БИОТЕХНОСФЕРА

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-33686

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№ 5 (5) 2009

Редакционный совет

Председатель:
Ю. В. Гуляев, действительный член РАН, д-р физ.-мат. наук, профессор, директор Института радиотехники и электроники РАН, Москва

Члены совета:
А. В. Шабров, действительный член РАМН, д-р мед. наук, профессор, ректор СПбГМА им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
В. В. Шаповалов, д-р техн. наук, профессор, заведующий кафедрой, директор НИКТИ биотехнических систем СПбГЭТУ, Санкт-Петербург
Е. В. Шляхто, член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор, директор Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург
Ю. А. Щербук, д-р мед. наук, профессор, председатель Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Редакционная коллегия

Главный редактор
В. В. Лучинин, д-р техн. наук, директор Центра микротехнологии и диагностики, профессор, заведующий кафедрой микроэлектроники СПбГЭТУ, Санкт-Петербург

Заместитель главного редактора
Г. Н. Пахарьков, канд. техн. наук, доцент, директор Центра интегрированного медико-технического образования СПбГЭТУ, Санкт-Петербург

Члены редколлегии:
Д. В. Белик, д-р техн. наук, профессор, заведующий кафедрой НГТУ, директор НИИ медицинской инженерии, г. Новосибирск
С. П. Вихров, д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой РГРУ, г. Рязань
Х. Гилли, профессор, руководитель группы биоинженеров, Венский университет, Вена
Г. С. Евтушенко, д-р техн. наук, профессор, заведующий кафедрой ТПУ, г. Томск
А. С. Кравчук, д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой МГТУ приборостроения и информатики, Москва
О. С. Медведев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой МГУ, Москва
К. В. Подмастерьев, д-р техн. наук, профессор, заведующий кафедрой ОГТУ, г. Орел
В. О. Самойлов, член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор, декан, заведующий кафедрой СПбГПУ, Санкт-Петербург
Ю. И. Сенкевич, д-р техн. наук, старший научный сотрудник лаборатории биоинформатики СПИИРАН, Санкт-Петербург
Л. Т. Сушкова, д-р техн. наук, профессор, заведующая кафедрой, директор Центра международного сотрудничества ВлГУ, г. Владимир
С. И. Щукин, д-р техн. наук, профессор, декан, заведующий кафедрой МГТУ им. Н. Э. Баумана, Москва
З. М. Юлдашев, д-р техн. наук, профессор, зам. заведующего кафедрой СПбГЭТУ, Санкт-Петербург

Редакция

Ответственный секретарь *А. И. Цветкова*
Редактор *М. И. Козицкая*
Корректор *З. С. Романова*
Дизайн *М. Л. Черненко*
Дизайн обложки *В. Пожидаева*
Компьютерная верстка *А. И. Цветковой*

Учредитель и издатель

ОАО «Издательство «Политехника”»
Генеральный директор *Г. Ф. Мощенко*

191023, Санкт-Петербург, ул. Инженерная, д. 6
Тел./факс: (812) 312-57-68, (812) 312-53-90
E-mail: bts@polytechnics.ru, gfm@polytechnics.spb.ru
www.polytechnics.ru

Журнал распространяется по подписке. Подписку можно оформить в любом отделении связи по каталогам агентства «Роспечать»: «Газеты и журналы» — 45886

Перепечатка статей возможна только с разрешения редакции

© Издательство «Политехника», 2009

Бионанотехнологии, биоэлектроника, биосенсорика

2 **А. В. Соловьев, Т. М. Зимина.** Клиническая иммунная экспресс-диагностика биологических патогенов с помощью динамической микротурбидиметрии в капиллярном чипе
7 **В. А. Карасев.** О принципах построения цепных полимеров. I. Система пента-фрагментов

Медицинские компьютерные технологии

18 **В. Н. Локтюхин, С. В. Челебаев, А. В. Антоненко.** Построение подсистем преобразования и идентификации частотно-временных параметров биосигналов с использованием персептронных сетей
25 **А. В. Малыгин.** Определение оптимальных параметров транскраниальной электростимуляции на основе математический модели нейронных структур

Системы мониторинга и диагностики здоровья

33 **А. П. Бройко, Д. В. Гончаров, С. Б. Калинин.** Разработка портативного комплекса для непрерывного дистанционного контроля физиологического состояния и местоположения человека

Лучевая диагностика

38 **Н. Б. Суворов.** Некоторые проблемные вопросы электромагнитной экологии человека

Медико-технический менеджмент и образование

45 **А. Д. Юхнев, Ю. С. Чумаков, Е. А. Степанов.** Курс лабораторных работ по ультразвуковой допплеровской диагностике
52 Информация от ВРОС МП от 10.09.2009 г.
57 О Международной конференции «ФРЭМЭ-2010»
60 О Всероссийской научной молодежной школе «БМИ-2009»

63 **Рефераты**

65 **Сведения об авторах**

Сдано в набор 26.09.2009. Подписано в печать 10.10.2009. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура SchoolBookC.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,25. Уч.-изд. л. 8,5. Тираж 2500 экз. Заказ 209.
Оригинал-макет изготовлен в ОАО «Издательство „Политехника”». 191023, Санкт-Петербург, Инженерная ул., д. 6.
Отпечатано с готовых диапозитивов в ООО «Политехника-сервис». 191023, Санкт-Петербург, Инженерная ул., д. 6.

УДК 621.3.049.7.002

Соловьев А. В., канд. техн. наук,
Зимина Т. М., канд. физ.-мат. наук,
Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

Клиническая иммунная экспресс-диагностика биологических патогенов с помощью динамической микротурбидиметрии в капиллярном чипе

Ключевые слова: диагностика патогенов, лаборатория на чипе, оптика спеклов, шигелла Зонне, летекс-агглютинация

Описан метод динамической турбидиметрии, примененный для изучения реакции латекс-агглютинации в капиллярном чипе. Метод основан на анализе локальных флуктуаций спекл-поля, образуемого прошедшим через образец лазерным излучением. Показано, что с помощью этого метода удается производить экспресс-диагностику биопатогена. Так обнаружение инактивированных шигелл Зонне в концентрации 10^3 микробных тел на 1 мл было возможно за время менее минуты.

Введение

Интерес к использованию лабораторий на чипе [1] в клинической диагностике обусловлен требованиями к повышению скорости и чувствительности анализа, сокращению объема анализируемой пробы, миниатюризации и мобильности аналитических приборов.

В некоторых ситуациях применение аналитических микросистем существенно упрощает получение достоверной информации об исследуемом объекте. Так обстоит дело, например, при регистрации реакции латекс-агглютинации (РЛА), используемой для обнаружения комплекса антиген—антитело в иммунологических методах клинической диагностики. Обычно результат реакции в трудоемком процессе латексной диагностики оценивается визуально [2]. Разработка экспресс-диагностики с быстрым и автоматизированным анализом, а также с использованием малого количества реактивов позволит более широко применять этот принцип анализа. Эта задача может быть решена на базе технологий микросистемной техники и лазерной оптики [3].

При латексной диагностике используются частицы латекса с присоединенными к их поверхности молекулами, имеющими комплементарные участки к исследуемому биопатогену (рис. 1). Эти частицы диспергированы в жидкой среде и совершают броуновское движение. При наличии в среде биопатогена частицы латекса начинают агглютинировать — образовывать агрегаты, растущие со временем. Обнаружение агрегатов является положительным результатом реакции.

Ранее для мониторинга очистки воды в проточной кювете [4], а также для исследования агрегации тромбоцитов в кювете с перемешиванием [5] применялись методы, основанные на анализе колебаний значения мутности. В данной работе рассматривается возможность применения лазерной оптики при миниатюризации аналитической системы для латексной диагностики и исследованы возможности снижения времени анализа.

Лазерное когерентное излучение при взаимодействии с динамическим гетерогенным объектом, каким является суспензия реагирующих латексных частиц, претерпевает случайную модуляцию и в плоскости наблюдения образуются световые пятна — спеклы (от англ. speckle — пятнышко), расположение, размер и форма которых меняются со временем случайным образом [6]. Совокупность спеклов называют спекл-полем. Оно несет в себе информацию о состоянии частиц суспензии и, в частности, позволяет судить об их агглютинации уже на ранней стадии этого процесса.

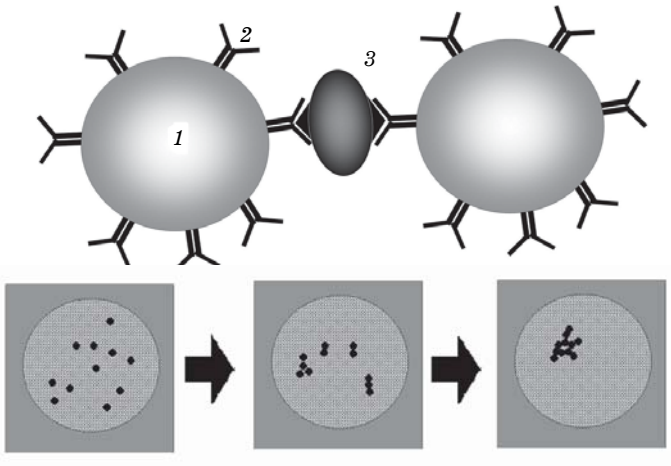


Рис. 1 *Латекс-агглютинация*

Метод измерения флуктуаций интенсивности спекл-поля оказался весьма эффективным, особенно для детектирования РЛА в капиллярном чипе. В этом случае, на примере шигелл Зонне, было показано, что обнаружение биопатогена возможно за время менее минуты.

Экспериментальная часть

Материалы. В качестве объекта исследования использовали диагностикум шигеллезный Зонне (предприятие-изготовитель — Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург). Диагностикум представляет собой 1,5% -ную (по объему) взвесь частиц монодисперсного полистирольного карбоксилированного латекса, сенсибилизированного антителами (иммуноглобулинами G) к шигеллам Зонне.

Фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ) получали стандартным методом путем смешивания в нужном соотношении растворов $Na_2HPO_4 \times 12\ H_2O$ и KH_2PO_4 до получения pH 7,1 ± 0,1 с добавлением бычьего сывороточного альбумина (БСА) в целях снижения неспецифической агглютинации латекса (ФСБ-БСА).

В экспериментах по агглютинации латекса использовали стандартную взвесь инактивированных шигелл Зонне (ИШЗ), прилагаемую производителем к диагностическому набору. ИШЗ содержит 1 млрд микробных тел в 1 мл.

Отсутствие спонтанной агглютинации проверяли, заменяя взвесь ИШЗ равным объемом ФСБ. Перед началом работы диагностикумы выдержали при температуре 20 °С в течение 15 мин. Непосредственно перед экспериментом диагностикум взбалтывали.

Чип. Экспериментальный капиллярный чип изготовили методом фотолитографии с применением фоторезистивной защитной маски фирмы «Coats Inc.» (Великобритания). Этот материал позволяет получать топологический предел рельефа планарного чипа до 5 мкм. В качестве подложки и крышки применяли пластины из полиметилметакрилата толщиной 4 мм.

Фоторезист наносили методом сеткографии с получением слоев от 15 до 50 мкм. После экспонирования фоторезистивную пленку проявляли и подложку с полученным рельефным рисунком выдерживали при температуре 100 °С для завершения объемной сшивки. Затем подложку спекали с крышкой, в которой просверлены отверстия для ввода и вывода пробы. Температура спекания 110 °С.

Метод. Метод регистрации был выбран исходя из особенностей изучаемой системы: а) высокая концентрация диагностикума, необходимая для обеспечения достаточно быстрой агглютинации; б) присутствие крупных агрегатов с самого начала процесса.

В таких условиях эффективным способом слежения за динамикой агглютинации представляются измерения флуктуаций интенсивности спекл-поля, образованного прошедшим через кювету с исследуемым веществом лазерным пучком. Мы назвали этот метод *динамической микротурбидиметрией* (ДМТ). Он позволяет уверенно регистрировать агглютинацию на ее ранней стадии, когда обычные измерения мутности не обеспечивают достаточной точности, а измерения методами рассеяния света затруднены из-за высокой оптической плотности образца.

Похожие методы, основанные на анализе колебаний значения мутности, применялись ранее для мониторинга очистки воды в проточной кювете [2], а также для исследования агрегации тромбоцитов в кювете с перемешиванием [3]. Необходимо отметить, что в нашем случае, в отличие от известных работ [4, 5], где измеряли флуктуации мутности, внешнее возмущение системы отсутствовало: раствор во время измерений не перемешивался и не прокачивался через кювету. Флуктуации интенсивности спеклов вызывались исключительно броуновским (диффузионным) и седиментационным движением частиц. Отсутствие внешнего возмущения системы исключало паразитные флуктуации интенсивности, вызываемые рассеиванием лазерного пучка на макронеоднородностях в потоках жидкости. Кроме того, применение миниатюрного фотоприемного устройства с размерами, меньшими характерных размеров неоднородностей спекл-поля, позволило избежать пространственного усреднения и, следовательно, увеличить чувствительность метода. Оптическая схема установки представлена на рис. 2. Фотодиод диаметром около 100 мкм располагался на границе пятна образованного пучком лазера, прошедшим через образец (см. рис. 5).

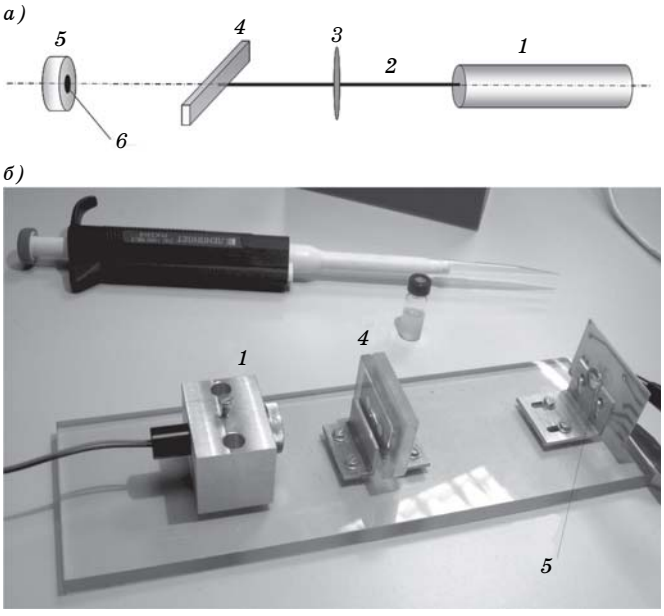


Рис. 2 *Установка для низкоапертурного измерения мутности взвеси латексов: а — оптическая схема; б — общий вид;*

1 — лазерный диод 645 нм, 30 мВт; 2 — направление потока первичного излучения; 3 — собирающая линза; 4 — микрокапиллярный чип; 5 — фотоприемное устройство; 6 — поверхность фотодиода

Результаты и обсуждение

Для нахождения характерных времен РЛА и испытания метода регистрации проведена серия предварительных экспериментов в цилиндрической кювете диаметром 10 мм. Для того чтобы оптическая плотность образца позволяла проводить измерения, исходный диагностикум разбавлен буферным раствором в 75 раз. В кювету переносили 1,5 мл этого раствора и добавляли 40 мкл взвеси ИШЗ. Был приготовлен также контрольный образец, не содержащий ИШЗ. В ходе реакции измеряли интенсивность I проходящего через кювету света.

Результаты измерений приведены на рис. 3. Из графика видно, что флуктуации интенсивности прошедшего света возрастают в ходе РЛА (рис. 3, *а*) и существенно не меняются в контрольном образце (рис. 3, *б*). Надо отметить, что средний уровень интенсивности проходящего света не меняется в ходе эксперимента. Таким образом, флуктуации интенсивности оказываются гораздо чувствительнее к агглютинации, чем среднее значение мутности.

Флуктуации наблюдали и в контрольном растворе. Это говорит о том, что в нем также присутствует некоторое количество агрегатов. Однако в отличие от образца, в котором проходит РЛА, агрегация в контрольном растворе (неспецифическая агглютинация) происходит за 5–7 дней, что значительно больше времени эксперимента (около 2 ч).

На рис. 4 приведены среднеквадратичные отклонения S флуктуаций интенсивности проходящего света в ходе РЛА и в контрольном образце. Из рисунка видно, что S возрастает примерно на 30 % в течение 2 ч. Существенных изменений S в контрольном образце за это время не происходит.

Для оценки характерного времени флуктуаций была вычислена автокорреляционная функция

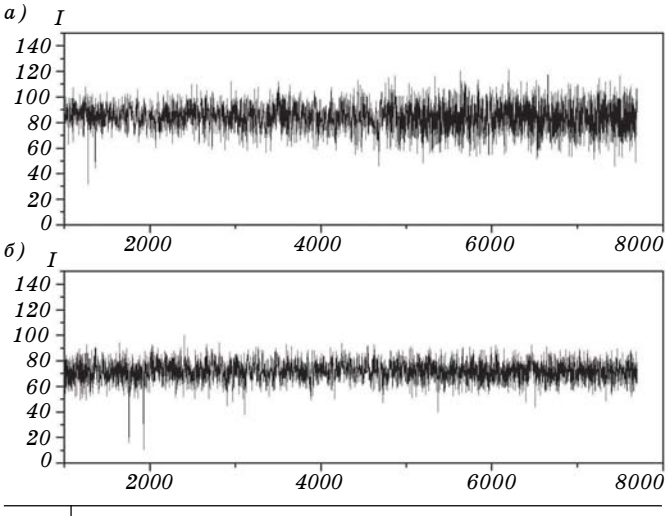


Рис. 3 *Эксперимент в кювете диаметром 10 мм. Динамика флуктуаций интенсивности проходящего света: а — в ходе реакции латекс-агглютинации; б — в контрольном образце*

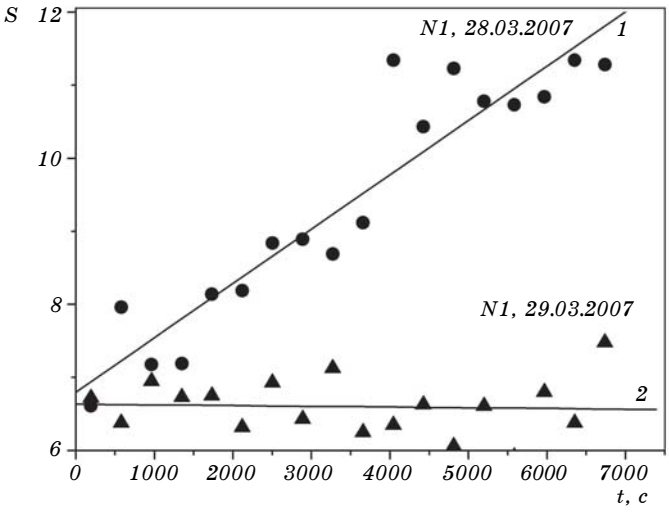


Рис. 4 *Среднеквадратичные отклонения флуктуаций проходящего света в ходе реакции латекс-агглютинации 1 и в контрольном образце 2*

интенсивности проходящего света (рис. 5)

$$G(\tau) = < I(t)I(t+\tau) > = \lim_{T\to\infty} \frac{1}{T}\int_0^T I(t)I(t+\tau)dt. \quad (1)$$

Аппроксимируя автокорреляционную функцию экспонентой $\exp(-t/\tau)$, мы находим характерное время флуктуаций $\tau = 1{,}7$ с. Если считать, что это время определяется временем прохождения частицей лазерного луча в результате седиментации, то радиус частицы r можно оценить, используя следующую формулу [7]:

$$r = \sqrt{\frac{9d\eta}{2(\rho_s - \rho_l)g\tau}}, \quad (2)$$

где $d = 0{,}15$ мм — диаметр сфокусированного лазерного луча в кювете; $\eta = 0{,}001$ кг·с/м^2 — вязкость жидкости; $\rho_s = 1{,}1$ г/см^3, $\rho_l = 1{,}0$ г/см^3 —

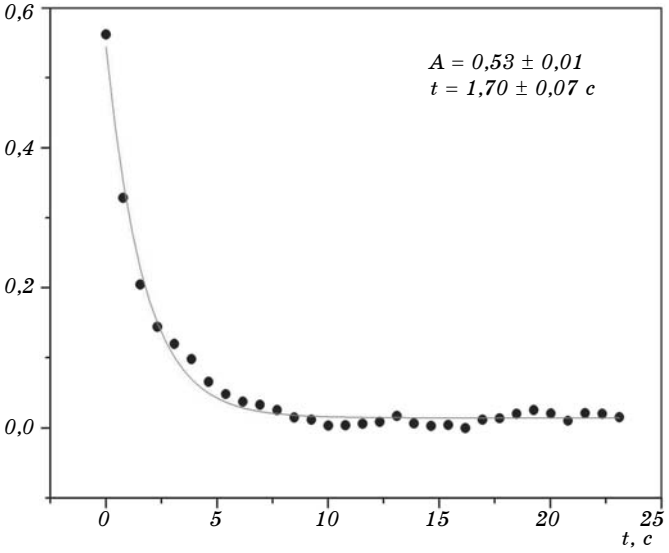


Рис. 5 *Автокорреляционная функция интенсивности прошедшего через образец света в ходе реакции латекс-агглютинации*

плотности частиц и жидкости соответственно; g = = 9,98 м/с^2 — ускорение свободного падения. Из (2) находим, что $r \approx 20$ мкм.

Надо отметить, что время корреляции почти не меняется в ходе процесса, что позволяет предположить, что верхняя граница распределения частиц по размерам также существенно не меняется. Это объясняется тем, что седиментация не позволяет оставаться в рассеивающем объеме агрегатам крупнее некоторого критического размера (более 20 мкм).

Наблюдаемые флуктуации интенсивности проходящего света возникают в результате постоянного перестроения спекл-поля в окрестности фотоприемника. Фотография одной из реализаций этого спекл-поля приведена на рис. 6.

Схематически его образование можно представить как результат наложения двух спекл-полей. Первое вызвано рассеянием лазерного пучка на основной массе частиц (неагрегированный латекс). Динамика этих так называемых частично развитых спеклов вызывает быстрые (менее 1 с), но небольшие по амплитуде флуктуации светопропускания. Второе спекл-поле, характеризующееся негауссовой статистикой, вызвано небольшим количеством крупных агрегатов, попадающих в лазерный пучок. Динамика этих спеклов вносит основной вклад во флуктуации интенсивности света на поверхности фотоприемника. Характерное время этих флуктуаций определяется из рассмотренной выше автокорреляционной функции ($\tau = 1{,}7$ с). Возрастание амплитуды флуктуаций прошедшего света в ходе РЛА объясняется увеличением числа крупных агрегатов (размером около 20 мкм) в растворе.

После того как мы убедились в том, что метод ДМТ позволяет регистрировать РЛА в цилиндрической кювете диаметром 10 мм, был проведен эксперимент с использованием капиллярного чипа (см. рис. 1). В его капилляре можно существенно увеличить концентрацию диагностикума. При этом оптическая плотность образца остается относительно низкой и позволяет проводить измерения методом ДМТ. В то же время высокая концентрация диагностикума обеспечивает бóльшую скорость реакции, что необходимо для экспресс-диагностики.

Изготовлен полимерный чип с глубиной капилляра около 48 мкм и шириной 1 мм. Для проведения РЛА использовано 40 мкл латексного шигеллезного диагностикума, 40 мкл буфера ФБР-БСА и 40 мкл раствора ИШЗ. В контрольном образце раствор ИШЗ был заменен тем же объемом буфера. На рис. 7 приведены временны́е зависимости интенсивности проходящего света в ходе РЛА и в контрольном растворе. Среднеквадратичное отклонение интенсивности проходящего света (в относительных единицах интенсивности) в ходе РЛА через 1 мин после начала реакции составляет 11,6, тогда как в контрольном растворе эта величина составляет 3,1. Интересно отметить, что, так же как и в эксперименте с использованием цилиндрической кюветы, индикатором агглютинации оказываются флуктуации проходящего света. При этом его средняя интенсивность остается неизменной во время эксперимента. Надо отметить также, что по сравнению с экспериментом в кювете в эксперименте с чипом амплитуда флуктуаций проходящего света меньше (как в контрольном растворе, так и в ходе РЛА). Это связано с тем что, несмотря на увеличение концентрации диагностикума, длина пути лазерного пучка в образце уменьшается еще сильнее, приводя в конечном итоге к уменьшению оптической плотности образца.

Резкое увеличение скорости РЛА в капиллярном чипе по сравнению с РЛА в кювете связано с увеличением концентрации диагностикума. Теоретически скорость агглютинации R определяется парными столкновениями и, следовательно, должна расти как квадрат концентрации [8]. В нашем случае $R = (n_2/n_1)^2 = 625$, где n_1 и n_2 концентрации

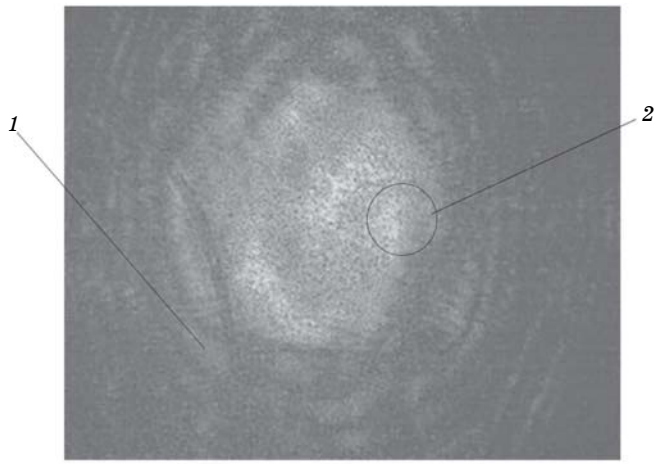


Рис. 6 *Фотография спекл-поля, создаваемого лазерным пучком, прошедшим через образец:*
1 — положение фотодиода; 2 — спекл

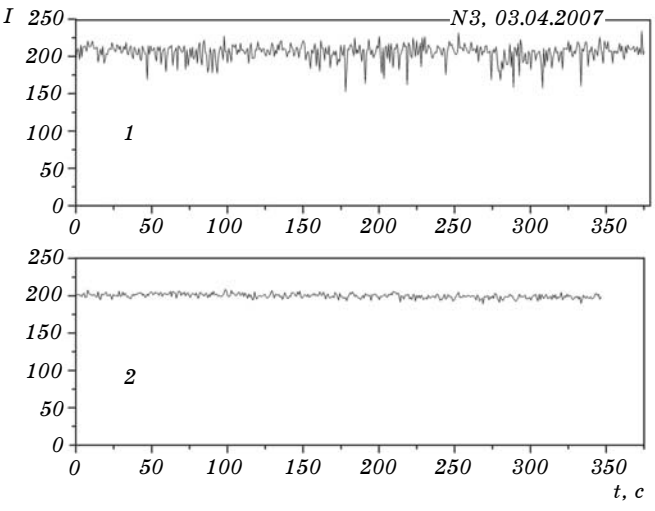


Рис. 7 *Эксперимент в капиллярном чипе (толщина 40 мкм). Динамика флуктуаций проходящего света:*
1 — в хода реакции латекс-агглютинации; 2 — в контрольном образце

диагностикума в кювете и в чипе соответственно. Для проверки этой оценки был проведен эксперимент, в котором РЛА в кювете наблюдалась в течение 12 ч. Было найдено, что среднеквадратичное отклонение флуктуаций проходящего света возрастало в 4 раза за время $t_1 = 10$ ч, тогда как такое же увеличение S в капиллярном чипе происходило за время $t_2 = 1$ мин. Таким образом, $t_1/t_2 = 600$, что хорошо согласуются с теоретической оценкой.

Заключение

Исследованы возможности применения реакции латекс-агглютинации и метода динамической микротурбидиметрии (ДМТ) в чипе для экспресс-диагностики биологических патогенов в пробах. Предложенный метод ДМТ основан на анализе локальных флуктуаций спекл-поля, образуемого прошедшим через образец лазерным излучением. Метод позволил регистрировать агглютинацию на ее ранней стадии, когда обычные измерения мутности не обеспечивали достаточной точности, а измерения методами рассеяния света были затруднены из-за высокой оптической плотности образца. Метод ДМТ показал особую эффективность именно при использовании капиллярного чипа. В этом случае удавалось производить экспресс-диагностику биопатогена с использованием малого количества реактивов: обнаружение шигелл Зонне с концентрацией 10^3 инактивированных микробных тел в пробе было возможно за время менее минуты с использованием 40 мкл латексного диагностикума.

Для практического применения разработанного метода в клинической практике необходимы дальнейшие исследования для оптимизации техники регистрации и усовершенствования чипа. В частности, очень важной является задача подачи и эффективного перемешивания реагентов в чипе.

Литература

1. **Manz A., Graber N., Widmer H. M.** Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing// Sensors and Actuators B1. 1990. С. 244–248.
2. **Инструкция** по применению диагностикумов латексных шигеллезных Зонне. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 1995 г.
3. **Зимина Т. М.** Миниатюрные аналитические системы биомедицинского назначения//Биотехносфера. 2009. № 1. С. 11–17.
4. **Brown G. M., Gregory J., Jackson P. W.** et al. Instrumentation and control of water and wastewater treatment and transport systems//Ed. By R.A.R.Drake. 1985, Oxford: Pergamon. P. 239–245.
5. **Gabbasov Z. A., Popov E. G., Gavrilov I. Yu., Posin E. Ya.** Platelet aggregation: the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension //Thromb. Res. 1989. 54(3). P. 215–223.
6. **Франсон М.** Оптика спеклов. М.: Наука, 1980. 171 с.
7. **Hunter R. J.** Introduction to modern colloidal science. Oxford University Press Inc., 1999. 344 p.
8. **Julien R.** The application of fractals to investigations of colloidal aggregation and random deposition // New J. Chem. 1990. Vol. 14. P. 239–253

УДК 577.22 + 577.212.4 + 577.112.012

Карасев В. А., канд. биол. наук,
Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

О принципах построения цепных полимеров. I. Система пента-фрагментов

Ключевые слова: **цепные полимеры, белки, пента-фрагменты, классификация**

В целях поиска принципов построения структуры цепных полимеров, перспективных материалов для бионической наноэлектроники проведен анализ пента-фрагментов белков, относящихся к цепным полимерам. На основе выборки из 537 файлов белков с помощью специально написанных программ получено около 100 тысяч пента-фрагментов, сортированных на 512 видов, различающихся числом водородных связей в основной цепи белка. Полученные фрагменты подразделяются на циклические и ациклические, в каждой такой группе выделены по два класса пента-фрагментов, а внутри классов — по два подкласса. Представлена классификация пента-фрагментов для любых типов цепных полимеров, включая и белки, в основе которых лежит блочная суперматрица из 64 элементов.

Введение

В современной наноэлектронике существуют два направления развития [1]. Одно них, возникшее в начале 80-х годов прошлого века, связано с поиском принципиально новых материалов, пригодных для создания молекулярных проводов и элементной базы наноэлектроники. В рамках второго направления, называемого «бионической наноэлектроникой», ведется поиск принципов построения и работы молекулярных биологических структур [2]. Конечная цель этого направления — создание искусственных наномолекулярных устройств, использующих биологические принципы.

Большая часть биологических устройств является белками или содержит в своем составе белки. Вопрос о принципах конструирования белков с заранее заданной структурой является одной из центральных проблем в этой области. Попытки создания искусственных белков, основанные на современных представлениях о принципах самоорганизации белков [3], носят компилятивный характер и не имеют под собой строгого теоретического обоснования.

На протяжении ряда лет нами разрабатывается теоретический подход к кодированию топологии цепных полимеров, частным случаем которых являются белки [4, 5]. С использованием введенных понятий 4-звенного фрагмента цепного полимера (минимального фрагмента полимерных цепных структур, состоящего из пяти элементарных модулей — пента-фрагмента) и его аналога — 4-звенного цепного графа — были развиты представления о топологическом коде и о боковых цепях полимера как системе физических операторов. Их функциональные свойства реализуются в рамках работы молекулярной векторной машины (МВМ). В работах [4, 5] была показана применимость этих представлений к биологическому коду и каноническому набору аминокислот. Целью данной серии работ является поиск закономерностей формирования структуры цепных полимеров с учетом представлений о МВМ.

1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И МЕТОДЫ ЕЕ РЕАЛИЗАЦИИ

1.1. Постановка задачи

Согласно развиваемым представлениям [4, 5], областью действия МВМ является 4-звенный фрагмент цепного полимера (пента-фрагмент), в котором возможно образование водородной связи его между $Q_iH...X_{i-4}$-атомами. Элементами МВМ являются: пента-фрагмент цепного полимера (α-атомы $R^{\alpha}_{i} - R^{\alpha}_{i-4}$), тетраэдрический R^{α}_{i}-атом, с которым связаны сменяемые физические операторы (S_i), действующие на связь $Q_iH...X_{i-4}$, и фрагмент $i + 1$-го звена, имеющего направление на атом R^{α}_{i+1}. Подчеркнем, что на каждой стадии синтеза полимера согласно модели происходят перемещение МВМ и срабатывание физического оператора в соответствии с тем вектором действия, для которого он предназначен.

Для решения вопросов, связанных с построением вторичных структур цепного полимера, можно использовать два подхода: чисто теоретический, при котором теория должна строиться «сама из себя», и полуэмпирический, состоящий в анализе и обобщении данных, которые предоставляют нам какие-либо конкретные цепные полимеры. Частным случаем цепных полимеров являются белки. Полагая, что второй подход может быть более быстрым и продуктивным, последующую теоретиче-

скую разработку мы проводили на основе анализа белковых структур.

Обратимся к структуре белков и рассмотрим взаимоотношения между старым и вновь синтезированным пента-фрагментами белка. Для этой цели в качестве примера выпишем слева фрагмент из шести аминокислот (рис. 1).

Из анализа свойств нового и старого фрагментов можно сделать следующие выводы: фрагменты i — $i-4$ и $i-1$ — $i-5$ перекрываются (эта область выделена курсивом) — четыре аминокислоты у них общие; между фрагментами возможны различия, которые могут касаться особенностей структуры связей этих фрагментов в структуре белка. Это позволяет предполагать существование некоего множества различающихся между собой пента-фрагментов, образующих систему. С другой стороны, то, что фрагменты перекрываются, допускает образование связной цепи фрагментов. Это позволяет предполагать существование ряда стадий в процессе формирования вторичной структуры, которые могут быть каким-либо образом описаны.

Таким образом, в рамках модели МВМ обозначилась проблематика данной серии работ: анализ пента-фрагментов как системы и поиск алгоритмов построения вторичных структур. Настоящая работа посвящена анализу и систематизации пента-фрагментов в белках.

Фрагмент белка из шести аминокислот	*i — i − 4 новый фрагмент*	*i — 1 − i − 5 старый фрагмент*
i Abc	***i Abc***	
i − 1 Bcd	*i − 1 Bcd*	*i − 1 Bcd*
i − 2 Cde	*i − 2 Cde*	*i − 2 Cde*
i − 3 Def	*i − 3 Def*	*i − 3 Def*
i − 4 Efg	*i − 4 Efg*	*i − 4 Efg*
i − 5 Fgh		***i − 5 Fgh***

Рис. 1 *Взаимоотношения между старым и новым фрагментами белка*

1.2. Способ описания связей пента-фрагментов и условия проведения их систематизации

Для систематизации пента-фрагментов необходимо иметь наглядное их представление и описание связей в структуре белка. Один из способов описания конформации белка основан на задании двухгранных углов в области α-углеродного атома [6]. Однако для анализа связей пента-фрагментов этот подход оказался неудобным. С другой стороны, при разработке способов представления систем спряженных ионно-водородных связей (ССИВС) в работе [7] были предложены файлы, содержащие в линейной форме полное описание всех водородных связей белка. Этот способ описания связей в структуре белка оказался очень удобным для задания структуры связей пента-фрагментов и был использован в данной работе. В табл. 1 в левом столбце показан пример типичного спирального участка, полученного помощью программы Protein 3D [8] на основе файла 1a4i (фолат-зависимой дегидрогеназы/циклогидролазы). Обратим внимание, что в данном примере и далее в пента-фрагментах расположение и нумерация аминокислот идут снизу вверх, что обусловлено особенностями роста полипептидной цепи, который происходит со стороны «головы».

Из табл. 1 видно, что приведенный фрагмент имеет ряд характерных особенностей: начальные и конечные участки спирали содержат меньшее число Н-связей по сравнению с центральной областью; начальные участки образованы карбонильными группами пептидных связей основной цепи, а конечные — аминогруппами этих связей; центральная область фрагментов содержит большое число О, NH-групп.

Все эти особенности сохраняются и при последовательном выделении пента-фрагментов на этом спиральном участке (в табл. 1 справа). Фрагменты начала спирали обозначены буквой В (от Begin, англ. — начало) с индексами от 1 до 7, централь-

Таблица 1 **Выделение пента-фрагментов на спиральном участке белка 1a4i и их обозначение**

Исходный спиральный участок	Выделенные пента-фрагменты					
	Конец спирали	Обозначение	Середина спирали	Обозначение	Начало спирали	Обозначение
165 GLY 164 ALA 163 ILE 162 PRO 161 VAL 160 GLY 159 THR N - 155 LEU O 159 THR 158 GLU N - 154 GLU O 158 GLU 157 LYS N - 153 LEU O 157 LYS 156 ILE N - 152 CYS O 156 ILE 155 LEU O - 159 THR N 155 LEU N - 151 GLY O 155 LEU 154 GLU O - 158 GLU N 154 GLU N - 150 LYS O 154 GLU	163 ILE 162 PRO 161 VAL 160 GLY 159 THR N - 155 LEU O 159 THR	E7	157 LYS N - 153 LEU O 157 LYS 156 ILE N - 152 CYS O 156 ILE 155 LEU O - 159 THR N 155 LEU N - 151 GLY O 155 LEU 154 GLU O - 158 GLU N 154 GLU N - 150 LYS O 154 GLU 153 LEU O - 157 LYS N 153 LEU N - 149 PRO O 153 LEU	E1	151 GLY O - 155 LEU N 151 GLY N - 147 CYS O 151 GLY 150 LYS O - 154 GLU N 150 LYS N - 146 PRO O 150 LYS 149 PRO O - 153 LEU N 149 PRO 148 THR O - 152 CYS N 148 THR 147 CYS O - 151 GLY N 147 CYS	B6
	162 PRO 161 VAL 160 GLY 159 THR N - 155 LEU O 159 THR 158 GLU N - 154 GLU O	E6	156 ILE N - 152 CYS O 156 ILE 155 LEU O - 159 THR N 155 LEU N - 151 GLY O 155 LEU 154 GLU O - 158 GLU N	C3	150 LYS O - 154 GLU N 150 LYS N - 146 PRO O 150 LYS 149 PRO O - 153 LEU N 149 PRO 148 THR O - 152 CYS N	B5

Продолжение табл. 1

Исходный спиральныйучасток	Выделенные пента-фрагменты					
	Конец спирали	Обозначение	Середина спирали	Обозначение	Начало спирали	Обозначение
153 LEU O - 157 LYS N 153 LEU N - 149 PRO O 153 LEU 152 CYS O - 156 ILE N 152 CYS N - 148 THR O 152 CYS 151 GLY O - 155 LEU N 151 GLY N - 147 CYS O 151 GLY 150 LYS O - 154 GLU N 150 LYS N - 146 PRO O 150 LYS 149 PRO O - 153 LEU N 149 PRO 148 THR O - 152 CYS N 148 THR 147 CYS O - 151 GLY N 147 CYS 149 PO O - 150 LYS N 146 PRO 145 ILE 144 PHE 143 CYS 142 ASP 141 ASN 140 LEU	158 GLU	E6	154GLU N - 150 LYS O 154 GLU 153 LEU O - 157 LYS N 153 LEU N - 149 PRO O 153 LEU 152 CYS O - 156 ILE N 152 CYS N - 148 THR O 152 CYS	C3	148 THR 147 CYS O - 151 GLY N 147 CYS 146 PRO O - 150 LYS N 146 PRO	B5
	161 VAL 160 GLY 159 THR N - 155 LEU O 159 THR 158 GLU N - 154 GLU O 158 GLU 157 LYS N - 153 LEU O 157 LYS	E5	155 LEU O - 159 THR N 155 LEU N - 151 GLY O 155 LEU 154 GLU O - 158 GLU N 154 GLU N - 150 LYS O 154 GLU 153 LEU O - 157 LYS N 153 LEU N - 149 PRO O 153 LEU 152 CYS O - 156 ILE N 152 CYS N - 148 THR O 152 CYS 151 GLY O - 155 LEU N 151 GLY N - 147 CYS O 151 GLY	C2	149 PRO O - 153 LEU N 149 PRO 148 THR O - 152 CYS N 148 THR 147 CYS O - 151 GLY N 147 CYS 146 PRO O - 150 LYS N 146 PRO 145 ILE	B4
	160 GLY 159 THR N - 155 LEU O 159 THR 158 GLU N - 154 GLU O 158 GLU 157 LYS N - 153 LEU O 157 LYS 156 ILE N - 152 CYS O 156 ILE	E4	154 GLU O - 158 GLU N 154 GLU N - 150 LYS O 154 GLU 153 LEU O - 157 LYS N 153 LEU N - 149 PRO O 153 LEU 152 CYS O - 156 ILE N 152 CYS N - 148 THR O 152 CYS 151 GLY O - 155 LEU N 151 GLY N - 147 CYS O 151 GLY 150 LYS O - 154 GLU N 150 LYS N - 146 PRO O 150 LYS	C2	148 THR O - 152 CYS N 148 THR 147 CYS O - 151 GLY N 147 CYS 146 PRO O - 150 LYS N 146 PRO 145 ILE 144 PHE	B3
	159 THR N - 155 LEU O 159 THR 158 GLU N - 154 GLU O 158 GLU 157 LYS N - 153 LEU O 157 LYS 156 ILE N - 152 CYS O 156 ILE 155 LEU O - 159 THR N 155 LEU N - 151 GLY O 155 LEU	E3	153 LEU O - 157 LYS N 153 LEU N - 149 PRO O 153 LEU 152 CYS O - 156 ILE N 152 CYS N - 148 THR O 152 CYS 151 GLY O - 155 LEU N 151 GLY N - 147 CYS O 151 GLY 150 LYS O - 154 GLU N 150 LYS N - 146 PRO O 150 LYS 149 PRO O - 153 LEU N 149 PRO	C1	147 CYS O - 151 GLY N 147 CYS 146 PRO O - 150 LYS N 146 PRO 145 ILE 144 PHE 143 CYS	B2
	158 GLU N - 154 GLU O 158 GLU 157 LYS N - 153 LEU O 157 LYS 156 ILE N - 152 CYS O 156 ILE 155 LEU O - 159 THR N 155 LEU N - 151 GLY O 155 LEU 154 GLU O - 158 GLU N 154 GLU N - 150 LYS O 154 GLU	E2	152 CYS O - 156 ILE N 152 CYS N - 148 THR O 152 CYS 151 GLY O - 155 LEU N 151 GLY N - 147 CYS O 151 GLY 150 LYS O - 154 GLU N 150 LYS N - 146 PRO O 150 LYS 149 PRO O - 153 LEU N 149 PRO 148 THR O - 152 CYS N 148 THR	B7	146 PRO O - 150 LYS N 146 PRO 145 ILE 144 PHE 143 CYS 142 ASP	B1

ной области спирали — буквой C (Center) с индексами 1–3, а конца спирали — E (End), так же как и фрагменты начала спирали, с индексами от 1 до 7. При таком выделении видно, что возникают своеобразные серии пента-фрагментов, причем внутри серии каждый из фрагментов обладает как общими для данной серии особенностями, так и индивидуальными. Так, во фрагментах начала спирали последовательно на единицу увеличивается число водородных связей, образуемых карбонильной группой (фрагменты B1 — B4). Затем увеличивается число связей образуемых одновременно атомами O и N (фрагменты B5–B7, C1). В центральных фрагментах (C2) количество связей O и NH не меняется. Затем во фрагментах конца спирали количество связей O и NH постепенно снижается (фрагменты C3, E1 — E3). В конце спирали на каждом этапе на единицу снижается количество связей, образованных аминогруппой (E4 — E7). Наличие единичных различий между пента-фрагментами создает предпосылки для их последующей классификации.

Использование файлов других белков, обработанных аналогичным образом программой Protein 3D, также позволяет получить из них многочисленные пента-фрагменты, которые можно сгруппировать в папки с общим названием. Однако для их сопоставления необходимо напомнить стандартные обозначения номеров атомов.

1.3 Форма записи, нумерация атомов пента-фрагментов и их связей

Принято, что рассматриваемый первый α-углеродный атом в белке обозначается буквой *i*, тогда ко всем предыдущим ему номерам атомов и связям добавляют цифры со знаком «–», а ко всем последующим — со знаком «+» [6]. Рассмотрим с этих позиций пента-фрагмент центральной области спирали (C2) из файла 1a4i в форме записи в файлах программы Protein 3D, имеющий максимальное число водородных связей (рис. 2, *а*).

Как видно на этой схеме, все аминогруппы (NH) образуют водородные связи с атомами кислорода (O) групп O=C—NH, расположенных позади анализируемых групп (154 GLU N — 150 LYS O, 153 LEU N — 149 PRO O и т. д.). Атомы кислорода также образуют водородные связи, но с NH-группами пептидных связей, расположенных впереди (154 GLU O — 158 GLU N, 153 LEU O — 157 LYS N и т. д.). Эта запись в целом правильно отражает все связи. Однако в таком представлении имеется ряд недостатков: все связи записаны с одной стороны, хотя на самом деле они расположены с разных сторон от O=C—NH-групп; пара связей, принадлежащих к одному α-углеродному атому расположена между двумя разными α-углеродными атомами, тогда как она должна быть расположена по разные стороны от своего α-углеродного атома. На рис. 2, *б* мы воспроизвели в общих чертах эту

а)
154 GLU O - 158 GLU N
154 GLU N - 150 LYS O
154 GLU
153 LEU O - 157 LYS N
153 LEU N - 149 PRO O
153 LEU
152 CYS O - 156 ILE N
152 CYS N - 148 THR O
152 CYS
151 GLY O - 155 LEU N
151 GLY N - 147 CYS O
151 GLY
150 LYS O - 154 GLU N
150 LYS N - 146 PRO O
150 LYS

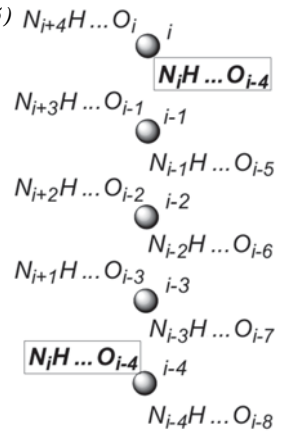
б)


Рис. 2 *Пента-фрагмент центральной области спирали (C2)*

запись связей, но в обобщенном виде, заменив конкретные значения цифр описанными выше общепринятыми обозначениями: атомы фрагмента обозначены от *i*-го до *i* – 4-го, показаны водородные связи NH с $O_{i-4}...O_{i-8}$ и C=O с $HN_{i+4}...HN_i$. При этом мы устранили отмеченные выше недостатки записи рис. 2, *а*. Обратим внимание, что связь $N_iH...O_{i-4}$ повторяется дважды — в *i*-м и *i* – 4-м положениях (показана в прямоугольнике), что отражает образование цикла с водородной связью в этом фрагменте. Аналогичная номенклатура связей сохраняется и для всех других вариантов пента-фрагментов, изменяться будет лишь число образуемых H-связей.

1.4. Методы получения и сортировки пента-фрагментов

Для получения пента-фрагментов нами были использованы разнообразные по структуре белки из Protein Data Bank — как α-спиральные, β-структурные, так и весь спектр разнообразных форм, сочетающих оба типа вторичных структур. В процессе обработки, помимо программы Protein 3D, был использован ряд специально разработанных компьютерных мини-программ, написанных совместно с программистом А. И. Беляевым.

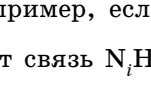
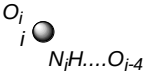
Процесс обработки исходных PDB-файлов состоял в следующем. С помощью программы Protein 3D были получены текстовые файлы, описывающие структуру систем пептидно-водородных связей основной цепи белка ($N_iH...O_{i-4}$). Далее программа Invertor переводила запись в файле в направлении снизу вверх. Затем с помощью программы Cutter проводили нарезку всех файлов на пента-фрагменты, начинающиеся с заданной аминокислоты, причем для каждой из 20 аминокислот, содержащихся в белке, эта процедура повторялась. В результате мы получали 20 групп пента-фрагментов. В зависимости от положения в различных типах структур, эти фрагменты имели разное число строк, поэтому на следующем этапе, с помощью программы Selector была проведена сортировка пента-фрагментов по числу строк. Последним этапом в серии процедур была сортировка пента-фрагментов, имеющих одинаковое

число строк, на определенные типы с одинаковым расположением связей. Это достигалось с помощью программы Separator, которая допускала для поиска и выделения того или иного типа фрагментов набор различных значений связей: N, O и прочерк (—), означавший отсутствие связей. Таким образом, мы получили набор сортированных по числу строк и расположению водородных связей пента-фрагментов. Далее на основе сопоставления этих фрагментов с теми, которые получаются при ручной обработке (пример — в табл. 2), им присваивали условные обозначения, например B1, B2, B3, C1 и т. д., которые в данной работе не приводятся.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

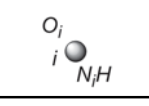
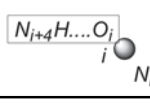
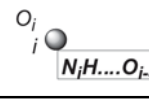
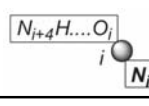
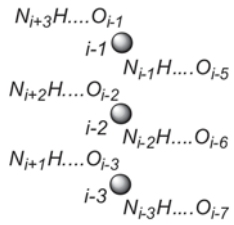
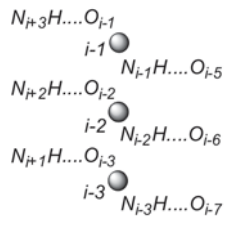
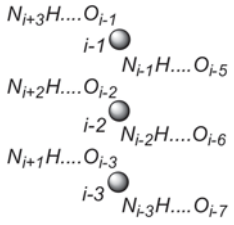
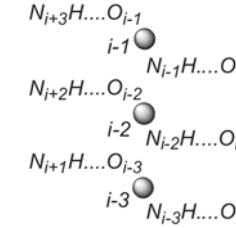
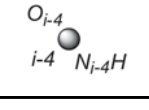
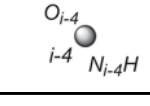
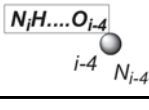
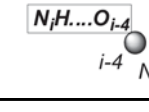
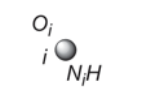
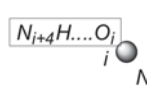
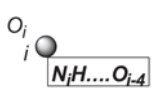
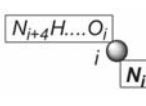
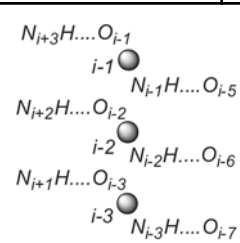
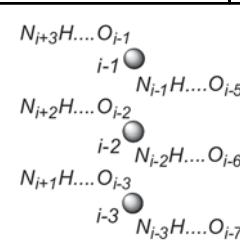
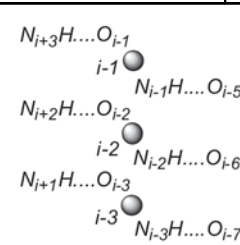
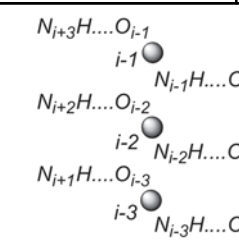
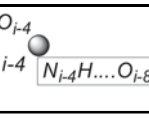
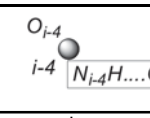
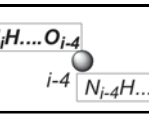
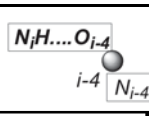
2.1. Принципы сортировки и классификации пента-фрагментов

Всего в данной работе было обработано 537 файлов белков, из которых было получено около 100 тысяч пента-фрагментов. В результате сортировки всего было найдено около 500 индивидуальных типов пента-фрагментов (как потом оказалось, теоретически их должно быть 512), на основе которых были сформированы две группы, содержащие по два класса, каждый из которых состоит из двух подклассов. В подклассах содержатся по 64 вида пента-фрагментов.

В процессе обработки было обращено внимание, что наличие или отсутствие водородной связи можно описать с помощью двоичной системы: 0 — это отсутствие H-связи, 1 — наличие H-связи. При этом порядок их написания был связан с принятой нами общей нумерацией пента-фрагментов снизу вверх. Например, если снизу вверх в паре при α-атоме идет связь N_iH, а затем $N_{i+4}H...O_i$: , то читается как 01, а если идет $N_iH...O_{i-4}$, а затем O_i: , то такая пара читается как 10.

Принципы классификации пента-фрагментов наглядно показаны в табл. 2. Предварительно от-

Таблица 2 **Принципы классификации пента-фрагментов**

Группа	Ациклические фрагменты — 0				Циклические фрагменты — 1			
Класс	00		01		10		11	
Подкласс	00-00		01-00		10-01		11-01	
i		00		01		10		11
i − 1 *i* − 2 *i*− 3								
i − 4		00		00		01		01
Подкласс	00-10		01-10		10-11		11-11	
i		00		01		10		11
i − 1 *i* − 2 *i* − 3								
i − 4		10		10		11		11

метим, что для удобства анализа пента-фрагменты представлены в таблице состоящими из трех частей: начальной (i-й α-углеродный атом и его связи), центральной (α-атомы $i-1$, $i-2$, $i-3$ и их связи), и конечной (α-атом $i-4$ и его связи).

В табл. 2 пента-фрагменты разделены на две группы — циклические (обозначение 1) и ациклические (обозначение 0), что связано с наличием или отсутствием водородной связи между N_iH при i-м α-углеродном атоме и O_{i-4} при $i-4$-м α-углеродном атоме ($N_iH...O_{i-4}$) [4, 5]. Для циклических фрагментов, как упоминалось в разделе 1.3, связь $N_iH...O_{i-4}$ повторяется как при i-м α-углеродном атоме, так и при $i-4$-м (в табл. 2 она находится в прямоугольнике).

В каждую группу вошло по два класса фрагментов, различающихся числом водородных связей при i-м α-атоме — 00 и 01 в группе 0 и 10, 11 — в группе 1. Внутри каждого класса имеется по два подкласса фрагментов, различающихся числом водородных связей при $i-4$-м α-углеродном атоме. Для классов 00 и 01 это пары переменных — 00 и 10. Соответственно, названия подклассов будут обозначаться как 00-00, 00-10 и 01-00, 01-10. Аналогично, для классов 10 и 11 в положении $i-4$ будут пары переменных 01 и 11, а названия подклассов — 10-01, 10-11 и 11-01, 11-11. Таким образом, в качестве наименования подкласса были приняты i-я и $i-4$-я пары переменных. Центральная часть пента-фрагмента, приведенная в табл. 2 для пар переменных 11 11 11, внутри каждого подкласса является вариабельной и содержит по 64 вида пента-фрагментов.

2.2. Классификация пента-фрагментов белков

Дальнейшую классификацию пента-фрагментов проводили отдельно для каждого подкласса. В качестве примера в табл. 3 мы привели такую классификацию для класса 00, который содержит два подкласса групп — 00-00 и 00-10. Мы поместили их в одной таблице в целях последующего сравнения. Общими для всех фрагментов каждого подкласса являются пары переменных при i-м и $i-4$-м α-углеродном атомах, поэтому они вынесены соответственно в начало и конец таблицы. В левом столбце таблицы обозначены все номера α-атомов.

В основу классификации центральной части пента-фрагментов (α-атомы $i-1$, $i-2$ и $i-3$) было положено сходство их вариаций с вариациями модели топологического кода [4]. Напомним, что в модели кода конформации 4-звенного графа формировали блоки, имевшие общие значения во второй паре переменных (x_3x_4): 00, 01, 10 и 11. По аналогии с этим в первый блок классификации центральной части пента-фрагментов подгруппы 00 мы поместили фрагменты, в которых отсутствовали связи атома О и группы NH при $i-2$-м α-углеродном атоме (блок 00), во второй блок (01) — фрагменты, в которых группа $N_{i-2}H$ не образует Н-связь, а атом O_{i-2} — образует, в третий (10) — фрагменты, в которых Н-связь образует группа $N_{i-2}H$, а атом атом O_{i-2} — не образует, и в четвертый — фрагменты, в которых водородные связи образуют как атом O_{i-2}, так и группа $N_{i-2}H$.

Таким образом, в результате мы получили классификацию центральной части пента-фрагментов подгруппы 00, имеющую блочную структуру (табл. 3) — блоки 00, 01, 10 и 11, образованные общим типом связи при $i-2$-м α-углеродном атоме. Внутри блоков в строках расположены пента-фрагменты, имеющие общую пару переменных в $i-1$-положении, а в столбцах — пента-фрагменты, имеющие общую пару переменных в $i-3$-положении. В результате такого расположения в клетках, расположенных симметрично относительно главной диагонали блока, оказались фрагменты, имеющие симметричные относительно $i-2$-го α-углеродного атома гомологичные Н-связи. Например, в столбце 01 в строке 00 блока 00 есть фрагмент фрагмент, в котором атом O_{i-3} образует Н-связь с группой $N_{i+1}H$, а в строке 10 и столбце 00 — пента-фрагмент, в котором аналогичную связь образует группа $N_{i-1}H$ с атомом O_{i-5}, и эти две связи симметричны относительно $i-2$-го α-углеродного атома. На главных диагоналях блоков оказались фрагменты, у которых симметрично относительно $i-2$-го α-углеродного атома расположены пары гомологичных Н-связей. Например, такая симметрия имеется в пента-фрагменте, который находится на пересечении столбца 01 и строки 10, между парой связей $N_{i+1}H...O_{i-3}$ и $N_{i-1}H...O_{i-5}$ в блоке 00.

Приведенные в табл. 3 количественные данные о числе найденных пента-фрагментов позволяют сделать ряд наблюдений. Так, максимальное число пента-фрагментов в подклассе 00-00 наблюдается для первого фрагмента каждого блока (слева вверху). Количество фрагментов уменьшается как сверху вниз, так и слева направо и минимально (вплоть до отсутствия) у фрагментов, находящихся справа внизу.

Количество фрагментов снижается парами: сначала много — в первом столбце или строке, затем меньше — во втором столбце или строке. Затем снова много и меньше, но количество их снижено по сравнению с первой парой (см., например, пары столбцов 00, 01 и 10, 11, а также пары строк 00, 10 и 01, 11 в блоках 01 или 10). В подклассе 00-10, в котором $N_{i-4}H$ образует Н-связь с O_{i-8}, число пента-фрагментов существенно ниже. В табл. 3 они приведены в скобках. При этом, аналогично, пары с большим и меньшим числом фрагментов имеются как в столбцах, так и в строках.

В таблице имеются клетки, в которых пента-фрагменты в данной подгруппе не представлены (например, их много в блоке 00). Их отсутствие может быть объяснено несколькими причинами.

Таблица 3 **Классификация пента-фрагментов подклассов 00-00 и 00-10**

i	O_i i N_iH 00							
$i-2$	00				01			
$i-3$ $i-1$	00	01	10	11	00	01	10	11
00	52 078 (3598)	1531 (204)	1648 (2702)	196 (85)	1648 (102)	377 (28)	54 (186)	16 (22)
10	1542 (209)	21 (1)	25 (153)	0 (1)	62 (6)	10 (3)	0 (7)	0 (4)
01	1626 (95)	22 (5)	31 (76)	2 (0)	457 (47)	197 (25)	9 (30)	2 (12)
11	194 (9)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	14 (0)	6 (0)	0 (3)	1 (0)
$i-2$	10				11			
$i-3$ $i-1$	00	01	10	11	00	01	10	11
00	1617 (154)	65 (8)	301 (2718)	35 (155)	204 (6)	13 (3)	22 (76)	16 (39)
10	297 (69)	39 (2)	205 (2837)	14 (128)	36 (3)	27 (3)	27 (142)	6 (50)
01	39 (17)	1 (0)	21 (174)	1 (0)	13 (6)	20 (0)	1 (29)	7 (27)
11	20 (5)	0 (0)	11 (66)	0 (1)	11 (6)	8 (0)	3 (49)	2 (21)
$i-1$	O_{i-4} $i-4$ $N_{i-4}H$ O_{i-4} $i-4$ $(N_{i-4}H...Oi-8)$ 00(10)							

Таблица 4 **Количество пента-фрагментов, найденных в белках для классов 01, 10 и 11**

	Класс 01															
	Подкласс 01-00								Подкласс 01-10							
	00				01				00				01			
	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11
00	3849	206	96	13	76	128	2	3	688	34	244	13	6	11	8	6
10	96	0	2	0	3	1	0	0	50	0	23	0	0	0	0	0
01	2972	64	111	1	2824	3008	106	60	245	5	254	3	318	280	198	132
11	67	3	0	0	172	31	0	3	4	1	10	0	15	3	11	4
	10				11				10				11			
	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11
00	124	2	49	4	3	2	3	1	17	0	284	14	0	0	0	9
10	35	9	16	5	2	3	1	2	11	0	360	7	0	2	3	8
01	107	2	26	1	58	165	32	68	8	0	201	4	4	10	112	208
11	29	1	13	2	70	65	24	11	3	0	129	3	5	11	211	64
	Класс 10															
	Подкласс 10-01								Подкласс 10-11							
	00				01				00				01			
	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11
00	1194	302	68	11	21	198	1	16	86	35	182	49	0	12	0	29
10	301	183	17	6	47	267	0	5	42	34	70	24	2	33	2	19
01	45	45	0	0	11	275	1	9	8	3	5	2	0	13	2	26
11	34	11	1	2	28	313	0	4	4	4	2	5	2	75	5	17
	10				11				10				11			
	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11
00	22	11	33	23	0	5	0	7	0	5	141	57	0	1	1	24
10	198	243	236	320	13	359	11	320	25	22	3073	2919	7	21	128	2888
01	0	0	3	0	0	3	0	8	0	0	4	2	0	1	2	18
11	14	10	23	8	8	336	4	326	4	2	123	124	1	24	51	2757
	Класс 11															
	Подкласс 11-01								Подкласс 11-11							
	00				01				00				01			
	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11
00	81	107	2	4	3	30	0	4	102	2	7	6	0	2	1	5
10	36	27	0	0	1	210	0	0	18	11	10	8	0	2	0	6
01	174	94	2	2	37	3084	1	167	11	6	13	8	1	177	2	251
11	75	21	2	0	72	2949	1	34	6	23	9	1	8	343	9	119
	10				11				01				11			
	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11	00	01	10	11
00	0	3	8	8	0	2	0	0	0	0	4	3	0	0	0	6
10	20	57	29	60	1	29	1	41	5	2	166	290	0	0	4	195
01	0	1	6	5	4	32	1	69	0	0	8	10	0	6	4	67
11	23	13	36	21	18	2956	13	2759	4	4	227	112	0	128	82	12 699

Одна из них связана с тем, что они редко встречаются, и того количества белков, которое обработано в данной выборке, недостаточно, чтобы обеспечить их появление. Другое объяснение — в них могут находиться пента-фрагменты, образующие не 4-звенные, а 3-звенные циклы (спирали 3–10), данные о которых отсутствуют. Наконец, третье объяснение — эти фрагменты в данном подклассе по структурным причинам не используются. Так или иначе, наличие «пустых» клеток позволяет

Таблица 5 **Система для генерации пента-фрагментов цепных полимеров**

α-атом	Тип фрагментов							
	Ациклические				Циклические			
i	X_i i Q_iH	00	$Q_{i+4}H....X_i$ i Q_iH	01	X_i i $Q_iH....X_{i-4}$	10	$Q_{i+4}H....X_i$ i $Q_iH....X_{i-4}$	11
$i-2$	00				01			
$i-1$ $i-3$	00	01	10	11	00	01	10	11
00	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$
10	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$
01	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$
11	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$
$i-2$	10				11			
$i-1$ $i-3$	00	01	10	11	00	01	10	11
00	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H$
10	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H$
01	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ X_{i-3} $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$
11	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ X_{i-2} $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	X_{i-1} $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$	$Q_{i+3}H....X_{i-1}$ $i-1$ $Q_{i-1}H....X_{i-5}$ $Q_{i+2}H....X_{i-2}$ $i-2$ $Q_{i-2}H....X_{i-6}$ $Q_{i+1}H....X_{i-3}$ $i-3$ $Q_{i-3}H....X_{i-7}$
$i-4$	X_{i-4} $i-4$ $Q_{i-4}H$		00		$Q_iH....X_{i-4}$ $i-4$ $Q_{i-4}H$			01
	X_{i-4} $i-4$ $Q_{i-4}H....X_{i-8}$		10		$Q_iH....X_{i-4}$ $i-4$ $Q_{i-4}H....X_{i-8}$			11

применить предлагаемую классификацию для направленного поиска недостающих пента-фрагментов. Данные по количеству фрагментов в остальных подклассах приведены в табл. 4.

В табл. 4 наблюдается ряд других закономерностей, однако детальный их анализ, с использованием пространственных представлений, будет проведен в следующей статье.

2.3. Система пента-фрагментов цепных полимеров

Конечной целью нашей работы было построение на основе данных, полученных на белках, обобщенной системы пента-фрагментов для цепных полимеров. Такая задача оказалась вполне выполнимой.

В процессе ее построения нами был учтен ряд моментов. В частности, пептидные группы O=C—NH в структуре пента-фрагментов были заменены на формальные группы X_i=R—$Q_i$$H$ [4, 5]. В результате, вместо букв Q, R, X можно представлять разные конкретные атомы и получать варианты связующих групп для цепных полимеров [2, 4, 5]. Кроме того, выделение в структуре пента-фрагментов начальной, центральной и конечной частей, которое привело к выявлению восьми подклассов пента-фрагментов, позволило использовать центральную область пента-фрагментов в качестве основы для построения общей системы. При этом начальные и конечные участки будут задавать тот или иной подкласс пента-фрагментов.

С учетом этих соображений, в табл. 5 представлена обобщенная система пента-фрагментов, пригодная для их генерации при построении любого цепного полимера, содержащего группы X_i=R—$Q_i$$H$. Нетрудно видеть, что из нее могут быть получены все восемь подклассов пента-фрагментов (512 видов), найденных в белках. В частности, использование вариантов, где атомы при i-м α-атоме принимают значения 00, а при при i – 4-м α-атоме 00 и 01 приводит к табл. 3. Аналогичным образом легко получить и другие варианты пента-фрагментов.

Заключение

Цепные полимеры — перспективные материалы для создания систем бионической наноэлектроники. Белки являются частным случаем таких полимеров [4, 5] и могут служить удобной моделью для поиска общих принципов их построения. В настоящей работе, исходя из представлений о молекулярной векторной машине, элементом которой является фрагмент цепного полимера, состоящий из пяти α-атомов (пента-фрагмент), проведен анализ принципов формирования системы пента-фрагментов белков. С этой целью было обработано 537 файлов белков, из которых с помощью специально написанных программ было получено и сортировано около 100 тысяч пента-фрагментов, сохраняющих информацию о характере водородных связей внутри основной цепи.

Каждый α-атом пента-фрагмента может образовать по две связи внутри цепи, а в целом таких связей оказалось 9 (четыре пары, плюс одна связь, которая повторяется дважды для i-го и i – 4-го α-атома). Наличие Н-связи было обозначено цифрой 1, а ее отсутствие — цифрой 0. В результате отсортировки всего было найдено около 500 индивидуальных типов пента-фрагментов (теория предсказывает 512), которые образуют группу циклических и группу ациклических фрагментов.

Внутри каждой группы было выделено по два класса, различающихся начальной парой связей при i-м α-атоме (00, 01 и 10, 11). В свою очередь, каждый класс подразделяется на два подкласса на основе различий в паре переменных при i – 4-м α-атоме. В классах 00 и 01 они принимают значения 00 и 10 (подклассы 00-00, 00-10, 01-00 и 01-10), а в классах 10 и 11 — значения 01 и 11 (подклассы 10-01, 10-11, 11-01, 11-11). Внутри каждого подкласса содержится по 64 вида пента-фрагментов (пары переменных при i – 1-м, i – 2-м и i – 3-м α-атомах). Сортировка пента-фрагментов внутри подклассов проведена по аналогии с формированием блочной структуры топологического кода, при которой вторая пара переменных является одинаковой для пента-фрагментов всего блока. На основе блочной структуры и подразделения на подклассы проведена обработка полученных данных и показано, что количество найденных фрагментов в подклассах закономерно изменяется.

Конечным результатом проведенной работы явилось построение полной системы для генерации пента-фрагментов цепных полимеров, в основе которой лежит система из четырех блоков по 16 элементов, составляющих суперматрицу из 64 пента-фрагментов. С помощью этой системы можно получить все восемь подклассов пента-фрагментов. Следует отметить, что возможны и иные принципы расположения видов пента-фрагментов при их сортировке, например на основе однобитовых переходов между соседними элементами. Однако двумерное расположение элементов все равно не решает проблему представления всех взаимосвязей пента-фрагментов. Это можно сделать только на основе пространственных представлений, изложению которых посвящена следующая статья данной серии.

Выражаю искреннюю благодарность *В. В. Лучинину* за поддержку и интерес к этой работе, а программистам *А. И. Беляеву* и *Е. Л. Демченко* — за написание программ, обеспечивших реализацию данного проекта.

Литература

1. **Пул Ч. П., Оуэнс Ф.** Нанотехнологии. 3-е изд. М.: Техносфера, 2008, 375 с.
2. **Карасев В. А., Лучинин В. В.** Введение в конструирование бионических наносистем. М.: Физматлит, 2009. 464 с.
3. **Лаврикова М. А., Замотин В. В., Малишауска М.** и др. Амилоидные свойства искусственного белка альбебетина и его биологически активных производных. Роль электростатических взаимодействий в фибриллообразовании//Биохимия, 2006. Т. 71, № 3. С. 386–395.
4. **Карасев В. А., Лучинин В. В.** Модель топологического кодирования цепных полимеров для бионической наноэлектроники. I. Топологический код и соответствия физических операторов триплетам кода//Биотехносфера, 2009. № 1. С. 2–10.
5. **Карасев В. А., Лучинин В. В.** Модель топологического кодирования цепных полимеров для бионической наноэлектроники. II. Молекулярная векторная машина и структура канонического набора физических операторов//Биотехносфера. 2009. № 2. С. 6–12.
6. **Финкельштейн А. В., Птицын О. Б.** Физика белка. М.: Книжный дом «Университет», 2002. 376 с.
7. **Демченко Е. Л., Карасев В. А.** Компьютерный анализ систем сопряженных ионно-водородных связей в белках//Тез. докл. II съезда биофизиков России 23–27 августа 1999. М., 1999. Т. III. С. 946–947.
8. **Карасев В. А., Демченко Е. Л.** Компьютерная программа «Декодер надмолекулярной структуры белка — Протеин 3Д». СПб.: СПбГЭТУ— РАПО РФ. № 980143. 05.03. 1998.

КАК ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ?

• В любом отделении связи по каталогам «Роспечать» (по России) и «Прессинформ» (по Санкт-Петербургу и Ленобласти) — **индекс № 45886**

• Через Интернет:
по электронному каталогу «Книга-сервис» **www.akc.ru** — **индекс № 29877**

• Через редакцию, отправив по **факсу (812) 312-57-68** или **электронной почте bts@polytechnics.ru** заполненный запрос счета на подписку

Запрос счета для редакционной подписки на журнал «Биотехносфера»

Полное название организации_____
Юридический адрес_____
_____
Банковские реквизиты_____
_____
_____
Адрес доставки_____
_____
Срок подписки _____Кол-во экз._____
Тел._____Факс _____e-mail_____
Ф. И. О. исполнителя_____

Стоимость одного номера журнала **550 руб. (в том числе НДС 10 %)** с добавлением стоимости доставки (простой банде-ролью). К каждому номеру журнала будут приложены накладная и счет-фактура. Журнал выходит 6 раз в год.

Отдельные номера можно заказать с получением наложенным платежом. Информация о журнале — **www.polytechnics.ru.**

Для ознакомления *высылаем по заявке бесплатно один номер журнала.*

Журнал «Биотехносфера» распространяется только по подписке в России и странах СНГ.

УДК 681.325.5

Локтюхин В. Н., д-р техн. наук,
Челебаев С. В.,канд. техн. наук,
Антоненко А. В., аспирант,
Рязанский государственный радиотехнический университет

Построение подсистем преобразования и идентификации частотно-временных параметров биосигналов с использованием персептронных сетей

Ключевые слова: **нейронные сети, преобразователи, частота, временной интервал, код**

Рассмотрены принципы структурной организации, обучения и настройки нейросетевых преобразователей электрических биосигналов в код на основе персептронной сети для задач преобразования и идентификации диагностически значимых параметров измерительного сигнала.

Введение

Современные медицинские измерительно-информационные системы (ИИС) представляют собой сложные иерархические структуры, в которых обработка поступающих данных происходит в несколько этапов: от съема и первичного преобразования измерительной информации до принятия диагностико-прогностических решений. В качестве исходных данных в таких системах выступает множество измерительных сигналов всевозможной физической природы, снимаемых с различных датчиков и отличающихся различными формами представления.

Цель функционирования системы, заключающаяся в принятии достоверного решения, может быть достигнута только на основе совместной и комплексной обработки этого множества с учетом флуктуаций входных параметров и воздействий внешней среды, коррекция которых осуществляется при обучении системы на решение поставленных задач. При этом на сегодняшний день не создана общая методология синтеза медицинских ИИС с обучением и распределенной обработкой, учитывающая все этапы обработки информации и преобразования форм ее представления с точки зрения результирующих точностных характеристик, достоверности диагностических и прогностических результатов, а также суммарных затрат вычислительных ресурсов.

Одним из направлений решения указанной проблемы является создание медицинских ИИС с обучением, распределенной обработкой и преобразованием видов данных, в частности, в такой конкретной сфере их приложения, как получение и первичное преобразование биомедицинских сигналов в цифровую или другую форму представления измерительных данных с учетом их последующей обработки и интерпретации системой. Эффективным средством их осуществления является применение технологии искусственных нейронных сетей (ИНС), базирующейся на выборе архитектуры исходной нейросети, ее обучения и реализации.

Внедрение принципов организации ИНС в основу построения подсистемы идентификации (преобразования) биосигналов позволяет также существенно расширить ее функциональные (интеллектуальные) возможности. В первую очередь, это — обучаемость ИНС устройства на реализацию нелинейной функции преобразования с возможностью коррекции погрешностей датчиков, подключаемых к преобразователю, а также поддержка сетью функций адаптации к входным сигналам (фильтрация помех, классификация и предсказание результата, динамическая перестройка структуры на вид определенного воздействия и т. п.).

В современных медико-измерительных системах и приборах экологического контроля широкое распространение получили датчики с представлением измеряемых переменных с биообъекта в виде аналоговой величины x: значений частоты f_x, периода T_x, временного интервала τ_x и амплитуды напряжения U_x. Одним из направлений повышения эффективности этих систем является расширение функциональных (интеллектуальных) возможностей преобразователей формы представления информации (ПФИ), осуществляющих преобразование аналогового сигнала x, поступающего с датчика, в цифровой эквивалент $y^*(x)$, отражающий требуемый диагностически значимый параметр, например частоту сердечных сокращений. Одной из таких возможностей является способность преобразователя к реализации различных функциональных зависимостей путем его обучения на новую задачу

преобразования [1, 2], в том числе и классификации (идентификации) как его разновидности.

В связи с этим является целесообразным и актуальным построение нейросетевых ПФИ $x \to y^*$, отличающихся в общем случае способностью перестраиваться в результате обучения своей структуры на решение задачи линейного и нелинейного преобразования аналоговой величины (частоты f_x, периода T_x, временного интервала τ_x, напряжения U_x) в цифровой (унитарный n_y и позиционный N_y) код. Важным достоинством нейросетевого описания структур ПФИ является наличие высокой однородности их элементов и связей между ними, что позволяет перейти к их формализованному проектированию (синтезу).

Предложенная в [1] методика построения (синтеза) нейросетевых преобразователей содержит четыре этапа. Наиболее трудоемким из них является этап настройки нейросетевых ПФИ на решение задачи преобразования.

Назначение настройки нейросетевого преобразователя

Под настройкой ИНС-преобразователя понимается совокупность специальных процедур, обеспечивающих на основе нейросетевой модели преобразователя поддержку проведения операций, необходимых для его проектирования.

На этапе структурного проектирования в их перечень включаются такие операции, как выбор алгоритма обучения нейросети и обучающих примеров, а также собственно процедуры обучения и тестирования устройства на решение поставленной задачи преобразования [1]. Далее на схемотехническом этапе производятся формирование логической (или электрической) схемы преобразователя и анализ ее эффективности для конкретной микроэлектронной реализации устройства с требуемыми технико-экономическими параметрами, а при необходимости — коррекция конфигурации и параметров схемы.

Известные стандартные (универсальные) алгоритмы обучения персептронных нейросетей, как правило основанные на «градиентном спуске» [3–6], имеют такие недостатки как: наличие «локальных минимумов»; существенная продолжительность обучения; чрезмерные аппаратные затраты на реализацию; необходимость в проведении коррекции полученных в результате обучения значений весовых коэффициентов синаптических связей и порогов нейронов сети к виду, удобному для аппаратной реализации. Кроме того, для успешного решения задачи обучения ИНС необходим точный подбор параметров сигмоидальной функции и начальных значений весовых коэффициентов.

В связи с этим предлагаются специализированные алгоритмы обучения ИНС-преобразователя $x \to y^*_n$. Их применение существенно сократит время на настройку (или перестройку) нейросети преобразователя на выполнение новой функции. Далее рассматриваются специализированные алгоритмы обучения и настройки преобразователей на основе персептронной сети, предназначенные для формирования значений весовых коэффициентов синаптических связей и порогов нейронов.

На рис. 1 представлена конфигурация четырехразрядного функционального преобразователя частотно-

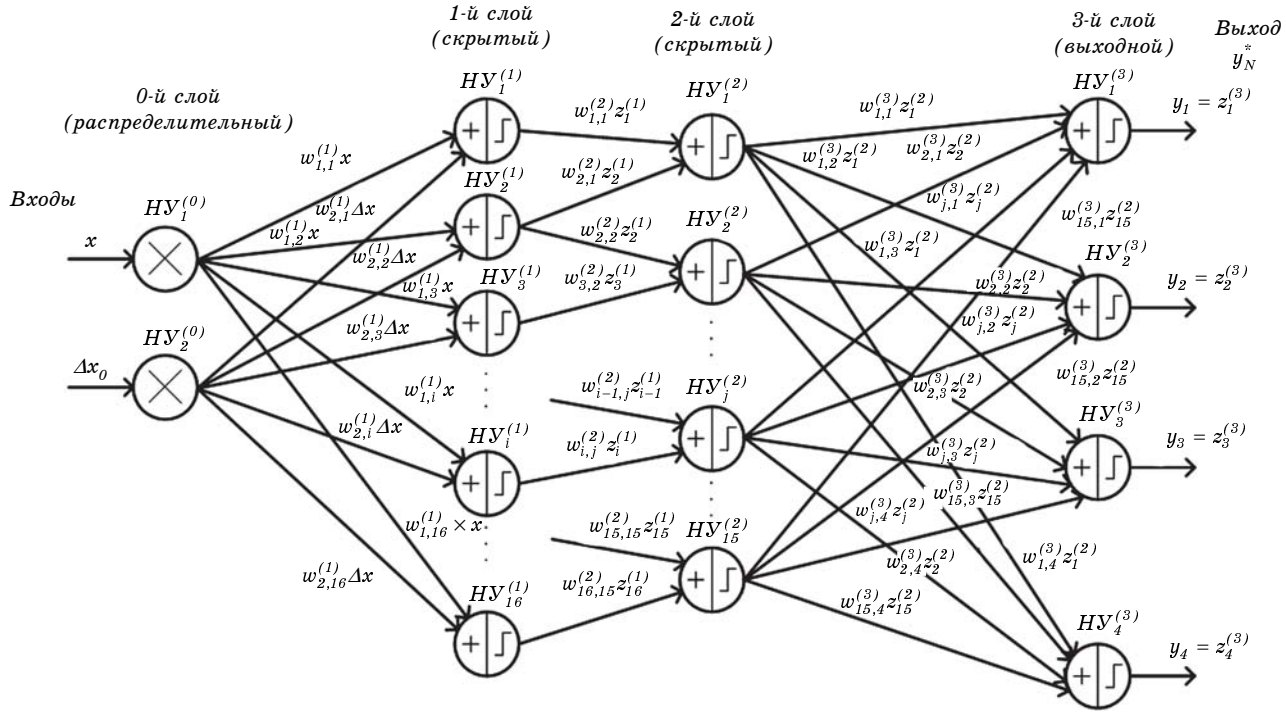


Рис. 1 *Структура преобразователя $x \to y^*_N$ на основе трехслойного персептрона*

временного параметра x измеряемого сигнала в двоично-позиционный код $y^*_N = y_n y_{n-1} \ldots y_1 = \sum_{i=1}^{n} y_i 2^{i-1}$ на основе трехслойного персептрона [7] как обобщенного варианта, обеспечивающего решение частных задач классификации с использованием одно- и двухслойной персептронной сети.

Персептрон (рис. 1) состоит из четырех слоев нейронов: нулевой (входной) содержит нейроны $НУ_1^{(0)}$ и $НУ_2^{(0)}$ — это распределительный слой, на который подаются преобразуемая x и опорная Δx аналоговые величины; 1-й содержит нейроны $НУ_i^{(1)}$ — преобразующий слой с матрицей весовых коэффициентов $W^{(1)}$; 2-й — $\left(НУ_j^{(2)}\right)$ — классификационный слой с матрицей $W^{(2)}$; 3-й — $\left(НУ_p^{(2)}\right)$ — шифрирующий (комбинационный) слой с $W^{(3)}$ [7].

Функционирование нейропреобразователя $x \to y^*_N$ на основе трехслойного персептрона (рис. 1) как аппроксиматора нелинейной функции $y^*_N = \Phi(x)$ описывается посредством математического выражения [7]

$$y^*(x) = F^{(3)}\left(\sum_j w^{(3)}_{j,i} F^{(2)}\left(\sum_i w^{(3)}_{i,j} F^{(1)}\left(\sum_{p=1}^{2} w^{(3)}_{p,i} x_p\right)\right)\right). \quad (1)$$

Здесь $F^{(1)}$, $F^{(2)}$, $F^{(3)}$ — функции активации нейронов соответствующих слоев нейросети; $x_1 = x$ — входной сигнал; x_2 — опорный (эталонный) сигнал, например $x_2 = x_{\max}$ или $x_2 = \Delta x_0 = (x_{\max} - x_{\min})/k$, где k — число участков аппроксимации; $w^{(1)}_{p,i}$, $w^{(2)}_{i,j}$, $w^{(3)}_{j,p}$ — весовые коэффициенты 1-го, 2-го и 3-го слоев нейросети соответственно; $y^*(x) = y_n y_{n-1} \ldots y_2 y_1$ — выходной n-разрядный двоично-позиционный код.

Алгоритм обучения трехслойной персептронной сети на решение задачи преобразования $x \to y^*_N$

Предлагаемый алгоритм реализуется за два этапа.

1. Формирование обучающей выборки.
2. Послойное обучение нейросети.

Этап формирования обучающей выборки состоит из следующей последовательности действий.

1.1. Задание (формирование) функциональной зависимости преобразования $x \to y^*_N$ как обучающей выборки.

1.2. Разбиение исходного диапазона выходных значений y^*_N на равные диапазоны $\Delta y = 1$ исходя из количества n разрядов преобразователя и способа кодирования результата преобразования, например двоично-взвешенного.

1.3. Определение интервалов $\Delta x_i = x_i - x_{i-1}$ изменения входных значений x и значения аргументов $x_i = \Phi^{-1}(y^*_i)$.

Этап послойного обучения нейросети включает независимое обучение 1 го, 2 го и 3 го слоев персептрона.

1.1. Задание (формирование) функциональной зависимости (график, таблица, математическая формула) преобразования. Исходная функциональная зависимость $y = \Phi(x)$ (рис. 2) может быть представлена в виде тарировочной характеристики датчика (заданной графически или таблично) либо математической формулы как основы обучающей выборки ИНС преобразователя. Ввод функции для обучающей системы осуществляется путем ввода значений ординат y для заданных значений x.

График $y^*(x)$ (см. рис. 2) отражает операцию нелинейного аналого-цифрового преобразования $x \to y^*_N$, осуществляемого посредством реализации ИНС функции (1), аппроксимирующей $y = \Phi(x)$. На основе исходной зависимости преобразования $y = \Phi(x)$ определяются диапазоны изменения входных $[x_{\min}; x_{\max}]$ и выходных $[y_{\min}; y_{\max}]$ значений сигналов x и y^*_N. Часто реализуемая зависимость предварительно представляется в приведенных диапазонах $[0; x'_{\max}]$ и $[0; y'_{\max}]$ изменения $x' = x - x_{\min}$ и $y' = y - y_{\min}$.

1.2. Разбиение исходного диапазона $[y_{min}; y_{max}]$ на k равных диапазонов. Исходя из заданного количества n разрядов преобразователя определяется число диапазонов k, на которое нужно разбить область значений $y_i \in [y^*_{\min}; y^*_{\max}]$.

Для двоичного кодирования y^*_N число k определяется исходя из погрешности

$$\delta_{\max} \le y'_{\max}/2^n,$$

где n — требуемое число разрядов кода y^*_N, обеспечивающее аппроксимацию с заданной погрешностью $\delta_{\max}$; $y'_{\max}$ — максимальное значение 1-й производной функции $y = \Phi(x)$.

Для двоичного кодирования y^*_N результата линейного преобразования $y \equiv x$ число k определяется по формуле:

$$k = 2^n.$$

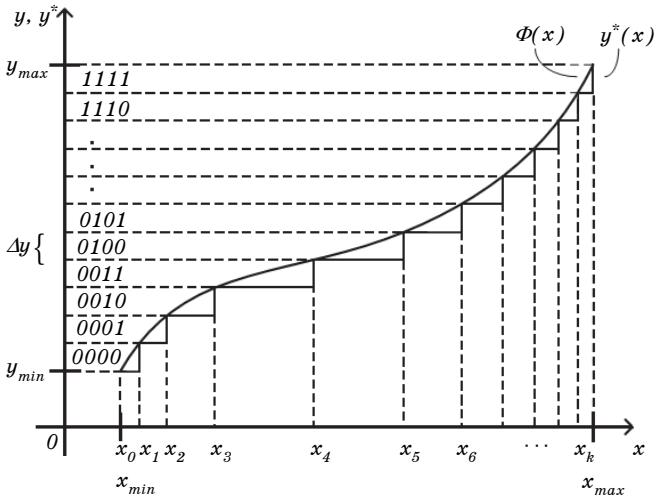


Рис. 2 *Общий вид зависимости функционального преобразования*

Далее в соответствии с номером интервала i формируются значения ординат $y_i^* = i\Delta y$ (см. рис. 2) по формуле: $\left[i\Delta y;\ \ (i+1)\Delta y\right]$, $i = [0, k-1]$.

1.3. Определение границ x_i выделенных в п. 2 диапазонов на оси x (см. рис. 2). Осуществляется путем определения значений x_i, для которых $y_i = i\Delta y$, $\quad i = \left[\overline{0,\ k}\right]$. Для линейной операции $x_i = \dfrac{1}{m_i} y_i$, где $m_i = \dfrac{y_{\max}}{x_{\max}}$ — масштабный коэффициент. Полученные значения x_i являются границами входной величины x, принадлежащими одному i-му значению выходного кода. Для нелинейной зависимости $y = \Phi(x)$ значения x_i находятся как $x_i = \Phi^{-1}(y^*_i)$ либо за счет формирования обучающей выборки $y = \Phi(x)$ на основе ее табличного задания как минимум в точках x_i.

2.1. Обучение первого слоя персептронной сети (см. рис. 1, слой 1). Нейроны $НУ_i^{(1)}$ входного (первого) слоя выявляют значения границ x_i диапазонов изменения преобразуемой величины x. С этой целью $НУ_i^{(1)}$ реализуют пороговые функции вида

$$z_i^{(1)} = \begin{cases} 1, \text{ если } \ x \ge x_i; \\ 0, \text{ если } \ x < x_i. \end{cases}$$

Математическое выражение, описывающее работу i-го нейрона первого слоя преобразователя, записывается следующим образом [7, 8]:

$$z_i^{(1)} = F^{(1)}\left(w_{0,i}^{(1)} x + w_{1,i}^{(1)} \tilde{x}_2\right),$$

где $z_i^{(1)}$ — выход i-го нейрона первого слоя; $w_{0,i}^{(1)}$, $w_{1,i}^{(1)}$ — весовые коэффициенты i-го нейрона первого слоя; $F^{(1)}$ — пороговая функция активации нейрона; x — входная преобразуемая величина; $\tilde{x}_2 = x_{\max}$ — опорная (эталонная) величина как эталон операции преобразования; для случая преобразования частоты f_x в цифровой код N_y значение $x_{\max}$ физически задается эталонной частотой $f_0 \ge f_{x_{\max}}$.

Для нахождения в ходе обучения сети значений весовых коэффициентов $w_{j,i}^{(1)}$, задающих синаптические связи для i-го нейрона первого слоя, необходимо решить уравнение

$$w_{0,i}^{(1)} x_i + w_{1,i}^{(1)} \tilde{x}_2 = 0. \qquad (2)$$

Поэтому на значения элементов каждого столбца матрицы $W^{(1)}$ при построении ПФИ «частота—код» накладываются следующие ограничения [8]:

$$\left.\begin{array}{l} w_{0,i}^{(1)} f_x \le \left|f_{\max}\right|; \\ \left|\Delta f_0\right| \le w_{1,i}^{(1)} \Delta f_0 \le \left|f_{\max}\right|, \end{array}\right\} i = \overline{[1,\ k]}, \qquad (3)$$

где $\Delta f_0 = f_{x_{\max}} / k$.

Введение ограничений (3) связано с физической невозможностью формирования частот, превышающих максимальную частоту $f_{\max}$.

Систему (3) в результате подстановки $f_x = f_{x_{\max}}$ можно представить в виде:

$$\left.\begin{array}{l} w_{0,i}^{(1)} \le \left|1\right|; \\ \left|1\right| \le w_{1,i}^{(1)} \le \left|k\right|, \end{array}\right\} i = \overline{[1,\ k]}. \qquad (4)$$

В уравнении (2) имеются две неизвестные переменные $\left(w_{0,i}^{(1)},\ w_{1,i}^{(1)}\right)$, поэтому нужно задаться одной из них. С учетом условия (4) коэффициент $w_{0,i}^{(1)}$ примет значение $w_{0,i}^{(1)} = 1$. В этом случае будут выполняться ограничивающие условия, накладываемые на весовые коэффициенты нейронов первого слоя.

Подставив в выражение (2) значения

$$w_{0,i}^{(1)} = 1, \ i = \overline{[1,\ k]} \qquad (5)$$

и выразив значения $w_{1,i}^{(1)}$, получим

$$w_{1,i}^{(1)} = -\frac{x_i}{\tilde{x}_2}, \ i = \overline{[1,\ k]} \qquad (6)$$

Приведенный алгоритм обучения первого слоя сети также применим для преобразователя $x \to y^*_n$ на основе однослойного персептрона, использующего унитарный способ кодирования y^*_n:

$$y_n^* = \alpha_1\alpha_2\ldots\alpha_{k-1} = \sum_{i=1}^{k-1} \alpha_i, \qquad (7)$$

где $y_n^* \in \{000\ldots0,\ 100\ldots0,\ 110\ldots0,\ \ldots,\ 111\ldots1\}$; k — число комбинаций унитарного кода y^*_n.

2.2. Обучение второго слоя сети (см. рис. 1). Выходы нейронов второго слоя показывают принадлежность входного значения к одному из выделенных в пунктах 2–3 диапазонов. Для этого каждому нейрону второго слоя необходима информация о пресечении входной величиной границ j-го выделяемого диапазона (рис. 3). Таким образом, j-му нейрону второго слоя требуется подать выходы нейронов первого слоя, выделяющих границы j-го диапазона, а информация от остальных нейронов первого слоя ему не нужна, $j = \overline{[0, k-1]}$. Весовые коэффициенты от остальных нейронов первого слоя принимаются равными нулю.

Математически выражение для входа j-го нейрона второго слоя можно записать в следующем виде:

$$z_j^{(2)} = F^{(2)}\left(w_{i,\mathrm{j}}^{(2)} z_i^{(1)} + w_{(i+1),j}^{(2)} z_{i+1}^{(1)}\right),$$

где $F^{(2)}$— пороговая функция активации нейрона; $z_i^{(1)}$, $z_{i+1}^{(1)}$ — выходы нейронов первого слоя, выделяющих j-й диапазон характеристики; $w_{i,j}^{(2)}$, $w_{(i+1),j}^{(2)}$ — весовые коэффициенты j-го нейрона второго слоя, принимающие значения 1 и −1 соответственно.

В этом случае нейрон второго слоя аппаратно реализуется логической функцией «И» с необходимым количеством инверсных входов (рис. 4).

Приведенные алгоритмы обучения первого и второго слоев сети применимы для преобразовате-

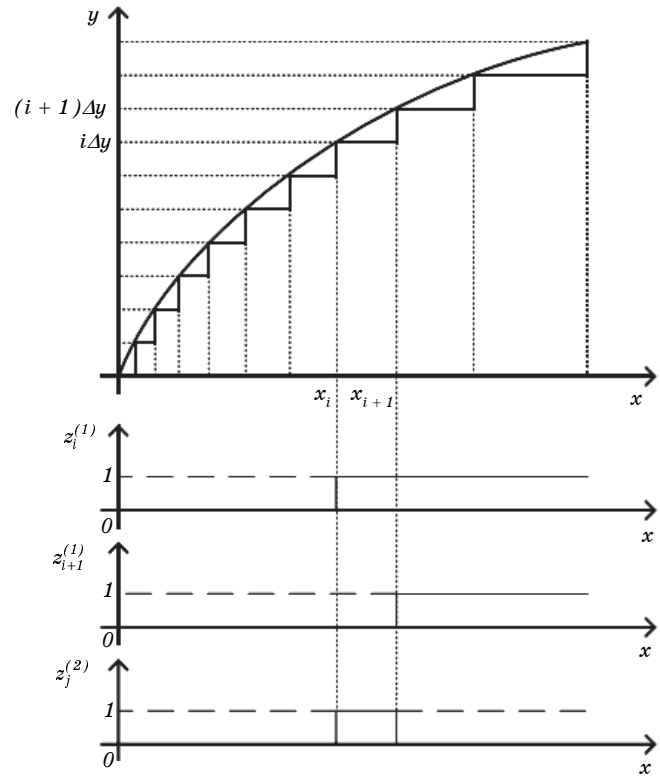


Рис. 3 | *Механизм выделения j-го диапазона нейроном второго слоя*

ля $x \to y^*_n$ на основе двухслойного персептрона, использующего унитарный классификационный способ кодирования y^*_n в диапазоне 100…0, 010…0,… …, 000…1 в виде

$$y^*_n = \psi_1\psi_2\ldots\psi_k, \qquad (8)$$

в котором определенное $(s + 1)$-е положение единственного единичного разряда ψ_{s+1} отражает значение преобразуемой частоты f_x, т. е. $\psi_{s+1} = 1$, если $f_x \in \left[f_{x_s};\ f_{x_{s+1}}\right)$, и $\psi_{s+1} = 0$, иначе, причем $s = Ent\{f_x/\Delta f_0\} \in \{0,\ 1,\ \ 2,\ \ldots,\ \ k-1\}$, где $\Delta f_0 = f_0/k$; k — число разрядов кода y^*_n.

Формирование унитарного (7) и классификационного (8) кодов является одним из эффективных

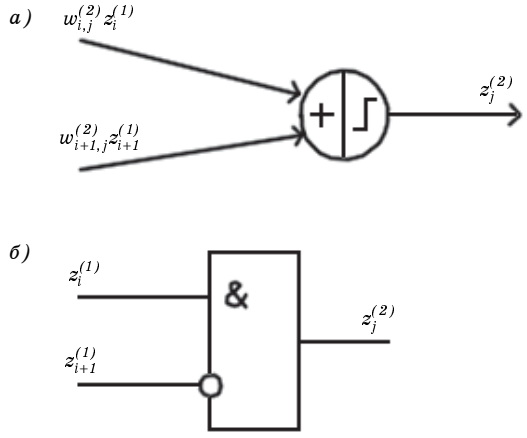


Рис. 4 | *Нейрон второго слоя сети преобразователя: а — математическая модель; б — его логическая схема*

приемов непосредственного формирования информативных признаков измеряемого процесса на основе исходного биосигнала, а не по его эквивалентному двоично-позиционному коду. В связи с этим существенно сокращаются аппаратные затраты на решение задач, связанных с выявлением (идентификацией) особых признаков процесса (больше, намного больше, меньше, намного меньше нормы и т. п.) на основе первичных параметров биосигнала. Необходимо отметить, что при обучении двухслойного персептрона следует детализировать задачу преобразования $x \to y^*_n$ как операцию классификации (идентификации). Ее выполнение необходимо, например, для определения зон критического изменения анализируемого эко- или физиологического параметра $\bar{h} \in [0,\ 1]$ биообъекта, где $\bar{h} = h/h_{\max}$.

2.3. Обучение третьего слоя сети. Третий слой персептронной сети, настраиваемой на задачу преобразования аналоговой величины в код, выполняет функцию шифратора данных в двоично-позиционный код. Выходы слоя математически можно описать выражением

$$z_p^{(3)} = \sum_j w_{j,p}^{(3)} z_j^{(2)}, \quad p = \overline{[1,n]}, \quad j = \overline{[1,k]},$$

где $z_j^{(2)}$ и $z_p^{(3)}$ — выходы второго и третьего слоев сети преобразователя соответственно; $w_{j,p}^{(3)}$ — весовые коэффициенты, задающие веса синаптических связей между нейронами второго и третьего слоев сети, которые обеспечивают шифрование данных в двоично-позиционный код. Веса задаются выражением

$$w_{j,p}^{(3)} = \left[\frac{j}{2^p}\right] \% 2, \qquad (9)$$

где % — операция нахождения остатка от целочисленного деления; [ ] — оператор целочисленного деления; $j = \overline{[1,k]}$ и $p = \overline{[1,n]}$ — номера нейронов второго и третьего слоев сети.

Пример обучения сети

В качестве примера использована функция $N_y = \sin\left(\pi\dfrac{f_x - f_a}{f_b}\right)$, где N_y — значение физической переменной, эквивалентной входной величине; f_x — входная преобразуемая частота; f_a = 100 Гц, f_b = = 1000 Гц — параметры функции преобразования.

В качестве опорной величины используется максимальная входная частота $f_{x_{\max}} = 600$ Гц. С помощью выражений (5) и (6) получаются значения весовых коэффициентов нейронов первого слоя:

$$W^{(1)} = \left\| \begin{matrix} 1 & 1 & 1 & 1 & \ldots & 1 & 1 \\ -0,167 & -0,20 & -0,23 & -0,267 & \ldots & -0,811 & -1 \end{matrix} \right\|.$$

Как было сказано выше, каждый нейрон второго слоя выделяет j-й элементарный диапазон изме-

нения входной величины (в данном случае частоты f_x), которому соответствует определенный цифровой код на выходе преобразователя. Весовые коэффициенты нейронов второго слоя связывают их с нейронами первого слоя, выделяющими границы этого j-го элементарного диапазона. В этом случае получаются следующие значения весовых коэффициентов:

$$W^{(2)T} = \begin{Vmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & & & & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & -1 \end{Vmatrix}.$$

Вычисление значений весовых коэффициентов нейронов третьего слоя сети производится с помощью выражения (9), на основании которого получаются значения:

$$W^{(3)T} = \begin{Vmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & \dots & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & \dots & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 1 \end{Vmatrix}.$$

Приведено обучение трехслойного персептрона для задачи функции преобразования частоты в двоично-позиционный код N_y, совмещаемого с линеаризацией характеристики датчика биосигнала (число разрядов — 4, число точек обучающей выборки — не менее 16).

Таким образом, получены весовые коэффициенты нейронов всех слоев сети, на основе которых можно построить логическую схему преобразователя представленную на рис. 5.

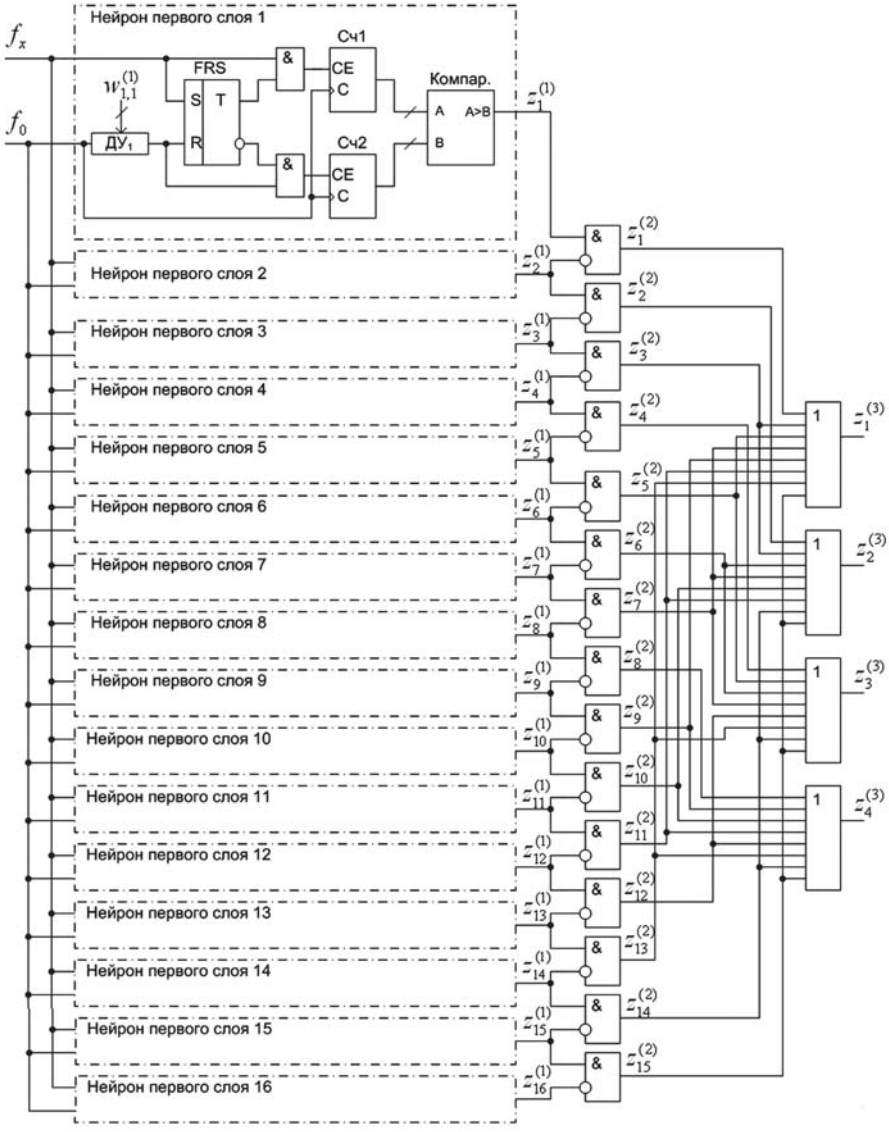


Рис. 5 Логическая схема четырехразрядного преобразователя частоты в позиционный код на основе трехслойного персептрона:

FRS — RS-триггер; & — логический элемент «И»; 1 — логический элемент «ИЛИ»; Сч — двоичный счетчик; Компар. — компаратор; ДУ — двоичный умножитель, реализующий синаптическую связь, идущую к нейрону первого слоя

Заключение

Приведенный специализированный алгоритм обучения и настройки нейросетевых преобразователей позволяет проектировать преобразователи и формы информации на основе персептронных сетей на задачу нелинейного преобразования «аналог—код», не прибегая к стандартным обучающим алгоритмам при настройке и (или) перенастройке функционального преобразователя на реализацию новой функции преобразования. Это исключает итеративное приближение весовых коэффициентов к искомым значениям, что существенно сокращает время настройки. Предложенные этапы обучения учитывают структурные особенности слоев персептронной сети, что снижает аппаратные затраты на реализацию весовых коэффициентов второго и третьего слоев, в отличие от стандартных алгоритмов обучения сетей, рассчитанных в основном на программную реализацию.

Этапы обучения отдельных слоев персептронных преобразователей могут применяться для обучения однослойного (обучение первого слоя) и двухслойного (обучение первого и второго слоев) персептронов как эффективных средств идентификации (выявления) информативных признаков по определенным диагностически значимым диапазонам изменения биосигнала.

Литература

1. **Локтюхин В. Н., Челебаев С. В.** Принципы применения технологии искусственных нейронных сетей для проектирования преобразователей частотно-временных параметров сигналов в код // Датчики и системы. 2006. № 2. С. 43–56.
2. **Локтюхин В. Н., Челебаев С. В.** Принципы построения нейросетевых преобразователей биоэлектрических сигналов в цифровую форму// Мед. техника. 2007. № 6. С. 15–19.
3. **Уоссермен.** Нейрокомпьютерная техника. М.: Мир, 1992.
4. **Головко В. А.** Нейронные сети: обучение, организация и применение. Кн. 4: Учеб. пособие для вузов / Общ. ред. А. И. Галушкина. М.: ИПРЖР, 2001. 256 с.
5. **Осовский С.** Нейронные сети для обработки информации / Пер. с пол. И. Д. Рудинского. М.: Финансы и статистика, 2002. 344 с.
6. **Ясницкий Л. Н.** Введение в искусственный интеллект: Учеб. пособие для вузов. М.: Академия, 2005. 176 с.
7. **Локтюхин В. Н., Челебаев С. В.** Методика синтеза-преобразователей импульсно-аналоговых сигналов с использованием операций нейросетевого базиса // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2006. № 10. С. 57–71.
8. **Локтюхин В. Н., Челебаев С. В.** Нейросетевые преобразователи импульсно-аналоговой информации: организация, синтез, реализация / Под общ. ред. А. И. Галушкина. М.: Горячая линия — Телеком, 2008. 144 с.

УДК 612.8.014.424;57.087.1

Малыгин А. В., канд. техн. наук,
Институт физиологии им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Определение оптимальных параметров транскраниальной электростимуляции на основе математической модели нейронных структур

Ключевые слова: **математическая модель, передаточная функция нейрона, резонансные свойства, оптимальные параметры электростимуляции**

В статье представлена математическая модель реакции нейронных структур (НС) в ответ на электростимуляцию (ЭС). На основе анализа спектра передаточной функции нейрона установлен возможный механизм проявления наблюдаемых резонансных свойств НС. Показана возможность определения оптимальных параметров ЭС, впоследствии реализованных в медицинской аппаратуре транскраниальной электростимуляции.

В настоящее время создано и продолжает создаваться множество методик электростимуляции (ЭС), параметры которых зачастую подбираются эмпирически. Процесс подбора и оптимизации сигнала очень трудоемок, особенно при использовании должных методов верификации. Прогнозирование результата ЭС на основе математической модели существенно сокращает объем натурных исследований, если эта модель адекватна реальному объекту.

Впервые обнаруженное в Институте физиологии им. И. П. Павлова явление селективности транскраниальных электрических воздействий [1] предполагает выраженный ответ защитных (эндорфинных) механизмов мозга в очень узком диапазоне параметров воздействия, как это можно наблюдать, например, в резонансных системах. В настоящей работе предлагаются возможный механизм и математическая модель возникновения резонансных свойств нервных структур при низкочастотном электрическом воздействии.

Моделирование динамики проводимости мембраны нервной клетки

Поскольку, в конечном счете, рост концентрации эндорфинов есть результат экзоцитоза, т. е. выработки и выделения этих веществ определенными клеточными структурами, очевидно, что и частотная избирательность обусловлена особенностями работы этих структур. Например, возникновение избирательных свойств нервной клетки можно попытаться объяснить на основе моделирования динамических свойств потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов ее мембраны. Для проведения такого анализа и тем более для оценки влияния на клетку различных электрических воздействий нам понадобится упрощенная модель по сравнению с моделью Ходжкина—Хаксли (МХХ) [2]. Известно, что МХХ представляет собой сложную нелинейную систему дифференциальных уравнений и ориентирована скорее на анализ процессов в нейроне вблизи порога возбуждения, чем на определение результатов электростимуляции, понимаемой как лечебный процесс.

Очевидно, что исследователям и разработчикам аппаратуры необходим инструмент определения оптимальных параметров сигнала стимуляции, таких как вид сигнала (форма импульса), частота следования и длительность импульсов. При этом желательно наличие модели, которая бы не требовала привлечения больших вычислительных ресурсов и в то же время позволяла качественно отражать свойства нейронов. В литературе неоднократно предпринимались попытки подобного анализа свойств нейрона на основе МХХ (см., например, [9, 10]), однако их результаты нельзя назвать успешными в указанном здесь смысле.

Экзоцитоз в нашем случае есть конечный этап воздействия на клетку потенциала действия (ПД) или спайка, приходящего в соответствующие эндорфинные структуры от сигнальных (рецепторных) отделов нервной системы. В свою очередь, ПД развивается на основе быстрых изменений проницаемости мембраны клетки для ионов Na^+ и K^+, происходящих в ответ на изменение граничных условий по разные стороны мембраны. При снижении мембранного потенциала (МП) до определенного критического значения (35–55 мВ у разных клеток) развивается автоматический процесс генерации одиночного спайка.

Считается, что его развитие обеспечивается работой специфических и строго избирательных к «своим» ионам Na- и K-каналов ионной проводимости, встроенных в мембрану клетки. Переход канала из закрытого (в покое) состояния в открытое у потенциал-зависимых каналов осуществляется под воздействием сдвига МП. Натриевые каналы открываются значительно быстрее, поэтому потенциал внутри клетки становится положительным, а затем более медленные калиевые каналы своей работой компенсируют эту разницу. Кроме того, плотность натриевых каналов на мембране нервной клетки примерно в 2–3 раза больше, чем калиевых, что вынуждает калиевые каналы работать дольше. Суммарное время работы Na- и K-каналов в одном цикле как раз и составляет длительность спайка, или ПД.

Поскольку одиночный канал имеет только два значения проводимости: 0 в закрытом состоянии и около 40 пСм — в открытом, то принято оценивать количество открытых каналов, приходящихся на 1 мкм^2. Экспериментально полученные данные по динамике проводимости Na- и K-каналов представлены на рис. 1.

Таким оброазом, изменение проводимости группы Na-каналов можно представить суперпозицией двух разнонаправленных процессов — «открывания» и «закрывания», каждый из которых имеет свою постоянную времени. Аналогично можно представить и процессы для калиевых каналов, но с учетом их противоположного действия на развитие ПД по сравнению с натриевыми. Развитие каждого процесса во времени близко по форме к экспоненциальному, поэтому в качестве модели было составлено выражение (1). Порядок входящих в уравнение зависимостей и форму самого уравнения оставим аналогичными принятым в работе [2]:

$$S(t) = a\left\{\left[\left(1-\mathbf{e}^{-bt}\right)^3 \mathbf{e}^{-ct}\right] - \right.$$
$$\left. -\left[\left(1-\mathbf{e}^{-ft}\right)^4 - \left(1-\mathbf{e}^{-gt}\right)^4\right]\right\}, \qquad (1)$$

где a — коэффициент, определяющий амплитуду спайка; **e** — основание натурального логарифма; b, c, f, g — коэффициенты, характеризующие длительность и форму спайка.

Выражение в первых угловых скобках уравнения (1) характеризует вклад в форму спайка натриевой проводимости, во вторых скобках — калиевой.

Результат аппроксимации представлен на рис. 2. Здесь $b = 1$, $c = f = 0{,}3$, $g = 0{,}26$. При $a = 200$ мВ получаем амплитуду спайка 70 мВ. Как можно видеть, получено очень хорошее совпадение формы кривой с графиком аппроксимирующей функции (коэффициент корреляции 0,96, $p < 0{,}05$).

Данные, представленные на рис. 1, получены для гигантского аксона кальмара, а не для нейрона мозга человека. Имеет ли смысл анализировать процессы, происходящие в нем? Как показал опыт 50-летнего применения модели Ходжкина—Хаксли — да, имеет. Все нейроны обладают сходными характеристиками возбудимости, необходимо лишь уточнять конкретные временные и амплитудные параметры для данного типа нейронов.

Модель и спектр передаточной функции нервного волокна

Итак, в предыдущем разделе мы получили аналитическое выражение для формы спайка в нейроне (1). Фактически оно является аппроксимацией упрощенных процессов в нейроне, основанной на предположении, что работают только натриевые и калиевые каналы. Это несколько сужает ее применимость, но позволяет без больших затрат ресурсов провести анализ основных процессов при электростимуляции. Линеаризация (в смысле линейности преобразований) здесь достигнута за счет работы в надпороговом режиме, когда заведомо достигается генерация спайка. Это, в частности, означает, что

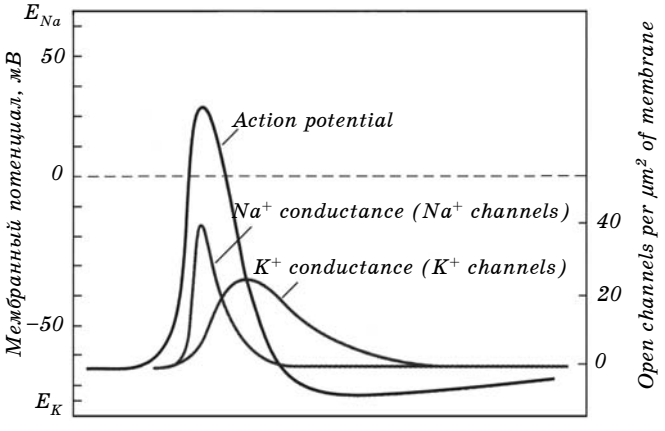


Рис. 1 *Экспериментальные данные о динамике проводимости Na- и K-каналов на фоне развития потенциала действия (см. [3], с. 158)*

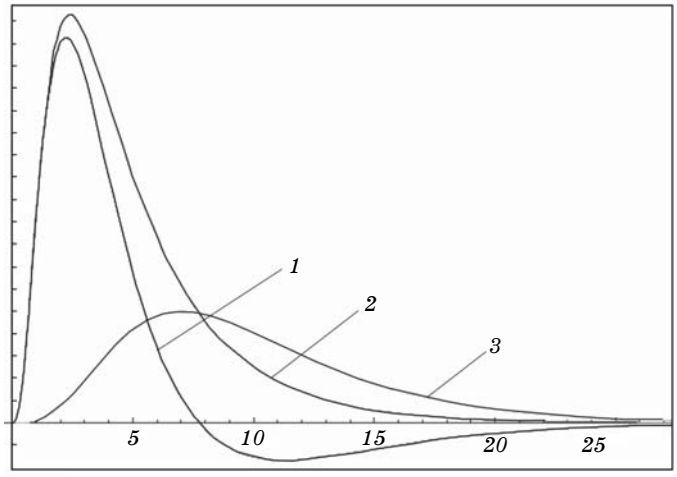


Рис. 2 *Результат аппроксимации спайка:*
1 — спайк; 2 — Na; 3— K; значения на шкале — в условных единицах

амплитуда воздействующего напряжения будет пониматься нами как *амплитуда превышения порога возбудимости* клетки. Из рассмотрения также исключены емкость мембраны и токи утечки.

Подобные упрощения, как нам кажется, допустимы для задачи анализа эффективности различных режимов стимуляции, так как подпороговые воздействия не приводят к возникновению спайков, а следовательно, не дают лечебных эффектов. В этом случае пороги эффективной стимуляции можно определить опытным путем. Это тем более целесообразно, поскольку амплитуду подводимого к целевым структурам напряжения (тока) невозможно рассчитать из-за сложной структуры окружающих тканей, различных путей тока стимуляции и т. п.

Известно, что регистрация аппроксимируемого здесь спайка была произведена путем подачи скачка напряжения амплитудой выше пороговой на мембрану нейрона. Исходя из этого можно получить передаточную функцию нейрона (ПФН) с помощью преобразования Лапласа.

Получим сначала изображение по Лапласу самого спайка. При этом опустим коэффициент a перед скобкой в выражении (1) (его можно учесть позже, так как преобразование Лапласа линейно):

$$S(p) = -\frac{4}{0,26+p} + \frac{5}{0,3+p} + \frac{6}{0,52+p} - \frac{6}{0,6+p} - \frac{4}{0,78+p} + \frac{4}{0,9+p} + \frac{1}{1,04+p} - \frac{1}{1,2+p} - \frac{3}{1,3+p} + \frac{3}{2,3+p} - \frac{1}{3,3+p}. \quad (2)$$

Поскольку это изображение получено в результате воздействия ступеньки напряжения, изображение которой $1/p$, то для вычисления передаточной функции мембраны нейрона $N(p)$ необходимо $S(p)$ умножить на p. Получить импульсную характеристику мембраны нейрона $N(t)$ можно, если провести обратное преобразование Лапласа от $N(p)$. Фактически, исходя из свойств преобразования, речь идет о дифференцировании функции $S(t)$. Таким образом,

$$N(t) = S'(t) = 3\mathbf{e}^{-1,3t}(1-\mathbf{e}^{-t})^2 - 0,3e^{-0,3t}(1-\mathbf{e}^{-t})^3 - -1,2\mathbf{e}^{-0,3t}(1-\mathbf{e}^{-0,3t})^3 + 1,04\mathbf{e}^{-0,26t}(1-\mathbf{e}^{-0,26t})^3. \quad (3)$$

График этой функции изображен на рис. 3.

Построим теперь спектр импульсной функции мембраны нейрона $N(\omega)$ с помощью преобразования Фурье. Указанная функция не является ни четной, ни нечетной, поэтому в ее спектре будут присутствовать как синусные, так и косинусные коэффициенты. Аналитические выражения для спектров синусных коэффициентов $N_{\sin}(\omega)$ (мнимая часть коэффициентов Фурье), косинусных коэффициентов $N_{\cos}(\omega)$ (действительная часть) довольно

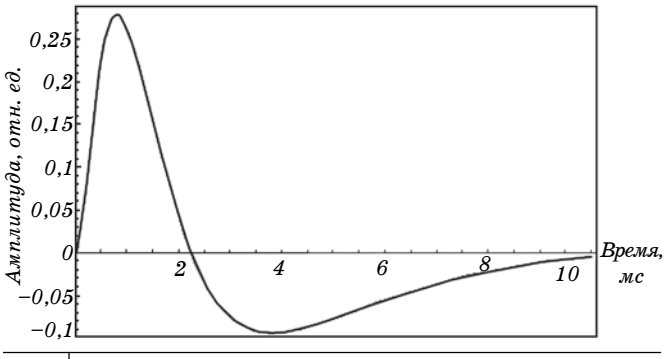


Рис. 3 *График импульсной характеристики нейрона*

громоздки и здесь не приводятся. Модуль спектральной плотности передаточной функции нейрона был получен по формуле

$$N(\omega) = \sqrt{N_{\sin}^2(\omega) + N_{\cos}^2(\omega)}.$$

Графики $N_{\sin}(\omega)$, $N_{\cos}(\omega)$ и $N(\omega)$ представлены на рис. 4.

Как можно видеть, спектр $N(\omega)$ имеет четко выраженный максимум на круговой частоте ω_0 = = 500 рад/с (f_0 = 80 Гц). Можно предположить, что ω_0 — частота оптимальной стимуляции (в дальнейшем это подтвердилось при моделировании и экспериментально). Структуру коэффициентов Фурье подробно отражают спектры синусных и косинусных коэффициентов (ССК и СКК), которые имеют по два основных максимума. Синусная кривая имеет максимумы при круговых частотах ω_1 = = 250 рад/с и ω_2 = 1200 рад/с (соответственно на f_1 = 40 Гц и f_2 = 190 Гц) и ноль на частоте ω_0 = = 500 рад/с (f_0 = 80 Гц). Косинусная кривая имеет максимумы при круговых частотах ω_0 = 500 рад/с и ω_4 = 2300 рад/с (соответственно на f_0 = 80 Гц и f_4 = 366 Гц) и ноль на частоте ω_3 = 1400 рад/с (f_3 = = 223 Гц). Как будет показано в дальнейшем, спектр действительных (косинусных) коэффициентов $N_{\cos}(\omega)$ несет наиболее ценную информацию о свойствах нейрона как объекта электростимуляции. Его первый максимум (f_0 = 80 Гц, T_0 = 12,5 мс), близко

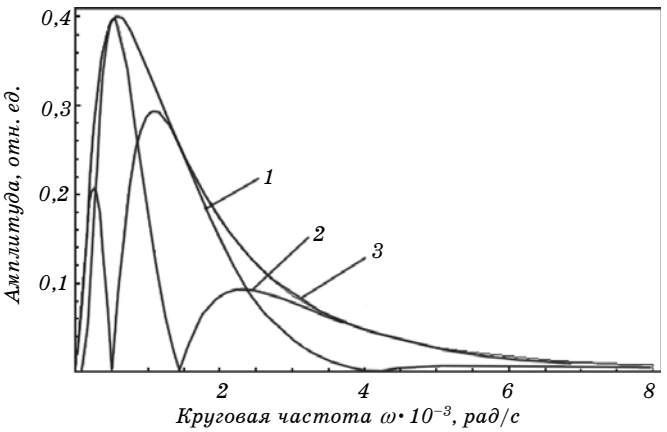


Рис. 4 *Модуль спектральной плотности передаточной функции нейрона:*
1 — $N_{sin}(\omega)$; 2 — $N_{cos}(\omega)$; 3 — $N(\omega)$

совпадающий с максимумом полного спектра Фурье, можно рассматривать как частоту наиболее благоприятного воздействия. Второй максимум (f_4 = 360 Гц, T_4 = 2,6 мс) указывает на оптимальную длительность импульса стимуляции. Соответственно частоту «нуля» косинусной спектральной характеристики (223 Гц) следует считать неэффективной в смысле стимуляции, что равнозначно отнесению ее периода $T_3 = 1/f_3$ = 4,5 мс к абсолютному рефрактерному периоду (АРП).

Совпадения характеристик оптимального сигнала с положениями максимумов именно косинусных коэффициентов, по-видимому, не являются случайными, так как СКК обычно связывают с активной мощностью процесса (т. е. с обменом энергией с внешними источниками и потребителями), а ССК — с реактивной (т. е. внутренним перераспределением энергии).

Таким образом, проведенное исследование показало, что возможно получение временных и спектральных характеристик нейрона на основе элементарного анализа продуцируемого им сигнала — потенциала действия, или спайка. Спектральная характеристика передаточной функции нейрона имеет выраженные избирательные свойства, ранее обнаруженные экспериментально.

Учет характеристики синаптической передачи

Возникновение и распространение спайка, несомненно, являются важнейшими моментами в деятельности нейрона и нервной системы в целом. Однако не менее важную роль играет процесс передачи информации от нейрона к нейрону либо от нейрона к мышце и другим исполнительным органам. Как известно, эта передача происходит посредством синаптических контактов, большинство из которых у человека являются химическими. Характеристики синаптической передачи хорошо изучены, поэтому не составит большого труда ввести их в рассмотрение при анализе процессов электростимуляции.

Известно, что в результате прихода спайка к нервному окончанию — *пресинаптической мембране* — выделяется порция специфического для данного нейрона химического вещества (медиатора) в синаптическую щель. В результате взаимодействия медиатора с *постсинаптической мембраной* следующего нейрона (мышцы, органа) в ней может развиться процесс возбуждения, приводящий в итоге к совершению некоего полезного действия. Однако для возникновения возбуждения на постсинаптической мембране необходимо поступление в синаптическую щель определенного количества медиатора, ниже которого возбуждения не наступает. В свою очередь количество медиатора, выделяемого пресинаптической мембраной, зависит от амплитуды приходящего на нее спайка. Характеристика зависимости амплитуды постсинаптического потенциала (ПОСП) от амплитуды пресинаптического потенциала (ПРСП) приведена на рис. 5. Эта кривая характеризует процесс экзоцитоза в пресинаптической мембране.

Аппроксимация указанной характеристики возможна выражением вида

$$E(\nu) = \bar{E}\frac{\upsilon^a}{\upsilon^a + b^a}, \qquad (5)$$

где $E(\nu)$ — величина ПОСП; $\bar{E}$ — максимальная амплитуда ПОСП; ν — амплитуда ПРСП; a — показатель степени (порядок) характеристики; b — параметр, указывающий на положение места излома характеристики.

Удовлетворительные результаты дают следующие значения параметров: $\bar{E}$ = 64 мВ, $a = 10 \div 14$, b = 54 мВ. Изменение порядка характеристики a в указанных пределах меняет лишь наклон центрального отрезка кривой, почти не влияя на точность аппроксимации (RMSE = 0,858).

Аналогичную точность можно получить при использовании выражения вида

$$E(\nu) = \bar{E}\left(1 - \mathbf{e}^{-c\nu}\right)^d, \qquad (6)$$

где c характеризует наклон центральной части кривой; d характеризует положение места излома; остальные параметры те же, что в выражении (5).

При c = 0,19, показатель степени d получает достаточно экзотичное значение 13 600 (!) (RMSE = = 0,901). Цифра любопытна — возможно, она както отражает количество молекул медиатора, которые должны быть одновременно связаны постсинаптической мембраной для генерации 35–40 мВ на ней (центральная часть кривой). Однако это требует дальнейшей проверки и экспериментального уточнения.

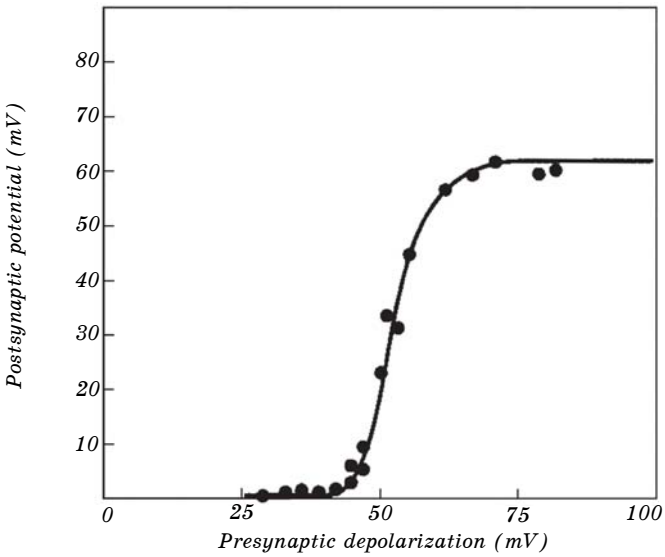


Рис. 5 *Характеристика синаптической передачи ([3], с. 255)*

Наконец, можно аппроксимировать рассматриваемую кривую кусочно-линейной характеристикой:

$$E(\nu) = \begin{cases} 0 \to 0 < \nu < 45; \\ 4\nu - 180 \to 45 \le \nu \le 61; \\ 64 \to \nu > 61. \end{cases} \quad (7)$$

Графики всех трех функций изображены на рис. 6. Для дальнейшего применения была выбрана последняя из рассмотренных аппроксимаций — кусочно-линейная по формуле (7).

Поскольку ν в выражениях (5)–(7) есть функция времени, определяемая входным воздействием и передаточной функцией нейрона (ПФН), то реакция модели будет определяться системой уравнений:

$$\left.\begin{aligned} \nu(t) = L^{-1}\left[U(p)N(p)\right]; \\ E = E(\nu, t), \end{aligned}\right\} \quad (8)$$

где $\nu(t)$ — форма спайка на пресинаптической мембране; L^{-1} — функция обратного преобразования Лапласа; $U(p)$ — изображение по Лапласу входного воздействия; $N(p) = S(p)p$ — изображение по Лапласу ПФН [см. формулу (2)]; $E(\nu, t)$ — характеристика экзоцитоза по формуле (7).

Среднее количество выделившегося медиатора за один период воздействия входного сигнала можно оценить по формуле

$$M = \frac{1}{T}\int_0^T E(\nu, t)\mathrm{d}t, \quad (9)$$

где M — оценка количества медиатора; T — период входного воздействия.

Таким образом, система уравнений (8) и выражение (9) образуют математическую модель электростимуляции (ММЭС) и позволяют оценить эффективность воздействия различных сигналов по выделению медиатора, а значит, оценить силу возможного лечебного воздействия. Поскольку в процессе экзоцитоза могут выделяться вещества иного (не обязательно лечебного) назначения, то указанная модель может быть полезной при оценке различных биохимических процессов при электростимуляции.

Наиболее распространенными в физиотерапии низкочастотными сигналами, помимо постоянного тока, являются импульсные сигналы следующей формы [4]: прямоугольный, синусоидальный и треугольный. Обозначим соответствующие им функции как U_R, $U_{\sin}$ и $U_т$. Рассмотрим и сравним их влияние на организм с помощью ММЭС исходя из равенства амплитуды импульса, длительности импульса и периода следования импульсов.

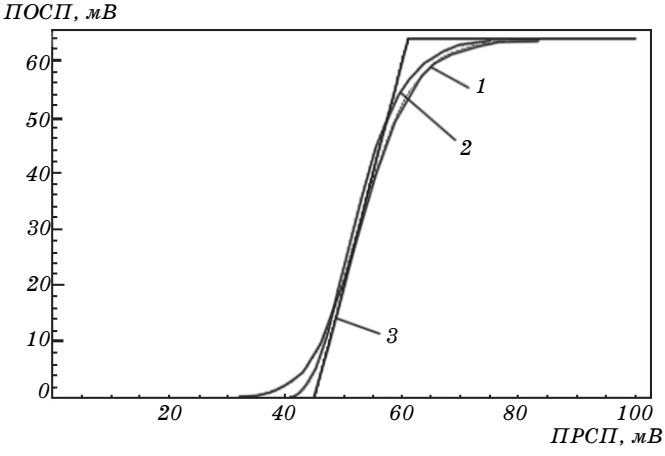


Рис. 6 *Графики функций, аппроксимирующих синаптическую передачу:*
1 — по выражению (5); 2 — (6); 3 — (7)

Исследование свойств ММЭС при прямоугольном входном сигнале

Прямоугольный импульс единичной амплитуды с длительностью τ можно представить в виде функции как разность двух скачков напряжения: в момент времени $t = 0$ и в момент $t = \tau$. Тогда изображение по Лапласу одиночного импульса имеет вид

$$U_R(p) = (1 - \mathrm{e}^{-\tau})/p.$$

Для проверки нашего предположения об эффективной длительности импульса положим $\tau = 2{,}6$ мс. Таким образом, изображением по Лапласу такого импульса будет выражение

$$U_R(p) = (1 - \mathrm{e}^{-2{,}6})/p.$$

Промоделируем сначала реакцию нейрона на такой входной сигнал без учета экзоцитоза. Для этого перемножим выражения (10) и (2) на p и найдем искомый результат с помощью обратного преобразования Лапласа. Аналитическое выражение полученной функции ввиду громоздкости здесь не приводится, а графически результат представлен на рис. 7.

Амплитуда полученного спайка составляет 68 мВ, размах — около 112 мВ, а его длительность — около

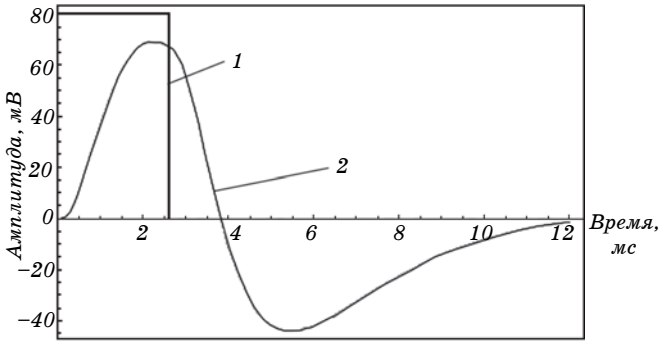


Рис. 7 *Результат моделирования воздействия импульса (10) на нейрон:*
1 — входное воздействие; 2 — выходной сигнал

13 мс. На рис. 8 представлены результаты моделирования воздействия импульсов меньшей длительности (1,5 мс), большей длительности (4 мс) и скачка напряжения постоянного тока той же амплитуды.

Как можно видеть, укорочение импульса ведет к уменьшению амплитуды и длительности спайка, удлинение же его не приводит к увеличению амплитуды, а только лишь удлиняет спайк и увеличивает отрицательный выброс. Как и следовало ожидать, подача скачка постоянного напряжения приводит к генерации спайка, полностью аналогичного исходному, взятому для аппроксимации (см. рис. 1). При этом формы спайков, возникших от воздействия постоянного тока и от длинного импульса (4 мс), полностью совпадают вплоть до момента окончания второго из них. Следовательно, существует оптимальная длительность импульса стимуляции, совпадающая с максимумом «спайка постоянного тока» или (что есть то же самое) с нулем импульсной ПФН (см. рис. 3, $\tau = 2{,}3$ мс). Эта длительность приблизительно соответствует второму максимуму спектра косинусных коэффициентов Фурье (см. рис. 4, $\tau = 2{,}6$ мс).

Если подать на вход модели короткий импульс, например, длительностью 0,15 мс той же амплитуды, на выходе получим спайк пропорционально малой амплитуды, но такой же формы, как и при импульсе длительностью 1,5 мс. То есть спайк развивается уже после окончания импульса, как это и наблюдается в эксперименте. Для того чтобы получить спайк той же амплитуды, что и при воздействии импульса 1,5 мс, необходимо соответственно увеличить амплитуду короткого импульса. Сказанное иллюстрируется рис. 9 (обратите внимание на разные шкалы ординат). Естественно, что с укорочением импульса форма спайка начинает совпадать с формой импульсной ПФН (см. рис. 5).

Очевидно, что спайк такой малой амплитуды, как на рис. 9, *а*, в реальности не существует, однако наша модель все же отражает тот факт, что для получения спайка *заданной амплитуды* необходимо увеличивать амплитуду импульса обратно пропорционально его длительности. То есть при фиксации выхода кривая «сила—длительность» в данной модели описывается приблизительно той же формулой, что и известная экспериментальная зависимость: $U = (1 + k/\tau)b$, где U — приложенное напряжение; k и b — постоянные для данного волокна; τ — длительность импульса (гипербола Вейса, [5]).

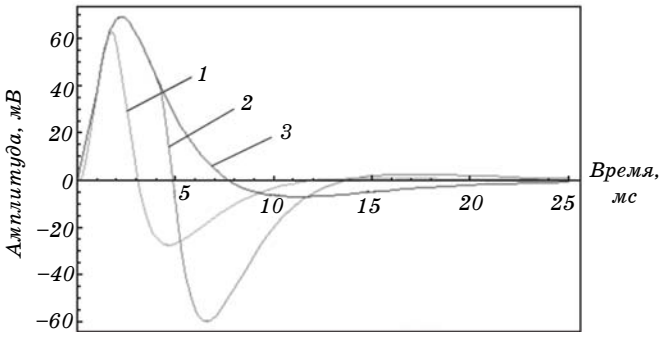


Рис. 8 *Результат моделирования воздействия импульсов разной длительности и одинаковой амплитуды на нейрон:*
1 — 1,5 мс; 2 — 4 мс; 3 — постоянный ток

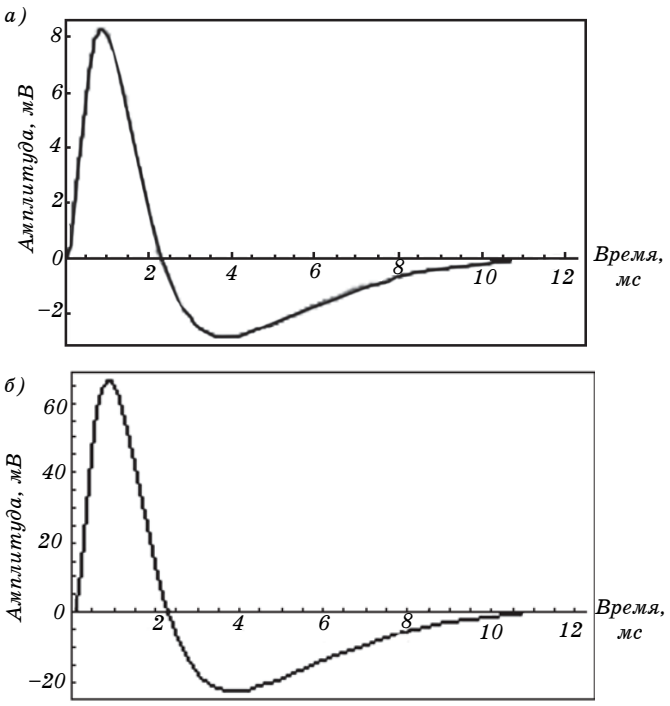


Рис. 9 *Результат моделирования воздействия коротких импульсов одинаковой длительности (0,15 мс) и разной амплитуды на нейрон: а — амплитуда 200 усл. ед.; б —амплитуда 1600 усл. ед.*

Рассмотрим теперь вопрос об *оптимальном ритме* стимуляции. Для этого подадим на вход модели пачку из трех импульсов оптимальной длительности ($\tau = 2{,}3$ мс) с различными периодами следования. Согласно проведенному спектральному анализу, «наихудшим» периодом должен быть период, соответствующий нулю спектра косинусных коэффициентов ($T = 4{,}5$ мс), а «наилучшим» — соответствующий его первому максимуму ($T = 12{,}5$ мс). На рис. 10, *а*, *б* показаны результаты моделирования воздействия с этими двумя периодами. Для лучшего понимания процессов ритмической стимуляции были также промоделированы воздействия с периодами, меньшими «худшего» ($T = 3$ мс) и промежуточным ($T = 6$ мс). Результаты отображены на рис. 10, *в*, *г*. Темной полосой на этих рисунках обозначена «зона экзоцитоза» (ЗЭ), попадание отклика в которую означает возможность синаптической передачи либо выделение какого-либо медиатора.

Как можно видеть, при периоде стимуляции 4,5 мс не происходит формирования полноценного спайка, амплитуда отклика становится ниже ЗЭ, а при дальнейшем уменьшении периода отклик становится бесформенным с резко спадающей от импульса к импульсу амплитудой. Это вполне соот-

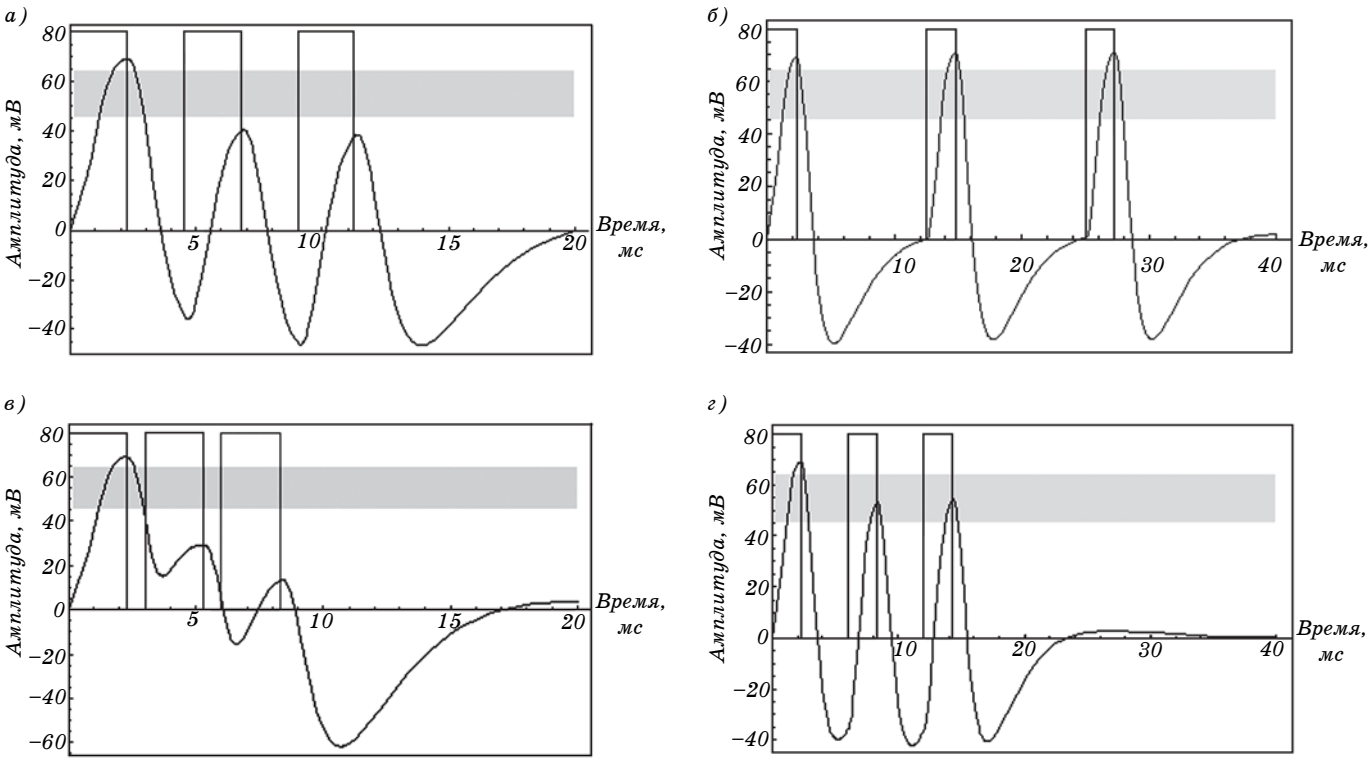


Рис. 10 *Результат моделирования воздействия трех импульсов одинаковой длительности (2,3 мс) и разных периодов следования на нейрон: а — период 4,5 мс; б — 12,5 мс; в — 3 мс; г — 6 мс*

ветствует свойствам АРП. Стимуляция с периодом 6 мс еще обеспечивает попадание в ЗЭ, но площадь под кривой, ограниченная этой зоной, снижается. Этот интервал значений периодов (от 4,5 до 12,5 мс) следует отнести к относительному рефрактерному периоду (ОРП).

Очевидно, что при стимуляции с периодами, большими 12,5 мс, форма спайка не изменится, но среднее за период количество медиатора, вычисленное по формуле (9), будет уменьшаться. Таким образом, как уменьшение периода относительно оптимального, так и его увеличение будут приводить к снижению выброса медиатора, а следовательно, к изменению эффективности стимуляции.

Подобные качественные рассуждения были подтверждены расчетами. В табл. 1 приведены значения среднего за период количества медиатора в зависимости от длительности импульса и периода стимуляции в установившемся режиме (после второго импульса).

Графическое отображение табл. 1 дано на рис. 11.

Рассмотрение рис. 7–11 и табл. 1 наводит на мысль о том, что при изменении длительности импульса необходимо менять также и период стимуляции. В то же время дополнительное исследование показало, что уменьшение длительности импульса менее 0,5–1 мс (т. е. ниже ~0,3 от оптимальной) не приводит к дальнейшему снижению длительности всего спайка (а значит, и оптимального периода стимуляции). Аналогично этому увеличение длительности стимула более чем в 3 раза (до 7–8 мс) также не приводит к увеличению длительности спайка, так как становится сопоставимым с действием постоянного тока.

Из этого следует, что, подбирая оптимальный режим стимуляции, необходимо соблюдать условие *постоянной скважности*, при этом пределы изменения частоты (периода) стимуляции необходимо ограничивать.

Полученные нами на упрощенной модели результаты довольно близко соответствуют экспери-

Таблица 1 **Зависимость экзоцитоза от параметров импульсов**

Длительность импульса, мс	Период, мс						
	4,5	6	8	12,5	15	20	30
1,5	0	2,12	4,71	4,11	3,41	2,56	1,71
2,3	0	4,28	9,76	7,89	6,58	4,94	3,29
4	0	0	6,71	12,14	10,20	7,65	5,1

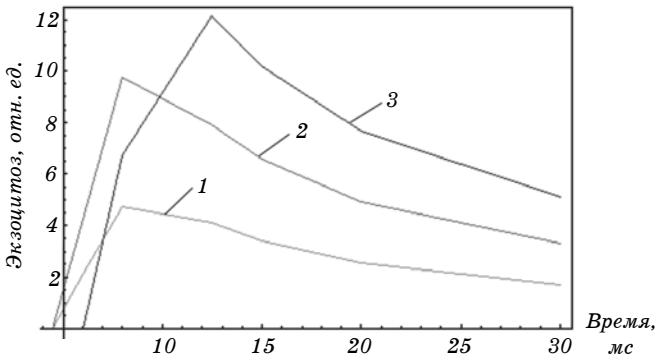


Рис. 11 *Зависимость экзоцитоза от параметров импульсов: 1 — 1,5 мс; 2 — 2,3 мс; 3 — 4 мс*

ментальным зависимостям, ранее опубликованным в работах [6, 7], с поправкой на масштабный коэффициент, отражающий особенности возбудимости нейронов у разных видов животных. Некоторые результаты моделирования вошли в патент РФ [8], который в настоящее время широко и весьма успешно применяется в практической медицине. Аппараты «Трансаир», созданные на основе этого патента, удостоены премии Правительства РФ в области науки и техники за 2004 г.

Аналогичным образом было проанализировано воздействие синусоидальных и треугольных импульсов равной длительности и амплитуды на модель. Установлено, что наиболее эффективным сигналом, определяемым по наибольшему выходу эндорфинов, является последовательность прямоугольных импульсов, следующих с определенной частотой и скважностью. Модель полностью соответствует эмпирической кривой «сила—длительность» и закону Дюбуа—Рэймона, а также обладает свойствами абсолютного и относительного рефрактерных периодов.

Таким образом, показано, что основой квазирезонансных свойств ЗММ может являться синхронная модуляция ионной проводимости мембраны нейрона. Полученная модель может быть использована при анализе и синтезе эффективных режимов электростимуляции для возбудимых тканей различных типов.

Методика применения модели для *синтеза* эффективных режимов в самом общем виде может быть следующая:

1) подбор коэффициентов уравнения (1) для получения удовлетворительного совпадения с реакцией объекта стимуляции (ОС) на тестовый сигнал, например на скачок напряжения (тока) с амплитудой выше пороговой;

2) получение передаточной функции ОС на основе процедур (2) и (3);

3) построение спектра косинусных коэффициентов (СКК) передаточной функции и определение временных характеристик сигнала; положение первого максимума СКК определяет период стимуляции, второго максимума — длительность импульса.

При *анализе* режимов, подобранных экспериментально, требуется провести реконструкцию отклика целевой структуры в обратной последовательности. По виду отклика можно попытаться идентифицировать эту структуру и уточнить характеристики сигнала стимуляции. Сигналы сложных форм, а также высокочастотные, по нашему убеждению, не связаны с непосредственной активацией нейронов как целостных структур, но могут влиять на течение отдельных внутриклеточных процессов, сопоставимых по масштабу времени.

В заключение необходимо заметить, что описанная модель является лишь попыткой создания нового подхода к оптимальной стимуляции возбудимых биологических структур, поэтому автор заранее выражает признательность за высказанные критические замечания и предложения.

Литература

1. **Лебедев В. П.** Материалы научного открытия № 237 «Явление селективности транскраниального электроимпульсного воздействия на защитную систему мозга», приоритет от 1996 г. М., 2003.
2. **Hodgkin A. L., Huxley A. F.** A quantitative description of membrane current and its application to conduction and exitation in nerve // J. Physiol. 1952. Vol. 117. P. 500–544.
3. **Principles** of Neural Science/Ed. by E. Kandel, J. Shcwartz, T. Jessell. McGraw-Hill, 2000. 1414 p.
4. **Боголюбов В. М., Пономаренко Г. Н.** Общая физиотерапия: Учеб. 3-е изд. М.: Медицина, 1999. 432 с.
5. **Тасаки И.** Проведение нервного импульса. М.: Иностр. лит-ра, 1957. 186 с.
6. **Лебедев В. П., Савченко А. Б., Кацнельсон Я. С., Красюков А. В., Петряевская Н. В.** Об опиатном механизме транскраниальной электроанальгезии. В сб.: Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования/Под ред. В. П. Лебедева. СПб., 1998. С. 91–105.
7. **Лебедев В. П., Савченко А. Б., Фан А. Б., Жиляев С. Ю.** Транскраниальная электроанальгезия у крыс: оптимальный режим электрических воздействий//Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. 1988. 74 (2). С. 1094–1101.
8. **Пат. № 2159639** Российская Федерация. Способ транскраниальной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга и устройство для его осуществления/В. П. Лебедев, А. В. Малыгин (с приоритетом от 27.11.1999).
9. **Комаров Н.** Математические модели некоторых процессов жизнедеятельности нейронов. http://nick-komarov.chat.ru/curs/curs.htm.
10. **Покровский А. Н.** Процессы управления в нервных клетках: Учеб. пособие. Л.: ЛГУ, 1987. 85 с.

УДК 614.8

Бройко А. П., канд. техн. наук,
Гончаров Д. В., инженер,
Калинин С. Б., инженер
Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

Разработка портативного комплекса для непрерывного дистанционного контроля физиологического состояния и местоположения человека

Ключевые слова: **контроль физиологического состояния, биомониторинг, телемедицина**

Статья посвящена разработке портативного комплекса для непрерывного дистанционного контроля физиологического состояния и местоположения человека. Описаны проблемы и пути решения, возникающие при создании подобных комплексов.

Повышение уровня безопасности человека в современном мире требует создания комплекса для контроля его физиологического состояния и местоположения. Дети и люди пожилого возраста, а также лица, чья профессиональная деятельность связана с экстремальными физическими и психологическими нагрузками (военные, сотрудники МЧС, спортсмены и др.), — потенциальные потребители подобных систем.

Создание «носимой» системы для дистанционного непрерывного персонифицированного контроля основных жизненных функций человека связано с решением широкого круга технических задач. Универсальные приборы для дистанционного медицинского контроля отсутствуют, а автоматические измерители основных физиологических параметров, получившие признание у клиницистов, непригодны в «полевых условиях». Для контроля стандартными измерителями необходимо размещать на теле пациента массивные металлические датчики, множество циркулярных электродов и окклюзионных (периодически раздуваемых и сдавливающих артерии) манжет.

Цель работы — разработка портативной «носимой» аппаратуры и неинвазивных (не вносящих механических возмущений) способов регистрации динамики физиологических параметров.

1. Описание комплекса

Созданная система [8] состоит из «носимой» телеметрической системы, включающей биометрические датчики, и программного комплекса, обеспечивающего обработку поступающих данных.

«Носимая» часть обеспечивает измерение: 1) основных физиологических параметров [пульса; частоты дыхания; процента насыщения крови кислородом (SPO_2); среднего артериального давления; температуры кожного покрова]; 2) параметров положения и движения [положения тела; двигательной активности; местоположения (по GSM и GPS].

В системе — нательной одежде — размещены измеритель температуры, электрокардиограф, пульсоксиметр (определяющие температуру кожного покрова, пульс, процент насыщения крови кислородом), сенсоры которых контактируют с чувствительными участками тела контролируемого объекта, а также плетизмограф и акселерометр-инклинометр, (контролирующие соответственно частоту дыхания, положение тела и активность).

2. Особенности измерения артериального давления безокклюзионным методом

Измерение динамики артериального давления устройством основано на зависимости скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) от артериального давления (АД) крови в сосудах. Эта связь была теоретически обоснована и подтверждена экспериментально давно ([7], а также Geddes L. A., Voelz M. H., Babbs C. F. et al., 1981; Маркман В. Г., Королева Е. Л., 1987). Анализ работ последних лет свидетельствует о сложном характере зависимости между этими величинами [3–5]. Однако многие авторы сходятся во мнении, что в диапазоне значений артериального давления от 0 до 90 мм рт. ст. у здоровых испытуемых выдерживается линейный характер связи СРПВ и АД, различаясь лишь крутизной [1, 2]. Авторы указывают, что у 80 % испытуемых и в более высоком диапазоне значений АД (100–120 мм рт. ст.) линейная зависимость АД и СРПВ сохраняется. Лишь в 18,5 % случаев в

этом поддиапазоне возникают варианты изменения зависимости, различающиеся от индивидуума к индивидууму [1]. Принцип линейной зависимости СРПВ и АД исследован в ряде работ по неинвазивному определению артериального давления и использован в нескольких отечественных и зарубежных разработках (пат. Франции № 2523432 A61B5/02; а. с. СССР № 1445689 A61B5/02, устройство «Casio», Япония и т. д.).

Устройством измеряется время распространения пульсовой волны (ВРПВ), определяемое как интервал между экстремумом ЭКГ-сигнала и устойчивой точкой на кривой пульсовой волны, регистрируемой на ухе фотоэлектрическим датчиком, принадлежащим одному сердечному циклу.

Во время каждого сердечного цикла (удара сердца) генерируются электрические сигналы. Момент возникновения ЭКГ-сигнала служит точкой отсчета для определения времени и скорости распространения пульсовых волн.

Скорость распространения пульсовых волн подвержена влиянию ряда факторов, в первую очередь кондициям физического состояния. Давление рассчитывается по интервалу между зубцом *R* ЭКГ и устойчивой точкой на кривой пульсовой волны. Зависимость между СРПВ и кровяным давлением у разных людей различна. Для точной калибровки прибора конкретного пользователя необходимо ввести в устройство индивидуально определяемые «базовые параметры». Устройство рассчитывает давление на основе зависимости измеряемой скорости распространения пульсовых волн по определенным заранее «базовым» соотношениям показателей СРПВ и АД. Индивидуальный характер соотношений между АД и СРПВ определяется при трех различных уровнях АД.

Индивидуальное тестирование зависимости АД и СРПВ у пользователей включает регистрацию параметров «в покое», а затем — после двух стандартных физических нагрузок нарастающей интенсивности. «Базовые» цифры артериального давления получают ручным сфигмоманометром и в виде трех опорных точек вводят в программу, которая строит «калибровочную» зависимость АД от СРПВ для конкретного пользователя. Установленная индивидуальная «базовая» зависимость, заложенная в память процессора, в дальнейшем позволяет рассчитывать артериальное давление только по измеряемой СРПВ для каждого сердечного цикла.

Базовый параметр АД «фона» для устройства измеряется в спокойном, расслабленном состоянии. Далее выполняется проба с приседаниями: в медленном темпе 20 приседаний за 30 с. Сразу после выполнения нагрузки (1-я минута) в положении сидя измеряется АД. При нормотоническом типе реагирования на физическую нагрузку повышается максимальное и понижается минимальное АД. У тренированных пользователей динамика АД в ответ на 20 приседаний невелика. Важным критерием нормотонической реакции является быстрое восстановление ЧСС и АД до уровня фона.

Базовые параметры АД, полученные после первой физической нагрузки, вводятся в устройство и составляется протокол (табл. 1).

Вторая физическая нагрузка — 15-секундный бег на месте в максимальном темпе. Сразу после пробы в положении сидя измеряется АД. После 2-й нагрузки при нормотоническом типе реакции повышается максимальное и понижается минимальное АД. Изменения в ответ на 15-секундный бег могут быть выраженными. Так, на 1-й минуте восстановительного периода максимальное АД повышается до 160–180 мм рт. ст., а минимальное может понизиться до 50–60 мм рт. ст. Базовые параметры АД, полученные на 1-й минуте после второй физической нагрузки, также вводится в устройство.

Правильность расчета по предварительно введенным базовым параметрам проверяется контрольным измерением сфигмоманометром. Если разница в показаниях сфигмоманометра и текущих показаниях устройства составит 20 мм рт. ст. и более, то необходимо обновить базовые параметры. В любом случае базовые параметры следует обновлять ежемесячно.

3. Оценка положения и активности человека

Для более детального распознавания изменения физиологических параметров человека в каждый конкретный момент времени, в системе предусмотрена возможность определения положения человека относительно земли и уровня его движения:

1) человек стоит;
2) человек наклонился;
3) человек лежит;
4) человек не движется;
5) человек движется;
6; человек движется интенсивно.

Таблица 1 **Протокол проведения функциональной пробы у пользователя с нормотоническим типом реагирования АД на физическую нагрузку**

До нагрузки	После 20 приседаний			После 15-секундного бега			
	Минуты			Минуты			
	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я	4-я
120/70	14/60	_	120/70	175/70	155/65	135/70	125/70

Программное обеспечение может в реальном времени отображать синхронный тренд всех физиологических параметров, обеспечивая их привязкой к событиям, связанным с изменением в положении человека и (или) сменой его уровня движения. Такая информация может использоваться как независимый или вспомогательный инструмент и может увеличивать в ряде случаев адекватность измеряемых ЧСС, SPO_2 и т. д. (рис. 1).

Задача решается бесконтактно с помощью твердотельного акселерометра-гироскопа, выполненного по MEMS-технологии. Датчик размещается внутри описанной специализированной одежды в главном корпусе прибора. Основным преимуществом данной конструкции является отсутствие какой-либо привязки к конечностям или деталям одежды (брюкам, ботинкам и т. д.). Местоположение и алгоритм обработки данных обеспечивают устойчивость к небольшим помехам, которые вызваны мелкими движениями, постоянно происходящим в живом организме. Возможны небольшие вариации системы в пространстве без появления видимых отклонений в работе, что позволяет не стеснять человека жесткими креплениями.

Предварительная калибровка чувствительности и уровня информативности показаний с учетом физических возможностей среднестатистического человека производится во время изготовления. При целевом применении выполняется автоматическая настройка, не требующая вмешательства человека. При изменении потребностей потребителя системы возможна перенастройка релевантной составляющей показаний, но с внесением изменений в программную и (или) аппаратную часть системы.

Внедрение в систему доступных для внешнего наблюдателя показателей физической активности человека, технически реализованное на основе MEMS-технологий, не обременяет исследуемого. В свою очередь, эти данные значительно повышают качество работы всего комплекса в целом, позволяют с большей вероятностью получать полезную информацию и избегать помех и других влияний от движений, всегда являющихся значительным источником недетерминированных трудностей в анализе данных о человеке.

4. Система сбора и передачи данных

Главный принцип работы системы сбора и передачи данных — это минимум действий пользователя. Все настройки связи происходят в автоматическом режиме.

Для передачи данных система использует канал связи GSM. У пользователя должен быть коммуникатор (или простой сотовый телефон) с поддержкой технологии Bluetooth, чтобы обеспечить сбор данных от биометрической системы.

Коммуникатор устанавливает связь с базой данных, находящейся на удаленном сервере, по каналу GPRS. Сервер обеспечивает доступ к информации пользователя по средствам любого Интернет-браузера.

Схема взаимодействия элементов системы представлена на рис. 2.

Коммуникатор выполняет функцию сбора данных от биометрической системы, добавляет к ним информацию о своем местоположении, используя GPS или базовые станции сотовой сети. Полученный пакет передается на сервер, где происходят идентификация объекта и работа с базой данных (рис. 3).

Авторизация объекта на сервере происходит по номеру его телефона. Если аппарат с таким номером зарегистрирован в базе данных, то сервер выделит ему отдельный порт для сеанса связи.

Доступ пользователя к серверу осуществляется через Интернет браузер. Для получения информации пользователю необходимо пройти процедуру авторизации.

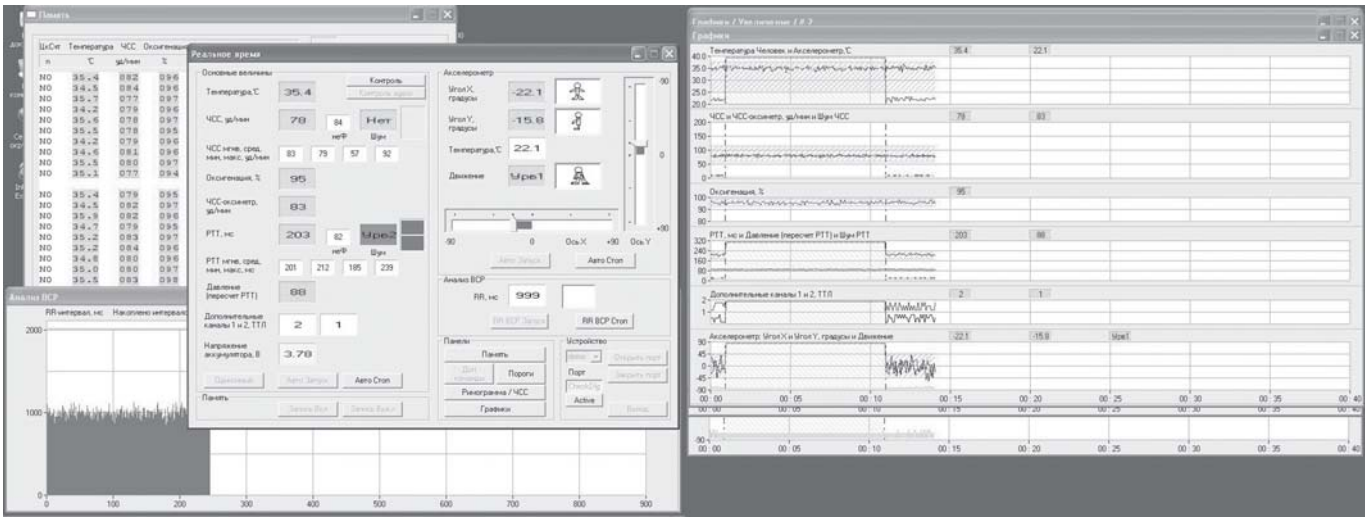


Рис. 1 *Синхронный тренд физиологических параметров*

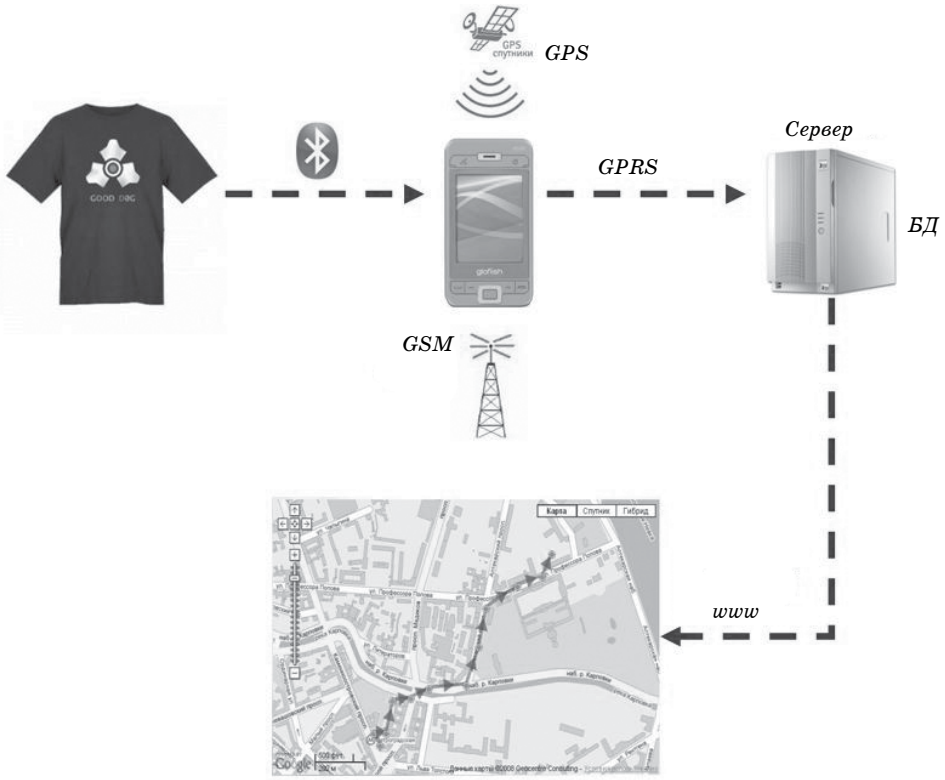


Рис. 2 Связь объектов в системе



Рис. 3 Диаграмма взаимодействия объекта, сервера и базы данных



Рис. 4 *Отображение пользовательской информации*

В случае успешного входа в систему пользователь перейдет на основную страницу, позволяющую просматривать данные о перемещении и биометрическую информацию для каждой точки за заданный интервал времени (рис. 4).

Для отображения пути используются карты Google Map, поддерживаются функции переключения вида (карта, спутники, гибрид) и изменения масштаба.

Пользователь может вывести данные о своих перемещениях за весь или за заданный период. Для каждой точки пути доступны следующие данные:

- время с точностью до тысячной секунды;
- высота над уровнем моря;
- скорость движения;
- частота дыхания;
- положение тела;
- двигательная активность (идет, бежит, стоит);
- температура;
- АД;
- пульс;
- SpO_2;
- уровень заряда аккумулятора.

Заключение

В результате работы впервые создан портативный комплекс для непрерывного дистанционного контроля физиологического состояния и местоположения человека.

Дальнейшее совершенствование подобных систем, вероятно, приведет к созданию нового вида одежды, с полностью интегрированными в нее датчиками, распределенными по телу, осуществляющими контроль физиологического состояния и местоположения человека и выполняющими функцию первичной медицинской помощи. Очевидно, станет возможным определять не только клинически важные параметры, но и более тонкие отклонения от нормы. Такие системы безусловно улучшать качество жизни и повысят безопасность человека.

Литература

1. **Поморова Ю. Г., Кондыков А. А., Киселев В. Д.** Вариации связи скорости распространения пульсовой волны и артериального давления//Изв. Алтайс. гос. ун-та. Барнаул, 1999. Вып. 4. С. 153–157.
2. **Андрияшенко П. Л., Большов В. М., Клочков В. А., Яковлев В. Т.** К выбору метода измерения артериального давления в мониторных комплексах//Мед. техника. 1995. №4. С.26–29.
3. **Березина А. М.** Клиническое значение оценки вариабельности скорости распространения пульсовой волны у больных артериальной гипертонией. Автореф. дис. канд. мед. наук. Иваново, 2007. С. 22.
4. **Назарова О. А., Березина А. М., Фомин Ф. Ю., Масленникова О. М., Мустафа Х. Х., Рачкова С. А.** Клиническое значение оценки эластических свойств сосудов//Перспективы рос. кардиологии. Рос. нац. конгр. кардиологов. Материалы конгресса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. Т. 4, № 4. С. 230.
5. **Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Чаляби Т. А., Марченко И. В., Капустин И. О., Иваненко В. В, Семенова Н. В.** Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии//Юж.-Рос. мед. журн. 2002. № 3.
6. **Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Хирманов В. Н.** Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М.: Реафарм, 2004. 384 с.
7. **Валтнерис А. Д.** Метод определения скорости распространения пульсовой волны. Рига, 1966.
8. **Пат. № 75293** Россия. МПК A61B 5/0205, A61B 5/113 от 25 марта 2008г. Телеметрическая система для мониторинга физиологических параметров// Бройко А. П., Гончаров Д. В., Ильков В. К., Кривачев Р. К., Лучинин В. В., Резнев А. А. К заявке № 2008111453/22 от 25.03.2008. Опубл. 10.08.2008. Бюл. № 22.

УДК 681.51.538.8

Суворов Н. Б., д-р биол. наук,
НИИ экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

Некоторые проблемные вопросы электромагнитной экологии человека

Ключевые слова: **электромагнитные поля, биотропные параметры, биологические эффекты**

В статье представлены результаты исследований биологического действия электромагнитных полей (ЭМП), включая сверхширокополосные импульсные излучения. Приведены данные о влиянии различных режимов облучения и рассмотрена роль биотропных параметров в реализации биологических эффектов. Затронуты вопросы медицинского применения ЭМП.

Введение

Электромагнитные излучения естественного и искусственного происхождения, влияющие на состояние живых систем, являются неотъемлемой частью биотехносферы и значимым экологическим фактором.

В 30-е гг. прошлого века, на начальном этапе развития отечественной электромагнитобиологии, было замечено, что влияние электромагнитных полей (ЭМП) на человека зависит от физической характеристики действующей энергии (длины волны, силы и продолжительности действия, условий применения), биологических особенностей изучаемого объекта (вида, размеров тела, пола, возраста, здорового или патологического состояния и т. д.).

К настоящему времени список биотропных параметров ЭМП значительно пополнился: частотный диапазон, глубина проникновения, вид модуляции, локализация, ориентация объекта относительно векторов E и H и др.

Из опыта современных исследований следует вывод: частотная характеристика ЭМП заметно влияет на направленность функциональной зависимости между плотностью потока энергии (ППЭ) и временем облучения. В то же время прямой зависимости между глубиной проникновения излучения и выраженностью эффекта на организменном уровне нет. Более поздние исследования влияния миллиметровых волн убеждают, что это не совсем так. Отмечена функциональная зависимость между соотношением скорости повреждения, восстановительных реакций и плотностью потока энергии. Определена зависимость коэффициента кумуляции от экспозиции и ППЭ облучения. Летальный градиент температуры не зависит от вида биообъекта, а время достижения этого градиента обратно пропорционально его массе. В то же время многие публикации по биоэффектам СВЧ-облучений не содержат необходимых для воспроизведения сведений: подробных и точных количественных характеристик (метрологии) применяемого фактора, условий облучения, наличия или отсутствия контрольных групп.

Основная часть

При электромагнитном облучении внутри организма образуются интерференционные максимумы поглощения — «горячие точки». Для человека локальные максимумы, располагающиеся, как правило, внутри головы, возникают при облучении в диапазоне 750–2500 МГц. Максимум, обусловленный «резонансом» с общими размерами тела, находится в диапазоне 50–100 МГц. Поглощенная мощность зависит от формы и ориентации объекта относительно векторов ЭМП. Поглощение максимально, когда вектор E параллелен длинной оси тела.

В работах по влиянию ЭМП СВЧ на центральную нервную систему (ЦНС) человека и животных подчеркивается, что некоторые результаты носят противоречивый характер, объясняющийся множеством биотропных параметров воздействия, учет совокупности которых не всегда представлялся возможным. Delgado [1], подчеркивая ведущую роль и чувствительность ЦНС к электромагнитным полям, нашел основания говорить об электромагнитном «засорении» мозга. Эффективными для оценки функционального состояния ЦНС являются электрофизиологические методы. Однако надежное определение состояния организма возможно только при сочетании различных методов и корректном метрологическом контроле. В основе тератогенных эффектов общего или локального ЭМП широкого диапазона лежит повышение температуры. Функциональные эффекты могут иметь место при уровнях, не приводящих к общему подъему температуры.

Важными биотропными параметрами ЭМП являются напряженность или плотность потока энергии, глубина проникновения, удельная поглощен-

ная мощность (УПМ), которая определяется, как правило, на тушках животных или фантомах, приближенных по форме к конкретному биообъекту и изготовленных из пластмасс с соответствующими электрофизическими характеристиками. Результаты таких измерений имеют относительный характер, поскольку не учитывается целый ряд специфических свойств, присущих только живым системам. Тем не менее УПМ характеризует энергетический эффект взаимодействия организма с ЭМП.

В 1975 г. Hamrick, McRee [2] определили УПМ у эмбрионов перепела при облучении с ППЭ = = 30 мВт/см^2, 2450 МГц непрерывной генерации через сутки после начала инкубации. Для биообъектов, на 70–90 % состоящих из воды, УПМ = = 4200 × $\Delta T/\Delta t$ (Вт/кг), где 4200 Дж/(кг·°С) — теплоемкость воды. Удельная поглощенная мощность при этом составила 14 мВт/г.

В результате исследований поглощения энергии в полосе 50–2450 МГц выявлена высокая вариабельность поглощения у человека (фантом) в диапазоне 50–800 МГц. При резонансе и при ППЭ = = 1 мВт/см^2 УПМ достигала 0,36 Вт/кг. Максимальная УПМ локализована в области шеи. Термограммы доказали наличие индивидуальных резонансных частот для различных частей тела (шея, голова, руки, ноги). Резонансные явления и пространственное перераспределение УПМ на теле представляют наибольшую опасность. Облучение фантома человека частотой 350 МГц приводит к неравномерному поглощению энергии, и градиент локальной УПМ может достигать 8 Вт/кг.

Поглощение энергии тушками крыс: максимум средней УПМ приходится на 700 МГц. Максимумы локальной УПМ распределились следующим образом: 360 МГц — прямая кишка, 700 МГц — толстая кишка, 915 МГц — пищевод, 2450 МГц — головной мозг. Пороговым значением возникновения физиологических и поведенческих реакций у крыс на воздействие частоты 2450 МГц считается: ППЭ = 0,5 ÷ 2,5 мВт/см^2 с УПМ = 0,14 ÷ 0,7 Вт/кг; у кроликов: ППЭ = 0,5 ÷ 5 мВт/см^2 с УПМ = 0,075 ÷ ÷ 0,75 Вт/кг.

Представленные краткие данные убедительно свидетельствуют, что поглощение электромагнитной энергии живыми системами имеет неравномерный характер, характеризующийся наличием «горячих точек». Существует множество гипотез о причинах этого эффекта. Авторами одной из них являются отечественные исследователи — представители биофизической школы Пущинского биологического центра РАН. Эксперименты проводились на моделях мембран. Оказалось, что при скачкообразном микроволновом нагреве мембраны, сформированной на отверстии в тонкой диэлектрической перегородке, до 10 °С нагрев электролита за 1–3-секундную экспозицию не превышал 0,2 °С (частота облучения 1000 МГц). На частоте 300 МГц нагрев электролита лежал в пределах сотых долей градуса. Существенно, что в диапазоне частот 300–2500 МГц эффект примерно обратно пропорционален частоте.

Методические и технологические трудности определения УПМ телом человека на частотах 0,1–3 ГГц были систематизированы только в 1990 г. Оценка поглощенной энергии по градиенту температуры, выполняемая на фантомах из тканеэквивалентного материала, эффективна при действии термогенных доз энергии. Для выявления распределения «горячих точек» приемлемы термографические методы. Рассматриваются термометрические датчики, фиброэластичные термометры, датчики электрического поля. Для этих целей используют также ЯМР-томографию. Рекомендуется использование нескольких методик (одновременно или последовательно), что повышает достоверность проводимых измерений. В настоящее время существуют методы неинвазивного определения УПМ у человека.

Как в настоящее время, так и в ближайшем будущем ожидаются лишь нарастание интенсивности антропогенных электромагнитных полей и расширение контингента лиц, подвергающихся облучению в окружающей среде и в процессе производственной деятельности. Проблема регламентации электромагнитных факторов имеет почти 50-летнюю историю.

В диапазоне 30 МГц–300 ГГц выделяют тепловое (10 мВт/см^2 и выше) и нетепловое (ниже 10 мВт/см^2) действия ЭМП. Вот данные об уровнях облучения персонала гражданских аэропортов: радиолокационные станции, работающие в диапазоне частот 300 МГц–37,5 ГГц в импульсном режиме с частотой до 1000 имп./с, создают на рабочих местах ППЭ до 10 мкВт/см^2, а на открытой территории — до 3700 мкВт/см^2. Энергетическая нагрузка на технический персонал составляет 563,5–5740 мкВт·ч/см^2. Нагрузка на лиц, не связанных с обслуживанием радиосистем, достигает 1672,6 мкВт·ч/см^2.

Для оценки пороговых значений ЭМП для населения определены следующие критерии: катарактогенный эффект, уменьшение времени жизни, нарушение теплового баланса, летальные эффекты. Для человека в условиях профессиональной деятельности критерии другие: работоспособность (производительность труда), соматическое здоровье, генетические последствия. УПМ для профессионалов предполагается 0,4 Вт/кг в течение 1 ч экспозиции. Абсолютно необходим учет режимов облучения и времени действия. Важен спектр модулированных ЭМП, особенно в низкочастотной области, поскольку именно в этих диапазонах, включая декасекундные, развертывается цепочка управляющих сигналов в ЦНС. По характеру модуляции выделяют ряд самостоятельных групп ЭМП и рассматривают их с учетом как линейной, так и круговой поляризации. При дальнейшем развитии такой концепции предельно допустимые

уровни (ПДУ) будут выглядеть как многофакторные функции частоты, экспозиции, режимов модуляции и т. д. В конечном итоге регламентация биоэффектов ЭМП превратится в систему управления. ПДУ, рассчитанные из предельно допустимой УПМ при равномерном поглощении энергии всем телом, не отличаются полной корректностью, так как не учитывают неравномерности поглощения, проявляющегося, в частности, в виде «горячих точек». Для определения достоверности применения средней УПМ в одной из лабораторий ВВС США разработана система, измеряющая локальные УПМ. Неясно, однако, в каких частях тела и сколько раз необходимо измерить УПМ для формирования гигиенических ПДУ.

В России весь диапазон интенсивностей ЭМП был разделен на три зоны: подпороговая зона, зона адаптивного восприятия, зона поражения. Исходя из принятых принципов гигиенической регламентации порог вредного воздействия лежит на границе адаптационных реакций и поражения. В гигиенической практике принято международное деление ЭМП на нормируемые диапазоны, основанные на технической классификации. Для каждого из них определены собственные ПДУ. В диапазоне частот 300 МГц–300 ГГц регламентируются: предельно допустимые уровень плотности потока энергии ППЭпд и энергетическая экспозиция ЭЭпд = ППЭпдT. Энергетическая экспозиция за рабочий день, кроме облучения от сканирующих и вращающихся антенн, не должна превышать 200 мкВт · ч/см^2. В последнем случае в расчеты вводятся поправочные коэффициенты, зависящие от скважности, т. е.

$$\text{ППЭпд} = K\text{ЭЭпд}/T,$$

где T — время; K — коэффициент ослабления биологической эффективности: K = 1 для непрерывных режимов генерации, K = 10 для облучения от вращающихся и сканирующих антенн, K = 12,5 для случаев облучения кистей рук.

При воздействии на руки ЭЭпд = 2500 мкВт · ч/см^2; при времени облучения меньше 12 мин ППЭпд = = 5000 мкВт/см^2, но при этом ППЭ на другие части тела не должна превышать 10 мкВт/см^2. Для модулированных ЭМП нормируемым параметром является среднеквадратичное значение ППЭ.

Центральная нервная система является одной из самых чувствительных к ЭМП. В исследованиях вызванных потенциалов (ВП) вертекса кошек на радиоимпульсы 2450 МГц длительностью 2,5–25 мс и пиковой мощностью до 100 кВт выяснилось, что латентный период ВП на радиоимпульс меньше, чем на звуковой сигнал, и представляет собой серию волн на протяжении 10 мс после радиоимпульса. При увеличении длительности радиоимпульса амплитуда ВП росла, достигая некоторого «плато» с небольшими осцилляциями. Речь идет о *прямом действии радиоимпульсов* указанной интенсивности на головной мозг.

Прямое действие ЭМП на головной мозг проявляется и в виде эффектов «радиозвука», обобщенных Хижняком, Тяжеловым [3]. Использовалось ЭМП 800 МГц с импульсной модуляцией (50–20 000 имп./с, 5–200 мкс). Установлены два вида радиозвука: высокочастотный — ощущается звук, адекватный восприятию акустического сигнала, в спектре которого есть гармоники выше 8 кГц; низкочастотный — ощущается звук во всем диапазоне восприятия человеком с обострением в области резонанса головы (54–800 МГц).

Большой цикл комплексных исследований был проведен в НИИ экспериментальной медицины РАМН в Санкт-Петербурге. Использовалось длительное (160–200 ч) со многими контролями облучение кошек и крыс частотой 2375 МГц и ППЭ 500 мкВт/см^2. Был определен комплекс чувствительных к ЭМП структур мозга: гипоталамус, срединный центр таламуса, гиппокамп, сенсомоторная кора. Исследования ультраструктуры латерального гипоталамического поля выявили деструктивные изменения аксодендритических синапсов — концентрацию синаптических везикул в центре пресинаптического отдела. Через 6 месяцев после отмены облучения наблюдались признаки восстановления ультраструктуры. После 160 ч облучения в отделах мозга были обнаружены измененные нервные клетки — хроматолиз, сморщивание и ишемические изменения.

Интересны данные по сенсорной индикации ЭМП сантиметрового диапазона с ППЭ 60 мВт/см^2. У испытуемых, хорошо распознающих наличие поля, точность реакции достигала 90–100 %, а уровень ложных тревог не превышал 10–30 % — преобладали температурные ощущения. Ощущения истинных реакций локализовались в ладони, пальцах, в области предплечья. Предположены два не исключающих друг друга механизма сенсорной индикации ЭМП: непосредственное взаимодействие поля с биологическим веществом, собственно механизм рецепции ЭМП биосистемами.

Катарактогенное действие ЭМП беспокоит специалистов с момента широкого внедрения радарных установок. Особое внимание обращено на микроволновый диапазон термогенных интенсивностей. Показано более сильное повреждающее действие импульсно-модулированных излучений. ЭМП в сочетании с другими катарактогенными факторами ускоряет процесс возникновения заболевания даже при относительно низких ППЭ, не вызывающих эффекта при изолированном действии.

Известны данные 30-летних и более наблюдений лиц, которые в 1970-е гг. работали в условиях СВЧ-облучений. Ведущими в клинической картине являются гипоталамические расстройства, быстрое развитие ишемической болезни сердца. Клиническое течение заболеваний определялось ориентацией этих людей относительно источников давно закончившегося электромагнитного облучения, т. е. распределением поглощенной энергии.

Все авторы указывают, что с увеличением стажа работы с ЭМП растет число жалоб на головную боль, повышенную утомляемость, нарушение сна, ослабление памяти и т. п. ЭМП действуют на ЦНС как прямо, так и опосредованно. Есть также признаки адаптации к низкоинтенсивным полям. Предпатологические и патологические сдвиги развиваются при неблагоприятных сочетаниях интенсивности, экспозиции и состояния организма. При обследовании у лиц, работающих в радиопромышленности, обнаружены признаки функциональной неустойчивости сердечно-сосудистой и нервной систем. О нарушении регуляторных функций в системе кровообращения свидетельствовали также высокая частота сосудистых асимметрий, появление различных типов сосудистых реакций при применении дыхательных и термических нагрузок. Отмечены ослабление и нарушение взаимосвязей между психологическими и физиологическими показателями и усиление внутрисистемных связей, что трактуется как снижение индивидуальных компенсаторных возможностей организма. Очевидно, что в основе описанных нарушений лежат вышеприведенные данные экспериментальных исследований.

Исследования нервных (электрографических) проявлений влияния ЭМП на человека представлены в серии работ Василевского и соавт. [4]. Обследованы две группы лиц, имевших профессиональный контакт с ЭМП микроволнового и радиодиапазонов. Первую группу составили женщины до 40 лет, работавшие с воздействием ЭМП преимущественно на руки (ППЭ = 15 ÷ 400 мкВт/см^2, энергетическая экспозиция — 1600 мкВт · ч/см^2). Системный анализ выявил тесную связь части физиологических параметров со стажем работы. С увеличением стажа растет периферическое сопротивление сосудов и имеет тенденцию к росту диастолическое давление, уменьшаются систолический и минутный объем и объемная скорость кровотока, падают температура и теплоотдача обеих рук. Число жалоб в сопоставлении со стажем имело следующую динамику по сравнению с контрольной группой: до 7 лет — не менялось, свыше 7 лет — повышалось в 2,3 раза, свыше 14 лет — повышалось в 2,6 раза. Очевидно, имеет место кумуляция биоэффектов микроволн, приводящая к истощению функциональных резервов ЦНС при стаже более 14 лет — предельный для условий данного производства.

В другой серии обследовалась группа мужчин — регулировщиков радиопередающих устройств 3–30 МГц. Напряженность амплитудно-модулированного поля достигала десятков В/м. Энергетическая нагрузка не превышала 7200 (В/м)^2 · ч. В контрольной группе 75 % испытуемых не имели жалоб. В основной группе эта цифра равнялась 37,5 %. С увеличением стажа нарастает истощение функциональных резервов головного мозга, лежащее в основе доклинической патологии и общей астенизации организма.

Таким образом, при длительном (кумулятивном) действии ЭМП формируется состояние неспецифической предпатологии, которое при отсутствии медицинского контроля может развиваться в самую неожиданную сторону.

Активационный эффект ЭМП используется в медицинской практике. Пульсирующие радиочастотные поля применяются для ускорения заживления ран мягких тканей — в основе лежит быстрое рассасывание гематом и более раннее начало восстановительных процессов. Импульсные ЭМП, стимулирующие остеосинтез, эффективно используются при лечении переломов и поврежденных нервов. Микроволновое воздействие на область эпифиза с предполагаемым эффектом активации опиоидной системы было опробовано на больных с алкогольным абстинентным синдромом. Сочетанное действие иммуномодуляторов и микроволн на биологически активные точки применили на 60 больных с доброкачественной патологией шейки матки. 73 % выздоровело после месячного, остальные — после повторного курса.

Терапевтическое действие миллиметровых волн (диапазон крайне высоких частот — КВЧ) изучалось в школе академика РАН Н. Д. Девяткова. Молекулы воды интенсивно поглощают волны КВЧ. Кожа состоит из воды на 60 %, поэтому КВЧ полностью затухает в верхнем слое кожи. Малая глубина проникновения приводит к большим градиентам в объемном распределении микротемператур в коже, не достигаемым при облучениях другими диапазонами. Биоэффекты в КВЧ-диапазоне также имеют кумулятивный характер, распределение поля неравномерно, возникает эффект усиления транспорта воды через кожный покров. «Мишенями» мм-волн являются рецепторы, свободные нервные окончания, микрокапилляры, биологически активные зоны Захарьина—Геда.

Специфический интерес представляет изучение биологического действия импульсных излучений сверхширокополосного диапазона — СШП (Ultra Wide Band) — малоизученного экологического фактора риска. Отличием СШП систем связи от традиционных является отсутствие несущей частоты. Для передачи информации в СШП используются так называемые «гауссовские» импульсы. Как правило, длительность импульсов находится в диапазоне от 0,1 до 1,5 нс. Для повышения информационных возможностей необходимо расширять частотный диапазон. В связи со стремительной информатизацией общества и постоянным увеличением информационных потоков эта проблема становится все более актуальной. Актуальность проблемы определила быстрое развитие в последние годы технологий, использующих СШП-сигналы. По определению к ним относятся сигналы, удовлетворяющие условию $0{,}25 < h \le 1$, где $h = (f_{верх} - f_{ниж})/(f_{верх} + f_{ниж})$. И хо-

тя это определение не охватывает всего многообразия СШП-систем и -сигналов, оно в настоящее время используется большинством разработчиков. Поскольку СШП-системы занимают весьма широкие полосы частот, существует проблема их электромагнитной совместимости с традиционными узкополосными системами, действующими в том же спектральном диапазоне.

Обычные радиолокационные системы (РЛС) с полосой частот, не превышающей 10 % от несущей, не позволяют получить образ цели. Переход к СШП-радарам дает возможность увеличить количество информации о цели и получить ее радиоизображение. Так, при уменьшении длительности излучаемого импульса с 1 мкс до 1 нс глубина импульсного объема радара уменьшается с 300 м до 30 см. Исследующий пространство инструмент становится значительно более чувствительным и приобретает ряд новых качеств:

- повышаются точность измерения расстояния до цели и разрешающая способность радара по всем координатам;
- более надежным становится распознавание класса и типа цели;
- повышается устойчивость радара к воздействию всех видов пассивных помех — дождя, тумана, подстилающей поверхности, аэрозолей, металлизированных полос и т. п.;
- повышается устойчивость радара к воздействию внешних ЭМП;
- повышается вероятность обнаружения и устойчивость сопровождения цели;
- повышается устойчивость сопровождения цели под низким углом;
- повышается скрытность работы радара и др.

Соответственно радиолокационное наблюдение при использовании СШП-сигналов отличается от аналогичного процесса с использованием узкополосных сигналов. Точно так же методы проектирования и расчета СШП-радаров, методы их исследования значительно отличаются от методов, используемых в узкополосных РЛС. Применение СШП-сигналов является самостоятельным научно-техническим направлением с собственными методами теоретического анализа и схемотехническими решениями. Сегодня в ведущих странах в области разработок СШП-аппаратуры различного назначения, в том числе и военного, сосредоточены большие ресурсы. Началась гонка в области СШП-технологий. Выигравший ее реально повысит свои информационные возможности.

Аппаратура, генерирующая наносекундные импульсы, создана около 40 лет назад, и полный анализ биоэффектов таких воздействий только предстоит провести. Имеющиеся публикации чаще посвящены анализу воздействий СШП-устройств на электронно-информационные системы, компьютеры. Поскольку СШП-системы связи, обнаружения, противодействия интенсивно развиваются, эксперты обоснованно высказывают мнение относительно безопасности этих систем — пиковая мощность может достигать очень больших значений. Из-за отсутствия полных и надежных данных о биоэффектах СШП-излучений не существует регламентирующих документов, так как под часть 15 Правил использования радиочастотных устройств раздела 47 (Телекоммуникации) Кодекса Федерального регулирования FCC (Code of Federal Regulations, CFR) они не попадают — эти устройства при работе в силу своей широкополосности «залезают в чужие» диапазоны.

Воздействие одиночных КВЧ-импульсов с плотностью энергии до 0,04 мДж/см^2 вызывает слуховые галлюцинации, при более высокой энергии может парализоваться слух, при 100 Дж/см^2 — происходит нагрев тканей. Биоэффекты, вызываемые СШП-импульсами, не коррелируют с изменениями, индуцированными нагревом (www.aetherwire.com/UWBWG_Archive, 3 марта 2001 г.).

Jauchem, Ryan et al. [5], используя импульсы 1,9 нс напряженностью 40 кВ/м с частотой повторения 1 кГц продолжительностью 2 мин раз в неделю в течение 12 недель, не обнаружили эффектов при облучении мышей с опухолями и мышей контрольной группы. Не повлияло облучение также на продолжительность жизни и стимуляцию новообразований.

В то же время есть сообщения о замедлении в 1,5 раза роста опухолей у облученных крыс (использовались генераторы на релятивистских электронных пучках с длиной волны 8; 15 мм и 3 см, длительностью 10 нс и пиковой мощностью 2; 10 и 100 МВт). Средняя продолжительность жизни оказалась на 25–30 % больше, чем у контрольной группы. Нагрева объектов не отмечалось, напряженность внешнего поля достигала 10^4–10^5 В/м, т. е. была сравнима с естественной квазистатической напряженностью электрического поля в биологических клеточных мембранах. Считается, что при описанных условиях эксперимента СШП-облучение вызывало адаптационные реакции. Отрицательных побочных эффектов не выявлено.

Не обнаружено достоверного влияния СШП-импульсов с частотой повторения 2170 имп./с, фронтом нарастания 1 нс и пиковой напряженностью 5 кВ/м в течение 3 ч на клетки белой крови HL-60. Ранее были получены несовпадающие данные. Противоречивые или несовпадающие результаты в электромагнитобиологии встречаются часто, так как даже незначительные изменения в методике и условиях проведения экспериментов могут этому способствовать.

Облучение напряженностью 950 кВ/м сердца лягушки и 1500 кВ/м срезов гиппокампа крысы не вызывало специфических изменений, отмеченные эффекты были вызваны повышением удельной поглощенной мощности и, как следствие, нагревом [6].

Другие исследователи свидетельствуют об отсроченном снижении артериального давления у крыс после 6-минутного облучения импульсами 85–94 кВ/м. Эффективными частотами повторения были 1 и 0,5 кГц. УПМ составила 0,1 Вт/кг.

Облучение животных ультракороткими импульсами сверхширокополосного электромагнитного поля [7] с частотой повторения импульсов 6 Гц в течение часа вызвало изменение спектрального состава электрической активности коры больших полушарий крыс, зарегистрированной в течение 5 мин сразу после облучения, по сравнению с контролем. В частности, происходило подавление частот, близких к частоте следования импульсов, а также снижение межполушарной когерентности. 22-часовая непрерывная регистрация полиграммы у кроликов после облучения выявила «отставленный» эффект — значительное увеличение парадоксального сна, начавшееся через 16 ч после окончания воздействия и сохранявшееся до конца записи. Предполагается непосредственное воздействие излучения как на механизм генерации гиппокампального тета-ритма, так и на систему циркадной ритмики.

Данные о серьезных биоэффектах СШП-излучений большой пиковой и низкой средней напряженностей приводятся относительно нечасто. Это обусловлено ограничением мощности излучающих устройств и редкими возможностями проведения исследований их влияния на человека. Лишь незначительное количество результатов свидетельствует об опасном характере биологического влияния редких импульсов, коротких «залповых» воздействий высокой пиковой мощности, не приводящих, однако, к нагреву объекта. С другой стороны, имеются отдаленные, сдвинутые относительно экспозиции, биоэффекты.

О медицинских применениях короткоимпульсной техники по материалам Международного симпозиума по нетермическому медико-биологическому воздействию электромагнитных полей и ионизированных газов сообщили Кардо-Сысоев и Толстобров [8].

СШП-локаторы могут быть использованы практически всюду, где требуется высокая точность дистанционного наблюдения за движущимися объектами на небольших расстояниях: на автотранспорте — для предотвращения столкновений при движении и парковке; в качестве датчиков охранной сигнализации; для обнаружения людей под завалами строительных конструкций или снежными лавинами, а при их неподвижности — по сокращениям сердца и движениям грудной клетки; в клиниках или в домашних условиях — для дистанционного измерения параметров сердечной и дыхательной деятельности человека. В последнем случае используется эффект частичного отражения электромагнитных волн от раздела двух сред. Длительность импульса 200 пс и амплитуда 5 В позволяют:

1. уменьшить спектральную плотность мощности излучаемого сигнала, что значительно снижает уровень электромагнитного излучения;
2. уменьшить расстояние, на котором производятся измерения;
3. уменьшить габаритные размеры прибора;
4. повысить достоверность измерений.

Московская фирма RSLab разработала СШП-биолокатор «Раскан» (www.rslab.ru), с помощью которого можно получать сигналы сердечной деятельности и дыхания в различных условиях.

Заключение

Краткое и не претендующее на полноту обобщение литературных сведений относительно биологического действия электромагнитных полей диапазона 300–3000 МГц и СШП-излучений позволяет сформулировать ряд самых общих положений:

1. По мере углубления знаний о природе биоэлектромагнитного взаимодействия, в силу биологической неиндифферентности ЭМП по отношению к любым уровням организации живых систем (от отдельных клеток до поведения индивида и популяции), из-за постоянно расширяющегося диапазона длин волн вновь создаваемой аппаратуры ЭМП нуждаются в периодическом гигиеническом нормировании.

2. Считается доказанным, что биоэффекты ЭМП разных интенсивностей (термогенных и нетермогенных или слабых) реализуются в биообъектах посредством различных механизмов и способны накапливаться при повторных, длительных и хронических экспозициях. Электромагнитные поля, действующие на организм человека и животных, могут изменять поведение, условно-рефлекторную деятельность, память, структуру нервных клеток, биоритмологическую организацию нервно-системных процессов, вызывая подавление циклических форм физиологической активности и задержку их формирования. С увеличением времени контакта или профессионального стажа работы в контакте с ЭМП связано снижение функциональных резервов головного мозга и организма в целом.

3. Наибольшей биологически положительной или отрицательной значимостью обладают электромагнитные излучения, адресованные в определенную фазу естественного биоритма живой системы и адекватные ей по физическим характеристикам.

4. При определенных условиях фаза первичной активации физиологических функций, диа- и гипертермические режимы облучения могут использоваться в медицинской практике.

5. ЭМИ обладают множеством биотропных параметров — частота, интенсивность (пиковая и средняя), форма и глубина модуляции, степень локальности, соотношение электрической и магнитной составляющих, длительность (однократное,

кратковременное, длительное, хроническое воздействие) и др., которые в сочетании с индивидуальными свойствами поглощения энергии, электрофизическими характеристиками биообъекта, его функциональным состоянием (в широком смысле), разной чувствительностью методических приемов, методов измерения и извлечения информации и, наконец, возможным субъективизмом исследователей обусловливают чрезвычайное разнообразие и противоречивость эффектов ЭМП на молекулярном, клеточном, органном, организменном и популяционном уровнях.

Это разнообразие диктует необходимость выполнения ряда обязательных для воспроизводимости результатов положений при планировании и проведении исследований: тщательный контроль параметров и условий облучения и других действующих факторов; использование однородных по морфофункциональному состоянию биообъектов; при проведении экспериментов на животных предварительное их разделение на индивидуально-типологические группы; подготовка и проведение адекватных контрольных измерений и исследований.

При использовании такого сложного физического воздействия как электромагнитные излучения особенно актуальным является проведение ком-плексного изучения взаимосвязанных нервносистемных реакций, когда каждое следующее исследование планируется на основе предыдущего результата. В этом случае за счет координации работ, единого планирования легче обеспечить единообразие и преемственность методических и аналитических приемов, вносящих иногда субъективную оценку в понимание данных, метрологическую надежность, воспроизводимость результатов и их системное обобщение.

Весьма неопределенной остается проблема индивидуального реагирования на электромагнитные излучения — в чем выражается эта индивидуальность, ее причины? Вероятно, индивидуальный характер реакций тесно связан с различной чувствительностью человека к тем или иным биотропным параметрам ЭМП.

Вышеизложенное позволяет сформулировать некоторые требования к измерительному комплексу, предназначенному для изучения биологического действия ЭМП:

1) высокоточная регистрация напряженности поля, плотности потока энергии сфокусированного и общего облучения с измерением или расчетом удельной поглощенной мощности (Specific Absorption Rate);

2) гибкое управление параметрами и режимами излучения: амплитудная, частотная и импульсная модуляции, непрерывная генерация, одиночные импульсы регулируемой длительности, серии импульсов, модуляции биологическими ритмами;

3) управление параметрами и режимами облучения от биологического объекта — в этом случае биообъект изменением своего состояния изменяет параметры ЭМИ адекватным образом, обеспечивая функциональное биоуправление с обратной связью.

Литература

1. **Delgado J. M. R.** Pollution electromagnetique et ideologique du cerveau // Sante Lomme environ: Symp. Int., Luxembourg. Luxembourg, 1988. P. 102–106.
2. **Hamrick P., McRee D. I.** Exposure of the japanese quail embrio to 2.45 GHz microwave radiation during the second day of development // J. of Microwave Power. 1975. Vol. 10, № 1. P. 211–221.
3. **Хижняк Е. П., Тяжелов В. В.** Слуховые эффекты при действии импульсных ЭМИ // Биологические эффекты электромагнитных полей: Вопросы их использования и нормирования. Пущино, 1986. С. 49–68.
4. **Василевский Н. Н., Сидоров Ю. А., Суворов Н. Б.** О роли биоритмологических процессов в механизмах адаптации и коррекции регуляторных дисфункций// Физиология человека. 1993, 19, № 1. С. 91–98.
5. **Jauchem J. R., Ryan K. L., Frei M. R.** et al. Repeated Exposure of C3H/HeJ Mice to Ultrawideband Electromagnetic Pulses: Lack of Effect on Mammary Tumors // Radiation Research. 2001. Vol.155. P. 369–377.
6. **Lu S-T., Mathur S., Akyel Y.** et al. Ultrawide-band electromagnetic pulses induced hypotension in rats // Physiology & Behavior. 2003. Vol.65. P. 753–761.
7. **Петрова Е. В., Гуляева Н. В., Титаров С. И., Рожнов Ю. В., Ковальзон В. М.** Действие импульсного сверхширокополосного электромагнитного излучения на электроэнцефалограмму и сон лабораторных животных // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2003. Т. 89, № 7. С. 786–794.
8. **Кардо-Сысоев А. Ф. Толстобров М. Г.** Специальные медицинские применения короткоимпульсной техники // Вестн. 5 Сев.-Зап. регион. отд. Акад. мед.-техн. наук, 2001. С. 128–131.

УДК 621.37 + 615.814.1

Юхнев А. Д., ведущий инженер,
Чумаков Ю. С., д-р физ.-мат. наук,
Степанов Е. А., ассистент
Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

Курс лабораторных работ по ультразвуковой допплеровской диагностике

Ключевые слова: **учебно-лабораторный комплекс, тренажер, ультразвуковая допплеровская диагностика, гемодинамика, тест-объект, фантом кровотока, стеноз, профиль скорости, допплерограмма**

Приводится краткий обзор учебно-методических пособий и тренажеров для врачей и специалистов медико-технического профиля по ультразвуковой допплеровской диагностике. Подробно описываются цели и содержание курса лабораторных работ по теме «Общие сведения об ультразвуковой допплеровской диагностике течений в сосудах», учебно-лабораторный комплекс ультразвуковой допплеровской диагностики, разработанный авторами, даны примеры практических занятий. Проведение ряда лабораторных работ предлагаемого курса было апробировано на кафедрах гидроаэродинамики физико-механического факультета и прикладной физики и оптики твердого тела радиофизического факультета Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

Введение

Обучение наиболее распространенной в настоящее время медицинской неинвазивной диагностической методике — ультразвуковому допплеровскому исследованию, проводится как в медицинских вузах и учреждениях последипломного образования, так и на кафедрах медико-технического профиля страны по направлениям «Биомедицинская техника» и «Биомедицинская инженерия» [1–3].

Учебные программы технических вузов наряду с теоретическим освоением материала на лекциях, семинарах и в упражнениях предусматривают овладение практическими навыками на практикумах, лабораторных работах и в условиях, приближенных к будущей работе, — при прохождении производственной практики. В медицинском образовании также присутствуют перечисленные разновидности учебного процесса. Удельный вес практических занятий во врачебной подготовке более значителен — в основном они проходят в форме учебной работы в клиниках.

В медицинском образовании часто отсутствует современная форма усвоения знаний — работа на тренажерах (учебно-лабораторных комплексах). Следовательно, обеспечение курса ультразвуковой допплеровской диагностики современными учебно-лабораторными комплексами является актуальной задачей совершенствования двух направлений высшего образования — медицинского и технического. Выполнение этой задачи, безусловно, поднимет уровень подготовки врачей ультразвуковой диагностики, обслуживающего медико-технического персонала и разработчиков ультразвуковых приборов. В конечном итоге это приведет к повышению точности диагностики болезней сердечно-сосудистой системы.

Учебно-методические пособия

Все современные руководства по ультразвуковой допплеровской диагностике [5–8] включают следующие разделы: основы гемодинамики; структура кровотока в стенозах, бифуркациях, аневризмах и изгибах сосудов; физическое содержание эффекта Допплера; история и разнообразие современных допплеровских методов анализа кровотока; принципы построения допплеровской аппаратуры; анализ допплеровских сигналов; метрология допплеровских измерений.

Законы движения крови в сердечно-сосудистой системе рассматриваются в разделе биомеханики — гидродинамике кровообращения. Данный предмет преподается как в рамках подготовки специалистов по прикладной механике в классических университетах [9], так и по направлениям «Биомедицинская техника» и «Биомедицинская инженерия» технических университетов [2, 3]. В технических университетах вопросы ультразвуковой допплеровской диагностики рассматриваются также в учебных пособиях по физике ультразвука [10, 11].

Знания по ультразвуковой допплеровской диагностике, полученные из учебно-методических по-

собий, могут быть усвоены полнее и глубже при закреплении их в ходе выполнения лабораторного практикума.

Медицинские тренажеры

Эффективность применения тренажеров в учебном процессе доказана для многочисленных направлений человеческой деятельности — промышленности, транспорта, военного дела, спорта, медицины. Динамично развивается индустрия медицинских тренажеров, предназначенных для различных направлений диагностики, терапии и хирургии [12–14].

Выпускаемые в настоящее время тканеэквивалентные фантомы (имитаторы, симуляторы) и фантомы кровотока широко используются за рубежом, во-первых, как учебные тренажеры для обучения и повышения квалификации врачей ультразвуковой диагностики и, во-вторых, в качестве метрологических тест-объектов для тестирования ультразвуковых диагностических приборов. Фантомы кровотока моделируют участки сердечно-сосудистой системы и движение в них жидкости, моделирующей свойства крови и режимы ее течения, а также имитируют условия прохождения ультразвуковых сигналов в биологических тканях. Учебные тренажеры ультразвуковой допплеровской диагностики часто моделируют форму тела пациента, например, американская фирма Blue Phantom изготавливает фантом кровотока в виде руки, а фирма ImagiSonix — в виде полости брюшины [15]. Американские фирмы Gammex RMI и ATS Laboratories выпускают более десятка моделей метрологических тканеэквивалентных фантомов и несколько фантомов кровотока [16].

В России медицинские тренажеры эпизодически применяют в хирургии, эндоскопии, реанимации, стоматологии [17, 18]. Отсутствие тренажеров в отечественном процессе обучения ультразвуковой допплеровской диагностике отрицательно сказывается на точности качественного и количественного анализа нарушений кровотока в сердце и сосудах, растягивает на долгие годы накопление необходимого опыта [19]. Начинающий врач-специалист ультразвуковой диагностики часто встречается со специфическими трудностями, связанными с особенностями работы ультразвуковых приборов. Широта использования ультразвука в диагностике, усложнение ультразвуковых допплеровских диагностических приборов и методик требуют постоянного повышения квалификации врача. В отличие от многих других средств диагностики качество и содержание диагностической информации, получаемой при ультразвуковой диагностике, в сильной степени зависят от умения специалиста правильно работать с прибором: выбрать необходимые датчики, установить нужные режимы и параметры, определяющие его работу, выделить артефакты изображения. Инструкция по эксплуатации прибора, имеющаяся у пользователя, далеко не всегда может помочь, так как предполагается, что принципы работы, режимы и характеристики известны пользователю и в инструкции подробно не поясняются [20].

Влияние индивидуальности врача-диагноста на результат измерения скорости кровотока ультра-

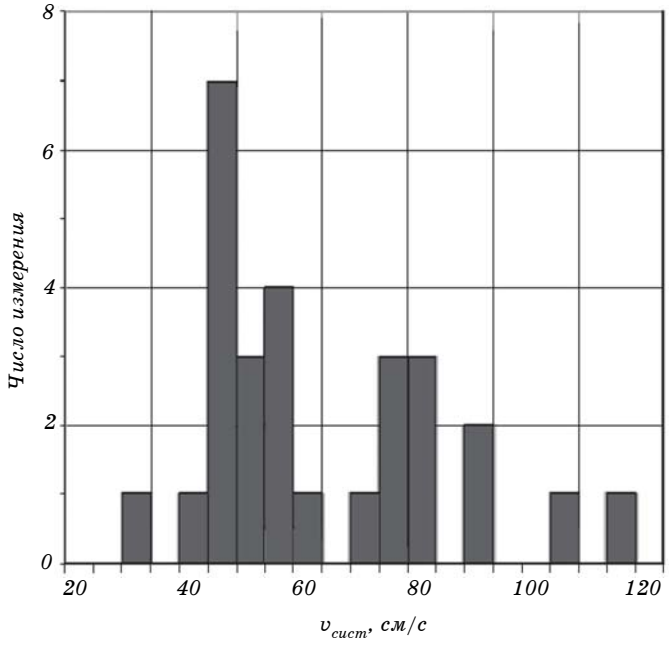


Рис. 1 *Результаты измерений максимальной систолической скорости в общей сонной артерии здорового добровольца в пяти лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга*

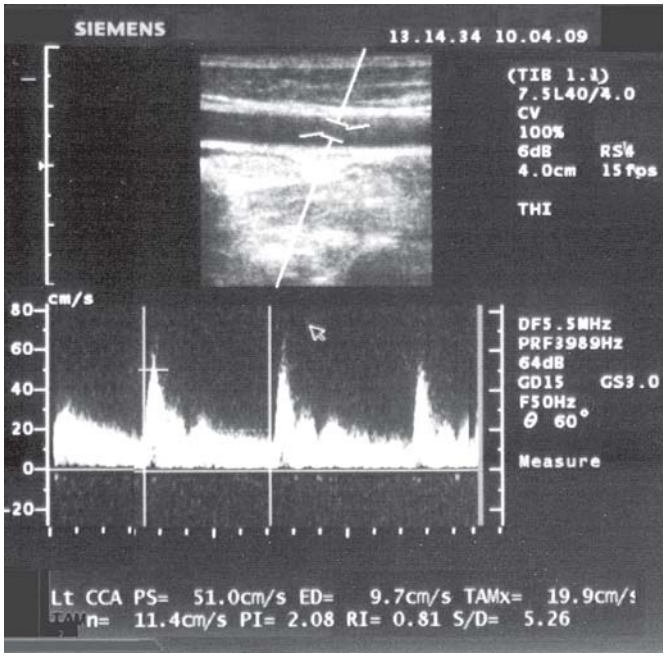


Рис. 2 *Некорректная установка угла инсонации и зондируемого объема при исследовании кровотока в общей сонной артерии*

звуковым импульсно-волновым методом хорошо иллюстрирует проведенное нами исследование, своего рода тестирование. Вместо калиброванного фантома кровотока выступал молодой здоровый доброволец, у которого измеряли гемодинамические параметры в бифуркации сонной артерии. Измерения имели разброс до 100 %, отдельные результаты отличались друг от друга более чем в три раза (рис. 1). Значительный разброс данных, полученных на базе пяти лечебно-профилактических учреждений, объясняется, по всей видимости, недостаточностью знаний врачей-диагностов о базовых физических и технических причинах, предопределяющих результаты измерений. Меньший разброс результатов, полученных в пределах одной клиники, возможно, связан с повторением одних и тех же ошибок, приобретающих систематический характер. Источниками ошибок могут служить, например, некорректные установки размера зондируемого объема или угла инсонации в программе расчета скорости по допплерограмме (рис. 2).

Предлагаемый лабораторный курс

1. Название курса

«Общие сведения об ультразвуковой допплеровской диагностике течений в сосудах».

2. Цели курса

Знакомство с методом ультразвуковой допплеровской диагностики кровотока, эффектом Допплера, измерениями гемодинамических характеристик потока и параметров стеноза сосудов, принципом действия допплеровского анализатора кровотока.

3. Содержание курса

Знакомство с эффектом Допплера, исследование влияния на допплеровский сигнал углов инсонации и полного отражения.

Сравнение постоянно-волнового и импульсно-волнового режимов работы допплеровского анализатора.

Определение оптимальных настроек допплеровского анализатора по углу, глубине, зондируемому объему, диапазону скоростей, мощности излучения, усилению, частоте фильтра высокой частоты.

Изучение визуальных и звуковых характеристик допплеровских спектров прямого, обратного, постоянного, пульсирующего, ламинарного, турбулентного, пре-, интра- и постстенотического потоков, задаваемых на гидродинамическом тест-объекте в имитаторах сосудов с гемодинамически незначимыми, легкими, умеренными и высокими стенозами.

Обработка допплеровских спектров с расчетом размерных параметров кровотока: систолической и диастолической, максимальной и средней скоростей; безразмерных диагностических индексов: пульсационного, резистентности, систоло-диастолического, процента стеноза, спектрального расширения.

Обучение методике диагностики положения, степени и протяженности стеноза с максимальной точностью.

4. Учебно-лабораторный комплекс

В состав учебно-лабораторного комплекса ультразвуковой допплеровской диагностики (рис. 3) входят гидродинамический имитатор кровотока в стенозе и допплеровский анализатор кровотока, изготовленные в ООО «Фант» и ООО «Афалина» (участники «Технопарка в Лесном» Санкт-Петербургского государственного политехнического университета). В имитаторах сосудов, проложенных в тканеэквивалентном наполнителе с коэффициентом затухания ультразвука 0,7 Дб/(см · МГц), пульсирующий поток кровеимитирующей жидкости имеет физиологическую форму кривой расхода. Имитаторы сосудов диаметром D = 6,4 мм, моделирующие стенозы, проложены параллельно (на глубине 20 мм) и под углом 40° к акустическому окну. Пульсатор гидродинамического тест-объекта задает минутный расход постоянного (пульсирующего) потока в диапазоне $Q_{т\text{-}о}$ = 0,02 ÷ 1,5 л/мин и частоту пульсаций расхода f = 1 ÷ 2 Гц. Анализатор кровотока оснащен датчиками для работы в постоянно- и импульсно-волновом режимах. Датчики крепятся и перемещаются относительно имитаторов сосудов специальным координатным устройством.

Использование учебно-лабораторного комплекса ультразвуковой допплеровской диагностики позволяет эффективно провести процесс обучения и объективно оценить навыки врача. Специалист

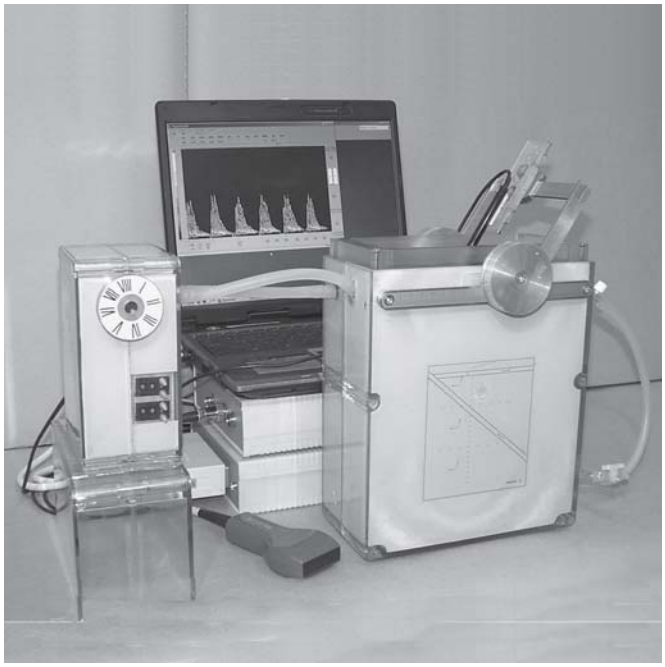


Рис. 3 *Учебно-лабораторный комплекс ультразвуковой допплеровской диагностики*

может получить тренировку в диагностике самых сложных или редко встречающихся случаев в любое время, не испытывая необходимости в реальном пациенте.

5. Примеры лабораторных работ

Лабораторная работа «Анализ формы профилей скорости жидкости в области стеноза». В ходе выполнения работы проводят качественный анализ допплерограммы в районе стеноза. Исследуют визуальные и звуковые особенности допплерограмм до, внутри и после сужения сосуда для гемодинамически незначимого (30 %), легкого (50 %), умеренного (70 %) и высокого (80 %) стеноза. Допплерограммы сопоставляют с известными профилями скорости в соответствующем сечении сосуда (рис. 4). Ламинарное течение перед стенозом с равномерным профилем скоростей характеризуется узким положительным спектром допплеровских частот. В районе стеноза малой протяженности ультразвуковой луч датчика захватывает как высокоскоростной поток с неравномерным профилем скорости в сужении, так и циркуляционное движение жидкости в застойных зонах за сужением, формируя при этом расширенный допплеровский спектр в положительной и отрицательной областях частот. За стенозом происходят постепенное уменьшение зоны обратных токов и выравнивание профиля скорости, чему соответствует постепенная трансформация допплеровского спектра к виду, который он имел в сосуде перед сужением.

Лабораторная работа «Влияние коэффициента усиления на допплеровский сигнал». В работе исследуют влияние коэффициента усиления сигнала, установленного на диагностическом приборе, на вид допплерограммы и измеренную максимальную систолическую скорость $v_{сист}$. На рис. 5 изображены две зависимости измеренной скорости $v_{сист}$ от коэффициента усиления — для допплеровских анализаторов с автоматической регулировкой усиления (АРУ) и без нее. Максимальная систолическая скорость $v_{сист}$ обезразмерена на известную среднюю по времени скорость модельной жидкости тест-объекта $v_{т\text{-}о}$. Сплошными линиями отмечены рабочие диапазоны значений коэффициента усиления сигнала, в которых измеренная скорость сохраняется постоянной. При некорректно установленном, слишком большом коэффициенте усиления входной тракт прибора перегружается и вносит искажения в получаемую диагностическую информацию. При слишком малом коэффициенте усиления происходит подавление полезного сигнала, что также приводит к ошибкам. Обычно в инструкции к прибору описывается методика визуального контроля за коэффициентом усиления по цвету допплерограммы или по индикатору перегрузки. Результаты лабораторной работы демонстрируют возможность более чем 100%-ной ошибки при несоблюдении рекомендуемой методики.

Исследования проводят для датчиков с рабочей частотой 4 и 8 МГц в постоянно-волновом режиме и рабочей частотой 2 МГц в импульсно-волновом режиме. Кроме того, изучают зависимости измеряемой скорости от настройки регулировок «Яркость спектра» и «Порог черного», некорректные установки которых также могут привести к существенным ошибкам в вычислении скорости кровотока.

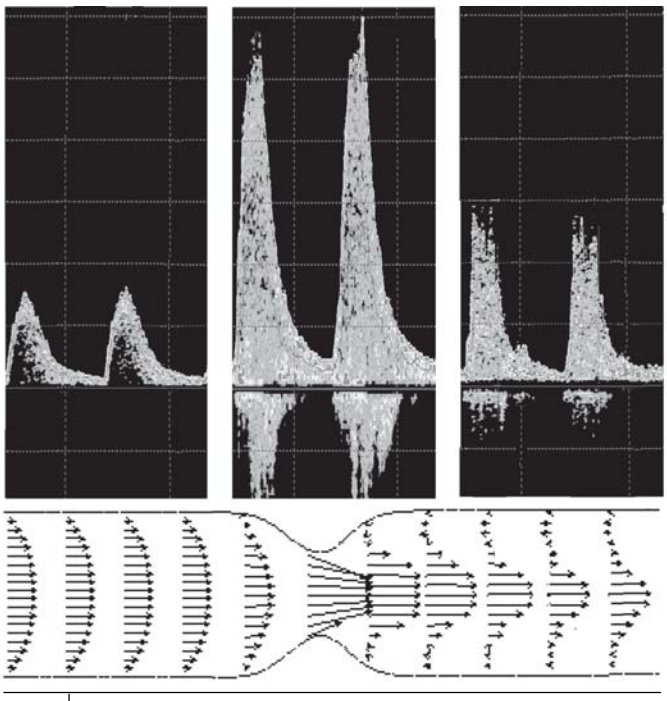


Рис. 4 *Профили скорости в 75 % стенозе и допплерограммы на входе ($x/D = -2$), в сужении и на выходе ($x/D = 2$) стеноза*

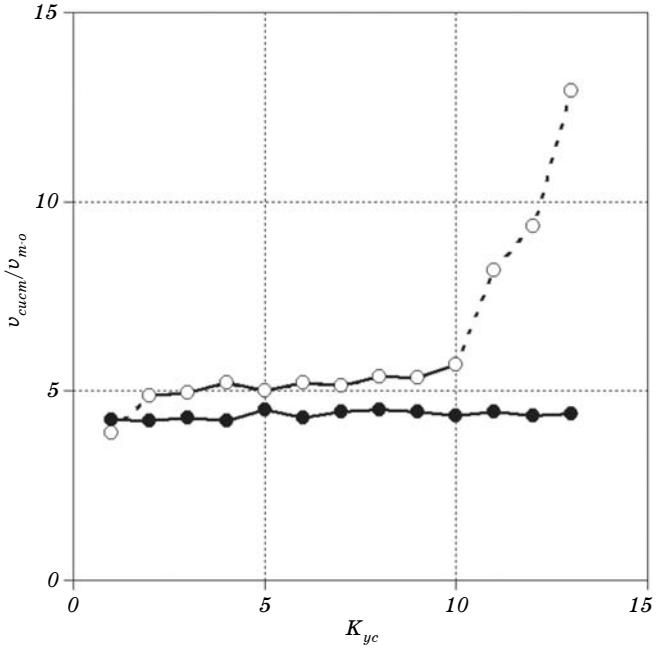


Рис. 5 *Зависимость значений максимальной систолической скорости от коэффициента усиления $K_{ус}$ допплеровских анализаторов кровотока:*
— без АРУ; — без АРУ — рабочий диапазон; — с АРУ

Лабораторная работа «Влияние угла инсонации на допплеровский сигнал». Изучают зависимость вида допплерограммы и измеренной скорости от угла между направлением скорости потока жидкости и осью ультразвукового датчика, называемого углом инсонации α. Угол изменяют, поворачивая датчик относительно имитатора сосуда тест-объекта с помощью координатника. Необходимо отметить, что в результате измерения скорости без учета косинуса угла инсонации, получают лишь проекцию скорости на ось датчика согласно закону Допплера:

$$v = F_Д c/(2F_o \cos \alpha), \quad (1)$$

где $F_Д$ — допплеровская частота; F_o — частота излучаемого ультразвука; c — скорость ультразвука в кровеимитирующей жидкости. При этом проекция скорости уменьшается с ростом угла инсонации (рис. 6). Кроме того, измеряемая скорость уменьшается до нуля при малых углах инсонации из-за полного отражения ультразвукового луча от стенки имитатора сосуда при $\alpha \le \alpha_{кр}$. Значение критического угла можно определить из закона Снелля:

$$\alpha_{кр} = \arccos (c_{ст}/c), \quad (2)$$

где $c_{ст}$ — скорость ультразвука в стенке имитатора сосуда.

При установке в программе реального угла инсонации деление на косинус этого угла вносит поправку в измеряемую скорость и в диапазоне 40–60° скорость не зависит от угла. Именно этот диапазон и рекомендуется использовать при допплеровском исследовании сосудов (сплошная линия на рис. 6).

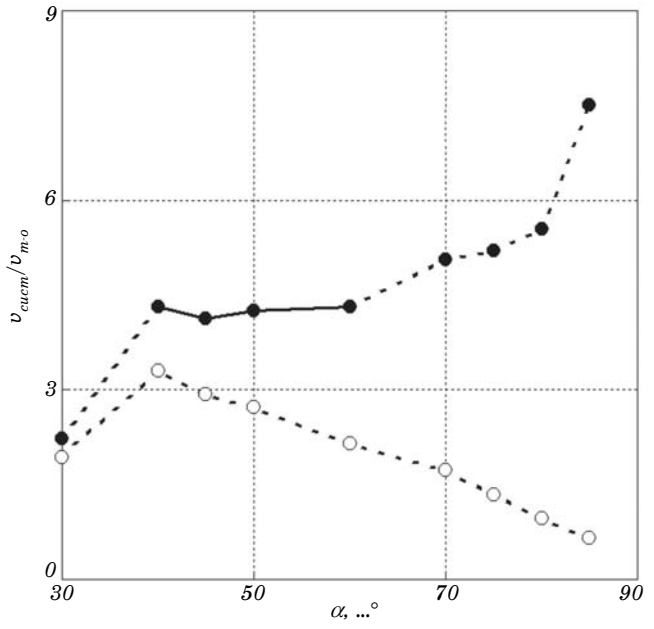


Рис. 6 *Зависимость значений максимальной систолической скорости от угла α между допплеровским датчиком и направлением потока:*
— без учета угла; — с учетом угла; — с учетом угла — рабочий диапазон

В этой же работе вычисляют безразмерные диагностические индексы:

• пульсационный индекс (pulsatility index), или индекс Гослинга,

$$PI = (v_{сист} - v_{диаст})/v_{сист.\ ср.}, \quad (3)$$

где $v_{сист}$ — максимальная систолическая скорость; $v_{диаст}$ — максимальная диастолическая скорость; $v_{сист.\ ср.}$ — средняя по времени, максимальная по поперечному сечению сосуда скорость;

• индекс сопротивления (resistance index), или индекс Пурсело, по формуле

$$RI = (v_{сист} - v_{диаст})/v_{сист}; \quad (4)$$

• систоло-диастолическое отношение (peak systolic to end diastolic ratio), или индекс Стюарта

$$SDR = v_{сист}/v_{диаст}. \quad (5)$$

Показывают независимость этих индексов от угла инсонации.

Лабораторная работа «Определение положения сосуда». Работу проводят с импульсно-волновым датчиком рабочей частоты 2 МГц. В ходе выполнения работы демонстрируют эффект неоднозначности измерения спектра скоростей кровотока, что является ограничением импульсно-волнового метода. Вычисляют предельную глубину L_{max} однозначного определения скорости кровотока v по формуле

$$v \le c^2/(8F_0 L_{max}). \quad (6)$$

Осваивают методику измерения глубины залегания сосуда по максимуму допплеровского сигнала при установленном минимальном коэффициенте усиления. Наибольшую точность определения глубины получают при минимальном значении окна зондирования. Положение сосуда в горизонтальной плоскости находят также по максимуму допплеровского сигнала при перемещении датчика в направлении, перпендикулярном к оси сосуда. По окончании работы сравнивают найденные пространственные координаты оси имитатора сосуда с известными координатами для используемого тест-объекта.

Лабораторная работа «Определение длины застойной зоны за стенозом». Измеряют среднюю по сечению и времени цикла скорость $v_{ср}$ и максимальную систолическую скорость $v_{сист}$ как для прямого, так и для обратного потоков. Обе скорости увеличиваются от значений для невозмущенного потока перед стенозом до максимальных значений в стенозе на коротком расстоянии — порядка одного диаметра сосуда D (рис. 7). Уменьшение данных скоростей за стенозом до их входных значений происходит на существенно более протяженном участке — порядка (4 ÷ 6)D. Первым вниз по потоку уменьшается и исчезает допплеровский сигнал от обратных скоростей, чуть позже заканчивается пристенная застойная зона. Такое не-

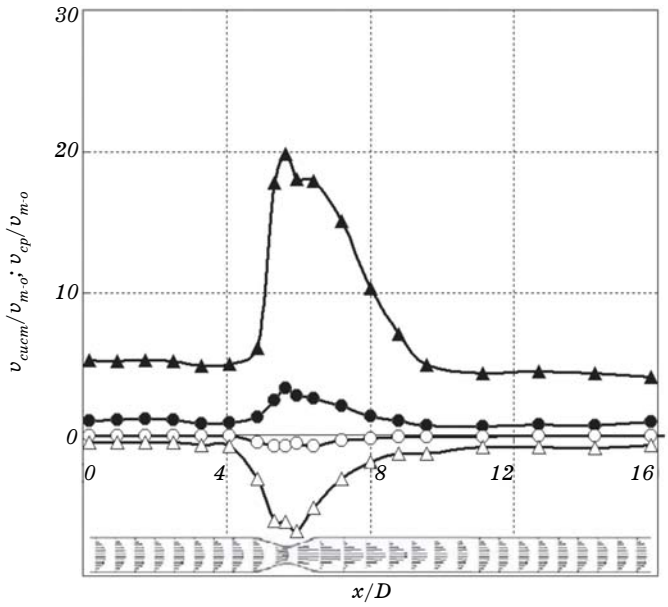


Рис. 7 *Зависимость максимальной и средней скоростей прямого и обратного потоков от продольной координаты в районе стеноза:*
— $v_{сист}/v_{т-о}$; — $v_{ср}/v_{т-о}$; — $v_{ср}/v_{т-о}$ — обратный поток; — $v_{сист}/v_{т-о}$ — обратный поток

совпадение объясняется нижней границей регистрации частот допплеровского сигнала, которая определяется установленным значением фильтра высоких частот прибора. Далее вниз по потоку за стенозом наблюдается выход на постоянное значение максимальной систолической скорости. Полностью форма входного профиля восстанавливается еще ниже по потоку.

Длина застойной зоны за стенозом зависит от многих факторов. В работе исследуют зависимость длины зоны от степени стеноза, амплитуды и частоты пульсаций расхода. Дополнительно измеряют и другие размерные параметры кровотока — максимальную диастолическую $v_{диаст}$ и среднюю по времени, максимальную по сечению $v_{сист.\ ср.}$ скорость.

Лабораторная работа «Определение положения и степени стеноза». В работе моделируют важнейшую диагностическую процедуру — определение положения и степени стеноза (stenosis index), которая определяется как

$$\mathrm{STI} = [1 - (A/A_0)]100\ \%, \qquad (7)$$

где A и A_0 — площади поперечного сечения сосуда в стенозе и перед стенозом, или для частного случая осесимметричного стеноза

$$\mathrm{STI} = [1 - (d/D)^2]100\ \%, \qquad (8)$$

где d и D — диаметры сосуда в стенозе и перед стенозом.

Для определения степени стеноза измеряют максимальную систолическую скорость $v_{сист}$ вдоль оси имитатора сосуда и рассчитывают по измеренным скоростям изменение двух диагностических индексов вдоль оси сосуда:

• индекса относительной систолической скорости (pulse systolic velocity ratio)

$$\mathrm{PSVR} = v_{сист}/\ v_{сист\ 0}, \qquad (9)$$

где $v_{сист\ 0}$ — максимальная систолическая скорость в сосуде перед стенозом;

• индекс спектрального расширения (spectral broadening index)

$$\mathrm{SBI} = (v_{сист} - v_{сист.\ ср.})/v_{сист}, \qquad (10)$$

где $v_{сист.\ ср.}$ — систолическое значение средней по сечению скорости.

Зависимости этих индексов от продольной координаты (рис. 8) наглядно демонстрирует преимущество первого индекса при определении положения и степени стеноза. Именно в этой зависимости без труда определяется максимум, координата которого совпадает с положением стеноза, а по значению этого максимума можно оценить и степень стеноза. Учитывая закон сохранения расхода

$$Av_{ср} = A_0 v_{ср\ 0}, \qquad (11)$$

где $v_{ср}$ и $v_{ср\ 0}$ — средние по сечению скорости в стенозе и перед стенозом, и пренебрегая изменением формы профиля скорости в стенозе относительно входного профиля скорости, можно приближенно оценить степень стеноза по формуле

$$\mathrm{STI} \approx [1 - (v_{сист\ 0}/v_{сист})]100\ \%. \qquad (12)$$

Точность такой оценки проверяют сравнением с известным значением степени стеноза имитатора сосуда тест-объекта.

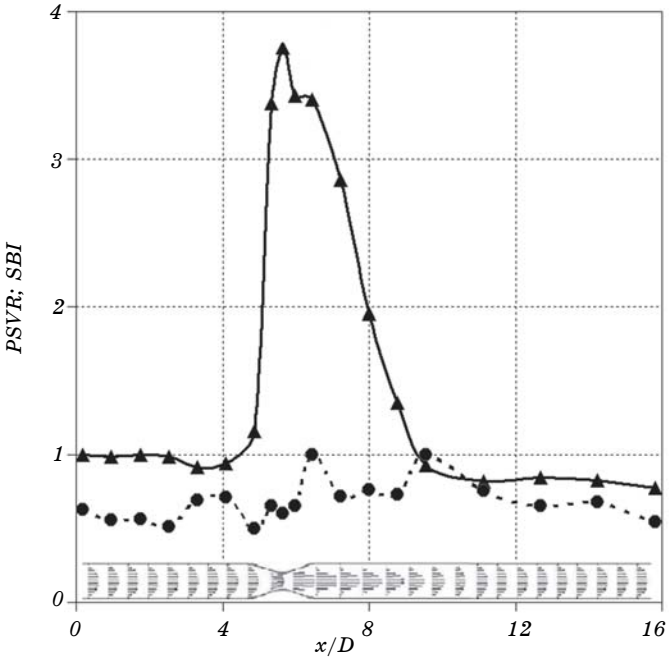


Рис. 8 *Зависимость диагностических индексов от продольной координаты в районе стеноза:*
— $PSVR = v_{сист}/v_{сист\ 0}$; — $SBI = (v_{сист} - v_{сист.\ ср.})/v_{сист}$

Выводы

Краткое содержание курса лабораторных работ по ультразвуковой допплеровской диагностике показывает, что в ходе их выполнения на учебно-лабораторном комплексе проверяют справедливость формул теоретического курса, учатся диагностировать положение, степень и протяженность стеноза с наибольшей точностью, оценивают погрешности измерения диагностических параметров кровотока, вызванных некорректно установленными настройками ультразвукового прибора или неточной ориентацией ультразвукового датчика относительно сосуда.

Предложенный курс лабораторных работ по ультразвуковой допплеровской диагностике и разработанный для его проведения учебно-лабораторный комплекс могут быть внедрены в учебные процессы учреждений среднего, высшего и последипломного образования медицинского и медико-технического профиля.

На описанном учебно-лабораторном комплексе могут быть проведены курсы лабораторных работ и более широкой тематики, закрепляющие практические навыки использования всех современных методов медицинской допплерографии. Кроме того, курс лабораторных работ по методам ультразвуковой диагностики нестационарных потоков жидкостей в каналах сложной формы может найти применение и на естественно-научных факультетах при изучении экспериментальной гидродинамики.

Литература

1. **Глыбочко П. В., Киричук В. Ф., Тупикин Д. В.** Актуальные проблемы медико-технической подготовки медицинских специалистов // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2003. № 12. С.61–67.
2. **Попечителев Е. П.** Становление медико-технического образования в России//Мед. техника. 2009. №2. С. 1–7.
3. **Сушкова Л. Т.** Европейский опыт подготовки специалистов медико-технического профиля//Биотехносфера. 2009. №1. С. 63–67.
4. **Юхнев А. Д., Орловский П. И., Гавриленков В. И.** и др. Оборудование и методы экспериментального моделирования гидродинамики кровообращения // Протезы клапанов сердца «МедИнж» в хирургии клапанных пороков сердца: Сб.тр. Ч. 2. 2009. С. 182–189.
5. **Бочарова Т. В., Сударь Н. Т.** Применение ультразвука в медицинской диагностике. СПб.: СПбГТУ. 1999. 20 с.
6. **Лелюк В. Г., Лелюк С. Э.** Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003. 324с.
7. **Цветовая** дуплексная сонография: Практ. рук-во/ Под ред. М. Х о ф е р а. М.: Мед. лит-ра, 2007. 108 с.
8. **Цвибель В., Пеллерито Дж.** Ультразвуковое исследование сосудов. М.: Видар, 2008. 646 с.
9. **Кизилова Н. Н.** О содержании курса «Основы гидромеханики кровообращения»//VII Всерос. конф. по биомеханике. Тез. докл. Т.1. Ниж. Новгород, 2004. С. 156–157.
10. **Акопян В. Б., Ершов Ю. А.** Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. М.: МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2005. 224 с.
11. **Ультразвук** в медицине. Физические основы применения/Под ред. К. Х и л л а. М.: Физматлит, 2008. 544 с.
12. **Kunkler K.** The role of medical simulation: an overview // Int. J. Med. Robotics Comput. Assist. Surg. 2006. Vol. 2. P. 203–210.
13. **Rauen C.** Simulation as a teaching strategy for nursing education and orientation in cardiac surgery // Critical Care Nurse. 2004. Vol. 24(3). P. 46–51.
14. **Rehrig S. T., Powers K., Jones D. B.** Integrating simulation in surgery as a teaching tool and credentialing standard // J. Gastrointest. Surg. 2008. Vol. 12. P. 222–233.
15. **Rowan M., Pedersen P. C.** An injury mimicking ultrasound phantom as a training tool for diagnosis of internal trauma // IEEE Ultrasonics Symp. Proc. Canada, 2006. P. 1613–1617.
16. **Thijssen J. M., Van Wijk M. C., Cuypers M. H. M.** Performance testing of medical echo/Doppler equipment. P. 177–197.
17. **Праведников П.** Перспективы применения эндоскопических тренажеров для подготовки врача-эндоскописта//Вестн. эндоскопии. 2002. http://www.nedug.ru/news/Out.aspx?Item=16718.
18. **Янушевич О.** Стремиться созидать вместе // Образование: цели и перспективы. 2008. № 2. С. 42–44.
19. **Какорина Е. П., Ткаченко С. Б., Берестень Н. Ф.** Особенности развития службы функциональной диагностики в Российской Федерации//Здравоохранение. 2009. № 3. С. 25–31.
20. **Осипов Л. В.** Ультразвуковые диагностические приборы. Практ. рук-во для пользователей. М.: Видар, 1999. 234 с.

П Р О Т О К О Л

заседания Президиума Всероссийского общественного Совета медицинской промышленности

10 сентября 2009 г. г. Москва

П о в е с т к а д н я

1. О проекте технического регламента «О безопасности медицинских изделий».

2. О кандидатурах от ВРОС МП в состав рабочей группы по разработке Закона «О медицинских изделиях».

3. О работе по подготовке проектов создания инновационных медицинских изделий и лекарственных средств для представления в Комиссию по модернизации и технологическому развитию экономики России.

4. О проекте Закона «Об обращении лекарственных средств».

5. О ходе разработки Каталога конкурентоспособных медицинских изделий отечественного производства.

6. О подготовке к проведению 3-его Всероссийского съезда работников медицинской промышленности.

П е р в ы й в о п р о с

Слушали информацию членов рабочей группы, назначенной ВРОС МП (И. Ф. Рыбакова, Е. Н. Ованесова, А. В. Ручкина, А. Н. Шибанова, Ю. Т. Калинина) для участия в разработке технического регламента «О безопасности медицинских изделий».

Отметили, что члены рабочей группы приняли активное участие в разработке проекта технического регламента на всех стадиях (подготовительных совещаниях, общественных слушаниях и корректировке проекта при обсуждении его в Минпромторге РФ). Большинство замечаний, высказанных представителями ВРОС МП, были учтены при доработке проекта технического регламента.

09.09.2009 г. Минпромторг представил на согласование уточненный вариант проекта, значительно отличающийся от варианта, обсуждаемого на общественных слушаниях.

Решили

1. Членам президиума ВРОС МП в недельный срок подготовить замечания к проекту, представленному Минпромторгом РФ, и направить их в адрес ассоциации Росмедпром.

2. Ассоциации Росмедпром обобщить замечания членов президиума и после согласования (в рабочем порядке) с членами президиума ВРОС МП направить их в Минпромторг.

3. Членам экспертного совета от ВРОС МП при рассмотрении окончательного проекта технического регламента в Минпромторге — довести до Министерства позицию ВРОС МП по данному вопросу.

4. Членам президиума ВРОС МП принять участие в обсуждении проекта технического регламента в Правительстве РФ и Государственной думе.

В т о р о й в о п р о с

Слушали информацию Ю. Т. Калинина о работе, проводимой ВРОС МП по ускорению подготовки проекта Федерального закона «О медицинских изделиях».

Отметили, что представленный рабочей группой вариант проекта Федерального закона «О медицинских изделиях» неоднократно обсуждался на круглых столах и конференциях. Получены замечания от предприятий отрасли, которые будут учтены при дальнейшей работе над ним. По инициативе руководства Росздравнадзора концепция проекта Закона обсуждалась на совещании у руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Н. В. Юргеля.

Решили

1. Принять предложения Росздравнадзора о создании комплексной рабочей группы с участием представителей заинтересованных Министерств и ведомств, а также общественных организаций для подготовки согласованного варианта проекта Закона. Включить от ВРОС МП следующие кандидатуры: А. С. Беличенко, В. Д. Вагнер, Ю. И. Голеняев, И. В. Кузнецова, В. Н. Нечаев, Г. Н. Ноль, Е. Н. Ованесов, Л. В. Осипов, И. Ф. Рыбаков.

2. Считать целесообразным регулярно на заседаниях президиума ВРОС МП заслушивать вопрос о ходе разработки проекта Федерального закона «О медицинских изделиях».

Т р е т и й в о п р о с

Слушали информацию Ю. Т. Калинина о решении Президента РФ о создании в рамках Комиссии по модернизации и технологическому развитию экономики России рабочей группы по отбору инновационных проектов по направлению «Медицинская техника и фармацевтика» под председательством министра промышленности и торговли РФ В. Б. Христенко.

Решили

1. Создать при ВРОС МП рабочую группу для подготовки комплексных проектов по данному направлению в составе: Ю. Г. Андреев, Ю. Т. Калинин (руководитель), Б. И. Леонов, Е. Н. Ованесов, Л. В. Осипов, А. В. Ручкин, И. Ф. Рыбаков.

Рабочей группе при отборе проектов руководствоваться задачами, поставленными Президентом РФ по замещению импорта лекарственных средств и медицинских изделий продукциейы отечественного производства в течение 3–5 лет.

2. Направить предприятиям отрасли форму, по которой будут приниматься проекты.

3. После обсуждения отобранных проектов на президиуме ВРОС МП направлять их в Минпромторг от имени ВРОС МП.

Ч е т в е р т ы й в о п р о с

Слушали информацию А. Д. Апазова и Ю. Т. Калинина о ходе обсуждения проекта Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», разработанного Минздравсоцразвития РФ.

Решили

Ассоциации «Росмедпром» (Ю. И. Голеняеву) обобщить замечания предприятий отрасли по данному Закону, направить их от имени ВРОС МП в Минздравсоцразвития РФ и взять под контроль учет интересов отрасли на последующих стадиях прохождения Закона.

Пятый вопрос

Слушали информацию Л. В. Осипова о состоянии выполнения поручения президиума ВРОС МП о разработке Каталога конкурентоспособных медицинских изделий отечественного производства.

Решили

1. Ограничиться объемом проделанной работы и завершить создание Каталога первого выпуска до 1 октября 2009 года. Поступающие после 10 сентября 2009 года предложения будут учтены при подготовке второго издания.

2. Л. В. Осипову до 30 сентября 2009 года представить в ассоциацию «Росмедпром» экземпляр Каталога для подготовки его к презентации.

3. Осипову Л. В. и Калинину Ю. Т. подготовить предложения по финансированию выпуска каталога и порядку доведения его до участников сферы обращения медицинских изделий и заинтересованных организаций.

4. Членам президиума Ю. Т. Калинину и Л. В. Осипову подготовить презентацию официального выпуска Каталога до 1 октября 2009 года.

Шестой вопрос

Слушали информацию Ю. Т. Калинина о ходе подготовки к проведению 3-го Всероссийского съезда работников медицинской промышленности.

Решили

1. Отметить, что большинство предприятий медицинской промышленности считают наиболее целесообразной датой проведения съезда — конец марта 2010 года. В качестве главной цели форума следует считать дальнейшую консолидацию коллективов отрасли при решении следующих проблем, определенных решениями 1-го съезда работников медицинской промышленности:

а) совершенствование законодательства в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий;

б) принятие стратегии развития медицинской промышленности, отвечающей положениям, заложенным в Концепции развития здравоохранения до 2020 года;

в) защита интересов предприятий отрасли при организации органами здравоохранения всех уровней тендеров и конкурсов на закупку медицинских изделий и лекарственных средств;

г) снятие административных барьеров при разработке, производстве, регистрации и лицензировании медицинской продукции;

д) разработка и реализация инновационных программ, направленных на создание конкурентно-способной на внутреннем и внешнем рынках продукции медицинского назначения;

е) привлечение инвестиций в развитие отрасли.

2. Созвать съезд 30 марта 2010 года.

3. Согласиться с предложениями о проведении конференций по подготовке к съезду в Санкт-Петербурге (ноябрь 2009 года), Екатеринбурге (декабрь 2009 года) и Новосибирске (январь 2010 года). Членам президиума А. Д. Апазову, Ю. Т. Калинину и С. Г. Мифтахутдинову до 25 сентября 2009 года разработать программу проведения съезда и доложить ее на очередном заседании президиума ВРОС МП.

Председатель Совета Ю. Т. Калинин

ФОРМА ДЛЯ ПОДАЧИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОЕКТОВ ПО НАПРАВЛЕНИЮ «МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА И ФАРМАЦЕВТИКА» В РАМКАХ КОМИССИИ ПО МОДЕРНИЗАЦИИ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ РАЗВИТИЮ ЭКОНОМИКИ РОССИИ

Краткое описание проекта

1. Общая информация:
а) название проекта;
б) наименование организации-заявителя;
в) ФИО руководителя организации;
г) контактные данные (тел., факс, e-mail, www).

2. Описание проекта:
а) краткая аннотация проекта (не более 1000 слов);
б) сфера применения[1];
в) получаемый продукт;
г) новизна, конкурентные преимущества;
д) объем рынка сбыта потенциального продукта, в том числе государственные закупки, млн руб.;
е) объем средств затраченных на проект, млн руб.;
ё) объем средств необходимых для завершения реализации проекта, в том числе бюджетных, млн руб.;
ж) выполнение специфических требований (социальная значимость, срок реализации, оптимизация бюджетных вложений);
з) тип проекта (инновационный, модернизационный).

3. Этапы реализации проекта:
а) дата начала реализации проекта;
б) ориентировочный срок реализации проекта;
в) план-график дальнейшей реализации проекта:

Этап	Ответственный	Затраты, млн руб.	2009		2010				2011				2012	
			3-й кв.	4-й кв.	1-й кв.	2-й кв.	3-й кв.	4-й кв.	1-й кв.	2-й кв.	3-й кв.	4-й кв.	1-й кв.	2-й кв.

г) нормативно-правовые вопросы (проблемы) реализации проекта.

[1] В соответствии с утвержденными направлениями работы рабочей группы.

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ СОВЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

111033, г. Москва, ул. Самокатная, д.4а; Тел. (495) 362 22 87; Факс (495) 362 24 25; Эл.почта: rosmedprom@mtu-net.ru

№ 2-5а/153 от 08 октября 2009 г.

Руководителю предприятия

31 августа 2009 года на заседании Комиссии при Президенте РФ по модернизации и технологическому развитию экономики России были рассмотрены вопросы, касающиеся мер по ускоренному развитию отечественного производства лекарственных средств и медицинских изделий.

Принятыми решениями в частности предусматривается:

— Минпромторгу России совместно с Минздравсоцразвития России и Минобрнауки России разработать среднесрочную программу стимулирования ускоренного развития инновационных бизнес-структур, конкурентоспособных на мировом рынке лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

Срок — 15 ноября 2009 года.

Ответственные: Христенко В. Б., Голикова Т. А., Фурсенко А. А.;

— Минпромторгу России с участием Минэкономразвития России и Минздравсоцразвития России провести предварительные консультации и подготовить предложения по организации переговоров с ведущими международными компаниями, производящими лекарственные средства, медицинскую технику и изделия медицинского назначения, в целях организации совместных производств, проведения НИОКР и подготовки кадров в данных направлениях на территории Российской Федерации.

Срок — до 1 ноября 2009 года.

Ответственные: Христенко В. Б., Набиуллина Э. С., Голикова Т. А.;

— Минэкономразвития России с участием Минпромторга России, Минздравсоцразвития России и ФАС России подготовить предложения по совершенствованию системы государственных закупок медицинской продукции в целях увеличения доли закупаемой медицинской продукции российского производства, соответствующей современным требованиям к качеству и эффективности.

Срок — 1 ноября 2009 года.

Ответственные: Набиуллина Э. С., Христенко В. Б., Голикова Т. А., Артемьев И. В.

— Минздравсоцразвития России совместно с Минпромторгом России и Минобрнауки России представить предложения по организации центров разработки инновационной медицинской техники и лекарств.

Срок — 1 октября 2009 года.

Ответственные: Голикова Т. А., Христенко В. Б., Фурсенко А. А.;

— Минздравсоцразвития России совместно с Минпромторгом России представить предложения об ускорении процедуры допуска на рынок стратегически значимой медицинской продукции российского производства, соответствующей современным требованиям к качеству и эффективности.

Срок — 1 октября 2009 года.

Ответственные: Голикова Т. А., Христенко В. Б.;

— Контрольному управлению Президента Российской Федерации и ФАС России провести проверку результатов и процедур проведения закупок лекарственных средств и медицинской техники за счет межбюджетных трансфертов, передаваемых из федерального бюджета, а также за счет ассигнований, планируемых в бюджетах субъектов Российской Федерации и местных бюджетах на предмет наличия в конкурсной документации условий, дискриминирующих отечественных производителей лекарственных средств и медицинской техники.

Срок — 1 декабря 2009 года.

Ответственные: Чуйченко К. А., Артемьев И. В.;

— Правительству Российской Федерации завершить работу над Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2020 года.

Срок — 1 ноября 2009 года.

Ответственные: Путин В. В., Христенко В. Б.;

— Минпромторгу России совместно с Минздравсоцразвития России, Минэкономразвития России, а также другими федеральными заинтересованными органами исполнительной власти разработать федеральную целевую программу: «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Срок — 1 марта 2010 года.

Ответственные: Христенко В. Б., Голикова Т. А., Набиуллина Э. С.

6 октября 2009 года состоялось первое заседание Совета по развитию фармацевтической и медицинской промышленности при Правительстве РФ под председательством заместителя Председателя Правительства РФ Сечина И. И.

Совет поддержал предложенную Стратегию развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2020 года и наметил меры по обеспечению выполнения поручений Президента РФ, данных по результатам работы Комиссии.

В целях своевременного представления материалов в проекты документов, предусмотренных поручением Президента РФ, прошу Вас в возможно короткий срок представить соответствующие предложения по каждому пункту поручений, в том числе и по формированию инновационных структур по разработке и производству медицинской продукции мирового уровня.

Обобщенные предложения будут представлены от имени Союза ассоциаций и предприятий медицинской промышленности в Правительство РФ, Министерства и ведомства РФ, а также будут вынесены на рассмотрение 3-го Всероссийского съезда работников отрасли.

С уважением,

Председатель Совета, Президент Союза ассоциаций
и предприятий медицинской промышленности,
Заслуженный деятель науки
Российской Федерации, профессор Ю. Т. Калинин

IX Международная научно-техническая конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ-2010)

В июле 2008 года в г. Суздале состоялась 8-я Международная научно-техническая конференция, на которой были представлены 220 докладов более 400 ученых и специалистов институтов РАН, вузов, медицинских и научных учреждений, предприятий и фирм, в том числе из Австрии, Германии, Иордании, Палестины, Мексики, Беларуси и др.

На конференции были рассмотрены и обсуждены:

- методы и средства диагностики и лечения заболеваний;
- медицинские аппараты, комплексы и системы;
- биомеханика, проблемы коррекции и лечения опорно-двигательного аппарата;
- биокибернетика и математическое моделирование в медико-экологических исследованиях;
- информационные и телекоммуникационные технологии в медицине и экологии;
- методы и средства диагностики природной среды;
- проблемы экологии и здоровья человека;
- актуальные вопросы высшего образования в области биомедицинской инженерии и экологии.

Участники конференции отмечали, что в связи с реализацией национального проекта "Здоровье", тематика конференции приобретает особую актуальность и социальную значимость. Конференция продемонстрировала хорошо сбалансированную научную программу, отражающую последние достижения в различных областях биомедицинской инженерии, что позволяет уменьшить разрыв между научными исследованиями и внедрением в клинической практике. Публикация материалов конференции обеспечивает публичную апробацию новых идей и активный обмен научной информацией, что является серьезным стимулом для дальнейшего развития фундаментальных и прикладных исследований в области биомедицинской инженерии и экологии на основе современных достижений радиофизики и электроники, информационных и телекоммуникационных средств и технологий.

Конференция отмечала большой позитивный опыт организации и проведения исследований в области здоровья учащейся молодежи.

В рамках подготовки конференции, с целью более широкой апробации результатов научных исследований ученых Владимирского государственного университета, был подготовлен специализированный шестой номер журнала «Биомедицинская радиоэлектроника», что было одобрено участником конференции.

Решение задач в инновационных областях технологий живых систем и нанотехнологий, входящих в перечень приоритетных направлений науки и техники, требует более активного привлечения и интеграции интеллектуального потенциала ученых и специалистов в области физики, радиоэлектроники, медицины и экологии. Участники конференции считали необходимым расширение инновационных подходов к изучению живых систем на основе дальнейшего развития:

1. Фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ в области биомедицинской инженерии и экологии, в том числе:
   - математического моделирования в области живых систем;
   - инновационных методов формирования, обработки и анализа биомедицинских сигналов и данных с целью повышения информативности и объективности, достоверности и качества биомедицинской диагностики;
   - терапевтических подходов на основе использования новых физических эффектов и физиологических явлений (например, собственное излучение организма как активной живой системы);
   - высокотехнологичной медицины, информационно-телекоммуникационных и нанотехнологий;
   - профилактической медицины и медицины катастроф;
   - экологических исследований территорий, в том числе с использованием новых математических методов и технологических средств.
2. Проектирования и ускоренного освоения производства инновационной медицинской техники в направлении персонализированного и прогностического здравоохранения, в том числе мониторинга в режиме реального времени.
3. Совершенствования медико-технического образования в области биомедицинской инженерии и экологии на основе инновационных научно-образовательных технологий.

По итогам работы конференции было принято решение опубликовать доклады, получившие признание на секциях, в специализированных журналах «Биомедицинская радиоэлектроника», «Технологии живых систем», «Медицинская техника», а также **провести 9-ю Международную научно-техническую конференцию «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» в 2010 г.**

В связи с этим Оргкомитет конференции приглашает ученых и специалистов в области биомедицинской инженерии и экологии принять участие в 9-й конференции, которая состоится в июле 2010 года, традиционно в г. Суздале. Подробная информация по конференции приводится в информационном письме на русском и английском языках.

Зам. председателя Оргкомитета,
д-р техн. наык, проф. каф. биомедицинской инженерии
Владимирского государственного университета Л. Т. Сушкова

ПРИГЛАШЕНИЕ

IX Международная научно-техническая конференция

«ФИЗИКА И РАДИОЭЛЕКТРОНИКА В МЕДИЦИНЕ И ЭКОЛОГИИ» ФРЭМЭ-2010

начало июля 2010 г.

ВЛАДИМИР—СУЗДАЛЬ, РОССИЯ

Уважаемые коллеги!

Федеральное агентство по образованию РФ, Российское НТО РЭС им. А.С. Попова, Институт радиотехники и электроники РАН, Институт космических исследований РАН, Департамент здравоохранения Администрации Владимирской области, Владимирский Государственный университет проводят в **начале июля 2010 года** IX Международную научно-техническую конференцию **«Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ-2010)**.

Тематические разделы конференции:

1. Методы и средства диагностики и лечения заболеваний.
2. Биокибернетика и математическое моделирование.
3. Биомеханика, проблемы коррекции и лечения опорно-двигательного аппарата.
4. Новые информационные технологии в медицине и экологии.
5. Лазерная техника для медицины.
6. Физиотерапевтическая аппаратура.
7. Методы и средства диагностики природной среды.
8. Экология и здоровье человека.
9. Актуальные вопросы высшего образования в области биомедицинской инженерии и экологии.

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции!

Работа конференции будет организована в форме пленарных, проблемно-тематических заседаний и заседаний «круглого стола». Рабочие языки конференции — русский и английский.

Оргвзнос в размере **500 руб.** следует перечислить на **р/с № 40703810910020100121** во Владимирском ОСБ № 8611 РФ г. Владимира, **БИК 041708602, к/с 30101810000000000602**, получатель платежа — **Владимирская региональная общественная организация РНТО РЭС им. А. С. Попова**, ИНН 3327702155/КПП 332701001, с пометкой **«Оргвзнос за участие в конференции ФРЭМЭ-2010»**.

Материалы докладов на русском или английском языке со сведениями об авторах (на бумажном носителе), копией документа об оплате оргвзноса следует направлять по адресу:

600000, г. Владимир, ул. Горького, 87, Владимирский государственный университет, факультет радиофизики, электроники и медицинской техники, кафедра БМИ, ФРЭМЭ-2010.

Электронную версию докладов необходимо отправить по электронной почте: **freme@vpti.vladimir.ru**

Срок представления материалов — **до 1 марта 2010 г.**

Для связи с оргкомитетом используйте:

телефоны: (4922)33-23-82, 47-99-12, 479739, факс: (4922) 53-33-42, E-mail: freme@vpti.vladimir.ru, http://www.freme.vpti.vladimir.ru

ОРГКОМИТЕТ

Правила оформления текстов докладов

Объем текста доклада на конференцию не более 4 стр., в том числе аннотация на английском языке. Текст создается в редакторе MS WORD (версия не ниже 7.0), шрифт «Times New Roman», размер 12 пт, печатается на белой бумаге формата А4 через 1 интервал, поля кругом — 20 мм. Отступ первой строки 10мм.

Рисунки, если они сканированные, должны быть выполнены в черно-белом режиме, а нарисованные в редакторе WORD — обязательно сгруппированы.

Для набора формул используйте математический редактор Equation Editor 2.0. Основной шрифт в математическом редакторе «Times New Roman». Все латинские обозначения должны быть выполнены курсивом, все русские, греческие и цифры — прямо. Размеры символов в математическом редакторе: обычный 10 пт, крупный индекс 6 пт, мелкий индекс 5 пт, крупный символ 16 пт, мелкий символ 10 пт.

На первой строке заглавными буквами жирным шрифтом печатается название доклада, на следующей строке фамилии и инициалы авторов, на следующей строке (не более 2 строк) — полное название организации и адрес электронной почты авторов; затем после пропуска одной строки печатается текст доклада. В конце текста — аннотация на английском языке (не более 1 стр.).

Номер ссылки на литературу указывается в квадратных скобках.

Материалы доклада и сведения об авторах (Ф.И.О., ученую степень, ученое звание, место работы, должность, адрес для переписки, телефон, E-mail, номер секции) представлять в двух отдельных файлах формата *.rtf.

Образец доклада

НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА
Фамилия И.О., ...
Полное название организации, e-mail@adress.ru
Текст доклада [1] ...
...
Библиографический список
1. ....

NAME OF ABSTRACT
Familiya I.O., ...
Full name of organization, e-mail@adress.ru
Text of annotation ...

CALL FOR PAPERS

The 9th International conference

"PHYSICS AND RADIO ELECTRONICS IN MEDICINE AND ECOLOGY" FREME-2010

July, 2010

VLADIMIR—SUZDAL, RUSSIA

Dear colleagues!

You are invited to participate in the 9th International scientific and technical conference **"Physics and Radio Electronics in Medicine and Ecology" (PREME-2010)**, which will be held in **July, 2010**.

This conference is organized by Federal Agency of education of Russian Federation, Russian Scientific and Technical Association of Radio Electronics and Communications named by A. S. Popov, Institute of Radio engineering and electronics of Russian Academy of Sciences, Institute of Space Research of Russian Academy of Sciences, Department of Healthcare of the Vladimir Region Administration, Vladimir State University.

Conference Profile:

1. Methods and tools of diagnostic and treatment.
2. Biocybernetics and mathematical modeling.
3. Biomechanics, problems of correction and treatment of musculoskeletal system.
4. New information technologies in medicine and ecology.
5. Laser technique in medicine.
6. Apparatus for physical therapy.
7. Methods and tools for diagnostic of natural environment.
8. Ecology and human health.
9. Actual questions of higher education in the field of biomedical engineering and ecology.

We are calling to take part in the conference

The conference will be organized as plenary, problem-thematic sessions, and round-table discussions. Working languages of the conference are Russian and English.

Conference registration fee is €200.

Materials of lecture with information about authors (on paper) and copy of confirmation of registration fee payment should be sent to address:

600000, Russia, Vladimir, Gorky Str., 87, Vladimir State University, Faculty of Radiophysics, Electronics and Medical Engineering, Biomedical Engineering Department, "TO PHREME-2010". Deadline: March 1, 2010.

Prospective participants may obtain further information and send electronic version of thesis by contacting the conference secretariat via E-mail: **freme@vpti.vladimir.ru.**

On-line registration, updates on conference news and program information will be provided continuously on **http://www.freme.vpti.vladimir.ru**

Important dates

1. The submission deadline for research papers: March 1, 2010;
2. Acceptance notification of authors: April 1, 2010.
3. Conference opening: July 1, 2010

For connection with organizational committee use:

Phone: 007(4922) 332382, 479912, 479739; Fax: 007(4922)533342; http://www.freme.vpti.vladimir.ru, E-mail: freme@vpti.vladimir.ru

Requirements to paper work

Amount of a text of lecture for the conference (including an annotation) should be no more than 4 pages. A text should be created using editor MS WORD (version 7.0 or later), font "Times New Roman", size 13pt, printed on white paper of A4 format, line-to-line spacing 1, all margins 20 mm. Indention 10mm.

Images, if they are scanned, should be performed in B&W mode, while painted using WORD — necessarily integrated.

Use a mathematic editor Equation Editor 2.0 for formulas compositions. Main font in mathematic editor is "Times New Roman". All Latin symbols should be fulfilled in italics, all Russian, Greek and numbers - straight. Symbol sizes in mathematic editor: usual 10pt, big index 6pt, small index 5 pt, big symbol 16 pt, small symbol 10 pt.

Title of lecture should be printed on a first line in capital letters, bold type. On the next line - family names and initials of authors, on the next line (no more than 2 lines) - the full name of organization and E-Mail address of authors; then, after one skipped line, the text of lecture is printing. At the end of text annotation (no more than 1 page) is printing.

Number of link to the literature is pointing in the square brackets.

Materials of lecture and information about authors (Name, Last Name, academic degree, place of employment, appointment, address for correspondence, phone number, E-mail, number of section) should be represented in two separate files in .rtf format.

Sample of report

NAME OF REPORT
Last Name N., ...
Full name of organization, e-mail@adress.ru

Content of report [1] ...
...
Bibliography
2. ....

NAME OF ABSTRACT
Last Name N., ...
Full name of organization, e-mail@adress.ru

Content of annotation ...

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И ИННОВАЦИЯМ
Федеральная целевая программа
«Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы
Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ, АСПИРАНТОВ
И СПЕЦИАЛИСТОВ «БИОМЕДИЦИНСКАЯ ИНЖЕНЕРИЯ»
(«БМИ-2009»)

26–30 октября 2009 г.

Школа проводится в соответствии с Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям.

Школа продолжает цикл ежегодных школ молодых ученых и специалистов по биомедкибернетике (БИМК), проводимых по решению Научного Совета по комплексной проблеме «Кибернетика» АН СССР в Ленинграде и его окрестностях в 70-80-х годах, и посвящается основателю и руководителю этих школ **профессору Владимиру Михайловичу Ахутину (1924–2005).**

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

Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5.

Цель проведения научной школы: повышение квалификации молодых ученых, преподавателей, аспирантов и специалистов в области биомедицинской инженерии.

Задачи проведения научной школы:

- обсуждение научно-инновационных и методических отечественных и зарубежных достижений в области биомедицинской инженерии;
- поиск и выявление оптимальных путей интеграции научных знаний и практических достижений в области биомедицинской инженерии;
- определение актуальных и перспективных направлений научных исследований и практических разработок,
- привлечение молодых исследователей к научному творчеству.

Формы проведения научной школы:

- чтение лекций ведущими отечественными и зарубежными специалистами по фундаментальным и прикладным направлениям развития биомедицинской инженерии (16 академических часов);
- практические занятия (8 академических часов);
- дискуссии и обсуждение актуальных проблем биомедицинской инженерии с ведущими специалистами за круглым столом;
- выполнение и защита индивидуальных заданий (проектов) слушателями научной школы;
- организация конкурса лучших научных работ молодых ученых, аспирантов и специалистов.

Основные направления работы научной школы:

- перспективы и прогноз развития биомедицинской инженерии;
- информационные и компьютерные технологии в биомедицинской инженерии;
- микро и нанотехнологии в биомедицинской инженерии;
- методы и технические средства неинвазивной оценки состояния здоровья человека;
- медицинские информационные системы (телемедицина и др.);
- системы скринирующей диагностики состояния здоровья населения;
- биотехнические системы медицинского назначения;
- современные методы обработки и анализа биомедицинской информации;
- методические вопросы повышения качества подготовки специалистов в области биомедицинской инженерии.

Лекции, практические занятия, дискуссии и круглые столы будут проводиться ведущими отечественными и зарубежными специалистами в области биомедицинской инженерии.

Издание трудов: планируется публикация лучших работ участников школы по результатам выполнения ими индивидуальных заданий (проектов) в научно-практических журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций.

Будут изданы конспекты лекций, прочитанных ведущими специалистами в области биомедицинской инженерии, материалы дискуссий и круглых столов.

Электронный адрес Школы БМИ-2009: **bmi-2009@yandex.ru**
Телефон/факс: **(812) 234-01-33**

ОРГКОМИТЕТ ШКОЛЫ «БМИ-2009»

Председатель оргкомитета:
Кутузов В. М., д-р техн. наук, профессор, ректор СПбГЭТУ «ЛЭТИ»

Сопредседатель оргкомитета:
Ю. В. Гуляев, действительный член РАН, д-р техн. наук, профессор, директор Института радиотехники и электроники РАН им. В. А. Котельникова

Зам. председателя оргкомитета:
В. В. Шаповалов, д-р техн. наук, профессор, заведующий кафедрой Биомедицинской электроники и охраны среды СПбГЭТУ «ЛЭТИ», лауреат премии Совета Министров СССР

Члены оргкомитета:
А. П. Немирко, д-р техн. наук, профессор кафедры Биомедицинской электроники и охраны среды СПбГЭТУ «ЛЭТИ»
В. О. Самойлов, член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор, декан факультета медицинской физики и биоинженерии Санкт-Петербургского государственного политехнического университета;
Л. Т. Сушкова, д-р техн. наук, профессор, заведующая кафедрой Биомедицинской инженерии, директор Центра международного сотрудничества Владимирского государственного университета;
С. И. Щукин, д-р техн. наук, профессор, декан факультета Биомедицинской техники, заведующий кафедрой медико-технических и информационных технологий Московского государственного технического университета им. Н. Э. Баумана, лауреат Государственной премии;
З. М. Юлдашев, д-р техн. наук, профессор, заместитель заведующего кафедрой Биомедицинской электроники и охраны среды СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
К. Н. Болсунов, канд. техн. наук, доцент, замесмтитель заведующего кафедрой Биомедицинской электроники и охраны среды СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
В. А. Куземкин, канд. техн. наук, доцент кафедры Биомедицинской электроники и охраны среды СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
Г. Н. Пахарьков, канд. техн. наук, доцент кафедры Биомедицинской электроники и охраны среды, директор регионального Центра интегрированного медико-технического образования СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;
Е. В. Садыкова, канд. техн. наук, доцент, заместитель заведующего кафедрой Биомедицинской электроники и охраны среды СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

**ПРОГРАММА ЗАНЯТИЙ
ВСЕРОССИЙСКОЙ МОЛОДЕЖНОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ
ПО БИОМЕДИЦИНСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ «БМИ-2009»**

26 октября 2009 г.

10.00–11.30. Общепроблемная лекция «Роль биомедицинской инженерии в укреплении здоровья нации». Лектор — Ю. В. Гуляев.

11.45–13.15. Специализированная лекция «Использование современных информационных технологий в биомедицинской инженерии». Лектор — Р. М.Юсупов.

13.30–15.00. Практические занятия «Информационные системы в медицине и биологии». Занятия проводит А. П. Немирко.

16.00–17.30. Круглый стол на тему: «Проблемы разработки информационных систем медицинского назначения». Дискуссию ведут: С. И. Щукин, Л. Т.Сушкова, Р. М. Юсупов.

18.00–19.30. Самостоятельная подготовка слушателей школы.

27 октября 2009 г.

10.00–11.30. Общепроблемная лекция «Образование в области биомедицинской инженерии в ведущих университетах мира». Лектор — Йохим Нагель.

11.45–13.15. Специализированная лекция «Современные технологии обработки и анализа биомедицинской информации». Лектор — Гарри Клиффорд.

13.30–15.00. Практические занятия «Использование пакетов прикладных программ для автоматизированной обработки медицинских сигналов и данных». Занятия ведет Л. Т.Сушкова.

16.00–17.30. Круглый стол на тему: «Проблемы разработки систем обработки и анализа медицинской информации». Дискуссию ведут Йохим Нагель, С. И. Щукин, Ю. И. Сенкевич, Л. Т. Сушкова.

18.00–19.30. Самостоятельная подготовка слушателей школы.

28 октября 2009 г.

10.00–11.30. Общепроблемная лекция «Современные технологии и системы оценки состояния здоровья человека». Лектор — В. О. Самойлов.

11.45–13.15. Специализированная лекция «Биомедицинская инженерия и нанотехнологии». Лектор — В. В. Лучинин.

13.30–15.00. Практические занятия «Технология и системы скринирующей диагностики состояния здоровья населения». Занятия ведет В. В. Шаповалов.

16.00–17.30. Круглый стол на тему: «Проблемы бионанотехнологий в биомедицинской инженерии». Дискуссию ведут В. О. Самойлов, В. В. Лучинин, В. В. Шаповалов.

18.00–19.30. Самостоятельная подготовка слушателей школы.

29 октября 2009 г.

10.00–11.30. Специализированная лекция «Современные технологии и системы исследования деятельности головного мозга». Лектор — А. Н. Шеповальников.

11.45–13.15. Специализированная лекция «Системы и технологии телемедицины в диагностике и лечении заболеваний». Лектор — Ю. И. Сенкевич.

13.30–15.00. Практические занятия «Проблемы разработки систем обработки медицинских изображений». Занятия ведет З. М. Юлдашев.

16.00–17.30. Круглый стол на тему: «Биотехнические системы для психофизиологических, психофизических исследований и электрофизиологических исследований». Дискуссию ведут А. Н. Шеповальников, А. П. Немирко, Ю. И. Сенкевич, З. М. Юлдашев.

18.00–19.30. Самостоятельная подготовка слушателей школы.

30 октября 2009 г.

10.00–17.00. Представление и защита индивидуальных заданий (проектов) слушате-лей школы.

18.00–19.00. Подведение итогов работы школы. Вручение дипломов, сертификатов и премий.

Рефераты

Соловьев А. В., Зимина Т. М. *Клиническая иммунная экпресс-диагностика биологических патогенов с помощью динамической микротурбидиметрии в капиллярном чипе*

Описан метод динамической турбидиметрии, примененный для изучения реакции латекс-агглютинации в капиллярном чипе. Метод основан на анализе локальных флуктуаций спекл-поля, образуемого прошедшим через образец лазерным излучением. Показано, что с помощью этого метода удается производить экспресс-диагностику биопатогена. Так обнаружение инактивированных шигелл Зонне в концентрации 10^3 микробных тел на 1 мл было возможно за время менее минуты.

Карасев В. А. *О принципах построения цепных полимеров. I. Система пента-фрагментов*

В целях поиска принципов построения структуры цепных полимеров, перспективных материалов для бионической наноэлектроники проведен анализ пента-фрагментов белков, относящихся к цепным полимерам. На основе выборки из 537 файлов Protein Data Bank с помощью специально написанных программ получено около 100 тысяч пента-фрагментов, сортированных на 512 видов с различным числом водородных связей в основной цепи белка. Полученные фрагменты подразделяются на циклические и ациклические. В каждой такой группе выделены два класса пента-фрагментов, а внутри классов — по два подкласса. Представлена классификация пента-фрагментов для любых типов цепных полимеров, включая и белки, в основе которой лежит блочная суперматрица из 64 элементов.

Локтюхин В. Н., Челебаев С. В., Антоненко А. В. *Построение подсистем преобразования и идентификации частотно-временных параметров биосигналов с использованием персептронных сетей*

Рассмотрены принципы структурной организации, обучения и настройки нейросетевых преобразователей электрических биосигналов в код на основе персептронной сети для задач преобразования и идентификации диагностически значимых параметров измерительного сигнала.

Малыгин А. В. *Определение оптимальных параметров транскраниальной электростимуляции на основе математической модели нейронных структур*

В статье представлена математическая модель реакции нейронных структур (НС) в ответ на электростимуляцию (ЭС). Модель основана на анализе динамики проводимости мембраны нейрона, а также на характеристиках синаптической передачи возбуждения. Модель полностью соответствует эмпирической кривой «сила—длительность» и за-

Abstracts

Soloviev A. V., Zimina T. M. *Clinical immune express-diagnostics of biological pathegenes using dynamic microturbidimetry in capillary chip*

The dynamic microturbidimetry (DMT) method has been applied in the investigation of latex agglutination reaction. The method is based on the analysis of local speckle-field fluctuations of laser radiation passed through the sample. It has been shown that the proposed method enables one to perform an express-diagnostics of biopathogen: thus, inactivated microbial bodies of Shigella sonnei in concentration of 10^3 microbial cells in 1 ml has been identified in the sample during less than one minute.

Karasev V. A. *On principles of construction of chain polymers. I. System of penta-fragments*

Analysis of penta-fragments of proteins belonging to chain polymers is carried out in within the task of searching principles for construction of structure of chain polymers considered as perspective materials for bionical nanoelectronics. About 100 000 penta-fragments sorted into 512 types with different number of hydrogen bonds in the basic chain of protein were obtained on the basis of 537 files of proteins selected by means of the specially written programs. The obtained fragments are subdivided into cyclic and acyclic ones. In each such group two classes of penta-fragments are allocated, each class comprising two subclasses. Classification of penta-fragments is proposed which is valid for all types of chain polymers, including proteins based on the block supermatrix of 64 elements.

Loktyuhin V. N., Chelebaev S. V., Antonenko A. V. *Building subsystems transformation and identification of time-frequency parameters boisignals using perceptrons network*

The structural organisation pprinciples, training and adjustment electrical biosignals neural network converters in a code are considered based on perceptron network for measuring signal diagnostic significant parameters conversion and identification tasks.

Malygin A. V. *Evaluation of optimal parameters of the transcranial electrostimulation based on mathematic model of excitation of the neural structures*

A mathematical model of neural excitation as response onto an electrostimulation is presented in the article. The model is based on dynamics of the neuron membrane conductance analysis, as well as on the characteristics of synaptic transmission of excitation. The model is fully consistent with the empirical "force-to-length" curve and with the Dubois-

кону Дюбуа—Рэймона, а также обладает свойствами абсолютного и относительного рефрактерных периодов. На основе анализа спектра передаточной функции нейрона установлен возможный механизм проявления наблюдаемых резонансных свойств НС. Показана возможность определения оптимальных параметров ЭС, впоследствии реализованных в медицинской аппаратуре транскраниальной электростимуляции.

Reymon's law, as well as with properties of absolute and relative refractoriness periods. A possible mechanism of the resonance properties of a neuron based on spectrum analysis of the transfer function of a neuron is discussed. The possibility of determining the optimal parameters of transcranial electrostimulation is showed.

Бройко А. П., Гончаров Д. В., Калинин С. Б. *Разработка портативного комплекса для непрерывного дистанционного контроля физиологического состояния и местоположения человека*

Статья посвящена разработке портативного комплекса для непрерывного дистанционного контроля физиологического состояния и местоположения человека. Описаны проблемы и пути решения, возникающие при создании подобных комплексов.

Broyko A. P., Goncharov D. V., Kalinin S. B. *Development of a portable complex for the continuous remote control of a physiological condition and a location of the person*

Article is devoted to development of a portable complex for the continuous remote control of a physiological condition and a location of the person. Problems and ways of the decision arising are described at creation of similar complexes.

Суворов Н. Б. *Некоторые проблемные разделы электромагнитной экологии*

В статье представлены результаты исследований биологического действия электромагнитных полей (ЭМП), включая сверхширокополосные импульсные излучения. Приведены данные о влиянии различных режимов облучения (длительность, однократность, цикличность и др.) и рассмотрена роль биотропных параметров ЭМП (частотный диапазон, интенсивность, вид модуляции, локализация, ориентация объекта относительно векторов *E* и *H* и др.) в реализации биологических эффектов. Затрагиваются вопросы медицинского применения ЭМП различных диапазонов.

Suvorov N. B. *Some problem sections of electromagnetic ecology*

In the article some results of examinations of biological activity of electro-magnetic fields (EMF) are presented, including ultrawideband pulsing radiations. Data about influence of various modes of an irradiation (duration, momentari-ness/cyclicity, etc.) are cited and the role of biotropic EMF parameters (the fre-quency range, intensity, a modulation format, localization, orientation of object concerning vectors E and H, etc.) in realization of biological effects is considered. Some questions of medical application of EMF various rangers are mentioned.

Юхнев А. Д., Чумаков Ю. С., Степанов Е. А. *Курс лабораторных работ по ультразвуковой допплеровской диагностике*

В статье приводится краткий обзор учебно-методических пособий и тренажеров для врачей и специалистов медико-технического профиля. Отмечается проблема отсутствия тренажеров в отечественной системе подготовки специалистов ультразвуковой допплеровской диагностики. Подробно описываются цели и содержание курса лабораторных работ по теме «Общие сведения об ультразвуковой допплеровской диагностике течений в сосудах», учебно-лабораторный комплекс ультразвуковой допплеровской диагностики, разработанный авторами, даны примеры практических занятий. Проведение ряда лабораторных работ предлагаемого курса апробировано на кафедрах гидроаэродинамики физико-механического факультета и прикладной физики и оптики твердого тела радиофизического факультета Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

Yukhnev A. D., Chumakov Y. S., Stepanov E. A. *Doppler ultrasound hands-on training course*

The article represents the shot review of simulators for physicians and medical engineers. The absence of simulators in domestic Doppler ultrasound education is mentioned. The aims and contents of Doppler ultrasound hands-on training course "General information about Doppler ultrasound diagnostics of vascular hemodynamics", the Doppler ultrasound training rig developed by the authors, practical training examples are described in detail. Some practical trainings were approved at Hydroaerodynamics and Applied physics and optics of solids departments of St.Petersburg state polytechnical university.

Антоненко Андрей Васильевич, аспирант, младший научный сотрудник кафедры БМПЭ, Рязанский государственный радиотехнический университет.
Адрес места работы: 390005, Рязань, ул. Гагарина, 59/1.
Раб. тел.: (4912) 99-17-63.
E-mail: mel@rgrta.ryazan.ru

Бройко Антон Петрович, кандидат технических наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ».
Адрес места работы: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5.
Раб. тел.: (812) 234-27-57.
E-mail: broyko@mail.ru

Гончаров Дмитрий Викторович, инженер, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ».
Адрес места работы: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5.
Раб. тел.: (812) 234-27-57.

Зимина Татьяна Михайловна, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, Центр микротехнологии и диагностики, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ».
Адрес места работы: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 5.
Раб. тел.: (812) 346-29-80.
E-mail: tmzimina@gmail.com

Калинин Станислав Борисович, инженер, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ».
Адрес места работы: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5.
Раб. тел.: (812) 234-27-57.

Карасев Владимир Александрович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центра микротехнологии и диагностики (ЦМИД) при Санкт-Петербургском государственном электротехническом университете «ЛЭТИ».
Адрес места работы: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 5.
Раб. тел.: (812) 234-16-82.
E-mail: genetic-code@yandex.ru

Локтюхин Виктор Николаевич, доктор технических наук, профессор кафедры БМПЭ, Рязанский государственный радиотехнический университет.
Адрес места работы: 390005, Рязань, ул. Гагарина, 59/1.
Раб. тел.: (4912) 99-17-63.
E-mail: mel@rgrta.ryazan.ru

Малыгин Александр Вячеславович, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН.
Адрес места работы: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.
Раб. тел.: (812) 328-42-51.
E-mail: malygin.av@gmail.com

Соловьев Алексей Владимирович, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Центр микротехнологии и диагностики, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ».
Адрес места работы: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 5.
Раб. тел.: (812) 346-29-80.

Степанов Евгений Андреевич, ассистент, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет.
Адрес места работы: 195251, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29.
Раб. тел: (812) 552-76-21.
E-mail: sea@rphf.spbstu.ru

Суворов Николай Борисович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейроэкологии НИИЭМ РАМН.
Адрес места работы: 197376, Санкт-Петербург, ул. Павлова, 12.
Раб. тел.: (812) 234-09-25.
E-mail: nbsuvorov@yandex.ru

Челебаев Сергей Валерьевич, кандидат технических наук, доцент кафедры БМПЭ, Рязанский государственный радиотехнический университет.
Адрес места работы: 390005, Рязань, ул. Гагарина, 59/1.
Раб. тел.: (4912) 99-17-63.
E-mail: mel@rgrta.ryazan.ru

Чумаков Юрий Сергеевич, доктор физико-математических наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет.
Адрес места работы: 195251, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29.
Раб. тел.: (812) 552-66-21.
E-mail: chymakov@yahoo.com

Юхнев Андрей Данилович, ведущий инженер, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет.
Адрес места работы: 195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29.
Раб. тел.: (812) 552-66-21.
E-mail: yukh@tu.neva.ru

Чумаков Юрий Сергеевич, доктор физико-математических наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет.

Адрес места работы: 195251, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29.

Раб. тел.: (812) 552-66-21.

E-mail: chymakov@yahoo.com

Юхнев Андрей Данилович, ведущий инженер, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет.

Адрес места работы: 195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29.

Раб. тел.: (812) 552-66-21.

E-mail: yukh@tu.neva.ru

КАК ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ?

• В любом отделении связи по каталогам «Роспечать» (по России) и «Прессинформ» (по Санкт-Петербургу и Ленобласти) — **индекс № 45886**

• Через Интернет:
по электронному каталогу «Книга-сервис» **www.akc.ru** — **индекс № 29877**

• Через редакцию, отправив по **факсу (812) 312-57-68** или **электронной почте bts@polytechnics.ru** заполненный запрос счета на подписку

Запрос счета для редакционной подписки на журнал «Биотехносфера»

Полное название организации_____
Юридический адрес_____
_____
Банковские реквизиты_____
_____
_____
Адрес доставки_____
_____
Срок подписки _____Кол-во экз._____
Тел._____Факс _____e-mail_____
Ф. И. О. исполнителя_____

Стоимость одного номера журнала **550 руб. (в том числе НДС 10 %)** с добавлением стоимости доставки (простой банде-ролью). К каждому номеру журнала будут приложены накладная и счет-фактура. Журнал выходит 6 раз в год.

Отдельные номера можно заказать с получением наложенным платежом. Информация о журнале — **www.polytechnics.ru.**

Для ознакомления *высылаем по заявке бесплатно один номер журнала.*

Журнал «Биотехносфера» распространяется только по подписке в России и странах СНГ.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ ЖУРНАЛА «БИОТЕХНОСФЕРА»!

При подготовке рукописей статей
просим вас соблюдать следующие требования

Материалы для публикации представляются в редакцию при личном посещении или электронной почтой по e-mail: **bts@polytechnics.ru** (все материалы статьи отдельными поименованными файлами).

Объем статьи (текст, иллюстрации, таблицы и библиография) не должен превышать 20 страниц. Текст набирается в MS Word через полтора интервала, размер шрифта 14 пунктов. Все страницы и рисунки должны быть пронумерованы.

В редакцию представляются просмотровый вариант статьи с заверстанными иллюстрациями в MS Word, а также следующие материалы отдельными файлами:

• ***Текст статьи*** с заглавием, инициалами и фамилиями авторов, названием организации (полным, в соответствии с последней редакцией устава), индексом УДК, аннотацией (5–10 строк), ключевыми словами и списком литературы.

• ***Иллюстрации*** (каждая отдельным файлом). Тоновые иллюстрации (фотографии — черно-белые или цветные) должны быть сохранены в форматах TIFF, JPEG с разрешением не ниже **300 dpi**. ***Тоновые иллюстрации, помещенные в Word, не принимаются***. Чертежи графики, схемы, рисунки (только черно-белые!) представляются в форматах векторных графических редакторов CorelDraw, Adobe Illustrator, Компас (в форматах EMF, VMS). Диаграммы и несложные графики допустимы в формате Excel. Рисунки, выполненные в других программах, должны быть экспортированы в формат EPS.

• ***Перечень*** подрисуночных подписей.

• ***Реферат*** (с заглавием статьи, инициалами и фамилиями авторов) на русском и английском языках (8–12 строк).

• Сведения об авторах (фамилия, имя, отчество, ученая степень, место работы, занимаемая должность, домашний и служебный адреса и телефоны, факс, e-mail).

• ***Заключение экспертного совета*** учреждения, в котором выполнена работа, о возможности ее опубликования в открытой печати (можно выслать заключение по факсу (812) 312-57-68).

В статье рекомендуется четко обозначить следующие разделы: **введение**, в котором указать и обосновать цель поставленной задачи; **основную часть**, раскрывающую путь решения указанной задачи, подтвержденный полученными данными теоретических и экспериментальных исследований (при этом указать использованные материалы, оборудование, режимы в виде обобщенных таблиц, графиков и комментариев к ним); **заключение** (выводы), где подводятся итоги, указываются следствия полученных результатов и область их практического применения. Следует избегать повторов, большого количества промежуточных формул, ссылок на устаревшие источники литературы.

В тексте статьи следует отмечать в скобках ссылки на номера рисунков и таблиц, например: (рис. 1), (табл. 2). Таблицы могут быть напечатаны в тексте статьи или на отдельных страницах. Таблицы должны быть пронумерованы; после номера должно следовать название таблицы.

Единицы физических величин приводятся в единицах СИ; все сокращения расшифровываются (за исключением общепринятых); физический смысл символов в формулах объясняется.

Формулы, буквенные обозначения, цифры, знаки должны быть набраны на компьютере (предпочтительно в программе MathType). ***Греческие и русские буквы набираются прямым шрифтом, латинские — курсивом***.

Список литературы (количество источников не более восьми, исключение делается для обзорных статей) составляется по порядку ссылок в тексте и оформляется следующим образом: для книг и сборников — фамилии и инициалы авторов, полное название книги (сборника), город, издательство, год, желательно общее число страниц; для журнальных статей — фамилии и инициалы авторов, полное название статьи, название журнала, год, номер и номера страниц; для авторских свидетельств и патентов — номер документа, его полное название, инициалы и фамилии авторов, дата и место опубликования. Если число авторов более четырех, то необходимо указать первых трех со словами «и др.». Ссылки на иностранную литературу следует писать на языке оригинала без сокращений. Указанные литературные источники должны обязательно сопровождаться ссылками в тексте в виде порядковых номеров в квадратных скобках.

Убедительно просим авторов не верстать статьи по образцу журнала: это затрудняет нашу работу.

Представленные материалы возвращаются только по требованию авторов. После обязательного рецензирования и редактирования автор должен ознакомиться с правкой и внести в статью необходимые коррективы.

Ответственность за подбор, достоверность и точность приведенных фактов, экономико-статистических и технических данных, собственных имен и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации, несут авторы опубликованных материалов и рекламодатели.

Телефон редакции журнала (812) 312-57-68.

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет
Ассоциация предприятий медицинской промышленности «Северо-Запад»
Северо-западное отделение Академии медико-технических наук
РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ИНТЕГРИРОВАННОГО МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5. РЦ ИМТО.
Тел/факс: (812) 379-19-02, факс: (812) 346-28-18, e-mail: rcimto@mail.ru

В соответствии с требованиями п. 5д «Положения о лицензировании технического обслуживания медицинской техники» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 22.01.2007 № 32) и требованиями п. 5г и 5д «Положения о лицензировании медицинской деятельности» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 22.01.2007 № 30) необходимо не реже одного раза в 5 лет проводить повышение квалификации специалистов, занятых техническим обслуживанием (ТО) и ремонтом медицинской техники (МТ).

Проведение повышения квалификации должно подтверждаться свидетельством государственного образца.

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет (СПбГЭТУ «ЛЭТИ») по рекомендации ФГУ «Консультативно-методический центр по лицензированию Росздравнадзора» проводит требуемое повышение квалификации в Региональном Центре интегрированного медико-технического образования (РЦ ИМТО), являющимся структурным подразделением факультета приборостроения, биомедицинской и экологической инженерии университета. Обучение проводится по очно-заочной форме.

Учебный курс по программе ***«Ремонт и ТО медицинских изделий»*** (108 часов) охватывает все виды медицинской техники, указанные в лицензиях на ТО МТ, выдаваемых Росздравнадзором:

- Аппараты и оборудование для травматологии и механотерапии;
- Аптечное, бальнеологическое, водолечебное и косметологическое оборудование;
- Больничное и дезинфекционное оборудование;
- Клинико-диагностические приборы и аппараты;
- Мебель медицинская;
- Наркозно-дыхательные и реанимационные приборы, аппараты и оборудование;
- Оборудование для автомобилей скорой медицинской помощи и реанимобилей;
- Приборы, аппараты и оборудование для акушерства, гинекологии и неонатологии;
- Приборы, аппараты и оборудование для оториноларингологии;
- Приборы, аппараты и оборудование для офтальмологии;
- Приборы, аппараты и оборудование для рентгенологии;
- Приборы, аппараты и оборудование для томографии;
- Приборы, аппараты и оборудование для урологии и очищения крови вне организма;
- Приборы, аппараты и оборудование для физиотерапии;
- Приборы, аппараты и оборудование для функциональной диагностики;
- Приборы, аппараты и оборудование лазерные;
- Приборы, аппараты и оборудование, применяемые при лабораторных, морфологических исследованиях и в учреждениях санитарно-эпидемиологического профиля;
- Приборы, аппараты, оборудование и инструменты для стоматологии;
- Приборы, аппараты, оборудование и инструменты для хирургии и нейрохирургии;
- Слуховые аппараты;
- Стерилизационное оборудование;
- Эндоскопическое оборудование.

В курсе предусматриваются также *семинарские (практические) занятия* по следующим темам:

- Общая нормативная база технического обслуживания и ремонта МТ. Охрана труда и техника безопасности при ТО и ремонте МТ. Составление технологических регламентов на ТО МТ;
- Комплексное ТО рентгеновской техники, стерилизационного и стоматологического оборудования;
- Особенности ремонта и ТО аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ингаляционного наркоза (ИН). Метрологическое обеспечение и проверка работоспособности аппаратов ИВЛ и ИН после проведения ремонтных работ;
- Особенности диагностики состояния, ремонта, настройки и технического обслуживания УЗ сканеров;
- Комплексное ТО систем медгазоснабжения и физиотерапевтического оборудования;
- Практические вопросы метрологического обеспечения ТО и ремонта средств измерения медицинского назначения;
- Правовое обеспечение ТО, ремонта и закупок МТ. Особенности лицензирования ТО МТ;
- Особенности ремонта и ТО зарубежной медицинской техники.

По согласованию с Заказчиками в программу семинарских занятий могут быть включены и другие темы, в том числе «Организация и проведение конкурсных процедур в условиях современного рынка и действующего законодательства», включающая в себя типовые схемы и процедуры проведения конкурса в области МТ, а также принципы формирования отборочных и оценочных критериев.

Циклы обучения проводятся в *феврале, апреле, сентябре и ноябре* — по мере формирования групп слушателей.

Обучение завершается выдачей слушателям свидетельств о повышении квалификации государственного образца по программе «Ремонт и техническое обслуживание медицинских изделий» и CD-дисков с нормативными материалами по ТО МТ.

Заявки на обучение подавать по электронной почте: **rcimto@mail.ru**, а также по факсам (812) 379-19-02 и 346-28-18.
Справки по телефону: (812) 379-19-02

Дирекция РЦ ИМТО