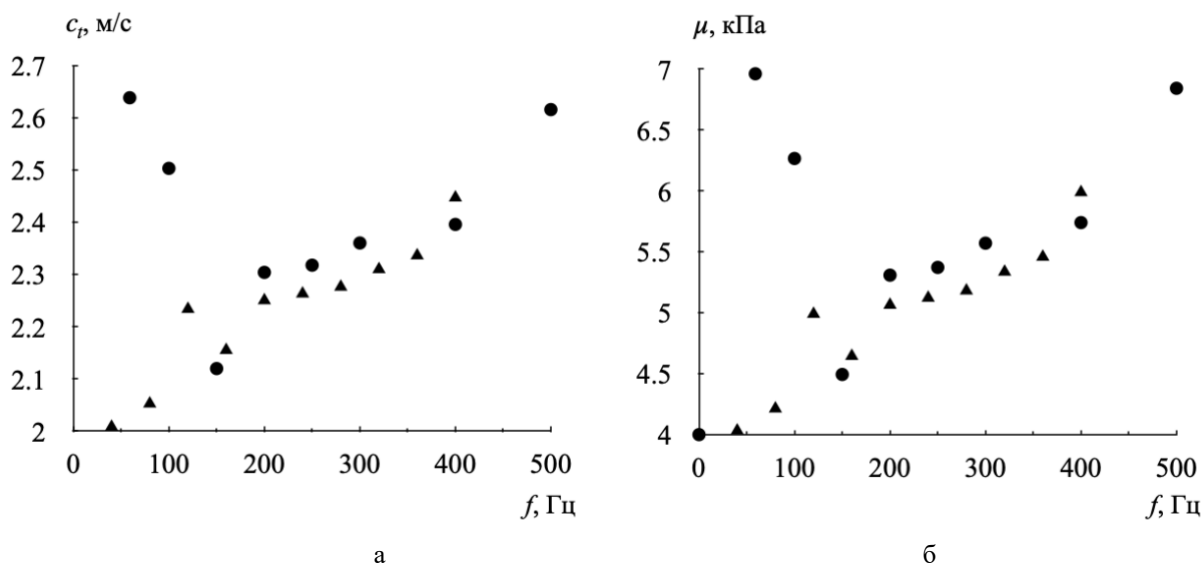


Рис. 4. Измеренные зависимости фазовой скорости сдвиговых волн (а) и модуля сдвига (б) от частоты для непрерывного (кружки) и импульсного (треугольники) режимов излучения.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект No 19-72-00086) и Фонда развития теоретической физики «Базис».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тиманин Е.М. и др. // Акуст. ж. 2015. Т. 61. №2. С. 274-280.
2. Асфандияров Ш.А., Крит Т.Б., Андреев В.Г. // Изв. РАН Сер. Физ. 2021. Т. №6. С. 822–826 (в печати)
3. Gasenko V.G. et al. // J. Eng. Thermophys. 2015. V. 24. №4. С. 330-334.

## Лазерные и ионные микропучки как инструмент исследования радиационных эффектов в живых клетках

А.Н. Бугай

Объединенный институт ядерных исследований  
[bugay\\_aleksandr@mail.ru](mailto:bugay_aleksandr@mail.ru)

Исследование механизмов действия ионизирующих излучений на живые клетки важно не только в общебиологическом плане, но и крайне актуально при решении многих практических задач, таких как лучевая терапия опухолей, разработка новых радиопротекторов, радиационная безопасность персонала атомных предприятий и др. Радиационное повреждение ДНК в ядре клетки может привести к ошибкам в транскрипции и репликации, и при неправильном восстановлении может привести к мутации, геномной нестабильности и даже гибели клетки.

В настоящей работе приведен сравнительный обзор микропучковых источников излучений, используемых в ведущих мировых лабораториях для исследования закономерностей формирования и репарации повреждений ДНК на уровне отдельных клеток, а также рассмотрены оригинальные теоретические модели соответствующих процессов.

Специфика процессов поглощения энергии при взаимодействии фотонов, электронов и более тяжелых частиц с веществом обуславливает качественно различный характер формирующихся повреждений ДНК [1]. Так, в отличие от гамма- и рентгеновского излучений, энергия которых относительно равномерно распределяется по объему ядра облучаемой клетки, при прохождении протонов и многозарядных ионов через вещество энерговыделение происходит в узкой пространственной области вдоль трека частицы. Наибольший интерес представляют именно такие частицы, поскольку применение пучков протонов и ионов углерода является одним из наиболее эффективных путей лечения труднодоступных злокачественных новообразований, в частности, опухолей головного мозга.

В отличие от радиобиологических экспериментов с широким пучком, где количество прохождений ионов через клетку меняется в зависимости от популяции клеток по распределению Пуассона, применение определенного количества ионов сводит к минимуму изменение дозы от клетки к клетке. В начале биологических исследований с использованием ионных микропучков основное внимание уделялось воздействию очень малых доз, вплоть до прохождения одной частицы внутри всей популяции клеток [2]. Возможность нацеливания на отдельные клетки определенного количества ионов в сочетании с огромным прогрессом молекулярных и клеточных биологических методов за последние два десятилетия открыла гораздо более широкую область биологических исследований с применением микропучков [3]. Особое значение имеет возможность визуализации участков, где происходят двуниевые разрывы ДНК, путем иммунофлуоресцентного окрашивания маркеров повреждений, таких как  $\gamma$ -H2AX [4].

Тем не менее, во всем мире количество установок для ионных микропучков, где можно проводить биологические эксперименты, ограничено. Еще меньше установок сочетают ионное микрооблучение с визуализацией живых клеток, что позволяет наблюдать под микроскопом реакции клеток, начинающиеся очень быстро после облучения и продолжающиеся в течение многих часов.

Развитие технологий микроманипуляции и диссекции клеточных структур с помощью интенсивного лазерного излучения в последние десятилетия открыло новые подходы для исследования радиационных эффектов в ядрах клеток [5]. Интенсивные

фемтосекундные лазерные импульсы позволяют создавать чрезвычайно локализованные химические, термические и механические эффекты в биологических средах и других прозрачных материалах, связанные с генерацией свободных электронов и нелинейными процессами образования плазменных филаментов [6]. Таким образом, нелинейные эффекты взаимодействия света с веществом приводят к новой форме реализации микропучка, позволяющего имитировать повреждения клеток, такие как двунитевые разрывы ДНК, группирующиеся подобно трековым структурам от плотноионизирующей радиации [7].

Еще одно преимущество импульсной лазерной техники состоит в том, что она дает дополнительные возможности для экспериментов с временным разрешением. В последние годы лазерные микропучки успешно используют для исследования формирования и репарации повреждений ДНК на субмикрометровом масштабе в живых клетках, используя как иммунофлуоресцентное окрашивание, так и визуализацию в реальном времени.

Несмотря на большое число экспериментальных работ, теоретическое описание формирования повреждений ДНК представляет собой весьма сложную задачу [8]. И хотя в случае трековых структур от ионных пучков достигнут определенный прогресс с использованием методов Монте Карло моделирования физико-химических процессов, то в случае лазерной плазмы в теории наблюдается значительное отставание. Как показывают расчеты, основным механизмом, приводящим к формированию двунитевых разрывов ДНК, является формирование плазмы в условиях многофотонной или туннельной ионизации. Однако, даже при подпороговых интенсивностях, в особенности при длинах волн близких к УФ диапазону, высокая доля кластеризованных фотохимических повреждений может привести к образованию так называемых энзиматических двунитевых разрывов, образующихся в результате неправильного восстановления простых повреждений при работе ферментов. Такой механизм подобен действию редкоионизирующих излучений. Таким образом, в случае лазерных микропучков возникает возможность имитации различных режимов повреждения ДНК, свойственных источникам как плотноионизирующих, так и редкоионизирующих излучений, что открывает возможности для изучения клеточного ответа на радиацию в пределах одной установки.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 19-02-00234а).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Е.А. Красавин, С. Козубек “Мутагенное действие излучение с разной ЛПЭ”, М: Энергоатомиздат, 1991.
2. H. Matsumoto, et al // J. Radiat. Res. 2009. V.50. P. A67.
3. M. Durante, A.A. Friedl // Radiat Environ Biophys. 2011. V.50. P.335.
4. E.P. Rogakou, et al // Cell Biol. 1999. V.146. P.905.
5. A. Blázquez-Castro, J. Fernández-Piqueras, J. Santos // Front. Bioeng. Biotechnol. 2020. V.8. P.580937.
6. A. Vogel, et al // Appl. Phys. B 2005. V.81. P.1015.
7. S.W. Botchway, et al // Mutation Research 2010. V.704. P.38.
8. H. Nikjoo, et al // Rep. Prog. Phys. 2016. V.79. P.116601.

## **Влияние электрических импульсов наносекундной длительности на противоопухолевый эффект в системе *in vivo* у мышей с различными перевиваемыми опухолями**

В.А. Вдовин<sup>1</sup>, Н.Б. Морозова<sup>2</sup>, А.А. Панкратов<sup>2</sup>, С.А. Сапецкий<sup>1</sup>, В.А. Черепенин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

<sup>2</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена

vdv@cplire.ru

В настоящее время интенсивно развиваются исследования по воздействию мощных электрических импульсов наносекундной длительности на онкологические образования как *in vitro*, так и *in vivo* [1,2].

Целью настоящей работы является оценка противоопухолевого эффекта воздействия мощных электрических импульсов наносекундной длительности в системе *in vivo* у мышей с различными перевиваемыми опухолями - саркомы мягких тканей (S37) и карциномы легкого Льюис (LLC).

Исследования проводятся на экспериментальной установке, основным элементом которой является высоковольтный генератор FID Technology, с выхода которого по высоковольтному коаксиальному кабелю импульсы амплитудой от 3 до 70 кВ и длительностью 5нс поступают на систему электродов. Для оценки параметров воздействия (напряжение и ток) непосредственно на объекте, систему электродов вместе с нагрузкой, в качестве которой выступает бедро лабораторной мыши с привитой опухолью, можно представить в виде эквивалентной электрической схемы. Все параметры этой схемы рассчитаны и измерены с учетом реальной нагрузки, что позволило промоделировать электрофизические свойства воздействия наносекундным импульсом.

Критериями оценки эффективности являлись: период удвоения объема опухоли (ПУОО), торможение роста опухоли (ТРО), увеличение продолжительности жизни (УПЖ).

Исследования мышей с саркомой мягких тканей S37 показывает, что противоопухолевая эффективность воздействия электрическими импульсами повышается при увеличении количества сеансов воздействия. Пятикратное воздействие электрическими импульсами (100 Гц, 15 кВ/см,  $1.8 \cdot 10^6$  импульсов за пять сеансов) на опухолевый узел, оказывало противоопухолевое действие, приводя к длительному (в течение 28 дней) ингибированию роста опухоли на 56 – 64% и увеличению продолжительности жизни животных на 28% (рис.1).

Исследования мышей с карциномой легкого Льюиса LLC показало, что после пятикратного воздействия с частотой следования 100 Гц (группа 2) и однократного воздействия с частотой 300 Гц (группа 3) карцинома LLC в опытных группах росла значительно медленнее, чем в контрольной группе. Периоды удвоения объема опухоли в группе 2 и в группе 3 отличались от периода удвоения в контрольной группе в 1,9 и в 2,5 раза, соответственно. Торможение роста опухоли в группе 3, в которой проводили однократное воздействие с частотой следования импульсов 300 Гц, выше, чем в группе 2 (пятикратное воздействие с частотой 100 Гц) и составило 45 – 67% и 32 – 56%, соответственно (рис.2).

Проведенные исследования показали, что воздействие электрическими импульсами наносекундной длительности обладает противоопухолевым действием, которое зависит от типа опухоли, кратности проведения процедуры и параметров физического воздействия.

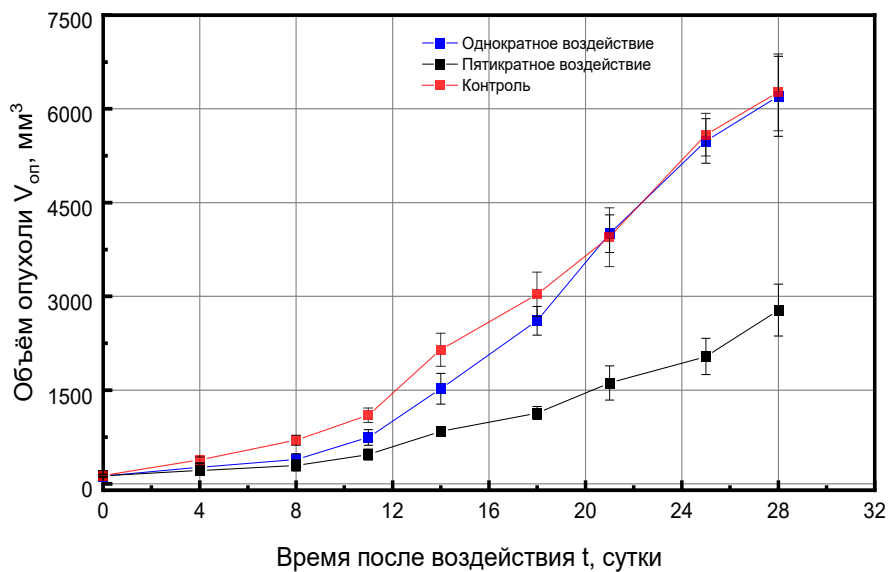


Рис. 1. График зависимости объёма опухоли саркомы мягких тканей (S37) от времени после воздействия при различных режимах обработки.

Пятикратное воздействие значительно лучше однократного у мышей с перевиваемыми опухолями саркомой мягких тканей S37 и карциномой легкого LLC. Период удвоения объёма опухоли в 2,3 и 1,9 раза выше, чем у контрольных животных, соответственно. Торможение роста опухоли достигает 63% и 56%, соответственно, и достоверно сохраняется на биологически значимом уровне в течение 8 – 28 суток и 18 – 21 суток после лечения, соответственно.

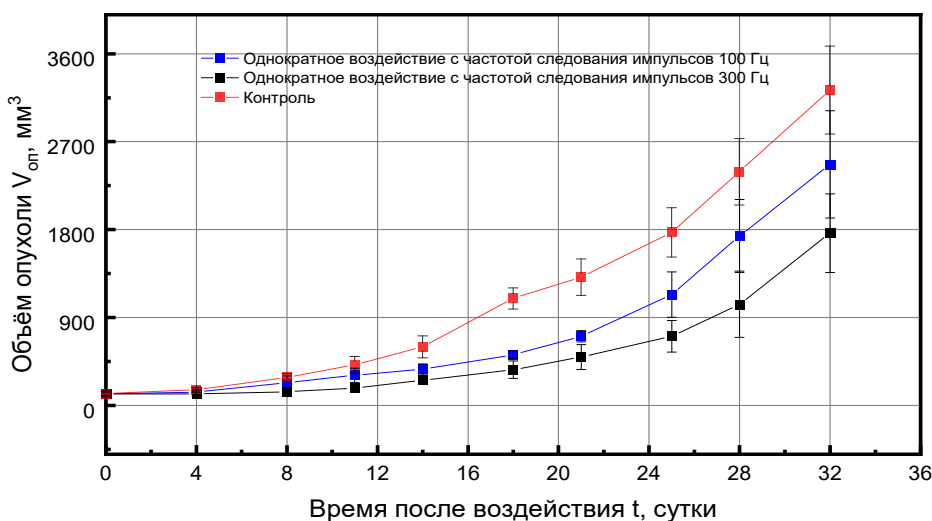


Рис. 2. График зависимости объёма опухоли карциномы легкого (LLS) от времени после обработки для различных режимов воздействия.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-29-02094.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Maria Vadala et ai. // Cancer Medicine. 2016. 5(11). 3128–3139
2. Sano, M. B. et al. // Sci. Rep. 2015. 5. 14999; doi: 10.1038/srep14999

## Параметры мощных электрических импульсов наносекундной длительности для воздействия на опухолевые клетки в системе *in vitro*

В.А. Вдовин<sup>1</sup>, А.А. Панкратов<sup>2</sup>, А.Д. Плютинская<sup>2</sup>, С.А. Сапецкий<sup>1</sup>, В.А. Черепенин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН

<sup>2</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена

vdv@cplire.ru

В настоящее время интенсивно развиваются исследования по воздействию мощных электрических импульсов наносекундной длительности на биологические клетки и раковые образования [1]. Рассматриваются различные варианты длительности и интенсивности импульсов, а также схем воздействия [2].

В данной работе исследуется влияние мощных электрических импульсов с напряженностью поля до 40 кВ/см наносекундной длительности на опухолевые клетки в системе *in vitro*. Объектом воздействия являются клетки карциномы легкого Льюис мыши (LLC), полученных из коллекции клеточных культур биобанка CLS (Германия).

Исследования проводятся на экспериментальной установке, основным элементом которой является высоковольтный генератор FID Technology с выходным напряжением до 70 кВ, длительностью импульса 5 нс и частотой следования до 500 Гц. Импульс по высоковольтному коаксиальному кабелю поступает на систему электродов, образующих плоский конденсатор, между которыми помещается микропланшет с образцом биологической среды. Для контроля амплитуды и формы поступающих на электроды импульсов к ним подключен высокочастотный высоковольтный щуп-делитель напряжения Актаком АСА-6039, с выхода которого импульсы поступают на вход цифрового осциллографа Infinium MSO9404. Для синхронизации работы установки используется генератор RIGOL DG4102.

Микропланшет с образцом представляет собой пластиковую коробку, состоящую из 96 цилиндрических лунок. Матрица из 5x5 лунок в центре микропланшета заполняется биологическим материалом и помещается между электродами так, чтобы высоковольтный электрод полностью закрывал эту матрицу. Для оценки параметров электрических импульсов, непосредственно воздействующих на объект исследования, микропланшет с биологическим материалом заменяется эквивалентной схемой (рис.1).

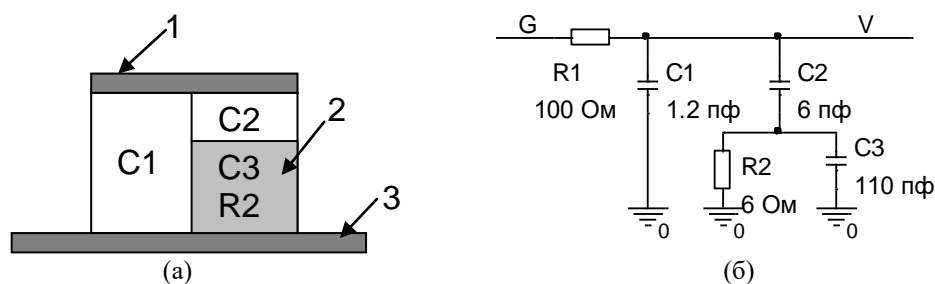


Рис. 1. Объемная эквивалентная схема лунок с учетом заполнения образцом (а), эквивалентная электрическая схема воздействия (б); верхний высоковольтный электрод (1), лунка микропланшета с образцом (2), нижний электрод (3); C1 - суммарная ёмкость зазоров между лунками, C2 - суммарная ёмкость зазоров снизу и сверху от лунок, C3 - суммарная ёмкость лунок с биологическим материалом, R1 - волновое сопротивление коаксиального кабеля, R2 - суммарное электрическое сопротивление лунок с биологическим материалом.

Исходя из конкретных условий, определяются электрические параметры эквивалентной схемы и проводится численное моделирование переходных процессов на нагрузке. На вход G схемы подавался треугольный импульс с амплитудой 70кВ и

временем нарастания и спада по 3нс. Моделирование показало, что в биологическом материале амплитуда напряжения  $V$  через 3нс не поднимается выше 800 В. При частоте повторения импульсов, например, 200 Гц средняя за длительное время мощность, поступающая от генератора, составляет 700мВт, а 70 мВт рассеивается в нагрузке. Таким образом, тепловое воздействие импульсов на нагрузку пренебрежимо мало и не должно оказывать заметного влияния на температуру биологического материала.

В экспериментах исследовалась зависимости гибели опухолевых клеток от напряженности электрического поля (10 – 40 кВ/см), частоты следования импульсов (1-500 Гц) и суммарного количества импульсов. Изучалась эффективность гибели клеток как от непосредственного воздействия мощными импульсами, так и от совместного воздействия с применением противоопухолевого препарата Цисплатин-Тева. При непосредственном воздействии импульсов наибольший эффект наблюдали при суммарном числе импульсов 50 000 (гибель опухолевых клеток в культуре составила 85 - 90 %).

Данные, иллюстрирующие режимы, приводящие к гибели опухолевых клеток в культуре с применением препарата Цисплатин-Тева, показаны в таблице 1.

№ п/п	Напряженность поля, кВ/см	Час-та имп-в, Гц	Кол-во им-в	Концентрация Цисплатина-Тева, мкг/мл					Только ЭИ (контроль)
				80	50	40	12,5	3	
				Гибель клеток, %					
1	40	25	10 000	65	42	34	27	2	2
2			25 000	81	64	54	26	0	18
3	Только Цис-Тева (контроль)	-	-	53	35	19	12	5	-

Как видно из таблицы 1, комбинированное воздействие импульсов с химиопрепаратом Цисплатин-Тева, увеличивало гибель опухолевых клеток. Так предварительное воздействие электрическими импульсами (ЭИ) в не максимальном режиме применения (напряженность электромагнитного поля – 40 кВ/см, частота импульсов – 25 имп/сек, суммарное количество импульсов – 25000) с последующим внесением препарата Цисплатин-Тева в концентрации 40 мкг/мл, приводило к гибели опухолевых клеток LLC на 54%. При этом индивидуально ЭИ и препарат Цисплатин-Тева (в соответствующей концентрации) приводили к гибели опухолевых клеток в культуре только на 18% и 19%, соответственно. При других исследованных вариантах комбинированного применения ЭИ и препарата Цисплатин-Тева наблюдали также усиление эффекта.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-29-02094.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. К.Н. Schoenbach // Bioelectromagnetics. 2018. 39(4). P. 257-276.
2. Vance S. Robinson et al // Biomed. Phys. Eng. Express. 2017. 3 025016.

## Выделение индивидуальных особенностей активности головного мозга при когнитивной нагрузке с помощью рекуррентного анализа данных ЭЭГ

Е.П. Емельянова<sup>1</sup>, А.О. Сельский<sup>1,2</sup>, М.О. Журавлёв<sup>1,2</sup>, А.Е. Руннова<sup>1,2</sup>, К.С. Саматова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
им. Н. Г. Чернышевского

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского  
[meretari@ya.ru](mailto:meretari@ya.ru)

Настоящая работа посвящена исследованию индивидуальных особенностей работы головного мозга у людей, хронически страдающих мигренью во время когнитивной нагрузки путем применения рекуррентного анализа к ЭЭГ данным головного мозга. Существует множество различных методов исследования активности головного мозга, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки, таким образом, выбор используемого метода должен осуществляться исходя из эксперимента. В данном исследовании для изучения особенностей работы головного мозга у людей с хронической мигренью во время когнитивной нагрузки использовалась электроэнцефалография. Электроэнцефалография (ЭЭГ) является одним из неинвазивных методов, а также достаточно простым в использовании и сравнительно недорогим [1,2].

Существует необходимость использования различных математических методов обработки сигналов применительно к полученным данным ЭЭГ для изучения динамики головного мозга. На сегодняшний день существует множество различных математических методов, пригодных для работы с ЭЭГ данными [3], которые условно можно разделить на два класса: частотные и корреляционные методы. Частотные методы используются для выделения частот сигналов и распределения энергий по частотам, наиболее часто используемыми из них являются преобразования Фурье различных типов и вейвлет-анализ. Корреляционные методы, к которым относится рекуррентный анализ, используются для выявления связей между каналами. В данном исследовании рекуррентный анализ применялся не для выявления связей между каналами, а для выявления связей между событиями [4].

В рамках исследования была проведена серия экспериментов. Эксперимент включал в себя когнитивный тест, который заключался в подсчете возникающих в центре экрана, справа или слева квадратов. Известно, что при хронической мигрени угнетается когнитивная деятельность. Таким образом, основная задача рекуррентного анализа при обработке полученных данных заключалась в выявлении наиболее и наименее значимых каналов ЭЭГ во время когнитивной нагрузки у людей, страдающих хронической мигренью. Исследования в этой области будут иметь большое значение для разработки компьютерного интерфейса.

В данном исследовании рекуррентный анализ применялся для установления связей между одинаковыми событиями для каждого испытуемого. Рекуррентная матрица строится следующим образом:

$$RP_{i,j} = \theta(\varepsilon - ||x_i - x_j||) \quad (1)$$

Здесь  $RP_{i,j}$  – это элемент рекуррентной матрицы с номером  $i, j$ ,  $\varepsilon$  – определенный эмпирически интервал, в котором точки считаются достаточно близкими,  $x_i$  и  $x_j$  – значения в моменты времени  $i$  и  $j$  соответственно амплитуды сигнала,  $\theta$  – функция Хевисайда.



Далее строилась кросс-рекуррентная матрица для каждого канала ЭЭГ и производился расчет кросс-рекуррентного показателя:

$$CRP_{i,j} = \theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|) \cdot \theta(\varepsilon - \|y_i - y_j\|). \quad (2)$$

Кросс-рекуррентный показатель считается путем суммирования всех элементов в полученной матрице. Если сигналы связаны между собой, то значение кросс-рекуррентного показателя будет большим. Таким образом, с помощью рекуррентного анализа можно получить характеристику, определяющую степень отличия сигнала в определенном канале у испытуемого от сигнала, усредненного по всем испытуемым, что позволяет определить индивидуальные психофизиологические особенности испытуемых при проведении эксперимента.

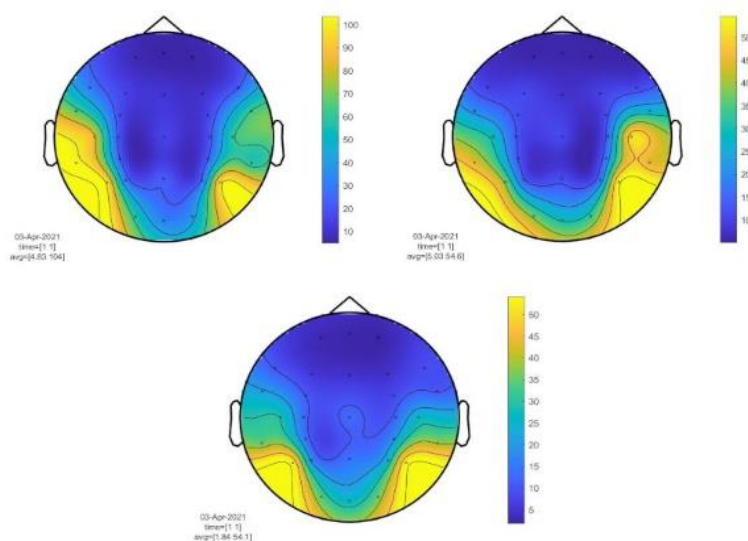


Рис. 1. Визуализация кросс-рекуррентного показателя по каналам для трех испытуемых.

Таким образом, с помощью модуля fieldtrip, были визуализированы результаты для девятнадцати испытуемых, среди которых наблюдались три типа мозговой активности: сосредоточение наиболее отличных от среднего канала больше слева, больше справа и в затылке, приблизительно равномерное распределение справа и слева, рис. 1. Преимущественно с левой стороны наиболее значимые каналы были сосредоточены у четырех испытуемых выборки, преимущественно с правой стороны значимые каналы были расположены у шести испытуемых, при этом равномерное распределение справа и слева наблюдалось у девяти испытуемых.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации государственной поддержки молодых российских ученых (проект МД-645.2020.9).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Broyd S. J. et al. // Neuroscience and Biobehavioral Reviews 33 2009 P. 279–296.
2. Maris E., Oostenveld R. // Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data 164 2007 P. 177-190.
3. Acharya R. U. et al. // Computer Methods and Programs in Biomedicine 80 2005 P. 37-45.
4. Acharya R. U. et al. // Int J Neural Syst 21 2011 P. 199-211.

## Ультразвуковое исследование сердца *Danio rerio* на предличиночной стадии развития

Л.А. Зыкова<sup>1</sup>, А.Б. Бурлаков<sup>2</sup>, С.А. Титов<sup>1</sup>, А.Н. Богаченков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет М.В. Ломоносов, Москва, Россия

<sup>3</sup>МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

[lida\\_zykova@mail.ru](mailto:lida_zykova@mail.ru)

В настоящее время эмбрионы рыб являются популярным модельным объектом для исследований в области биологии развития, генетики, экологии, медицины [1]. Широко используемым инструментом для наблюдения *in vivo* развития эмбриона рыбы, является оптическая микроскопия [2, 3]. Вместе с тем было показано, что для исследования малых организмов типа эмбрионов эффективными представляются также ультразвуковые методы [4, 5]. Они позволяют визуализировать структурные изменения глубоко расположенных органов и их движение, оказывая незначительное воздействие на живой организм [6]. Ультразвуковые методы позволяют визуализировать работу сердечнососудистой системы объекта и регистрировать скорость кровотока в областях, где оптическое наблюдение затруднительно. Однако невысокое быстродействие высокочастотных ультразвуковых устройств визуализации не позволяет одновременно регистрировать сигналы в разнесенных точках органа, поэтому в данной работе для синхронизации ультразвуковых данных с сердечным ритмом использовалась дополнительная видеорегистрация объекта.

В экспериментальной установке для записи ультразвуковых и оптических изображений сканирующий акустический микроскоп и оптический микроскоп были объединены (рисунок 1). Эмбрион рыбы *Danio rerio* 4 погружали в воду и помещали на прозрачную пластину.

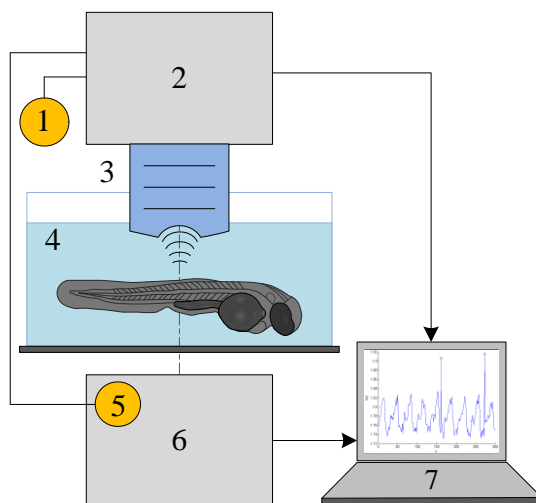


Рис. 1. Схема экспериментальной установки:

1, 5 – светодиод; 2 – сканирующий акустический микроскоп; 3 – акустический объектив;  
4 – исследуемый объект; 6 – оптический микроскоп; 7 – компьютер.

Излучение от светодиода 1 освещало объект, после чего ультразвуковые волны, отраженные от него, принимались акустическим объективом 3. Далее акустический микроскоп 2 осуществлял преобразование отраженной ультразвуковой волны с ее последующей передачей в компьютер 7. Формирование ультразвуковых изображений происходило путем механического перемещения акустического объектива

относительно объекта. В результате ультразвуковой сигнал  $s(x,y,t)$  регистрировался как функция положения преобразователя и времени прохождения ультразвуковой волны. Для обнаружения области сердцебиения и изменения внутренних процессов в объекте данные  $s(t,T,x)$  записываются в различных положениях  $x$  относительно «медленного» времени  $T$ .

Оптический микроскоп 6 служил для видеозаписи изображения образца 4 через стеклянную подложку. Светодиод 5 был встроен в оптический блок для синхронизации оптических и акустических данных и генерировал короткую вспышку при перемещении акустического объектива в новое положение  $x$ . Эти вспышки записывались камерой вместе с видео объекта, отмечая моменты начала получения ультразвуковых кадров  $s(t,T)$ . Тем самым комбинация ультразвукового и оптического методов позволила получить ультразвуковые изображения распределения сердечного ритма посредством постобработки данных.

Примеры ультразвуковых изображений  $s(t,T)$  работы сердца эмбриона рыбы, полученные в разные моменты времени, представлены на рисунках 2(а) и (б). На изображениях отчетливо наблюдаются изменения сигналов поверхностного слоя R, движения стенок сердца H и откликов B от движущихся элементов крови. Эти данные предоставляют подробную информацию о внутренних процессах исследуемого объекта в дополнение к оптическим наблюдениям.

Таким образом, ультразвуковые методы позволяют визуализировать работу сердечнососудистой системы объекта, потоки крови в области сердца эмбриона и движение его отдельных частей.

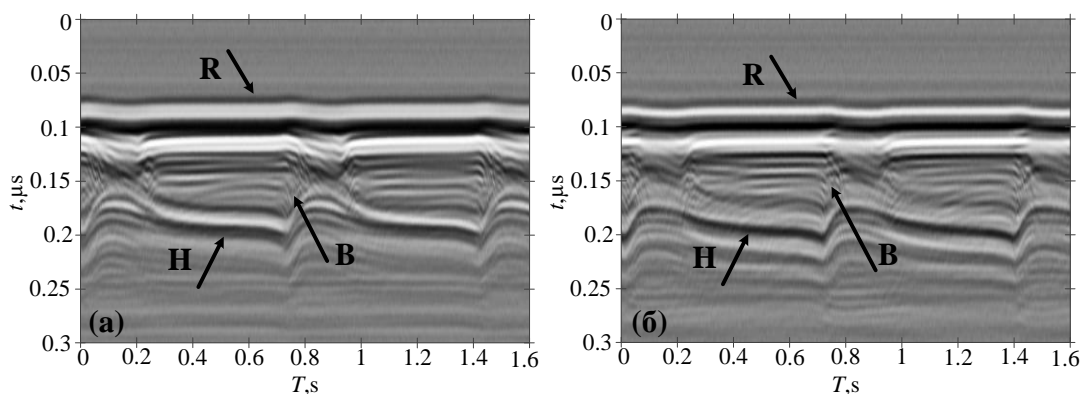


Рис. 2. Ультразвуковые изображения.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках Государственного задания № 0069-2019-0009.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. S.F. Gilbert, M.J.F. Barresi “Developmental Biology, 11th edition”, Oxford Univ. Press USA, 2017.P. 810.
2. C.J. Greer, T.E. Holy // Nat. Commun. 2019. V. 10. P. 4483.
3. A. Abu-Siniyeh, W. Al-Zyoud // Lab. Anim. Res. 2020. V. 36. No 12.
4. J. Park et al. // Ann. Biomed. Eng. 2012. V. 40. No 4. P. 907-915.
5. A.B. Burlakov, D.D. Khokhlov, V.L. Domanskiy, S.A. Titov // J. of Physics: Conf. Series. 2019. V. 1421. No 012050.
6. T.L. Szabo “Diagnostic ultrasonic imaging: inside out, 2nd edition”, Academic Press, 2013. P. 832.

## О возможности использования ультразвуковых фазированных решеток для одновременного терапевтического воздействия и его визуализации

Ф.А. Нартов, В.А. Хохлова

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
физический факультет, Москва, Россия*  
[nartov.fal8@physics.msu.ru](mailto:nartov.fal8@physics.msu.ru)

На сегодняшний день ультразвуковые технологии широко используются в диагностике, также развиваются ультразвуковые методы неинвазивной хирургии и адресной доставки лекарств, например, при лечении опухолей поджелудочной железы. В недавних исследованиях было показано, что с помощью импульсного ультразвука возможно повысить эффективность химиотерапии без использования контрастных агентов и наночастиц [1]. Было установлено, что эффективность доставки лекарств в опухоль увеличивалась за счёт кавитации, проявляющейся при формировании в профиле ультразвуковой волны в фокусе ударных фронтов и повышающей проницаемость не только сосудов, но и стромы для прохождения лекарства в опухоль [2]. Для практического использования предложенного метода представляется перспективным создание специализированных терапевтических датчиков, которые могли бы использоваться одновременно и для визуализации облучения. Для этого необходимо подобрать параметры излучателя таким образом, чтобы обеспечить компромисс между эффективной генерацией кавитации, возможностью достижения разрывного режима и достаточным пространственным разрешением при визуализации.

Целью данной работы было исследование пространственных характеристик акустического поля плоского прямоугольного многоэлементного излучателя диагностического типа (рис.1а), изменений поля при модификации его геометрии (рис.1б), а также возможностей электронного перемещения его фокуса в предположении линейной фокусировки. Возможность работы излучателя в ударноволновом режиме, была показана в недавней работе [3].

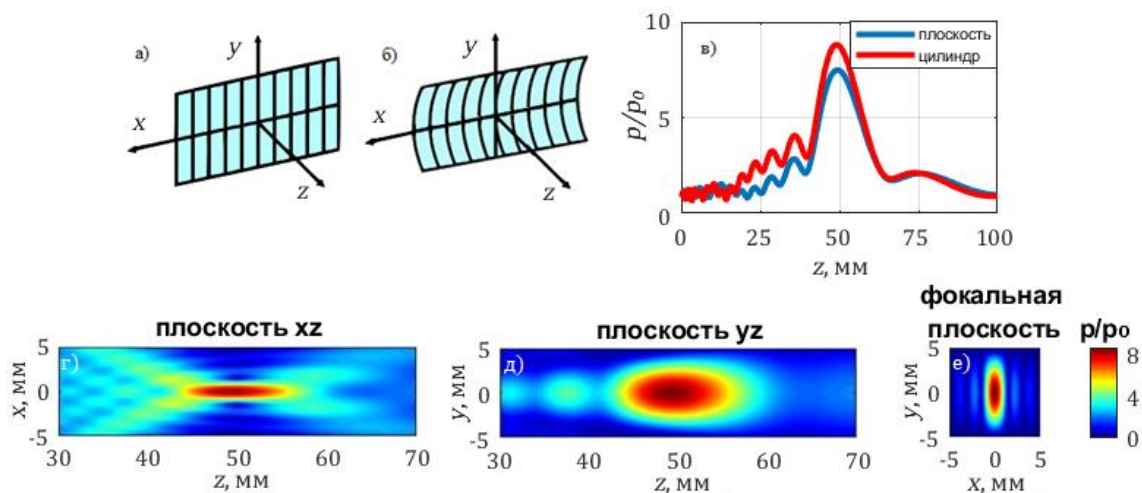


Рис. 1. Схематическое изображение излучателей с различной геометрией: а) плоский излучатель; б) излучатель с изгибом по цилиндрической поверхности и радиусом кривизны 50 мм; в) амплитуда давления на оси излучателя для рассмотренных случаев.

Амплитуда давления в различных плоскостях для ультразвуковой решётки цилиндрической геометрии при электронной фокусировке на расстоянии 50 мм в плоскости, г) параллельная короткой стороне излучателя, д) параллельной длинной стороне излучателя; е) в фокальной плоскости.

Численные расчёты проводились с помощью интеграла Рэлея [4]:

$$\frac{p(z)}{p_0} = \left| \sum_n \frac{e^{ikR_n}}{R_n} \Delta S_n \right|, \quad (1)$$

где  $p_0 = \rho_0 c_0 v$  — характерная амплитуда давления на поверхности излучателя,  $\rho_0$  — плотность невозмущённой среды,  $c_0$  — равновесная скорость звука,  $v$  — комплексная амплитуда нормальной компоненты скорости колебаний поверхности излучателя,  $k = 2\pi f / c_0$  — волновое число,  $R_n$  — расстояние от участка интегрирования на поверхности излучателя до точки наблюдения,  $\Delta S_n$  — площадь этого участка.

Результаты моделирования показали, что коэффициент усиления амплитуды давления в фокусе для излучателя с плоской поверхностью равен 6.2, а размер фокального пятна по уровню 50% от максимума составляет 16 мм по оси  $z$  и 1.9 мм по оси  $x$ . Таким образом, изгиб поверхности решетки позволяет увеличить коэффициент фокусировки поля, при этом его максимальное значение 8.7 достигается для радиуса кривизны поверхности, равного положению электронного фокуса ( $z = 50$  мм). При достижимой на излучателе амплитуде 2 МПа, давление в фокусе в линейном пучке будет составлять 17.4 МПа. Нелинейные расчеты, проведенные в работе [3] показали, что при таких уровнях давления возможно образование в фокусе ударных фронтов с достаточной для терапевтического воздействия амплитудой 52 МПа. Были также рассчитаны и проанализированы распределения ультразвукового поля при электронном перемещении фокуса в плоскости изображения. Показано, что перемещение фокуса возможно в диапазоне от 44 мм до 56 мм вдоль оси  $z$  и от -22 мм до 22 мм вдоль оси  $x$  при изменении амплитуды в фокусе менее, чем на 10%.

Таким образом, представляется перспективным использование данной решетки в экспериментах по кавитационному воздействию ультразвука на ткань его одновременной визуализацией.

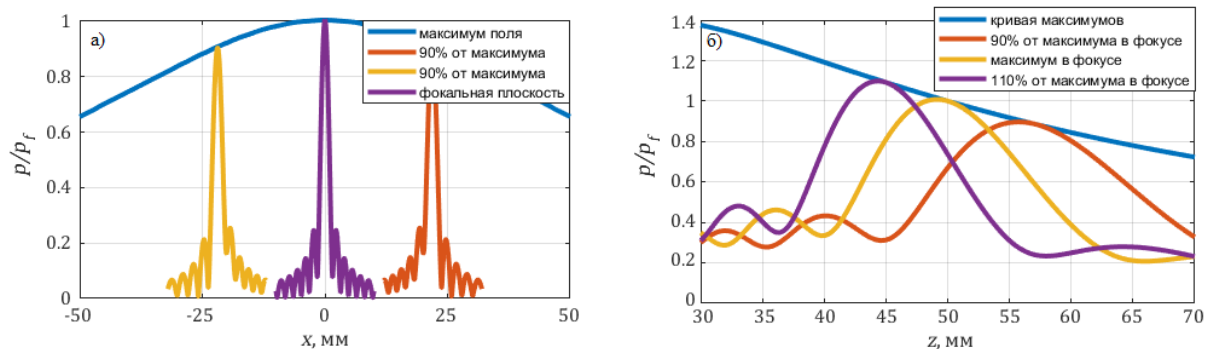


Рис. 2. Амплитуда давления для различных вариантов электронной фокусировки: а) перемещение фокуса вдоль оси  $x$ ; б) перемещение фокуса вдоль оси  $z$ .

Работа поддержана грантом РФФ 20-12-00145.

## ЛИТЕРАТУРА

1. T. Lammers et al. // J. Control. Release. 2012. V. 161. No. 2. P.175-187.
2. T. Li et al. // Cancer Res. 2015. V. 75. No. 18. P. 3738–3746.
3. M. M. Karzova et al. // IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Control. 2021.
4. H.T. O’Neil. // J. Acoust. Soc. Am. 1949. V. 21. No 5. P. 516-526.

## Влияние положения объекта на вызванные потенциалы во время длительных когнитивных тестах

А.О. Сельский<sup>1,2</sup>, М.О. Журавлёв<sup>1,2</sup>, А.Е. Руннова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского  
selskii@yandex.ru

В настоящей работе проводится исследование вызванных потенциалов по ЭЭГ головного мозга человека при выполнении длительных когнитивных тестов. Тест представлял собой демонстрацию испытуемому объектов состоящих из разного числа составных частей (от 3 до 8). Испытуемый должен был оценить число частей и нажать соответствующую кнопку: левую – нечетное число частей, правую – четное число частей. Тест длился от 30 до 40 минут, с паузой для отдыха, и испытуемый успевал оценить от 250 до 300 изображений. Само изображение могло появляться (случайным образом) в разных частях экрана – левой, правой или по центру. Целью настоящей работы является определить, как изменяются вызванные потенциалы при смещении изображения.

Вызванные потенциалы являются одним из перспективных методов анализа ЭЭГ записей. И данный метод часто применяется для анализа ЭЭГ данных экспериментов, в ходе которых испытуемый выполняет повторяющиеся задачи, требующие внимания или когнитивной деятельности [1-3]. Исследование вызванных потенциалов, как правило, сводится к исследованию их отдельных компонентов (экстремумов), так, когнитивные вызванные потенциалы, как известно, отличаются наличием хорошо выраженного компонента P(300) [4, 5]. При этом у каждого компонента вызванного потенциала можно выделить характерное для него время и значение. Известны исследования в которых находится средняя по большому числу испытуемых латентность конкретного компонента вызванного потенциала, например для P(300) она в разных исследованиях составляет 300-350 мс [6]. Сам вызванный потенциал представляет собой усредненный сигнал ЭЭГ для многих событий, начало усреднения выбирается по предъявлению изображения. Пример вызванных потенциалов и методика выделения компонент показана на рисунке 1.

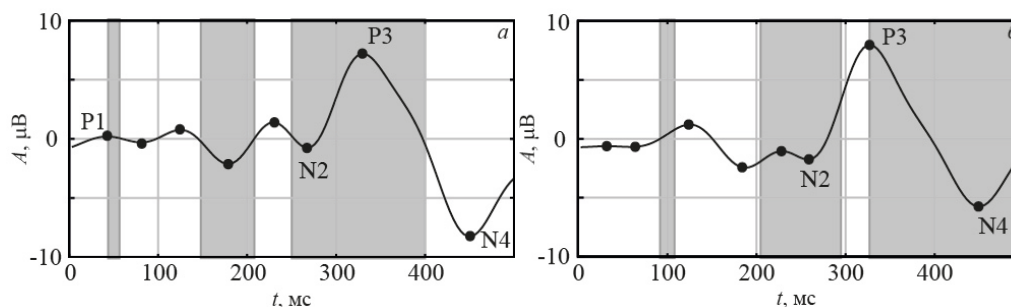


Рис. 1. Примеры вызванных потенциалов по нескольким каналам для одного из испытуемых. а – демонстрация схемы выделения максимумов, б – демонстрация схемы выделения минимумов.

Серыми областями на рисунке отмечены допустимые латентности по времени для компонент-максимумов P1, P2, P3 (время и ширина области растет с номером компонента) и, аналогично, для компонент-минимумов N1, N2, N3 [7]. Это позволяет автоматизировать определение компонентов вызванного потенциала.

Так как вызванные потенциалы строятся по всем каналам ЭЭГ (в нашем эксперименте их 31), необходимо ввести критерий оценки вызванного потенциала. Для

этой цели нами был введен коэффициент комплексной оценки амплитуд и латентностей компонент вызванных потенциалов -  $\epsilon$ . Вклад каждого компонента в коэффициент тем выше, чем больше он отличается по амплитуде от соседних компонент и чем он ближе к середине выделенного для данного компонента временного интервала на рисунке 1. Данный коэффициент позволяет с одной стороны учесть комплексно попадание компонент в заданные по средним значениям области латентности, с другой стороны выделить особо влияние важных компонент.

На рисунке 2 продемонстрированы карты значения параметра  $\epsilon$  по каналам ЭЭГ. Максимальное значение параметра для каждого испытуемого может приходиться на разные каналы (это обусловлено индивидуальными особенностями испытуемых), но чаще всего максимум для когнитивных потенциалов приходится на центральные каналы. Верхний испытуемый имеет схожие карты для изображений, предъявляемых справа и по центру, но отличные, когда изображение показывают слева. Нижний испытуемый, напротив, демонстрирует отличия для изображений, показанных справа. Такие индивидуальные особенности чрезвычайно важны при создании интерфейсов «мозг-компьютер», и последующей настройке их для конкретного испытуемого.

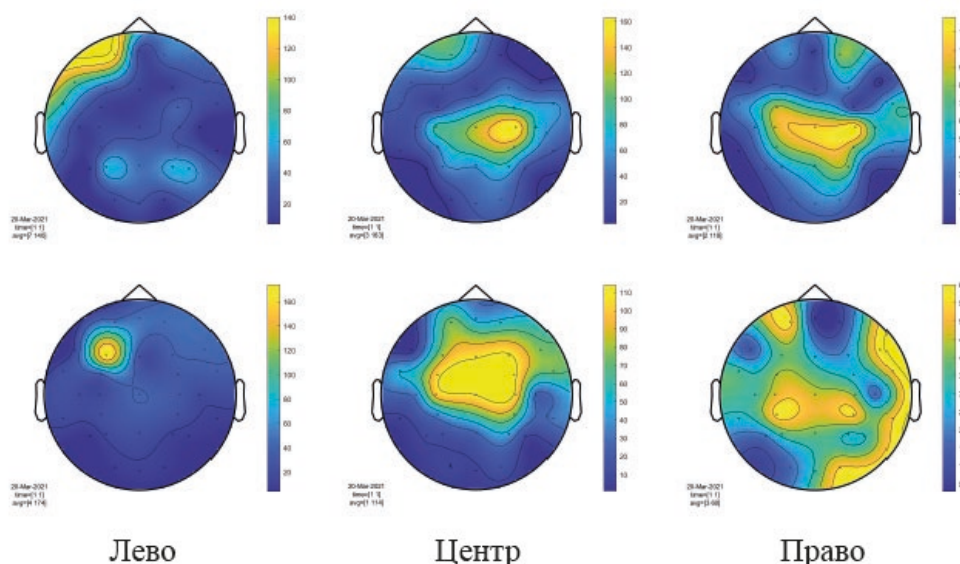


Рис. 2. Карты головного мозга по значению параметра  $\epsilon$  для двух испытуемых, с разными индивидуальными особенностями, с учетом того в какой области экрана демонстрировалось изображение.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России #056-00030-21-01 от 05.02.2021 г. "Теоретическое и экспериментальное исследование интегративной активности различных физиологических систем человека при стрессовых воздействиях" (номер государственного учёта НИОКТР 121030900357-3).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper N. R., et. al. // NeuroReport. 2006. V. 17. P. 205–208.
2. Makeig S., et. al. // Science. 2002. V. 295. P. 690–694.
3. Schack B., Klimesch W. // Neurosci. Lett. 2002. V. 331. P. 107–110.
4. Huang M.-W., et. al. // BMC Psychiatry. 2011. V. 11. P. 74.
5. Levichkina E.V., Kaplan A.Ya. // Human Physiology. 2009. V. 35(2). P. 74.
6. Klochkova, O., Gnezditsky, V. // KnE Life Science. 2018. V. 4(8). P. 481–494.
7. Bruno R. S., et. al. // Revista CEFAC. 2016. V. 18(1). P. 14-26.

## Физико-химические свойства полиметинового красителя в модельных средах с грамположительными бактериями *Staphylococcus aureus*

А.А. Таболич, Л.С. Ляшенко, Е.И. Комар, А.Ю. Супоненко

Белорусский государственный университет

[nastya.tabolich@mail.ru](mailto:nastya.tabolich@mail.ru)

Проблема множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов к действию широкого спектра антибиотиков, включая препараты третьего поколения, является весьма актуальной для современной медицины. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, приводящая ежегодно к более 700 тыс. смертей, стимулировала развитие исследования в направлении поиска альтернативных терапевтических стратегий.

По данным Всемирной организации здравоохранения в список агрессивных и устойчивых к современным антибиотикам широкого спектра действия попали такие широко распространенные бактерии, как *E.coli* и *S.aureus*. У пациентов с тяжелой формой инфекций часто встречаются такие патогенные микроорганизмы как стафилококки и грибы [1].

Одним из перспективных методов, позволяющим ускорить лечение является фотодинамическая антибактериальная терапия (ФДАТ). Данный метод предполагает использование лекарственных препаратов либо фотосенсибилизаторов (ФС) в комбинации с воздействием лазерными источниками излучения [2].

Максимальная проницаемость биологических тканей находится в области 700–900 нм, следовательно, целесообразно использование при ФДАТ соединений, с максимумом полосы поглощения в области максимальной проницаемости биологических тканей и обладающих хорошей растворимостью в воде.

Для повышения эффективности ФДАТ необходимо знать каким образом краситель проникает в клетку: проникает он, используя свойства клетки, или же сама клетка в ходе развития и жизни продуцирует определенные вещества, которые выступают в роли транспортеров красителя внутрь клетки.

В данном исследовании в качестве фотосенсибилизатора использовался водорастворимый трикарбоцианиновый краситель (ПК220), синтезированный в лаборатории спектроскопии НИУ «Институт прикладных физических проблем имени А.Н. Севченко» БГУ. В использованном при измерениях спектрометрическом комплексе возбуждение спектров флуоресценции осуществлялось полупроводниковым лазером с длиной волны излучения 684 нм и мощностью на выходе 10 мВт. Для уменьшения уровня рассеянного света в приборе использовался светофильтр, пропускающий излучение с длинами волн более 720 нм [3]. Подвод возбуждающего излучения к испытываемой поверхности и сбор света флуоресценции в спектрометре осуществлялся с помощью световода.

Проводимые исследования спектрально-люминесцентных характеристик *in vitro* направлены на выявление антимикробного действия ПК220 при фотооблучении.

В данной работе в качестве питательной среды для культивирования бактерий использовался пептонно-дрожжевой бульон (ПДБ). Культивирование проводилось при температуре 37°C с непрерывным перемешиванием и аэрацией в течение 24 часов. Для проведения экспериментов по определению взаимодействия красителя с грамположительными микроорганизмами *S.aureus* были приготовлены образцы с различным составом:

1. 24-часовая культура *S.aureus* в питательном бульоне.



2. Надосадочная культуральная жидкость, которая образуется после удаления клеток микроорганизмов из питательного бульона путем центрифугирования при 7000 об/мин в течение 5 мин (т.е. питательный бульон с продуктами жизнедеятельности микроорганизмов без клеток бактерий).

3. Клетки бактерий, полученные в результате центрифугирования, отмыемые от остатков культуральной жидкости и ресуспендированные в стерильном физиологическом (изотоническом) растворе.

4. Стерильный изотонический раствор для контроля.

5. Стерильный питательный бульон для контроля.

Спектры поглощения и флуоресценции ПК в изотоническом растворе идентичны спектрам поглощения и флуоресценции ПК в воде при небольших концентрациях полиметинового красителя [4]. В водных растворах краситель присутствует в виде смеси мономеров и ассоциатов [5]. Длинноволновый максимум спектра поглощения располагается на 707 нм и не изменяет своего положение со временем, при аппроксимации Фойгтовским контуром полуширина длинноволнового пика составила 59 нм, а коротковолнового 67 нм. Максимум спектра флуоресценции располагается на 750 нм, полуширина пика составляет 25 нм.

Для исключения влияния среды были зарегистрированы спектры поглощения и флуоресценции в стерильном пептонно-дрожжевом бульоне.

Спектры поглощения и флуоресценции ПК в ПДБ зеркально-симметричны друг другу. Отсутствует зависимость расположения максимума поглощения от времени после добавления ПК. В стерильном пептонно-дрожжевом бульоне максимум поглощения света располагается на 711 нм, полуширина спектра составляет 61 нм. Максимум флуоресценции находится на 754 нм, полуширина составляет 27 нм.

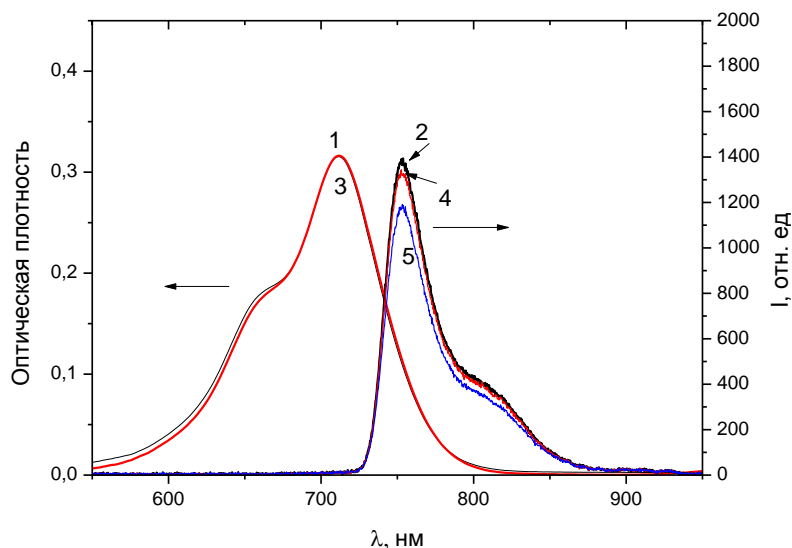


Рис. 1. Спектр поглощения ПК220 в стерильном питательном бульоне, 2 спектр флуоресценции ПК220 в стерильном питательном бульоне, 3,4 – 70 мин, 5 -120 мин в растворе

На спектрах поглощения и флуоресценции ПК 220 в ПДБ с клетками *S. aureus* (рисунок 2) заметны значительные изменения по сравнению со стерильными средами.

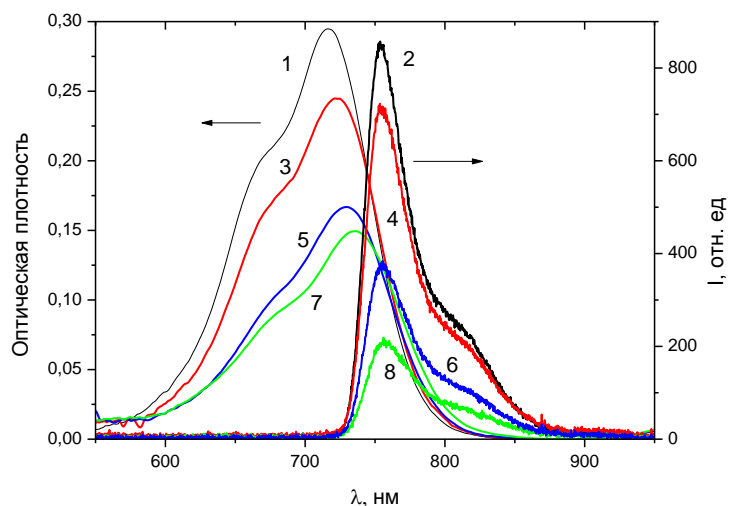


Рис. 2. Спектр поглощения ПК220 в ПДБ с клетками *S. aureus*, 2 - спектр флуоресценции ПК220 в ПДБ с клетками *S. Aureus*, 3,4-20 мин, 5,6- 70 мин, 7,8-120 мин

Сдвиг максимума спектра поглощения на 27 нм (с 716 нм до 743 нм) и падение оптической плотности свидетельствует о том, что молекулы красителя проникают через клеточную стенку бактерий находясь в ПДБ. Падение интенсивности поглощения можно связать с повторным перепоглощением агрегированного красителя или соединений, которые образуются при вхождении красителя внутрь клетки. Максимум спектра флуоресценции находится на 754 нм. Падение интенсивности флуоресценции можно объяснить фотодеструкцией ПК 220.

Из спектров поглощения и флуоресценции ПК 220 с отмытыми клетками *S. aureus* (рисунок 7 и 8) видно, что максимум смещается на 21 нм (с 711 на 732 нм). Причем с течением времени увеличивается поглощение в коротковолновом максимуме и уменьшается в длинноволновом, т.е. растет доля молекул ПК в виде ассоциатов.

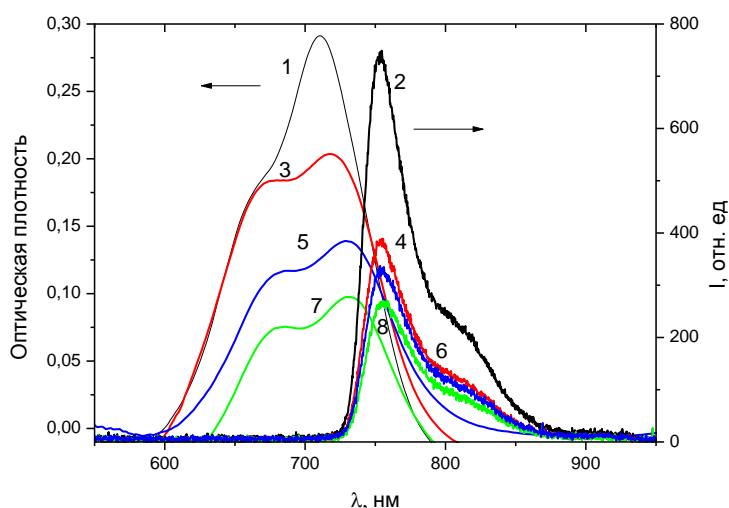


Рис. 3. Спектр поглощения ПК220 с отмытыми от ПДБ клетками *S. aureus*, 2- спектр флуоресценции ПК220 с отмытыми от ПДБ клетками *S. Aureus* - сразу после введения красителя, 3,4 -20 мин, 5,6- 70 мин, 7,8 -120 мин

В спектрах поглощения и флуоресценции ПК 220 в надосадочной культуральной жидкости (питательный бульон с продуктами жизнедеятельности микроорганизмов) наблюдается сдвиг максимума спектра поглощения на 10 нм.

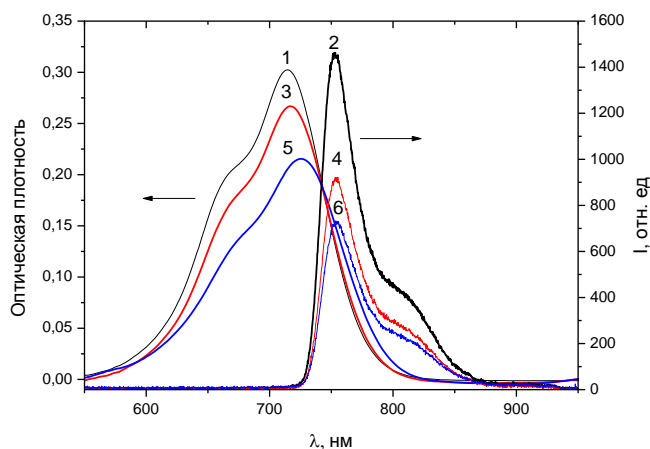


Рис. 4. Спектр поглощения ПК220 в надосадочной культуральной жидкости, 2- спектр флуоресценции ПК220 в надосадочной культуральной жидкости сразу после введения красителя, 3,4-20 мин, 5,6 - 120 мин

Установлено, что молекулы полиметинового красителя проникают через клеточную стенку бактерий, находящихся в ПДБ. Для проникновения красителя внутрь клетки грамположительных бактерий *S. aureus*, ему необходимы вещества, продуцируемые самими клетками. Это следует из спектров поглощения и флуоресценции ПК220 в физиологическом растворе с отмытыми от культуральной жидкости бактериальными клетками и спектров поглощения и флуоресценции ПК220 в надосадочной культуральной жидкости. Это может служить доказательством предположения о том, что вещества, образующиеся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов, могут выступать в роли транспортеров красителя внутрь бактериальной клетки.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. – Дата доступа: 04.03.2021.
2. Subramanian G, Mural R, Hoffman SL, Venter JC, Broder S. Microbial disease in humans: a genomic perspective. *Mol. Diagn* 2001;6:243—52.
3. Самцов М.П., Тарасов Д.С., Воропай Е.С., Ляшенко Л.С., Петров П.Т., Насек В.М., Савин А.О., Зильберман Р.Д. Оптимизация параметров источника фотовоздействия при фотохимиотерапии опухолевых тканей лабораторных животных. *Журнал Белорусского государственного университета. Физика*. 2019; 1:19–26.
4. Д.С. Тарасов, М.П. Самцов, К.Н. Каплевский, Е.С. Воропай, А.П. Луговский Спектрально-люминесцентные свойства индотрикарбоцианинового красителя с полиэтиленгликолями в водных растворах // IV Конгресс физиков Беларуси (24-26 апреля 2013 г.): Сборник научных трудов. / редкол.: С.Я. Килин (гл.ред) [и др.]. – Минск : Ковчег, 2013. – 462 стр.; ил. С. 394-395.
5. Д.С. Тарасов, К.Н. Каплевский, М.П. Самцов, Е.С. Воропай Анализ спектральных свойств многокомпонентных растворов нового индотрикарбоцианинового красителя // *Вестник БГУ. Сер.1.2015, №2*. С. 9-12.

## Методы рекуррентного анализа временных рядов для исследований активности мозга

А.Е. Храмов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Университет Иннополиса, Казань, Россия

<sup>2</sup>Балтийский федеральный университет, Калининград, Россия

[hramovae@gmail.com](mailto:hramovae@gmail.com)

Временные ряды электроэнцефалограмм и магнитоэнцефалограмм, отражающие электрическую и/или магнитную активность мозга при решении человеком когнитивных или моторных задач, обычно характеризуются короткой длиной, высоким уровнем шумов и нестационарностью. Это затрудняет использование классических радиофизических подходов к анализу таких рядов, основанных на спектральном анализе и методах нелинейной динамики (расчеты ляпуновских показателей, энтропийные характеристики и т.д.). Поэтому вызывает большой интерес развитие новых методов анализа коротких зашумленных временных рядов для исследования быстрых процессов в головном мозге.

Одним из таких перспективных методов в нейрофизиологии и нейротехнологиях может стать рекуррентный анализ, который основан на изучении времен возвратов фазовой траектории в фазовом пространстве исследуемой системы [1]. Рекуррентный анализ представляет различные меры сложности сигналов, которые возможно использовать для характеристики активности мозга при различных условиях [2], а также дает возможность восстановления функциональных связей как между различными областями мозга [3], так и колебаниями в различных частотных диапазонах, восстанавливая многослойные функциональные сети мозга [4].

В данном докладе будет, во-первых, дано краткое введение в современную теорию рекуррентного анализа, рассмотрены различные количественные меры сложности, которые можно ввести, базируясь на матрицах возврата. Во-вторых, будут приведены примеры успешного применения рекуррентного анализа к изучению различных процессов в головном мозге:

- количественная оценка изменений сложности ЭЭГ сигнала в  $\mu$ -диапазоне, вызванных выполнением двигательной задачи. Было показано, что определенные количественные показатели рекуррентного анализа чувствительны к переходу от фоновой к моторной активности мозга, что, в свою очередь, выявляет различия между движениями левой и правой верхней конечности [2].

- определение функциональных связей между областями мозга при перцептивном восприятии неоднозначных стимулов с дальнейшей их классификацией. В этом случае удастся выявить значимые изменения функциональных связей в головном мозге при различных типах стимулов и определить закономерности обработки мозгом визуальных стимулов при различных условиях [3,4].

В заключение, мы обсудим возможности применения рекуррентного анализа для изучения возрастных изменений активности мозга человека в целях диагностики возрастных нейродегенеративных изменений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. N. Marwan et al. // Phys. Rep. 2007. V. 438. P. 237.
2. E. Pitsik et al. // Chaos. 2020. V. 30. P. 023111.
3. V.A. Maksimenko et al. // Front. Behav. Neurosci. 2019. V. 13. P. 220.
4. N.S. Frolov, V.A. Maksimenko, A.E. Hramov // Chaos. 2020. V. 30. P. 121108.

## Воздействие терагерцового излучения на биологические объекты

О.П. Черкасова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт лазерной физики СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский государственный технический университет

[o.p.cherkasova@gmail.com](mailto:o.p.cherkasova@gmail.com)

Терагерцовое (ТГц) излучение и основанные на нём технологии активно развиваются и находят применение в различных областях науки и техники, в том числе в медицинской диагностике и терапии [1-4]. Это делает актуальным вопрос биобезопасности ТГц излучения для организма человека, который тесно переплетается с проблематикой его биологической активности [5, 6].

Рядом авторов показано цитотоксическое влияние ТГц излучения, влияние на генетический аппарат клетки, которое носит достаточно специфический характер и зависит от параметров источника облучения и дизайна эксперимента [5-7]. Однако в настоящее время в научном сообществе не сложилось единого мнения, оказывает ли ТГц излучение повреждающее воздействие на биологические объекты различного уровня организации [5-9]. Это связано, прежде всего, с тем, что отсутствуют стандартизированные процедуры при проведении исследований, нет должного разнообразия используемых источников ТГц излучения, а также имеется нехватка в инструментарии, который позволяет достаточно точно анализировать исходное функциональное состояние изучаемого биологического объекта. Соответственно, адекватная оценка специфичности биологического эффекта ТГц излучения требует учёта каждого из перечисленных выше аспектов. Вариации указанных параметров могут оказаться крайне существенными, вплоть до получения противоположных биологических эффектов при незначительных изменениях в условиях проведения эксперимента. При анализе биологических откликов большую роль играет использование тех или иных аналитических методов, имеющих разную чувствительность, что также напрямую определяет результат эксперимента. Все эти факторы создают ограничения, которые приводят к тому, что специфичные ответы на излучение часто детектируются с трудом, сами эксперименты обладают не всегда достаточной воспроизводимостью, а сопоставление данных от разных экспериментов может оказаться некорректным. В настоящей обзорной работе рассматривается современное состояние исследований в области воздействия ТГц излучения на биологические объекты разного уровня организации.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 19-52-55004.

### ЛИТЕРАТУРА

1. O.A. Smolyanskaya et al. // Progress in Quantum Electronics. 2018. V. 62. P. 1.
2. A.A. Gavdush et al. // Journal of Biomedical Optics. 2019. V. 24. N. 2. P. 027001.
3. K.I. Zaytsev et al. // Journal of Optics. 2020. V. 22. N. 1. P. 013001.
4. O.P. Cherkasova et al. // Photonics. 2021. V. 8. N. 1. P. 22.
5. В.И. Федоров В.И. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2011. № 2. С. 17
6. О.П. Черкасова и др. // Оптика и спектроскопия. 2020. Т. 128. № 6. С. 852.
7. В.И. Федоров В.И. и др. // Оптический журнал. 2017. Т. 84. № 8. С. 9
8. M-O. Mattsson et al. // J Infrared Milli Terahz Waves. 2018. V. 39. P. 863.
9. I. Pina et al. // High Temperature. 2018. V. 56. N. 5. P. 789.

## Влияние количества элементов ультразвуковой решётки на компенсацию aberrаций при транскраниальном облучении структур головного мозга

Д.Д. Чупова<sup>1</sup>, П.Б. Росницкий<sup>1</sup>, Л.Р. Гаврилов<sup>2</sup>, В.А. Хохлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
физический факультет, Москва, Россия

<sup>2</sup>Акустический институт имени академика Н.Н. Андреева  
[daria.chupova@yandex.ru](mailto:daria.chupova@yandex.ru)

В настоящее время многоэлементные ультразвуковые решетки успешно применяются в клинической практике для транскраниального облучения головного мозга, например, при лечении эссенциального тремора. Мощный пучок фокусируется через кости черепа в заданные участки мозга, вызывая их локальный нагрев и последующее разрушение [1]. На данный момент в клиниках используются полусферические 1024-элементные решетки системы ExAblate. Они позволяют компенсировать aberrации, вносимые присутствием костей черепа. Однако область воздействия таких решеток на ткани мозга ограничена в пределах 2.5 см от центра мозга [2]. В недавних работах, для расширения потенциальной области лечения, была разработана новая модель излучателя в форме сегмента сферы с рандомизированным мозаичным заполнением поверхности элементами [3] (рис. 1в). При этом был рассмотрен лишь один вариант 256-элементной решетки, тогда как количество излучающих элементов может влиять как на качество компенсации aberrаций, так и на техническую сложность излучающей системы. Таким образом, целью данной работы было исследование влияния количества элементов решеток нового класса на компенсацию aberrаций при фокусировке в тканях мозга на различных глубинах.

В работе рассмотрены модели решеток с 256, 512 и 1024 элементами, апертурой равной радиусу кривизны,  $D = F = 200$  мм и рабочей частотой  $f = 1$  МГц (рис. 1в–д). Решетки механически смещались вдоль собственной оси на 1, 2 и 3 см вверх и на 1 см вниз относительно центра мозга в акустической модели головы человека, построенной на основе данных МРТ (рис. 1а). Полученные результаты также сравнивались с идеализированной решеткой, на поверхности которой фаза могла меняться непрерывно (рис. 1е). Контактной средой при облучении была вода. В связи с тем, что в зависимости от количества элементов активные площади решеток различаются, амплитуды на их поверхностях были подобраны таким образом, чтобы обеспечивать одинаковое поле в воде. Отсюда, амплитуда в фокусе определялась только качеством коррекции aberrаций. Алгоритмы компенсации aberrаций и расчета поля были основаны на комбинации двух численных методов. Для компенсации aberrаций на первом этапе моделировалось распространение сферической волны из точки фокуса до

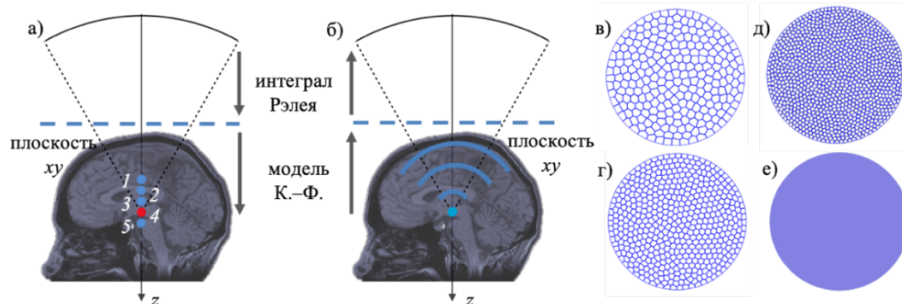


Рис. 1. Схемы облучения мозга (а) и компенсации aberrаций (б). Глубины облучения (а): решетка поднята на 3 см (1), на 2 см (2), на 1 см (3) и опущена на 1 см (5) относительно центра мозга (4). Схемы исследуемых решеток: (в) 256 элементов; (г) 512 элементов; (д) 1024 элемента; (е) идеализированная.

плоскости  $xу$  с помощью модели Кельвина–Фойгта, реализованной в программе k-Wave ([www.k-wave.org](http://www.k-wave.org)) [4]. Полученные значения использовались как граничное условие для расчета поля в воде до поверхности излучателя путем решения интеграла Рэля (рис. 1б). Таким образом, были найдены фазы в геометрическом центре каждого элемента. Фазы инвертировались и далее поле решетки рассчитывалось с использованием тех же методов, но в обратном порядке (рис. 1а). При расчете поля излучателя использовалось аналитическое решение интеграла Рэля в однородной среде – воде [5].

На рис. 2 представлены основные результаты. Компенсация aberrаций позволяет добиться узкой фокальной перетяжки, ширина которой составляет 1 мм в поперечном сечении, что совпадает со случаем фокусировки в воде. Размер фокальной перетяжки практически не отличается для всех решеток. На рис. 2б представлены одномерные распределения амплитуды давления вдоль оси решетки для всех излучателей в случае облучения центра мозга. На рис. 2в рассматривается амплитуда в фокусе  $p_F/p_0$  и вблизи черепа  $p_C/p_0$ . Из графика видно, что с уменьшением глубины давление в фокусе падает для всех излучателей. Так, в крайнем положении фокуса (1) снижение по интенсивности по сравнению со случаем облучения центра мозга (4) составляет около 18%. При этом наблюдается рост максимумов вблизи черепа: он составляет 70–80% для всех решеток. При увеличении количества элементов интенсивность в фокусе повышается, при этом наибольший рост наблюдается при переходе от 256 к 512 элементам и составляет 20%. Далее рост замедляется и при переходе от 512 к 1024 элементам составляет 13%.

В результате работы получено, что все решетки обеспечивают острую фокусировку в интервале глубин 25–65 мм, считая от внутренней поверхности черепа. Увеличение количества элементов позволяет повысить интенсивность в фокусе и использование решетки с 512 элементами представляется достаточным для эффективной фокусировки. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-02-00035 и Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина».

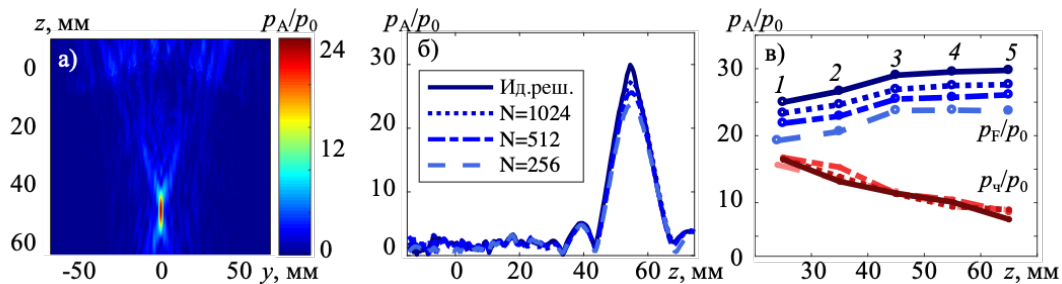


Рис. 2. (а) Распределения безразмерной амплитуды давления  $p_A/p_0$  в плоскости  $zy$  с компенсацией aberrаций для 256-элементной решетки. (б) Одномерные распределения для решеток с разным количеством элементов. (в) Амплитуда  $p_F/p_0$  в фокусе (синие кривые) и максимумы вблизи черепа  $p_C/p_0$  (красные кривые) при фокусировке на различных глубинах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л.Р. Гаврилов “Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине” М.: Фазис, 2013.
2. K. Hynynen et al. // Phys. Med. Biol., 2016, V. 61, P. 206–248.
3. P.V. Rosnitskiy et al. // IEEE UFFC, 2018, V. 65, N. 4, P. 630-637.
4. В.Е. Treeby, В.Т. Cox // J. Acoust. Soc. Amer., 2014, V. 136, N. 4, P. 1499-1510.
5. С.А. Ильин и др. // Акуст. журн., 2015, Т. 61, № 1, С. 57–64.