

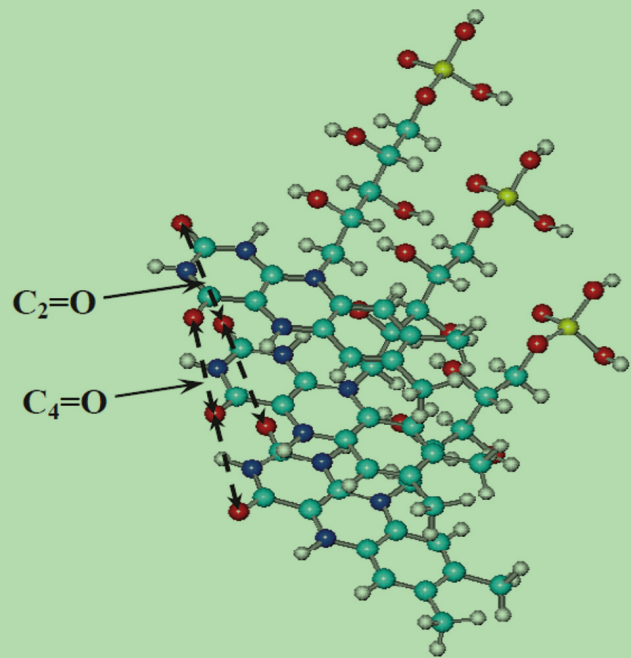
ISSN 2075-3810 (Print)  
ISSN 2075-3829 (Online)



**KARAZIN UNIVERSITY**  
**CLASSICS AHEAD OF TIME**



**BIOPHYSICAL**  
**BULLETIN**



40'2018

**БІОФІЗИЧНИЙ**  
**ВІСНИК**

ISSN 2075-3810 (print)  
ISSN 2075-3829 (online)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
V.N. Karazin Kharkiv National University

# Біофізичний Вісник Biophysical Bulletin

**Випуск 40 Issue**

Заснований 1998 р.

Founded in 1998

**Харків 2018 Kharkiv**

Журнал публікує статті, які містять оригінальні результати розв'язання фізико-математичних проблем, що відносяться до біологічних систем різного рівня організації, методами сучасної біології, фізики та математичного моделювання.

Для науковців, викладачів, аспірантів, студентів, що працюють у галузі біофізики та суміжних областях.

Журнал є фаховим виданням у галузі фізико-математичних та біологічних наук (Наказ МОН України № 1328 від 21.12.2015 р.).

The journal publishes articles that contain original results of physical and mathematical problems related to biological systems of various complexity levels solved with the help of modern life sciences methods and computer simulation.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна (протокол № 10 від 29 жовтня 2018 р.).

#### Редакційна колегія:

*Головний редактор* – **Горбенко Г.П.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
*Заступник головного редактора* – **Катрич В.О.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
*Відповідальний секретар* – **Берест В.П.** – к.ф.-м.н., доц.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна

**Баранник Є.О.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
**Бондаренко В.А.** – д.б.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
**Веселовський М.С.** – д.б.н., проф., акад. НАН України,  
Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна  
**Говорун Д.М.** – д.б.н., проф., чл.-кор. НАН України,  
ІМБГ НАН України, Київ, Україна  
**Делігеоргієв Т.** – PhD, проф.,  
Софійський університет, Софія, Болгарія  
**Доманов Є.О.** – PhD, завідувач відділу біофізики шкіри,  
L'Oréal, Париж, Франція  
**Доран О.** – PhD, проф., Університет Західної Англії,  
Бристоль, Велика Британія  
**Карачевцев В.О.** – д.ф.-м.н., чл.-кор. НАН України,  
ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України, Харків, Україна  
**Кірілова Є.** – PhD, доцент,  
Даугавпілський університет, Даугавпілс, Латвія  
**Кнігавко В.Г.** – д.б.н., проф., Харківський національний  
медичний університет, Харків, Україна  
**Корнелюк О.І.** – д.б.н., проф., чл.-кор. НАН України,  
ІМБГ НАН України, Київ  
**Косевич М.В.** – д.ф.-м.н., с.н.с.,  
ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України, Харків, Україна  
**Мартиненко О.В.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
**Осецький О.І.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ІПКіК НАН України, Харків, Україна  
**Перський Є.Е.** – д.б.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
**Семенов М.О.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ІРЕ ім. О.Я. Усикова НАН України, Харків, Україна  
**Сибірний А.А.** – д.б.н., проф., акад. НАН України,  
Інститут біології клітини, Львів, Україна  
**Сорокін В.О.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України, Харків, Україна  
**Стойка Р.С.** – д.б.н., проф., чл.-кор. НАН України,  
Інститут біології клітини, Львів, Україна  
**Суходуб Л.Ф.** – д.ф.-м.н., проф., чл.-кор. НАН України,  
Сумський державний університет, Суми, Україна  
**Толсторуків М.Є.** – PhD, Відділ молекулярної біології,  
Массачусетська загальноклінічна лікарня, Бостон, США  
**Трусова В.М.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
**Шестопалова Г.В.** – д.ф.-м.н., проф.,  
ІРЕ ім. О.Я. Усикова НАН України, Харків, Україна  
**Шкорбатів Ю.Г.** – д.б.н., проф.,  
ХНУ імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна  
*Технічна група:* к.ф.-м.н. **Горобченко О.О., Жигалова Н.М.**

#### Адреса редакційної колегії:

Кафедра молекулярної і медичної біофізики  
Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна  
Майдан Свободи, 4, Харків, 61022, Україна  
тел. / phone: +38 057 707 55 76 факс / fax: +38 057 754 47 46  
e-mail: biofiz-visnyk@karazin.ua http://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk

#### Editorial Board:

*Editor-in-Chief* – **G.P. Gorbenko** – Dr. Sci., Prof.,  
V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine  
*Vice Editor-in-Chief* – **V.A. Katrich** – Dr. Sci., Prof.,  
V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine  
*Executive Secretary* – **V.P. Berest** – PhD., Associate Prof.,  
V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

**E.A. Barannik** – Dr. Sci., Prof.,  
V.N. Karazin KhNU, Kharkiv, Ukraine  
**V.A. Bondarenko** – Dr. Sci., Prof.,  
V.N. Karazin KhNU, Kharkiv, Ukraine  
**N.S. Veselovsky** – Dr. Sci., Prof., academician of NASU,  
Bogomoletz Institute of Physiology, NASU, Kiev, Ukraine  
**D.M. Govorun** – Dr. Sci., Prof., corresponding member of  
NASU, IMBG, NASU, Kiev, Ukraine  
**T. Deligeorgiev** – PhD, Prof.,  
University of Sofia, Sofia, Bulgaria  
**Ye.A. Domanov** – PhD, Head of Skin Biophysics Unit  
at L'Oréal R&I, Région de Paris, France  
**O. Doran** – PhD, Professor, University of the West of  
England, Bristol, United Kingdom,  
**V.A. Karachevtsev** – Dr. Sci., corresponding member of NASU  
B. Verkin ILTPI, NASU, Kharkiv, Ukraine  
**E. Kirilova** – PhD, Associate Prof.,  
Daugavpils University, Daugavpils, Latvia  
**V.G. Knigavko** – Dr. Sci., Prof., Kharkiv National  
Medical University, Kharkiv, Ukraine  
**A.I. Kornelyuk** – Dr. Sci., Prof., corresponding member of  
NASU, IMBG, NASU, Kiev, Ukraine  
**M.V. Kosevich** – Dr. Sci., PI,  
B. Verkin ILTPI, NASU, Kharkiv, Ukraine  
**A.V. Martynenko** – Dr. Sci., Prof.,  
V.N. Karazin KhNU, Kharkiv, Ukraine  
**A.I. Osetski** – Dr. Sci., Prof., Institute for Problems of  
Cryobiology and Cryomedicine, NASU, Kharkiv, Ukraine  
**Ye.E. Perskiy** – Dr. Sci., Prof.,  
V.N. Karazin KhNU, Kharkiv, Ukraine  
**M.A. Semenov** – Dr. Sci., Prof.,  
O.Ya. Usikov IRE NASU, Kharkiv, Ukraine  
**A.A. Sybirny** – Dr. Sci., Prof., academician of NASU,  
Institute of Cell Biology, Lviv, Ukraine  
**V.A. Sorokin** – Dr. Sci., Prof.,  
B. Verkin ILTPI, NASU, Kharkiv, Ukraine  
**R.S. Stoika** – Dr. Sci., Prof., corresponding member of  
NASU, Institute of Cell Biology, Lviv, Ukraine  
**L.F. Sukhodub** – Dr. Sci., Prof., corresponding member of  
NASU, Sumy State University, Sumy, Ukraine  
**M.Ye. Tolstorukov** – Ph.D., Department of Molecular Biology,  
Massachusetts General Hospital, Boston, USA  
**V.M. Trusova** – Dr. Sci., Prof.,  
V.N. Karazin KhNU, Kharkiv, Ukraine  
**A.V. Shestopalova** – Dr. Sci., Prof.,  
O.Ya. Usikov IRE, NASU, Kharkiv, Ukraine  
**Yu.G. Shkorbatov** – Dr. Sci., Prof.,  
V.N. Karazin KhNU, Kharkiv, Ukraine  
*Technical Board:* Dr. **O.O. Gorobchenko, N.M. Zhigalova**

#### Address:

Department of Molecular and Medical Biophysics  
V.N. Karazin Kharkiv National University  
4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine  
факс / fax: +38 057 754 47 46  
http://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.  
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 11007 від 17.02.2006.

© Харківський національний університет  
імені В.Н.Каразіна, оформлення, 2018

## ЗМІСТ

## МОЛЕКУЛЯРНА БІОФІЗИКА

- М.Ю. Малюкіна, Л.В. Піляй, О.О. Сєдих, В.К. Клочков, Н.С. Кавок**  
Агрегаційна стійкість наночастинок на основі рідкісноземельних елементів в  
різному мікрооточенні та біологічних середовищах 5-16

## ДІЯ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ НА БІОЛОГІЧНІ ОБ'ЄКТИ

- К.А. Kuznetsov, P.S. Kyzym, A.Yu. Berezhnoy, A.F. Shchus,  
G.M. Onishchenko, Yu.G. Shckorbatov**  
Human buccal epithelium cell response to low intensive neutron radiation 17-25

## БІОФІЗИКА СКЛАДНИХ СИСТЕМ

- Н.М. Кізілова, О.М. Соловйова**  
Математичне моделювання розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти  
людини 26-39
- Ю.М. Барабаш, Т.В. Серденко, П.П. Нокс, О.Ю. Бондаренко**  
Аналіз фотоіндукованих оборотних змін в бактеріальних реакційних центрах  
при нерівноважних умовах 40-51

## МЕДИЧНА ФІЗИКА

- М.А. Бондаренко**  
Методика ймовірного визначення дійсної кількості онкологічних хворих на  
основі статистичних даних 52-57

## ХРОНІКА

- БІОФІЗИКА XL: 40 років кафедрі біофізики Харківського університету –  
досягнення та перспективи 58-61
- Біофізичному віснику – 20 років 62-66
- Пам'яті професора Володимира Яковича Малєєва 67-69

**CONTENTS****MOLECULAR BIOPHYSICS**

- M.Yu. Malyukina, L.V. Piliai, O.O. Sedih, V.K. Klochkov, N.S. Kavok**  
Aggregation stability of nanoparticles based on rare-earth elements in different  
microenvironment and biological media 5-16

**ACTION OF PHYSICAL AGENTS ON BIOLOGICAL OBJECTS**

- K.A. Kuznetsov, P.S. Kyzym, A.Yu. Berezhnoy, A.F. Shchus,  
G.M. Onishchenko, Yu.G. Shckorbatov**  
Human buccal epithelium cell response to low intensive neutron radiation 17-25

**BIOPHYSICS OF COMPLEX SYSTEMS**

- N.N. Kizilova, O.M. Solovyova**  
Mathematical modeling of pulse wave propagation along human aorta 26-39
- Y.M. Barabash, T.V. Serdenko, P.P. Knox, O.Y. Bondarenko**  
Analysis of photoinduced reverse changes in bacterial reaction centers 40-51

**MEDICAL PHYSICS**

- M.A. Bondarenko**  
Method of probabilistic determining the actual number of cancer patients using  
statistical data 52-57

**CHRONICLE**

- BIOPHYSICS XL: 40 years of biophysics department at Kharkiv University –  
achievements and outlook 58-61
- 20 years of Biophysical Bulletin 62-66
- In memory of Professor Volodymyr Ya. Maleev 67-69

## АГРЕГАЦІЙНА СТІЙКІСТЬ НАНОЧАСТИНОК НА ОСНОВІ РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ В РІЗНОМУ МІКРООТОЧЕННІ ТА БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩАХ

М.Ю. Малюкіна<sup>1</sup>, Л.В. Піляй<sup>2</sup>, О.О. Сєдих<sup>1</sup>, В.К. Клочков<sup>1</sup>, Н.С. Кавок<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, пр. Науки, 60, м. Харків, 61072, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, 61022, Харків, Україна

e-mail: ogrammal18@gmail.com

Надійшла до редакції 14 грудня 2017 р.

Прийнята 30 вересня 2018 р.

**Актуальність.** На сьогоднішній день актуальним завданням сучасної медицини і фармації є створення нових лікарських форм, здатних підвищити терапевтичну ефективність уже відомих лікарських речовин, знизити побічні ефекти, збільшити комфортність лікування для пацієнта. Одним із найперспективніших напрямів у цій галузі є використання різних наноматеріалів, серед яких привертають увагу наноматеріали на основі рідкісноземельних елементів (РЗЕ). В той же час, питання щодо зв'язку біологічної активності наноматеріалів з їх фізико-хімічними властивостями, а також особливостей взаємодії з мікрооточенням в біосистемах залишаються дискусійними.

**Мета роботи.** Оцінити агрегаційну стійкість наночастинок (НЧ) на основі РЗЕ в інкубаційних середовищах різного складу та роль окремих чинників у стабілізації НЧ в біологічному мікрооточенні.

**Методи дослідження.** В дослідженні визначали агрегаційну стійкість наночастинок  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $CeO_2$ ,  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ , для чого використовували методи динамічного та електрофоретичного розсіювання світла. Інкубацію НЧ проводили в 5% глюкозі або буферах: 50 мМ Трис-буфер (з різними рН фізіологічного діапазону); середовище Ігла MEM; Кребс-Рінгер-буфер рН 7,4; HBSS-буфер (HEPES-buffered-saline-solution) рН 7,4, за відсутності або присутності 0,2% БСА, протягом 30 хвилин та 24 годин. Охарактеризовано також вплив окремих компонентів біологічних буферних розчинів (глутатіон окиснений та відновлений) на процеси агрегації.

**Результати.** Результати показали, що на відміну від стабілізуючого впливу розчину 5% глюкози, в сольових системах відбувається значна агрегація наночастинок. Найбільший ступінь агрегації зазначено в середовищі Ігла MEM та Кребс-Рінгер-буфера. Додавання до всіх середовищ 0,2% альбуміну перешкоджало агрегації. При взаємодії наночастинок з імуноглобуліном спостерігалось збільшення гідродинамічного діаметру, особливо значне для деяких типів наночастинок вже при найменших з використаних концентрацій білку. Сприяв агрегації всіх типів ортованадатних НЧ в кислому середовищі (Трис-буфері рН=6,7) окислений, але не відновлений глутатіон.

**Висновки.** Агрегативна стабільність НЧ в сольових інкубаційних середовищах значно підвищується за присутності сироваткового альбуміну, що пов'язано зі змінами співвідношення електростатичного та стеричного компонентів взаємодії НЧ з мікрооточенням.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** наночастинок на основі РЗЕ, агрегаційна стійкість, сироватковий альбумін, імуноглобулін.

## AGGREGATION STABILITY OF NANOPARTICLES BASED ON RARE-EARTH ELEMENTS IN DIFFERENT MICROENVIRONMENT AND BIOLOGICAL MEDIA

M.Yu. Malyukina<sup>1</sup>, L.V. Piliay<sup>2</sup>, O.O. Sedih<sup>1</sup>, V.K. Klochkov<sup>1</sup>, N.S. Kavok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Scintillation Materials National Academy of Sciences of Ukraine, 60 Nauky Ave, Kharkiv, 61072, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., 61022, Kharkov, Ukraine

e-mail: ogrammal18@gmail.com

**Background:** Development of new pharmacological forms able to increase the therapeutic effectiveness of already known drugs, to reduce side effects, and to increase the comfort of treatment for the patient is an actual task of modern medicine and pharmacy. To solve the problem, one of the most promising directions in this field is the use of various nanomaterials, among which in recent years the main attention was drawn to nanomaterials based on rare earth elements (REEs). At the same time, the question of the

relation between the biological activity of nanomaterials and their physical and chemical properties, as well as the features of interaction with microenvironments in biosystems, remain controversial.

**Objectives:** Estimation of the aggregation stability of REE-based nanoparticles (NPs) in incubation media of different compositions and of the role of certain factors in stabilizing NPs in the biological microenvironment.

**Materials and methods:** Aggregation stability of  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $CeO_2$ ,  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  NPs was studied using dynamic and electrophoretic light scattering techniques. NPs were incubated in 5% glucose or buffers: 50 mM Tris buffer (with different pH within of physiological values); IglA MEM medium; Krebs-Ringer buffer pH 7.4; HBSS-buffer (HEPES-buffered saline-solution) pH 7.4, in the absence or presence of 0.2% BSA, for 30 minutes and 24 hours. The effect of oxidized and reduced glutathione on the stability of solutions of NPs in Tris buffer at various pH values was also determined.

**Results:** The results have shown that in contrast to the stabilizing effect of 5% glucose solution significant aggregation of NPs is observed in saline systems. The highest degree of aggregation was observed in the IglA MEM and Krebs-Ringer buffer environment. Addition of 0.2% of albumin to all media prevented aggregation. Interaction of immunoglobulin with NPs leads to increase in hydrodynamic diameter, especially for some types of NPs, already at the smallest of the used protein concentrations. Oxidized but not recovered glutathione promoted aggregation of all types of orthovanadate NPs in acidic medium (Tris buffer pH=6.7).

**Conclusions:** The aggregative stability of NPs in the salt media increases significantly in the presence of serum albumin due to changes in the ratio of the electrostatic and steric components of the interaction of NPs with the microenvironment.

**KEY WORDS:** REE nanoparticles, aggregation stability, serum albumin, immunoglobulin.

#### АГРЕГАЦИОННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В РАЗНОМ МИКРООКРУЖЕНИИ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ

М.Ю. Малюкіна<sup>1</sup>, Л.В. Піляй<sup>2</sup>, О.О. Сєдих<sup>1</sup>, В.К. Клочков<sup>1</sup>, Н.С. Кавок<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цинтиляційних матеріалів НАН України, пр. Науки, 60, г. Харків, 61072, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, 61022, Харків, Україна  
e-mail: ogrammal18@gmail.com

**Актуальность.** На сегодняшний день актуальной задачей современной медицины и фармации является создание новых лекарственных форм, способных повысить терапевтическую эффективность уже известных лекарственных веществ, снизить побочные эффекты, увеличить комфортность лечения для пациента. Для решения поставленной задачи одним из самых перспективных направлений в этой области является использование различных наноматериалов, среди которых в последнее время привлекают внимание наноматериалы на основе редкоземельных элементов (РЗЭ).

**Цель работы.** Оценить агрегационную устойчивость наночастиц (НЧ) на основе РЗЭ в инкубационных средах разного состава и роль отдельных факторов в стабилизации НЧ в биологическом микроокружении.

**Методы исследования.** В исследованиях определяли агрегационную устойчивость наночастиц  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $CeO_2$ ,  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ , для чего использовали методы динамического и электрофоретического рассеивания света. Инкубацию НЧ проводили в 5% глюкозе или буферах 50 mM Трис буфер (с различными pH в физиологическом диапазоне); среда Игла MEM; Krebs-Ringer буфер pH 7,4; HBSS-буфер (HEPES-buffered-saline-solution) pH 7,4, при отсутствии или присутствии 0,2% БСА, в течение 30 минут и 24 часов. Также определяли влияние на стабильность растворов НЧ окисленного и восстановленного глутатиона в Трис буфере при различных значениях pH.

**Результаты.** Результаты показали, что в отличие от стабилизирующего воздействия раствора 5% глюкозы, в солевых системах происходит значительная агрегация НЧ. Наибольшая степень агрегации происходит в среде Игла MEM и Krebs-Ringer буфера. Добавление во все среды 0,2% альбумина препятствовало агрегации и стабилизировало систему. При взаимодействии НЧ с иммуноглобулином наблюдалось увеличение гидродинамического диаметра, особенно значительного для некоторых типов наночастиц уже при наименьших из использованных концентраций белка. Способствовал агрегации всех типов ортованадатных НЧ в кислой среде (Трис-буфере pH = 6,7) окисленный, но не восстановленный глутатион.

**Выводы.** Агрегационная стабильность НЧ в биологических инкубационных средах значительно повышается в присутствии сывороточного альбумина, что связано с изменениями соотношения электростатического и стерического компонентов взаимодействия НЧ с микроокружением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** наночастицы на основе РЗЭ, агрегационная устойчивость, сывороточный альбумин, иммуноглобулин.

Особливий інтерес до наноматеріалів пов'язаний з тим, що при переході в нанорозмірний стан відбуваються зміни ряду фундаментальних властивостей речовини. Одним з головних чинників, що визначає фізичні характеристики нанорозмірних об'єктів, є розвинена поверхня, що обумовлює переважання поверхневих явищ.

Площа вільної поверхні матеріалу в ультрадисперсному стані перевищує площу вільної поверхні самої речовини, що зберігає високий ступінь порядку. В результаті в твердому тілі виникають нові фізичні явища і властивості, яких не було раніше і які неможливо передбачити, виходячи з будови і властивостей основної речовини [1, 2].

Наночастинки створюють нові можливості в фармакології та терапії захворювань. Наноматеріали мають перспективу як основа засобів спрямованого впливу на біологічні процеси, доставки лікарських сполук та діагностики, тому вивчення властивостей наночастинок та можливих побічних ефектів є одними з основних проблем для нанофармакології, нанотоксикології та медицини [3].

Наночастинки на основі рідкісноземельних елементів мають низку унікальних властивостей, таких як стійка люмінесценція, висока фотостабільність, відсутність мерехтіння, вузькі емісійні лінії, великий Стоксовий зсув, оборотна окислювально-відновна здатність. Ці властивості дозволяють використовувати НЧ в спектроскопії, а також в магнітно-резонансній томографії [4]. Оборотна окислювально-відновна здатність та біологічна активність НЧ цієї групи дозволяє розглядати їх як перспективні терапевтичні засоби з потенціалом використання для відновлення окислювального гомеостазу при його патологічних порушеннях [5, 6]. Протипухлинна дія та магнітний момент для окремих рідкісно-земельних елементів, становлять особливий інтерес для медицини, що пов'язаний з можливістю лікування раку, діагностики та дистанційного управління НЧ, конструкціями на їх основі при накладенні зовнішнього магнітного поля. Тому дослідження властивостей та відповідних шляхів застосування НЧ є надзвичайно актуальним питанням в сьогоденні.

Важливою характеристикою наноматеріалів, призначених для медико-біологічного застосування, є їх стабільність [7] і, зокрема, стійкість до коагуляції у біологічних середовищах [8, 9]. Зазначається також, що прояви біологічної активності наноматеріалів значною мірою залежать від взаємодії з окремими компонентами інкубаційного буфера. Тому в даній роботі визначали агрегаційну стійкість НЧ на основі РЗЕ в інкубаційних середовищах різного складу, що використовуються в біологічних дослідженнях. Оцінювали також вплив окремих складових середовища з метою оптимізації умов, що забезпечують стабільність і біосумісність НЧ при контакті з біологічними системами.

## МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

У дослідженнях використовувалися: бичачий сироватковий альбумін фракція V>99% (виробництво MERC KGaA, Германия);  $\gamma$ -глобулін людини (MERC KGaA, Германия); барвник Coomassie Brilliant Blue G-250 (AppliChem GmbH, Германия); глутатіон відновлений та окиснений (AppliChem GmbH, Германия); глюкоза (НПФ «Синбиас» Фарм., Росія); середовище Ігла MEM (Minimum Essential Medium) (ПанЭко, Росія); Tris (AppliChem GmbH, Германия); HEPES (HBSS) (Acros organics, США), буфер Кребса-Рінгера.

Наночастинки РЗЕ різної форми та розмірів синтезовані в лабораторії нанодисперсних матеріалів ІСМА НАН України (рис. 1): сферичні –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  (1-2 нм),  $CeO_2$  (1-2 нм і 8-10 нм); веретеноподібні –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  (8×25 нм); у формі



стрижнів –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$  ( $57 \times 6-8$  нм). Морфологія частинок і розподіл за розмірами були визначені за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа TEM 125K (SEMI), що працює при потенціалі 100 кВ.

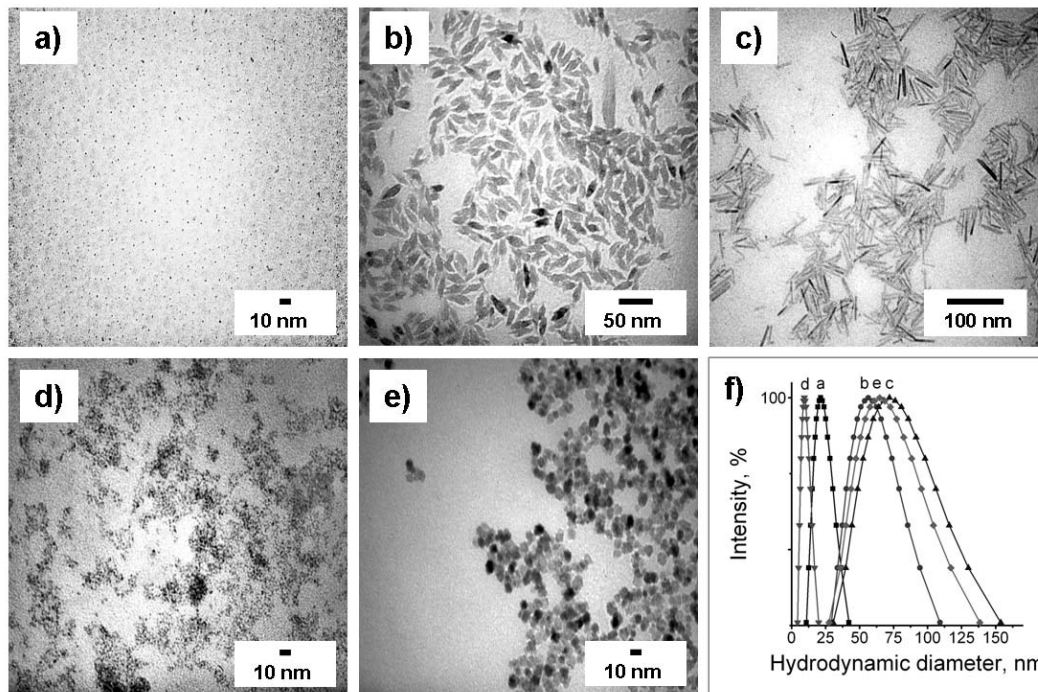


Рис. 1. ТЕМ-зображення наночастинок в колоїдних розчинах: а) – ортованадатні сферичні частинки  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$  з середнім розміром 2 нм; б) – ортованадатні веретеноподібні частинки  $GdVO_4 : Eu^{3+}$  з середнім розміром  $8 \times 25$  нм; в) – ортованадатні стрижнеподібні частинки  $LaVO_4 : Eu^{3+}$  з середнім розміром  $8 \times 80$  нм; г) сферичні частинки  $CeO_2$  з середнім розміром 2 нм; е) – частинки  $CeO_2$  з середнім розміром 10 нм; ф) – розподіл інтенсивності розсіювання за розміром отриманих наночастинок.

Гідродинамічний діаметр вихідних колоїдних НЧ ( $d_h$ ) контролювався за допомогою аналізатора ZetaPALS (Брукхейвен, Нью-Йорк), який працює на гелієво-неоновому (He-Ne) лазері з довжиною хвилі 657 нм.

Стійкість наночастинок була визначена як функція іонної сили (0,5-6,5 ммоль/л  $CaCl_2$ ). Для кожного експерименту розчин наночастинок поміщали в одноразову пластикову кювету і струшували, щоб добре перемішати вміст перед вимірюванням інтенсивності функції автокореляції вимірів при куті розсіювання  $90^\circ$  [44]. До кожної проби спочатку додавалися білки в колоїдні розчини НЧ з подальшим додаванням буферів. Інкубацію наночастинок здійснювали при температурі  $25^\circ C$ . У випадку використання буфера МЕМ необхідний рівень рН підтримувався протягом усього експерименту завдяки додаванню 25 мМ HEPES. Всі вимірювання проводились при температурі  $25^\circ C$ , яка автоматично контролювалася приладом ZetaPALS. Середній діаметр агрегатів мав безперервний моніторинг на місці протягом 45 хв.

На графіках представлені значення діаметра наночастинок в нанометрах плюс-мінус стандартне відхилення. Стандартне відхилення автоматично розраховується програмою при визначенні діаметра наночастинок.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У розчині НЧ не поведуть себе як інертні об'єкти. Вони часто піддаються агрегації і/або агломерації, що призводить до утворення нових молекулярних комплексів. Це

відбувається в силу їх взаємодії при наближенні частинок на малі відстані одна до одної.

Під стійкістю дисперсних систем розуміють сталість їх властивостей в часі. В першу чергу, ступеня дисперсності, розподілу часток дисперсної фази за обсягом системи і взаємодії між частинками. Найбільш характерний і загальний для дисперсних систем тип зміни ступеня дисперсності пов'язаний з коагуляцією, що полягає в склеюванні частинок. Так, навіть в присутності звичайної дистильованої води НЧ здатні агломерувати та збільшуватися в діаметрі з утворенням водної оболонки, в присутності білків – утворювати «білкову корону».

Першим етапом було дослідження процесу агрегації НЧ в різних буферах, які часто застосовуються для інкубації біологічних об'єктів. Розчин НЧ різних типів вносили до сольових середовищ – Ігла MEM, Кребс-Рінгера та HBSS-буфер зі значеннями рН = 7,4 та органічних розчинів або буферів – 5% глюкоза, 0,01 % розчин глобуліну або альбуміну, Трис-буфер (рН=6,7; рН=7,4; рН=7,8). На рисунках 1-5 наведено діаграми, з яких видно, як змінюються розміри наночастинок у досліджених буферах та середовищах, що застосовуються в біомедичних дослідженнях порівняно до розмірів у колоїдних водних розчинах. ТЕМ в легендах рисунків – діаметр сухих наночастинок, розрахований за зображеннями отриманими за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії.

Особливо сильної агрегації НЧ зазнавали в присутності середовища Ігла MEM та буфера Кребс-Рінгера, в результаті чого гідродинамічний діаметр наночастинок збільшувався в десятки раз для  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$  та в сотні раз для  $CeO_2$  (2 нм) у порівнянні з таким у вихідних водних колоїдних розчинах (рис. 2 та рис. 3). Для наночастинок  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$  агрегація продовжувала зростати зі збільшенням тривалості часу інкубації, тоді як для інших НЧ досягала порогових значень в межах 30 хвилин експерименту.

При інкубації НЧ в буфері HBSS також відбулася агрегація НЧ, але в порівнянні з інкубацією в буферах Ігла MEM та Кребс-Рінгера не мала такого вираженого ефекту, можливо, через відсутність у складі фосфатів. Збільшення гідродинамічного діаметра в буфері HBSS відбувалось в межах від 1 до 30 разів відносно до контролю (рис. 4). В якості контролю використовувався гідродинамічний діаметр НЧ у водному колоїдному розчині.

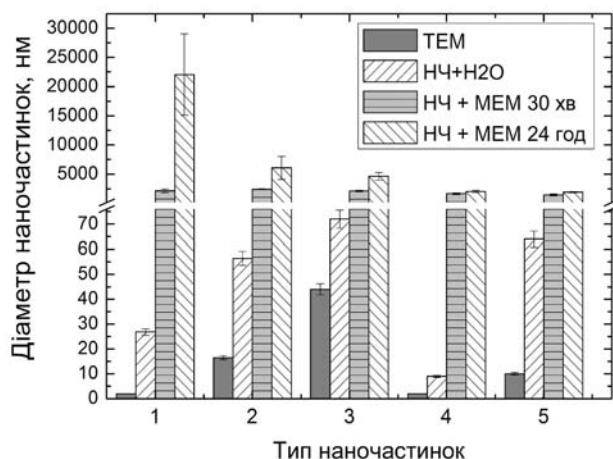


Рис. 2. Зміни розміру НЧ при інкубації в середовищі MEM, де:

- 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 4 –  $CeO_2$  (2 нм);
- 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

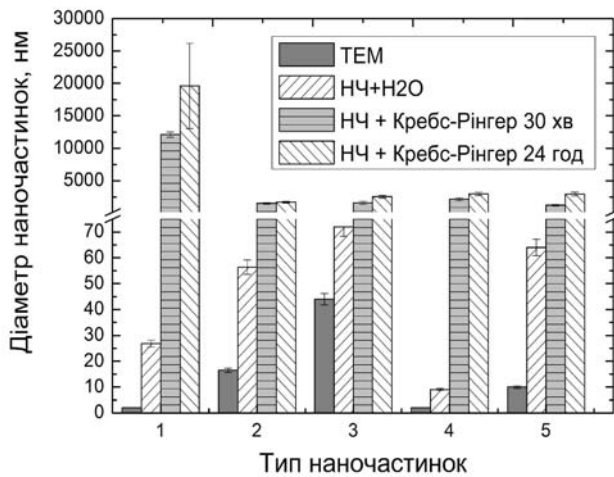


Рис. 3. Зміни розміру НЧ при інкубації в буфері Кребса-Рінгера, де:

- 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 4 –  $CeO_2$  (2 нм);
- 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

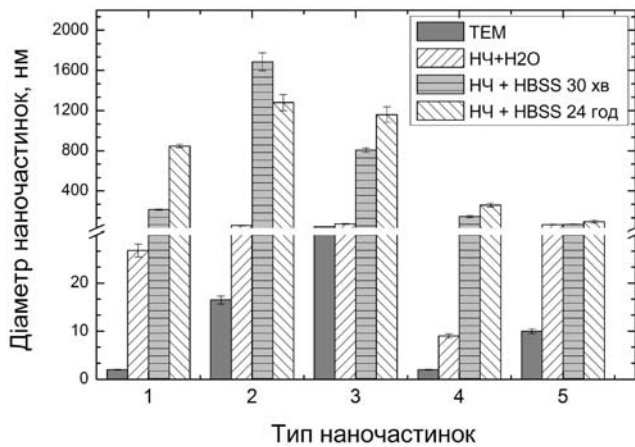


Рис. 4. Зміни розміру НЧ при інкубації в буфері HBSS, де:

- 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 4 –  $CeO_2$  (2 нм);
- 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

В ізотонічному розчині 5% глюкози змін діаметра вихідних колоїдних НЧ не відбувається, що говорить про стабілізаційні властивості глюкози, що є великою перевагою в роботі з біосистемами (рис. 5).

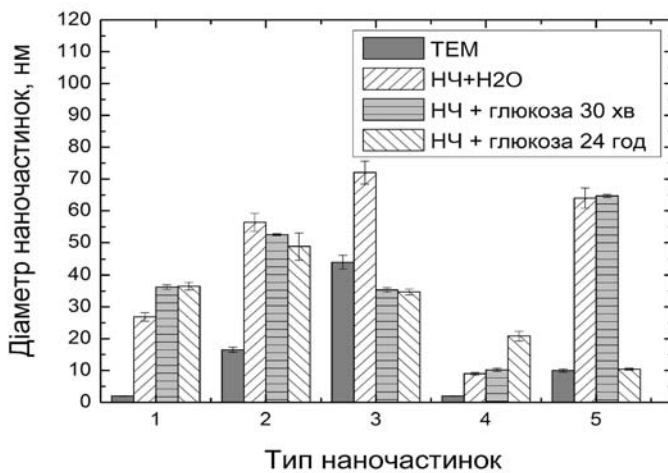


Рис. 5. Розмір НЧ у 5% розчині глюкози, де:

- 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 4 –  $CeO_2$  (2 нм);
- 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

При дослідженні впливу сироваткових білків були використані імуноглобулін та альбумін. Змін гідродинамічного діаметра НЧ в присутності альбуміну не було виявлено, тоді як імуноглобулін спричиняв істотні зміни цих показників. Так, для  $\gamma$ -глобуліну при співвідношенні у розчині 1/10 (білок/НЧ, білок у кінцевій концентрації 0,01%) спостерігалось збільшення діаметру наночастинок в межах від 2 до 6 разів від розміру у вихідних водних колоїдних розчинах. Виключенням є НЧ  $CeO_2$  (2 нм) розміри яких зросли в 16–30 разів у порівнянні з контролем. В якості контролю використовувався гідродинамічний діаметр НЧ у воді (рис. 6).

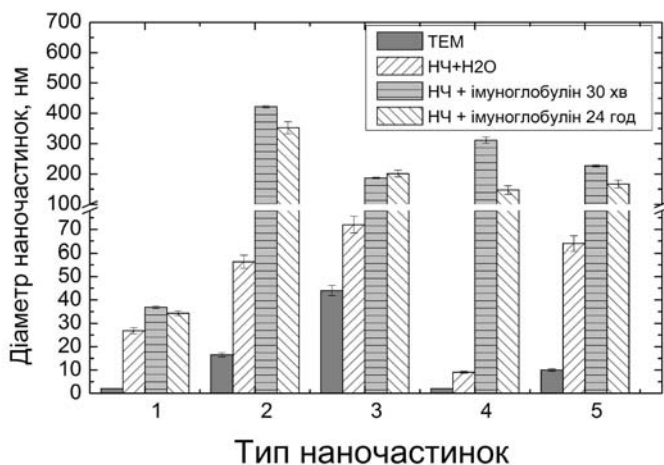


Рис. 6. Вплив 0,01%  $\gamma$ -глобуліну на розміри НЧ, де  
 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;  
 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;  
 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;  
 4 –  $CeO_2$  (2 нм);  
 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

Щодо взаємодії сироваткового альбуміну з НЧ, то проявляються чітко виражені стабілізаційні захисні властивості. Так, на відміну від імуноглобуліну, у водному розчині 0,01% альбуміну жодним чином не спостерігалось збільшення гідродинамічного діаметра НЧ, а в буферних системах (Кребс-Рінгер, HBSS), які містили 0,2% альбуміну, спостерігалось незначне збільшення діаметру вихідних колоїдних НЧ у порівнянні з тими ж системами, але без альбуміна в загальному складі (рис. 7-9).

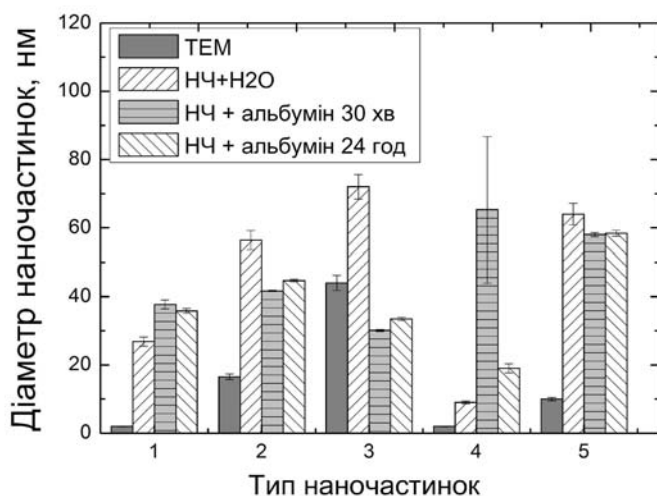


Рис. 7. Вплив 0,01% сироваткового альбуміну на розміри НЧ, де:  
 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;  
 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;  
 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;  
 4 –  $CeO_2$  (2 нм);  
 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

Очевидно, що захисного ефекту альбумін надає завдяки збільшенню міжфазної взаємодії, адсорбуючись на поверхні частинок. Покриваючи їх поверхню адсорбційним шаром і зменшуючи поверхневий натяг, він тим самим сприяє утворенню сольватного

шару. В результаті, поверхня НЧ набуває властивостей речовини-стабілізатора (наночастинки ліофілізуються) і ліофобний золь стає менш чутливим до коагуляції електролітами (завдяки електростатичним, гідрофобним взаємодіям і структурно-механічному фактору стійкості).

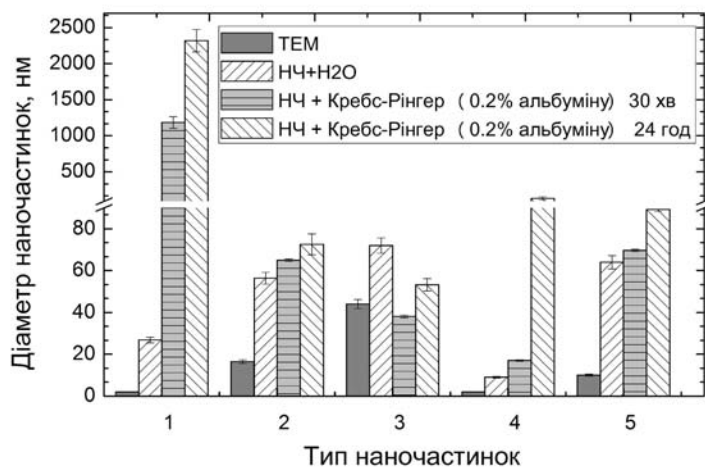


Рис. 8. Розмір НЧ при інкубації в буфері Кребс-Рінгера з додаванням альбуміну (0,2%), де:

- 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 4 –  $CeO_2$  (2 нм);
- 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

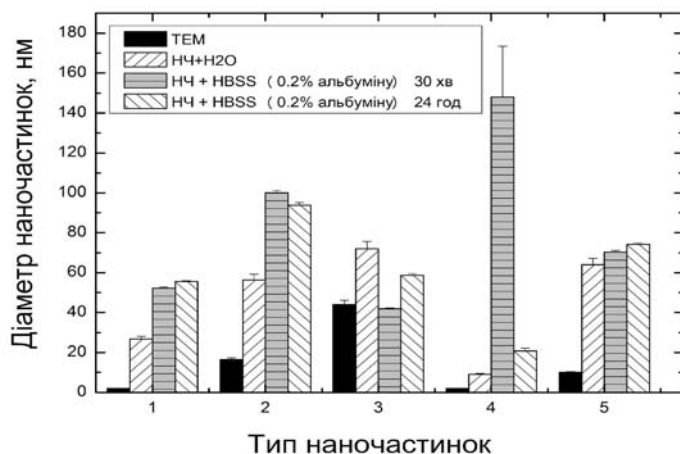


Рис. 9. Розмір НЧ при інкубації в буфері HBSS з додаванням альбуміну (0,2%), де:

- 1 –  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 2 –  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 3 –  $LaVO_4 : Eu^{3+}$ ;
- 4 –  $CeO_2$  (2 нм);
- 5 –  $CeO_2$  (10 нм).

Необхідно, однак, зазначити існування відмінностей у захисній дії альбуміну як для різного типу НЧ, так і в залежності від сольового складу використаних буферів. Серед головних відмінностей складу HBSS від Кребс-Рінгер буферу є відсутність солей фосфатів. Саме цей фактор може визначати особливості агрегаційної поведінки НЧ як за відсутності (Рис. 3, 4), так і присутності альбуміну (Рис. 8, 9). В присутності альбуміну підвищена агрегаційна здатність субнанометрових ортованадатних НЧ у Кребс-Рінгер буфері зберігається, хоча і в меншому ступені. Можна також зауважити, що субнанометрові частинки діоксиду церія виявляють певну нестабільність в обох буферах (Рис. 8, 9), у той же час у порівнянні з показниками у буферах без додавання альбуміну (Рис. 3, 4) агрегаційна стійкість розчинів НЧ діоксиду церія під впливом альбуміну зростає. Причому, присутність альбуміну з часом інкубації сприяє дисоціації агломератів цих НЧ у HBSS-буфері, але не в буфері, що містить фосфати.

Таким чином, найбільшу нестабільність серед інших проявляють малі частинки ортованадатів в середовищі Ігла МЕМ, та буфері Кребса-Рінгера, що вміщують солі

фосфатів. Внаслідок слабкої взаємодії з білками, вочевидь через малі розміри НЧ, захисний вплив альбуміну на НЧ цього типу у фосфатовмісних буферах менш виразний. На відміну від субнанометрових НЧ ортованадатів, НЧ  $\text{CeO}_2$  (2 нм) виявили схильність до взаємодії з білками, у тому числі з альбуміном, що позначилось на їх здатності дисоціювати з агрегатів в процесі інкубації в присутності альбуміну в HBSS буфері. Молекулярним механізмом стабілізаційного впливу альбуміну є електростатичні процеси адсорбції білків та стерична взаємодія між цими молекулами, що сприяє дисоціації наночастинок в сольових розчинах. Взаємодія окремих білків з наночастинами та їх вплив на стабільність колоїдних розчинів залежить як від фізико-хімічних властивостей наночастинок, так і природи білків.

Найбільшу нестабільність у сольових буферах виявляють субнанометрові НЧ в залежності від мікрооточення і наявності окремих компонентів у складі буфера. Потрібно зазначити, що в HBSS буфері, вочевидь, через відсутність фосфатів, стабільність усіх НЧ була вищою і не мала таких значних відмінностей ніж в інших буферних системах. Таким чином, серед досліджуваних буферів найбільш сприйнятливим для роботи з клітинами, до яких додаються НЧ, можна вважати HBSS буфер, оскільки навіть за відсутності альбуміну діаметри НЧ мали незначну зміну у порівнянні з іншими досліджуваними системами. Важливим здається також, що 5% глюкоза практично не впливала на агрегативні властивості НЧ, що свідчить на користь цієї колоїдної форми НЧ для біомедичних застосувань.

На другому етапі роботи вивчали вплив рН на агрегаційні властивості НЧ (в фізіологічному діапазоні значень 6,7; 7,4; 7,8) в органічному буфері (Трис-буфер), а також взаємодію з НЧ глутатіону – важливого компоненту тіолбуферної системи клітини, що входить також до складу багатьох інкубаційних середовищ. При значеннях Трис буферу рН 6,7; 7,4; 7,8 не спостерігалася явна агрегація НЧ, окрім зразків  $\text{CeO}_2$  (2 нм), які збільшувалися в діаметрі в кожному з рН. Найбільшої агрегації  $\text{CeO}_2$  набули в середовищі з рН=6,7 та часу інкубації 24 год (рис. 10).

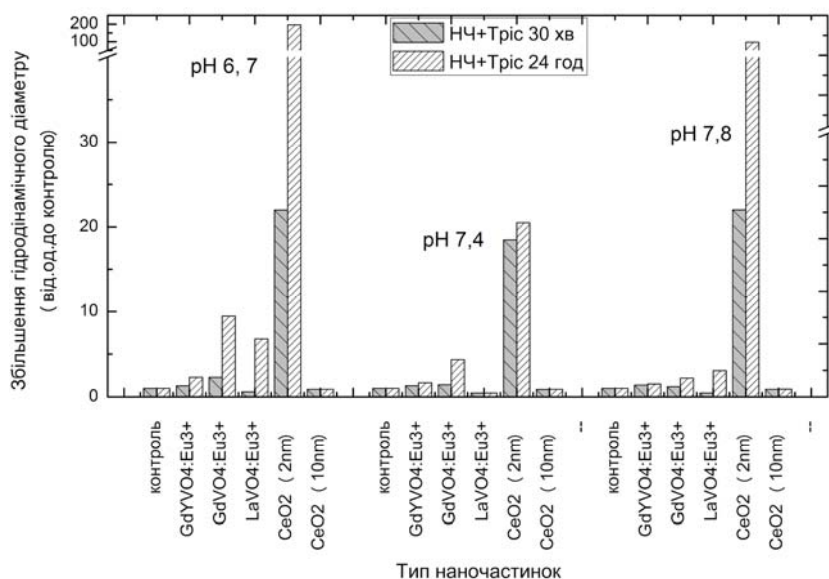


Рис. 10. Зміни гідродинамічного діаметра НЧ при інкубації в Трис-буфері при значеннях рН 6,7; 7,4; 7,8. Примітка: контроль – діаметр наночастинок в  $\text{H}_2\text{O}$ .

Глутатіон є основним ендogenous антиоксидантом в клітинах, що безпосередньо бере участь в нейтралізації вільних радикалів і реактивних сполук кисню, у підтримці екзогенних антиоксидантів, а також він є регулятором азотно-оксидного циклу і не

тільки. Ці властивості відіграють важливу роль в організмі, тому дослідження його взаємодії з НЧ має особливе значення.

У Трис-буфері з різними значеннями рН додавання відновленого глутатіону не спричинило збільшення гідродинамічного діаметра НЧ проти контролю, тому можна говорити про відносну стійкість дисперсної системи (рис. 11).

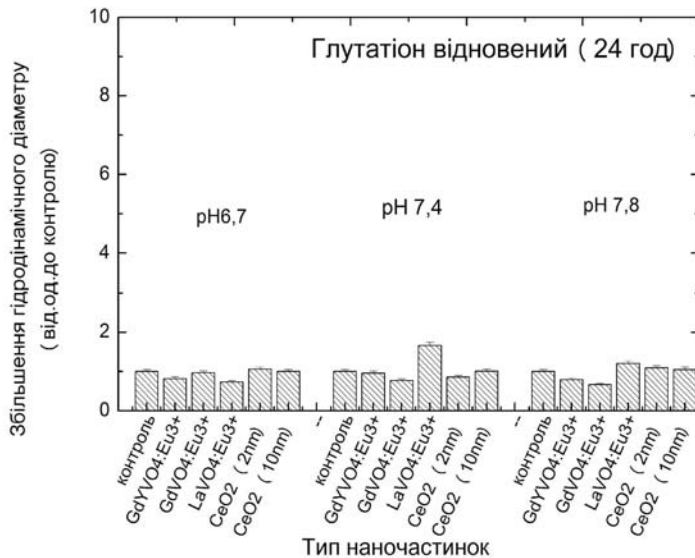


Рис. 11. Зміни гідродинамічного діаметра НЧ в Трис-буфері при додаванні відновленого глутатіону при значеннях рН 6,7; 7,4; 7,8 та інкубації 24 год.

Примітка: контроль – діаметр наночастинок в Трис-буфері з відповідним значенням рН.

Усі типи ортованаданих наночастинок  $GdYVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $GdVO_4 : Eu^{3+}$ ,  $LaVO_4 : Eu^{3+}$  у Трис-буфері при рН=6,7 в присутності окисненого глутатіону мають явне (в десятки разів) збільшення гідродинамічного діаметра відносно контролю, що свідчить про їх коагуляцію. У той же час, взаємодія НЧ та окисненого глутатіону в системах з іншими рН не показала даного ефекту (рис. 12).

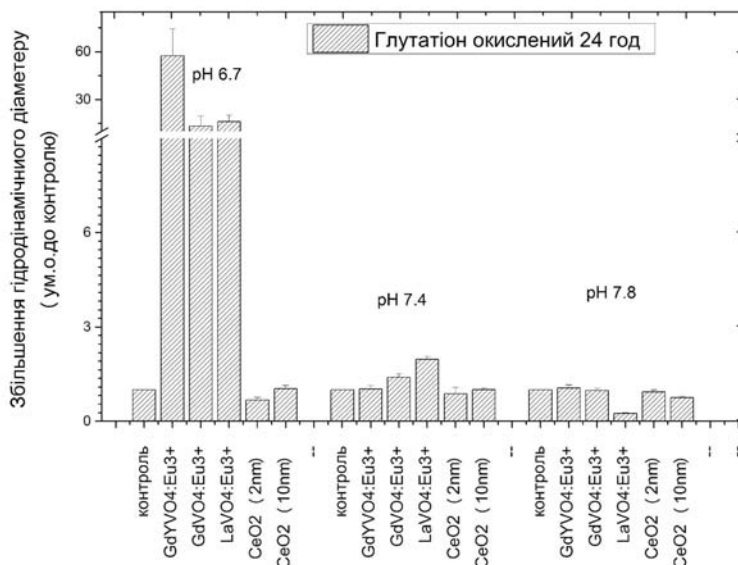


Рис. 12. Зміни гідродинамічного діаметра НЧ в Трис буфері при додаванні окисненого глутатіону при значеннях рН 6,7; 7,4; 7,8 з часом інкубації 24 год.

Примітка: контроль – діаметр наночастинок в Трис буфері.

Ймовірно, що у результаті сорбції окисненого глутатіону на наночастинках, зменшення агрегаційної стійкості НЧ може бути пов'язане з великим розміром цього молекулярного комплексу і конформаційною рухливістю його функціональних груп,

що забезпечують можливість утворення зв'язків-зшивок між наночастинками. Це надалі може застосовуватися в наномедицині, беручи до уваги закислення рН-оточення клітин пухлини та порушений баланс глутатіону при онкозахворюваннях.

Крім цього, також визначався електрокінетичний потенціал колоїдної системи. Кореляції між агрегаційними властивостями та дзета-потенціалом частинок в різних буферах не було виявлено, значення дзета-потенціала коливалися в межах від -5 до -26 мВ.

Таким чином, залежності агрегації НЧ від рН середовища в фізіологічному діапазоні не виявлено. Але, в буферній системі Трис незалежно від значення рН розчини НЧ  $CeO_2$  2 нм виявили значну нестабільність, що пояснюється, як і в інших випадках, високою чутливістю колоїдних систем на основі цих субнанометрових НЧ до впливу мікрооточення. При аналізі взаємодії НЧ з окисленим глутатіоном спостерігався явний ефект агрегації в найкислішому буфері серед поданих (рН=6,7). Виявлені особливості взаємодії НЧ з найважливішими компонентами тіольної буферної системи можуть бути використані для рН-залежного націлювання НЧ в умовах онкопатології.

### ВИСНОВКИ

У сольових буферах відбувається значна агрегація НЧ, найбільш помітним цей процес є у фосфатовмісних буферах, тоді як додавання 0,2% альбуміну значно підвищує агрегативну стійкість НЧ. В ізотонічному розчині 5% глюкози змін діаметра НЧ не відбувається, що є значною перевагою для подальшої роботи з біосистемами.

Найбільшу агрегаційну нестабільність проявляють субнанометрові ортованадатні НЧ та  $CeO_2$  (2 нм). Ступінь її прояву залежить від іонної сили, наявності солей фосфатів, а також органічних чинників середовища. Для цих типів НЧ виявлені також відмінності у взаємодії з сироватковими білками. Змін гідродинамічного діаметру ортованадатних НЧ у водних розчинах альбуміну та імуноглобуліну не виявлено, тоді як для малого церію  $CeO_2$  (2 нм) в обох випадках відбувається значне збільшення діаметру.

В Трис-буфері (в фізіологічному діапазоні значень рН) зміни гідродинамічного діаметру НЧ не мали характеру рН залежності. В присутності окисненого глутатіону спостерігався явний ефект агрегації в найкислішому буфері серед досліджуваних (рН=6,7).


### ПОДЯКА


Робота виконана в рамках НДР Національної академії наук України, номер проєкта 0115U005672C.


### КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Authors' ORCID ID

M.Yu. Malyukina  <https://orcid.org/0000-0003-1275-8321>

L.V. Piliai  <https://orcid.org/0000-0002-5762-1030>

N.S. Kavok  <https://orcid.org/0000-0002-2429-2832>

### REFERENCES

1. Volkov, S.V., Kovalchuk, S.V., Genko V.M., Reshetnyak O.V. (2008). *Nanochemistry. Nanosystems. Nanomaterials*. Kyev: Naukova dumka. (In Ukrainian).
2. Chekman, I. S., Korneykova, Ya. M., Zagorodniy, M. I., Terentiev, A.O. (2008). Kvantovi mitky: klinichni ta farmakologichni aspekty [Quantum Labels: Clinical and Pharmacological Aspects]. *Mystetstvo likuvannia*, 50(4), 72-74. (In Ukrainian).



3. *Analizatory svoistv chastitic: katalog [Particle properties analyzers: catalog]* (2015). Moscow: SocTrade. (In Russian).
4. Gai, S., Li, C., Yanq, P., Lin, J. (2014). Recent progress in rare earth micro/nanocrystals: soft chemical synthesis, luminescent properties, and biomedical applications. *Chemical Reviews*, 114(4), 2343-2389.
5. Narayanan, K. B., Park, H. H. (2013). Pleiotropic functions of antioxidant nanoparticles for longevity and medicine. *Advances in Colloid and Interface Science*, 201, 30-42.
6. Alili, L., Sack, M., von Montfort, C., Giri, S., Das, S., Carroll, K.S., Zanger, K., Seal, S., Brenneisen, P. (2013). Downregulation of tumor growth and invasion by redox active nanoparticles. *Antioxid Redox Signal*, 19, 765-778.
7. Soenen, S.J., Parak, W.J., Rejman, J., Manshian, B. (2015). (Intra)Cellular Stability of Inorganic Nanoparticles: Effects on Cytotoxicity, Particle Functionality, and Biomedical Applications. *Chemical Reviews*, 115(5), 2109-2135.
8. Strojjan, K., Leonardi, A., Breqar, V.B., Krizaj, I., Svete, J., Pavlin, M. (2017). Dispersion of nanoparticles in different media importantly determines the composition of their protein corona. *PLoS ONE*, 12(1): e0169552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169552>
9. Grygorova, G., Klochkov, V., Sedyh, O., Malyukin, Yu. (2014). Aggregative stability of colloidal ReVO<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup> (Re = La, Gd, Y) nanoparticles with different particle size. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 457, 495-501.

## HUMAN BUCCAL EPITHELIUM CELL RESPONSE TO LOW INTENSIVE NEUTRON RADIATION

K.A. Kuznetsov<sup>1</sup>, P.S. Kyzym<sup>2</sup>, A.Yu. Berezhnoy<sup>2</sup>, A.F. Shchus<sup>2</sup>,  
G.M. Onishchenko<sup>2</sup>, Yu.G. Shckorbatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Av., Kharkiv, 61022, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine

e-mail: Konst.Kuznets@gmail.com

Submitted November 13, 2017

Accepted July 24, 2018

**Background:** The investigation of the low doses of ionizing radiation is still a great importance for identification of the threshold of harmful effect and potential hormetic effect of low doses.

**Objectives:** The purpose of investigation was to evaluate the stress response in human buccal epithelium cells induced by low intensive neutron radiation.

**Materials and Methods:** The level of chromatin condensation in interphase nuclei was applied for assessment of the cell reaction to stress. Exfoliated human buccal epithelium cells were collected, placed in the 3.03 mM phosphate buffer solution (pH=7.0) with addition of 2.89 mM CaCl<sub>2</sub> and exposed to neutron radiation from 2 Pu-Be sources IBN-17. The heterochromatin granule quantity (HGQ) assessments were done after orcein staining that had been immediately performed after cell exposure to neutron radiation in the dose range from 2.3 mSv to 146.0 mSv. Also the effect of fast neutron radiation in the dose of 11.4 mSv on human buccal epithelium cells was investigated in 1-64 min after exposure. The HGQ in every variant of experiment was assessed in 30 nuclei in 3 separate experiments. The mean HGQ and standard error of mean were assessed in every experiment.

**Results:** Neutron radiation induced the increase of HGQ. Partially slowed neutrons have less influence on neutron-induced HGQ increase than only fast neutrons especially with 1 min delay after exposure. Fast neutrons induce heterochromatinization in cell samples irradiated with doses 4.6–36.5 mSv. Further increase of dose has led to return of HGQ to control levels. After cell exposure to fast neutron flow (11.4 mSv) the peaks of chromatin condensation were observed for time intervals 2–8 and 32–64 min after cell exposure to radiation.

**Conclusions:** Qualitative characteristic of neutron radiation (slow/fast neutrons) influences the rate of cell stress response as revealed by chromatin condensation in cell nuclei. It was demonstrated that there is a threshold dose above which cells are able to develop stress response to neutron radiation. The dose-response dependence is non-monotonous and is of wave-like form. Described phenomena may be explained by the effect of hormesis.

**KEY WORDS:** buccal epithelium; neutron radiation; cell stress; chromatin.

## РЕАКЦІЯ КЛІТИН БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ ЛЮДИНИ НА НИЗЬКОІНТЕНСИВНЕ НЕЙТРОННЕ ОПРОМІНЮВАННЯ

К.А. Кузнецов<sup>1</sup>, П.С. Кизим<sup>2</sup>, А.Ю. Бережной<sup>2</sup>, О.П. Щусь<sup>2</sup>, Г.М. Оніщенко<sup>2</sup>, Ю.Г. Шкорбатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, пр-т Науки, 4, Харків, 61022, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, 61022, Україна

**Актуальність.** Дослідження малих доз іонізуючого випромінювання все ще має велике значення у зв'язку з визначенням меж діапазону доз, що мають шкідливий ефект та у зв'язку з дослідженням можливого горметичного ефекту малих доз радіації.

**Мета роботи.** Метою дослідження було оцінити стресову реакцію в клітинах букального епітелію людини, під впливом низькоінтенсивного нейтронного випромінювання.

**Матеріали та методи.** В якості показника стресової реакції клітини застосовувався рівень конденсації хроматину в інтерфазних ядрах. Клітини букального епітелію людини були взяті у донора, поміщені в 3,0 мМ фосфатний буферний розчин (рН = 7,0) з додаванням 2,89 мМ CaCl<sub>2</sub> і піддані впливу нейтронного випромінювання з 2 джерел Pu-Be ИБН-17. Оцінку вмісту гранул гетерохроматину (ВГГ) проводили відразу після опромінення клітин дозами 2,3–146,0 мЗв. Ефект

дозі 11,4 мЗв досліджували через 1-64 хв. після експозиції. Ступінь конденсації хроматину в кожному варіанті експерименту оцінювався у 30 ядрах у 3-х повторностях за середнім значенням ВГГ після забарвлення орсеїном з визначенням стандартної похибки середнього значення.

**Результати.** Низькоінтенсивне нейтронне випромінювання викликало підвищення ВГГ. Потік частково сповільнених нейтронів мав менший вплив на зростання ВГГ, ніж швидкі нейтрони, особливо після опромінення протягом 1 хв. Нейтронне випромінювання посилювало гетерохроматинізацію в діапазоні доз 4,6–36,5 мЗв. Подальше збільшення дози призвело до повернення ВГГ до контрольного рівня. При опроміненні нейтронами у дозі 11,4 мЗв піки конденсації хроматину спостерігались в періоди 2–8 та 32 хв. після завершення опромінення.

**Висновки.** Якісні характеристики нейтронного випромінювання (наявність сповільнених/швидких нейтронів) впливають на розвиток стресової реакції клітини, яка проявлялася в підвищенні кількості гранул гетерохроматину в ядрі. Показано існування порогу здатності клітин до гетерохроматинізації у відповідь на нейтронне випромінювання. Залежність доза-ефект немонотонна та має хвилеподібну форму. На нашу думку, даний факт можна пояснити ефектом гормезису.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** буккальний епітелій; нейтронне випромінювання; клітинний стрес; хроматин.

### РЕАКЦИЯ КЛЕТОК БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ НЕЙТРОННОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

К.А. Кузнецов<sup>1</sup>, П.С. Кизим<sup>2</sup>, А.Ю. Бережной<sup>2</sup>, А.Ф. Щусь<sup>2</sup>, Г.М. Онищенко<sup>2</sup>, Ю.Г. Шкорбатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, пр-т Науки, 4, Харьков, 61022, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

**Актуальность.** Исследования малых доз ионизирующего излучения все еще имеет большое значение в связи с определением нижней границы диапазона доз, которые имеют повреждающий эффект и в связи с исследованием возможного эффекта гормезиса при действии малых доз радиации.

**Цель работы.** Целью исследования являлась оценка степени стрессовой реакции клеток буккального эпителия человека на воздействие низкоинтенсивного нейтронного излучения.

**Материалы и методы.** В качестве показателя стрессовой реакции использовалось содержание гранул гетерохроматина (СГГ) в интерфазных ядрах. Взятые у донора клетки буккального эпителия человека помещали в 3,03 мМ фосфатный буферный раствор (рН = 7,0) с добавлением 2,89 мМ CaCl<sub>2</sub> и обрабатывали нейтронным излучением из двух источников Pu-Be ИБН-17 в диапазоне доз 2,3–146,0 мЗв. В данном случае эффект облучения исследовали непосредственно после облучения. Эффект дозы 11,4 мЗв исследовался спустя 1–64 мин после окончания облучения. Степень конденсации хроматина в каждом варианте эксперимента оценивали в 30 ядрах в трех повторностях по среднему значению гранул гетерохроматина в ядрах клеток после окрашивания орсеином с учётом стандартной ошибки среднего.

**Результаты.** Низкоинтенсивное нейтронное излучение вызвало повышение СГГ. Частично замедленные нейтроны оказывали меньшее влияние на радиационно-индуцированное увеличение СГГ, чем быстрые нейтроны, особенно спустя 1 мин. после окончания облучения. Нейтронное излучение вызвало повышение уровня гетерохроматинизации при дозах 4,6–36,5 мЗв. Дальнейшее увеличение дозы привело к возврату СГГ к контрольным значениям. При воздействии 11,4 мЗв быстрых нейтронов пики конденсации хроматина наблюдались после 2–8 и 32 мин по окончании облучения.

**Выводы.** Качественные характеристики нейтронного излучения (наличие медленных/быстрых нейтронов в потоке) влияет на характер развития реакции клеточного стресса, которая проявлялась в повышении количества гранул гетерохроматина в ядре. Предполагается, что существует порог в способности клеток к реагированию на нейтронное излучение, зависимость доза-эффект немонотонна и имеет волнообразную форму.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** буккальный эпителий; нейтронное излучение; клеточный стресс; хроматин.

Biological effects of corpuscular ionizing radiation are generally more expressive than those produced by X-ray and  $\gamma$ -radiation [1, 2, 3]. It is assumed that the biological efficiency of neutron radiation is about 2 – 20 times, depending on the energy of particles, higher than of  $\gamma$ -radiation [1].

High doses of neutron radiation induce chromosome damage [4], affect p53-expression [2]. The low-dose neutron irradiation causes both hormetic [5] and damaging [6, 7] effects.

Exposure to fast neutrons (17 MeV) has higher biological efficiency than gamma-radiation, the neutrons had a relative biological effectiveness of 2.1 for micronuclei and 5.8 for bridges in cells of normal human lymphoblastoid cell lines (GM15036 and GM15510) compared to gamma-radiation produced by  $^{60}\text{Co}$  [8]. The level of expression of the gene PIG3 (mRNA and protein level) increases in a dose dependent manner in AHH-1 cells exposed to  $\gamma$ -rays and neutrons. The level of PIG3 expression is suggested as a potential radiation exposure biomarker [9]. There is the evidence [10] of the role of a signaling pathway NF- $\kappa$ B in the elimination of the consequences of exposure to neutron radiation. The neutron radiation is used in medicine, for medical treatment of cancer patients. For example, the effectiveness of therapy of patients with malignant brain tumors is demonstrated [11].

Previously, to determine the biological effect of ionizing radiation the indicator of cell stress response – condensation of chromatin was used (the nonspecific response to external hazard) [12]. The chromatin in interphase cell nucleus is presented in two forms: euchromatin (decondensed, transcriptionally active) and heterochromatin (condensed, transcriptionally inactive). Therefore, by measuring the portion of heterochromatin in interphase cell nucleus one can assess the level of functional activity of cell nucleus. Changes of the degree of chromatin condensation in buccal epithelium cells may be used for assessment of cell reaction to external stress factors [13].

Thus, the problem of medical application of neutron exposure for treating tumors is accompanied by the exposure to low intensity irradiation of adjacent tissues. The cell state and the measurable characters of the cell state in these tissues are very important. The aim of our research was to investigate the effect of low intensity neutron radiation on the state of chromatin in human cells.

### MATERIALS AND METHODS

A primary cell culture of human buccal epithelium cells was used in our experiments as an experimental model. The primary cell cultures are used in many in vitro investigations, review of application of primary cell cultures in biotechnology is done in [14]. There are many works applying the primary cell cultures for research purposes, for instance, the primary cells of adult human epidermal keratinocytes (HEKa) obtained from one single donor [15]. Many investigations are conducted on primary human skin fibroblasts (HSF) obtained from one single donor [16]. Therefore, our investigation conducted on primary cell culture of cells of one single donor is in a row with many others investigations of this type.

Buccal epithelium cells in this investigation were obtained from 24 year old donor (man). Cells were scraped from cheek mucosa with a sterile blunt spatula. Cells were placed in the 3.03 mM phosphate buffer solution with addition of 2.89 mM  $\text{CaCl}_2$  (pH=7.0) [12, 17].

The sources of neutron radiation were two Pu-Be sources IBN-17 (energy range 100 keV – 10 MeV with a quantity peak at 4.5 MeV,  $5 \times 10^7$  n/sec., isotropic distribution). Slowing up to 10 % of neutrons of was obtained by using 3.5 cm paraffin barrier. In experiments with fast neutrons the existing thermal neutrons were blocked by using 2 mm Cd barrier. The gamma-radiation (59 keV) emitted by the neutron source was blocked by 2 mm layer of Pb. After orcein staining the heterochromatin granules quantity (HGQ) was assessed in each of 30 nuclei randomly taken into analysis. Three independent experiments (repeats of experiment) were done in every variant of experiment. In total  $90=30 \times 3$  cells were analyzed in each variant of experiment. Cells were analyzed in photographs made at magnification 400x. MICMED-7 microscope and Eyepiece Digital Microscope Camera HDCE-30C were used to obtain microphotographs for analysis.

The time of cell exposure in different experiments varied from 1 to 64 min. The doses received by the cells are presented in Tab. 1. This range of doses has been chosen to

determine possible cell response to low and very low doses (a low dose is <100 mGy delivered acutely [18]), while in the most of articles published before and analyzed in this paper were used the doses from low [5, 6, 19] to medium [8, 10, 19, 20] and high [11].

All experiments were done at a room temperature (23 °C). Cells were stained for 30 min by 2 % orcein solution in 45 % acetic acid. In this condition cells were killed and fixated immediately after addition of the staining solution. In the first experiment the cells were exposed to neutron radiation during 5 min (11.4 mSv dose received), the time between the end of cell exposure to neutrons and cell staining (delay time) varied from 1 to 64 min (Fig. 1, 2). In the second and third experiments cells were stained 4 min after cell exposure (Fig. 3 and 4).

Tab.1. Doses of neutron radiation received according to the overall exposure period (calculated from neutron fluence using an approach described earlier [21] and includes type-of-radiation factor which is 10 for neutrons of energy range used in our investigation [1]).

No	Exposure time, min.	Equivalent dose, mSv
1.	1	2.3
2.	2	4.6
3.	4	9.1
4.	5	11.4
5.	8	18.3
6.	12	27.4
7.	16	36.5
8.	20	45.7
9.	24	54.8
10.	28	63.9
11.	32	73.1
12.	64	146.0

The assessment of HGQ in control samples were done at the end of experiment (sham control). The mean HGQ for cell sample and standard error of the mean were calculated, the results were processed by Student's method with Bonferroni's multiple comparisons correction. In all the figures the mean values and SEM are presented. The level of probability assumed in this paper is  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

In a part of experiments two control samples were analyzed – at the beginning and after the experiment. The value of HGQ in two controls not changed significantly (Fig. 1).

According to obtained data, heterochromatin granules quantity under exposure to 11.4 mSv neutron radiation depends on the part of slowed neutron in the flux. Exposure to pure fast neutrons has resulted in a stronger cell response 10 min after cell exposure (here). At 1 min after the exposure there was a peak of HGQ values. In case of partially slowed neutrons the increase in granules quantity was 12 % above control levels and in case of only fast neutron – 17 %.

Neutron flux without slowed neutron fraction induced the more significant changes in HGQ (Fig. 2b). Henceforth the assessment of buccal epithelium cell stress reaction to the mentioned dose of fast neutron radiation was performed within the period 1–64 min. The results are presented in Fig.2. The data has shown that the first peak of HGQ value increase was observed at 4 min after cell exposure and the second HGQ peak was detected at 32 min

after cell exposure. In comparison with previous experiment the radiation-induced heterochromatinization develops a bit later.

The dependence of chromatin condensation in the nuclei depended non-linearly from exposure time in wave-like progression. Such changes manifest the continuous cell response which is probably connected with reparation of chromatin due to chemical stage of radiation damage. In the next series of experiments cell has been stained at different periods of time after exposure to fast neutrons to investigate dynamics of development of cell heterochromatinization process induced by fast neutron irradiation (Fig. 2).

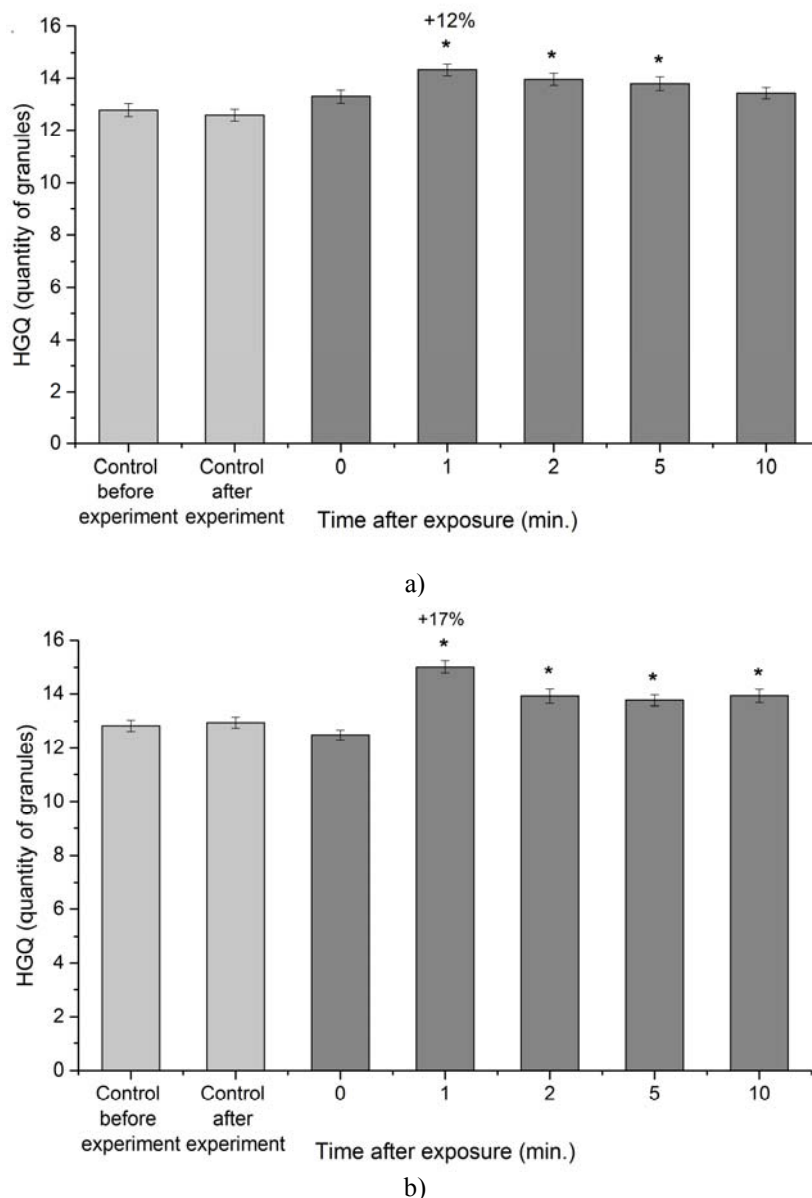


Fig. 1. Changes in chromatin condensation of human buccal epithelium cells exposed to partially slowed neutron flux (a) and fast neutron radiation (b), the exposure time was 5 min and the dose was 11.4 mSv. Numbers above bars indicate the increase of HGQ in comparison to control.

\* – significant difference ( $p < 0.05$ ) from control.

The significant HGQ increase was induced by exposure to 4.6 – 36.5 mSv doses of neutron radiation. The exposure to 73.1 and 146 mSv not induced HGQ increase (Fig. 3). Thus, the effect of chromatin condensation in nuclei does not show a proportional dose-response effect.

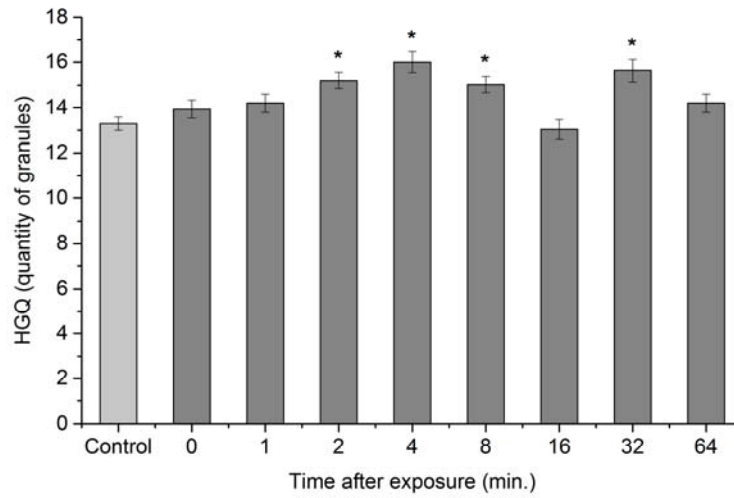


Fig. 2. HGQ in human buccal epithelium cells to 11.4 mSv fast neutron radiation in different periods after irradiation.

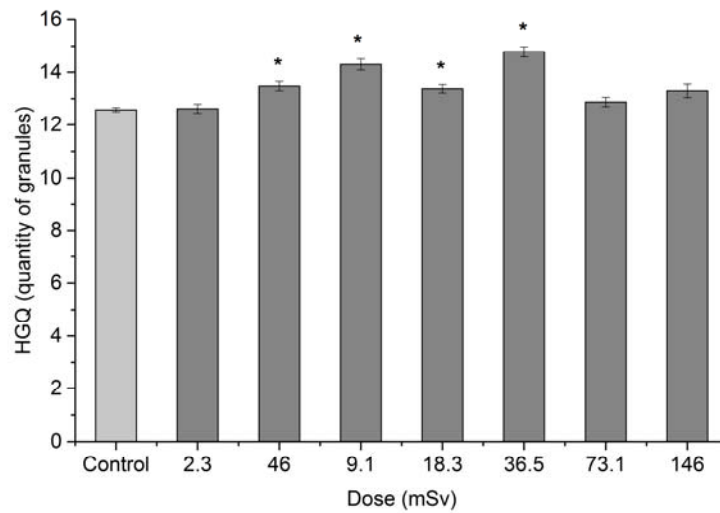


Fig. 3. Heterochromatinization in human buccal epithelium cells exposed to different doses of fast neutron radiation (stained at 4th min after irradiation).

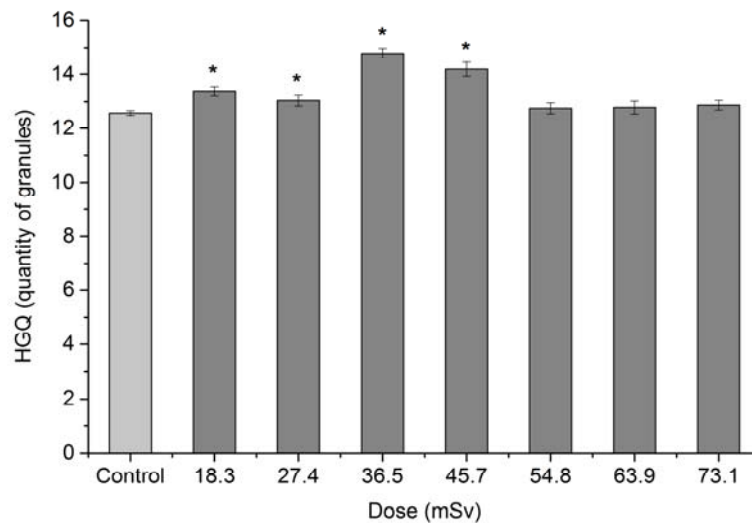


Fig. 4. Heterochromatinization in human buccal epithelium cells exposed to different doses of fast neutron radiation (9.1 mSv interval between doses; stained at 4th min after irradiation).

To define more accurately the doses of neutron radiation inducing maximal HGQ increase and its further decrease, we investigated the effect of different doses of neutron radiation exposure with 9.1 mSv (4 min of irradiation which is also the period of first HGQ-peak formation under exposure to neutron radiation, Fig. 3) interval between doses (Fig. 4).

Based on the data of Fig. 4 it can be considered that the maximum changes in chromatin condensation are observed in cells exposed to fast neutron radiation 36.6 mSv. However, the HGQ index returns to the control level if cells are exposed to neutron radiation 54.8 – 73.1 mSv. Thus, the disproportionate dose-effect relationship demonstrated in the previous experiment (Fig. 3) is confirmed. We suppose that the observed wavy effect of HGQ increase and HGQ reverse to the control level at above 45.7 mSv exposure may be explained by temporal loss of cell ability to answer to stress by heterochromatinization (normally appearing at the stress cell reaction and detected at lower levels of exposure) or by hormesis effect. The non-monotonic dose-response effects, especially at ultra-low doses, are known in radiobiology for many years. For instance, such effect was revealed in the work [22], analyzing effects of X-rays on yeast. Let us quote from this work: “Hence we can state that: i) one should not take for granted a monotonic response in cell activity as a function of dose...” [22]. In recent investigation it was shown that the zebra fish exposure to gamma radiation induced a non-monotonic dose-response in egg hatching. Fish were exposed to dose rates of 0.4, 3.9, 15 and 38 mGy/h, both during a 43.8-hour and 92-hour exposure. The total hatching rate was above 95 % in all exposure groups, however, with significantly lower total hatching rate in fish exposed to 15 mGy/h compared to controls [19]. The absence of pronounced dose-related effects of the cytogenetic damage induced by gamma-radiation on dose, especially for some cell lines, was described in [23]. The results of this work suggest that individuals may differ with respect to their radiosensitivities. Authors of work [19] not mention the hormesis effect, but in modern investigations in radiobiology, dealing with the low dose effects of ionizing radiation and revealing non-monotonic dose-response effects, explain similar effects by the effect of hormesis [24]. We suppose that revealed in our investigation non-monotonic dose-response relation also may be connected to hormesis effect. Low doses of neutron radiation induce stress reactions in cells which protect cells from higher doses. The activation of protective mechanisms in course of continuous exposure to low doses of radiation may evoke the effect of “self-healing” of cells if the irradiation continues. Such an effect of self-healing results in decrease of HGQ reaction after cell exposure to doses of 54.8–71.3 mSv (Fig. 4). In favor of such mechanism testifies the ability of cells to recover 64 min after the cell exposure to 11.4 mSv dose of neutron radiation (Fig. 2). The data showing the radioadaptive effect induced by 5 mGy X-ray irradiation prior to the 2 Gy doses confirm the scheme proposed above. Interestingly, that radioadaptive effect was induced if the radioadaptive dose was applied only 15 min before challenging dose [25]. In our experiment the dose 4.6 mSv was applied 22 min before cell obtained the total dose 54.8 mSv (Tab. 1), which not induced reaction of heterochromatinization (Fig. 4).

### CONCLUSIONS

The low-level neutron irradiation (4.6–45.7 mSv) induces chromatin condensation (heterochromatinization) in nuclei of exfoliated human buccal epithelium cells. The process of chromatin condensation with dose increase is non-monotonous. More pronounced doses of radiation (54.8–146 mSv) not induced the heterochromatinization. In our opinion, the non-monotonous reaction of chromatin condensation reaction may be connected with hormesis effect.



### ACKNOWLEDGMENTS


This investigation was supported by the research grant of Ukrainian Ministry of Education and Science, Grant No 0115U000487.

### CONFLICT OF INTEREST


Authors declare no conflict of interests.

#### Authors' ORCID ID

K.A. Kuznetsov  <https://orcid.org/0000-0003-0498-2489>

G.M. Onishchenko  <https://orcid.org/0000-0001-6945-8413>

A.F. Shchus  <https://orcid.org/0000-0001-6063-197X>

Yu.G. Shckorbatov  <https://orcid.org/0000-0002-3315-0932>

### REFERENCES

1. Chadwick, K. H. Leenhouts, H. P. (1981). *The Molecular Theory of Radiation Biology*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin.
2. Seth, I., Schwartz, J. L., Stewart, R. D. (2014). Neutron Exposures in Human Cells: Bystander Effect and Relative Biological Effectiveness. *PLoS One*, 2014, 9(6), e98947.
3. Stewart, R. D., Streitmatter, S. W., Argento, D. C. (2015). Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions. *Phys. Med. Biol.*, 60, 8249–8274.
4. Falusi, O. A., Daudu, O. A. Y., Teni, K. J. (2014). The effect of fast neutron radiation on meiosis in pollen mother cells of *Capsicumannuum* var. *abbreviatum*. *The International Journal of Plant Reproductive Biology*, 6(1), 31–34.
5. Barendsen, G. W., Broerse, J. J. (1969). Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 kV X-rays. *European Journal of Cancer*, 5, 373–391.
6. Ng, C. Y., Kong, E. Y., Konishi, T. (2015). Low-dose neutron dose response of zebra fish embryos obtained from the neutron exposure accelerator system for biological effect experiments (NASBEE) facility. *Radiation Physics and Chemistry*, 114, 12–17.
7. Saeed, A., Raouf, G. A., Nafee, S. S. (2015). Effects of Very Low Dose Fast Neutrons on Cell Membrane and Secondary Protein Structure in Rat Erythrocytes. *PLoS One*, 10(10), e0139854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139854>
8. Zhang, J., He, Y., Shen X. (2016).  $\gamma$ -H2AX responds to DNA damage induced by long-term exposure to combined low-dose-rate neutron and  $\gamma$ -ray radiation. *Mutation Research*, 795, 36–40.
9. Zhang, D. Q., Liu, Q. J., Zhang, Q. Z. (2015). Dose-effect of ionizing radiation-induced *PIG3* gene expression alteration in human lymphoblastoid AHH-1 cells and human peripheral blood lymphocytes. *International Journal of Radiation Biology*, 91(1), 71–80.
10. Chang, G. M., Gao, Y. B., Wang, S. M. (2015). Protecting intestinal epithelial cell number 6 against fission neutron irradiation through NF- $\kappa$ B signaling pathway. *BioMed Research International*, 124721. doi.10.1155/2015/124721.
11. Miyatake, S., Kawabata, S., Hiramatsu, R. (2016). Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Brain Tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 56(7), 361-371. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0297.
12. Kuznetsov, K. A., Kyzym, P. S., Onishchenko, G. M., Berezhnoy, A. Y., Shckorbatov, Y. G. (2015). Chromatin changes under exposure to neutron radiation. *Advances in Cell Biology and Biotechnology: Proceedings of the International Conference* (p. 83). Lviv, Ukraine.
13. Shckorbatov, Y. (2012). The state of chromatin as an integrative indicator of cell stress. In Simpson N. M. (Ed), Stewart V.J. (Ed). *New Developments in Chromatin Research*, 123–144.
14. Dumont, J., Ewart, D., Mei, B., Estes, S., Kshirsagar, R. (2016). Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: history, status, and future perspectives. *Critical reviews in biotechnology*, 36(6), 1110-1122.
15. Amette, C., Koetsier, J. L., Hoover, P., Getsios, S., Green, K. J. (2016). In vitro model of the epidermis: connecting protein function to 3D structure. In *Methods in enzymology*, Academic Press, 569, 287–308.
16. Demirovic, D., Rattan, S. I. (2011). Curcumin induces stress response and hormetically modulates wound healing ability of human skin fibroblasts undergoing ageing in vitro. *Biogerontology*, 12(5), 437–444.
17. Shckorbatov, Y. G., Shakhbazov, V. G., Bogoslavsky, A. M. (1995). On age-related changes of cell membrane permeability in human buccal epithelium cells. *Mech. Ageing Develop.*, 83, 87-90.
18. Wakeford, R. (2010). The meaning of low dose and low dose-rate. *J. Radiol. Prot.* 30(1), 1-3.

19. Hurem, S., Marturn, L.M., Brede, D., Skjerve, E., Nourizadeh-Lillabadi R., Lind O.C., ...Lyche J.L. (2017). Dose-dependent effects of gamma radiation on the early zebrafish development and gene expression. *PLoS ONE*, 12(6): e0179259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179259>
20. Suman, S., Kumar, S., Moon, B. H. (2015). Relative Biological Effectiveness of Energetic Heavy Ions for Intestinal Tumorigenesis Shows Male Preponderance and Radiation Type and Energy Dependence in APC1638N/+ Mice. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, 95(1), 131–138.
21. Virhov, A. I., Dudkin, V. E. Kovalev, E. E. (Ed) et al. (1978). *Atlas dozovyh karakteristik vneshnego ionizirujushhego izluchenija: Spravochnik*. Moscow : Atomizdat (in Russian).
22. Batani, D., Conti, A., Masini, A., Milani, M., Costato, M., Pozzi, A., Triglia, A. (1996). Biosystem response to soft-X-rays irradiation: non-monotonic effects in the relevant biological parameters of yeast cells. *Il Nuovo Cimento D*, 18(5), 657–662.
23. Joshi, G.S., Joiner, M.C., Tucker, J.D. (2014). Cytogenetic characterization of low-dose hyper-radiosensitivity in Cobalt-60 irradiated human lymphoblastoid cells. *Mutation Research*, 770, 69–78.
24. Kudryasheva, N. S., Rozhko, T. V. (2015). Effect of low-dose ionizing radiation on luminous marine bacteria: radiation hormesis and toxicity. *J. Environ Radioact.* 142, 68–77. doi: 10.1016/j.jenvrad.2015.01.012.
25. Murley, J. S., Arbiser, J. L., Weichselbaum, R. R., Grdina, D. J. (2018). ROS Modifiers and NOX4 Affect the Expression of the Survivin-Associated Radio-Adaptive Response. *Free Radical Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.547>

*Оригінальна стаття**БІОФІЗИКА СКЛАДНИХ СИСТЕМ*<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-03>

УДК 577.3+616-005

## МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПУЛЬСОВИХ ХВИЛЬ ВЗДОВЖ АОРТИ ЛЮДИНИ

**Н.М. Кізілова<sup>1</sup>, О.М. Соловійова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, 61022, Харків, Україна  
<sup>2</sup>Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», вул. Курпичова, 2, 61002, Харків, Україна

e-mail: [helenfilippova@yahoo.co.uk](mailto:helenfilippova@yahoo.co.uk)

Надійшла до редакції 11 листопада 2017 р.

Прийнято 24 липня 2018 р.

**Актуальність.** Фізичні характеристики пульсових хвиль, які генеруються при скороченнях серця та розповсюджуються по артеріях, використовуються в медицині для діагностики системи кровообігу, стану артерій та кровопостачання в органи і тканини. За наявності ділянок зі значним відбиттям хвиль утворюються області з великими осциляціями тиску, що може привести до пошкодження ендотелію, утворенню атеросклеротичних бляшок, аневризми аорти тощо. Таким чином, актуальною є задача побудови біофізичної моделі аорти пацієнта за даними томографії та виявлення небезпечних ділянок зі значним відбиттям хвиль.

**Мета роботи.** Дослідити закономірності розповсюдження та відбиття пульсових хвиль вздовж аорти та запропонувати нові методи діагностики порушень в системі кровообігу людини.

**Матеріали та методи.** Для проведення розрахунків використані дані детальних вимірювань діаметрів та довжин сегментів аорти та її відгалужень на 5 трупних препаратах. Розрахунки хвильових провідностей та коефіцієнтів відбиття хвиль проведено на основі лінійної теорії пульсових хвиль Дж. Лайтхілла.

**Результати.** Показано, що з точки зору біофізики аорта являє собою оптимальний хвилевод, який забезпечує близькі до нуля локальні відбиття хвиль. Більшість з розгалужень має негативний коефіцієнт відбиття, що сприяє руху крові та зменшенню навантаження на серце за рахунок ефекту підсмоктування. Розраховані значення коефіцієнтів розгалужень та швидкостей пульсових хвиль відповідають даним попередніх експериментальних вимірювань. Показано, що більшість розгалужень мають коефіцієнт оптимальності Мюрера близький до одиниці, тобто аорта забезпечує також оптимальну об'ємну витрату руху крові за період серцевого скорочення з мінімальними витратами енергії.

**Висновки.** Таким чином, аорта та її відгалуження мають оптимальні біофізичні властивості, які забезпечують рух крові з мінімальними витратами енергії. Аорта як оптимальний хвилевод забезпечує розповсюдження пульсових хвиль майже без відбиття. Запропонований метод дослідження біофізичних властивостей аорти як хвилеводу може бути корисним для медичної діагностики, дозволяючи заздалегідь виявити небезпечні з погляду розвинення судинних патологій ділянки в індивідуальній геометрії русла пацієнта.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** пульсові хвилі; хвильова провідність; відбиття хвиль; медична діагностика.

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВЫХ ВОЛН ВДОЛЬ АОРТЫ ЧЕЛОВЕКА

**Н.Н. Кизилова<sup>1</sup>, Е.Н. Соловьёва<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, пл. Свободы, 4, 61022, Харьков, Украина  
<sup>2</sup>Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», ул. Курпичева, 2, 61002, Харьков, Украина

**Актуальность.** Физические характеристики пульсовых волн, генерируемых при сокращениях сердца и распространяющихся по артериям, используются в медицине для диагностики системы кровообращения, состояния артерий и кровоснабжения органов и тканей. При наличии участков со значительным отражением волн образуются области с большими осцилляциями давления, что может привести к повреждению эндотелия, образованию атеросклеротических бляшек и аневризмы аорты. Таким образом, актуальной является задача построения биофизической модели

аорты пациента по данным томографии и выявления опасных участков со значительным отражением волн.

**Цель работы.** Исследовать закономерности распространения и отражения пульсовых волн вдоль аорты и предложить новые методы диагностики нарушений в системе кровообращения человека.

**Материалы и методы:** Для проведения расчетов использованы данные детальных измерений диаметров и длин сегментов аорты и ее ветвей на 5 трупных препаратах. Расчеты волновых проводимостей и коэффициентов отражения волн проведены на основе линейной теории пульсовых волн Дж. Лайтхилла.

**Результаты.** Показано, что с точки зрения биофизики аорта представляет собой оптимальный волновод, который обеспечивает близкие к нулю локальные отражения волн. Большинство из разветвлений имеют отрицательный коэффициент отражения, способствуя движению крови и уменьшению нагрузки на сердце за счет подсосывающего эффекта. Рассчитанные значения коэффициентов разветвлений и скоростей пульсовых волн соответствуют данным предыдущих экспериментальных измерений. Показано, что большинство разветвлений имеют коэффициент оптимальности Мюррея близкий к единице, то есть аорта обеспечивает также оптимальный объемный расход движения крови за период сердечного сокращения с минимальными затратами энергии.

**Выводы.** Таким образом, аорта и ее ответвления имеют оптимальные биофизические свойства, которые обеспечивают движение крови с минимальными затратами энергии. Аорта как оптимальный волновод обеспечивает распространение пульсовых волн практически без отражений. Предложенный метод исследования биофизических свойств аорты как волновода может быть полезным для медицинской диагностики, позволяя заранее выявить опасные с точки зрения развития сосудистых патологий участки в индивидуальной геометрии русла пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пульсовые волны; волновая проводимость; отражение волн; медицинская диагностика.

## MATHEMATICAL MODELING OF PULSE WAVE PROPAGATION ALONG HUMAN AORTA

N.N. Kizilova<sup>1</sup>, O.M. Solovyova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University named after, 4 Svobody Sq., 61022, Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup>National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", 2 Kirpicheva Str., 61002, Kharkov, Ukraine

**Background:** Physical characteristics of pulse waves, which are generated by the heart contractions and propagated along the arteries, are used in medicine for diagnostics of the blood circulation system and blood supply to the organs and tissues. At the sites with significant wave reflections the high local pressure oscillations appear that may lead to damage of the endothelium, development of atherosclerotic plaques and aortic aneurysm. Therefore, elaboration of a detailed biophysical model of the individual aorta based on tomography and determination of the dangerous sites with high wave reflections are important for medical diagnostics.

**Objectives:** The aim of the work is to study the regularities of the pulse wave propagation and reflection along the aorta and to propose new methods for early diagnosis of disorders in the blood circulation system.

**Materials and methods:** The measurement data on diameters and lengths of segments of aorta and its branches conducted on 5 corpses have been used. Calculations of the wave conduction and reflection coefficients are based on the linear theory of pulse waves developed by J. Lighthill.

**Results:** It is shown that from the biophysical point of view, the aorta is an optimal waveguide, which provides almost zero local reflections of the pulse waves. Most of the branches possess negative reflection, which accelerates the blood flow and decreases the load on the heart due to the suction effect. The calculated values of the branching coefficients and pulse waves speeds correspond to the data of the previous experimental measurements. It is shown that most of the branches have an optimal Murray coefficient close to one. It implies, aorta also provides the optimal volumetric blood flow over the period of cardiac contraction with minimal energy expenses.

**Conclusions:** Human aorta and its branches possess optimal biophysical properties, which ensure the blood flow with minimal energy consumption. Aorta as an optimal waveguide provides pulse wave propagation with almost without reflection. The proposed method of estimation of the biophysical properties of aorta as a waveguide can be useful for medical diagnostics, allowing early identification of the regions which are dangerous in terms of the progressive development of vascular pathologies in the individual geometry of the patient's vasculature.

**KEY WORDS:** pulse waves; wave conductivity; wave reflection; medical diagnostics.

У сучасній медичній діагностиці стану системи кровообігу людини широко використовуються такі фізичні параметри як швидкість розповсюдження пульсових хвиль  $c$  (pulse wave velocity, PWV), локальна лінійна швидкість кровотоку  $u(t)$ , коливання артеріального тиску  $p(t)$ , осциляції діаметрів судин  $d(t)$  та напружень в'язкого тертя на їх стінках  $\tau_w(t)$ , а також різні інтегральні індекси [1]. Періодичні скорочення серця генерують на вході в артеріальну систему малі збурення тиску та швидкості, які поширюються по артеріях як хвилі з PWV  $c = 5-10$  м/с, що значно перевищує середню швидкість руху крові в аорті  $u = 0,6-0,8$  м/с. Протягом поширення пульсових хвиль по дереву системних артерій ці хвилі багатократно відбиваються на розгалуженнях, звуженнях (стенозах), розширеннях (аневризмах), на ділянках атеросклеротично або дегенеративно змінених стінок артерій, так що вимірювані за допомогою ультразвукового (УЗ) обладнання, магніторезонансної томографії (МРТ) або прямим методом [2] криві  $p(t)$ ,  $u(t)$  і  $d(t)$  в довільній артерії є результат суперпозиції падаючої і численних відбитих хвиль. Аналіз параметрів зареєстрованих кривих та їх інтерпретація з точки зору медичної фізики істотно важливі для медичної діагностики [3].

Збільшення жорсткості стінок артерій внаслідок атеросклерозу, стійкої гіпертонії або інших захворювань веде до збільшення швидкості пульсових хвиль до  $c = 10-15$  м/с в аорті та до  $c = 15-20$  м/с в малих артеріях [4]. При цьому відбиті хвилі повертаються до кореня аорти значно раніше, ніж у здорової людини, а саме під часу систоли, а не діастоли, що приводить к збільшенню амплітуди коливань артеріального тиску біля аортального клапану, в корені і дузі аорти, що з часом веде до серйозних пошкоджень клапанного апарату, стінок дуги аорти та її головних розгалужень. У молодих здорових індивідів PWV хвиль помітно збільшується протягом їх розповсюдження вздовж аорти за рахунок поступового звуження аорти та її відносно гладких стінок, в той час як у літніх людей з дегенеративними віковими змінами стінок PWV висока і слабо залежить від діаметра артерії [5]. Істотні зміни фізичних характеристик стінок судин спостерігаються також при діабеті. Було показано, що величина PWV є статистично значущим незалежним індексом ризику смерті в групах пацієнтів з діабетом II типу та порушенням толерантності до глюкози [6].

В діагностичних цілях використовуються також контурний, спектральний і вейвлет-аналіз кривих  $p(t)$ ,  $u(t)$ ,  $d(t)$  [1, 7]. Важливим фізичним параметром, який визначає розвинення судинних патологій, є середні за період скорочень серця значення  $\langle \tau_w(t) \rangle$ . Ділянки з хронічно зниженими значеннями  $\langle \tau_w(t) \rangle$  корелюють з зонами розташування атеросклеротичних бляшок [8]. В останні роки були запропоновані методи аналізу кривих  $p(u)$ , фазових кривих  $p'(p)$ ,  $u'(u)$  та  $d'(d)$ , де штрих означає похідну за часом [7]. Для отримання останніх залежностей з вихідних даних  $p(t)$ ,  $u(t)$ ,  $d(t)$  шляхом чисельного диференціювання отримують залежності  $p'(t)$ ,  $u'(t)$ ,  $d'(t)$ , а потім для кожної пари функцій  $p(t)$ ,  $p'(t)$  залежності типу  $p'(p)$  отримуються шляхом вилучення часу. Процедура вилучення часу ретельно пояснена, наприклад, в роботі [9]. Для чисельного диференціювання найкращим є алгоритм Савіцького-Голайя [10], який не змінює пікові значення зареєстрованих кривих. В теорії динамічних систем залежності типу  $p'(p)$  називаються фазовими кривими; вони широко використовуються в біофізиці складних систем, у тому числі для аналізу роботи серця та судинної системи. Для періодично працюючих систем, таких як серцево-судинна система, фазові криві мають тип «центр» та декілька варіюють у зв'язку з варіацією серцевого ритму та активними змінами діаметрів артерій *in vivo*. Фазові криві

дозволяють оцінювати параметри, які неможливо оцінити на часових залежностях  $p(t)$  та інших, наприклад, форму та розмір площини, що обмежена кривими  $p'(p)$ , наявність на них і кількість само пересічень, а також інших індексів [11, 12]. Вилучення часу із зареєстрованих кривих  $p(t)$ ,  $u(t)$ ,  $d(t)$  дозволяє отримувати нові індекси для діагностики стенозу [13], стану стінок артерій [14], роботи серця [15] та багатьох інших.

Важливим для медичної діагностики є метод розкладення пульсових кривих  $p(t)$ ,  $u(t)$  на падаючі  $p^+(t)$ ,  $u^+(t)$  та відбиті  $p^-(t)$ ,  $u^-(t)$  компоненти, де  $p(t) = p^+(t) + p^-(t)$ ,  $u(t) = u^+(t) - u^-(t)$  [16,17], а також аналіз інтенсивностей  $I^\pm(t) = p^\pm(t) \cdot u^\pm(t)$ , тобто щільності енергії, яка переноситься падаючими та відбитими хвилями [18, 19]. Падаючі хвилі розповсюджуються вниз за течією крові та несуть діагностичну інформацію о стані серця та аорти, а відбиті хвилі розповсюджуються проти течії крові, тому їх параметри залежать від стану кровообігу внутрішніх органів, м'язів та тканин.

Останнім часом спостерігається значне збільшення інтересу як до нових методів обробки та аналізу фізичних характеристик пульсових хвиль для цілей медичної діагностики, в тому числі в зв'язку з методами традиційної пульсової діагностики східної медицини, які з давніх часів використовуються в клініках США, Європи, Китаю, Індії та інших країн [20, 21], а також до розробки нових біофізичних моделей теорії пульсових хвиль в артеріях з урахуванням нелінійних властивостей стінки артерій, ньютонівських властивостей крові, слабо- та сильно нелінійної динаміки хвиль, яка може приводити до хаотичної динаміки [1, 22, 23].

### БІОФІЗИЧНІ МОДЕЛІ ПУЛЬСОВИХ ХВИЛЬ В АРТЕРІЯХ

Одновимірною (1d) теорією плоских пульсових хвиль в артеріях була сформульована Л. Ейлером (1775) для нев'язкої рідини. Лінійною 1d теорією хвиль в заповнених в'язкою рідиною деформованих трубках була розвинена Дж. Лайтхіллом [24]. Для чисельного розв'язання 1d рівнянь використовується метод характеристик, розвинений Б. Ріманом (1860). 2d теорія осесиметричних циліндричних пульсових хвиль в артеріях була сформульована в циклі праць J.R. Womersley (1955-1957).

У випадку 1d теорії плоских хвиль біофізична модель дозволяє обчислити коливання тиску та швидкості в довільному перерізі артеріальної судини у вигляді суперпозиції бігучих хвиль [9-12]:

$$p(t, x) = p_0(f(t - x/c) + \Gamma f(t + x/c)), \quad u(t, x) = \frac{p_0}{\rho c}(f(t - x/c) - \Gamma f(t + x/c)), \quad (1)$$

де  $p_0$  – амплітуда хвилі на вході в артерію,  $\Gamma = p_r/p_f$  – коефіцієнт відбиття хвилі на неоднорідності (звуження, розширення, розгалуження) артерій, який дорівнює відношенню амплітуд  $p_r$  і  $p_f$  відбитої та падаючої хвилі.

Метод характеристик дозволяє проводити чисельні розрахунки за 1d моделлю на достатньо складних системах артерій, наприклад, на поширеній моделі русла системних артерій людини як бінарного дерева, яке утворене 55 артеріальними сегментами від кореня аорти до головних артерій верхніх і нижніх кінцівок [25]. При цьому розв'язки вигляду (1) характеризують динаміку процесів розповсюдження та відбиття хвиль за часом, по мірі їх взаємодії та суперпозиції. Діаметри та довжини 55 артерій були виміряні на трупному препараті [25] та пізніше узагальнені до моделі з 79 артерій [39].

Якщо вхідна хвиля тиску, генерована серцем, задана у вигляді розкладення Фур'є  $p(t)|_{x=0} = \sum_{k=0}^{\infty} p_k^0 e^{i\omega_k t}$ , де  $p_k^0, \omega_k$  – амплітуда і частота  $k$ -ї гармоніки, то вирази для тиску та швидкості можна отримати у вигляді [1]

$$\begin{aligned} p_j(t, x_j) &= \sum_{k=0}^{\infty} p_{kj}^0 e^{i\omega_k t} (e^{-i\omega_k x_j / c_{jk}} + \Gamma_j e^{i\omega_k (x_j - 2L_j) / c_{jk}}) \\ Q_j(t, x_j) &= \sum_{k=0}^{\infty} Y_{kj}^0 p_{kj}^0 e^{i\omega_k t} (e^{-i\omega_k x_j / c_{jk}} - \Gamma_j e^{i\omega_k (x_j - 2L_j) / c_{jk}}) \end{aligned} \quad (2)$$

де індекс  $j$  відноситься до номеру трубки у дереві,  $L_j$  – довжина трубки,  $Q_j$  – об'ємна витрата потоку крові крізь переріз артерії,  $Y_{kj}^0 = (\pi d_j^2) / (4\rho c_{jk})$  – характеристична хвильова провідність  $j$ -ї трубки для  $k$ -ї гармоніки хвилі,  $c_{jk} = \left( \frac{E_j h_j (1 - F_{jk})}{\rho d_j (1 - \sigma_j^2)} e^{i\theta_j} \right)^{1/2}$ ,  $h_j, E_j, \sigma_j, \theta_j$  – товщина, модуль Юнга, коефіцієнт Пуасона та динамічна в'язкість стінки трубки,  $F_{jk} = 2J_1(\beta_{jk}) / (\beta_{jk} J_0(\beta_{jk}))$ ,  $\beta_{jk} = \alpha_{jk} i^{3/2}$ ,  $\alpha_{jk} = d_j \sqrt{\omega_k \rho / \mu_j} / 2$  – число Womersley,  $\mu_j$  – в'язкість крові, яка залежить від  $d_j$  в силу неньютонівських властивостей крові в малих артеріях,  $J_{0,1}$  – функції Бесселя першого роду порядків 0,1 відповідно.

При використанні розкладень Фур'є значення артеріального тиску, витрати, швидкості пульсових хвиль, характеристичної хвильової провідності та інших параметрів стають комплексними, тобто  $p = p_r + ip_i$  і т.д. Відомо, що довільне комплексне число можна записати також в стандартному вигляді  $p = Amp(p) e^{i\varphi}$ , де  $Amp(p) = \sqrt{p_r^2 + p_i^2}$  – амплітуда сигналу,  $\varphi = \arctg(p_i / p_r)$  – фаза сигналу. В деяких випадках не тільки дійсні, але й уявні частини параметрів мають фізичний зміст. Наприклад, для хвильового імпедансу  $Z_{kj}^0 = (Y_{kj}^0)^{-1}$  дійсна  $Re(Z_{kj}^0)$  та уявна  $Im(Z_{kj}^0)$  частини відповідають резистивним та ємнісним властивостям артерії, тобто її властивості оказувати опір течії та здібності запасати деякий об'єм крові в систолу за рахунок розтягнення еластичної стінки. Таким чином,  $c = c_r + ic_i$ , а величина  $\gamma = ic / \omega$  називається постійною розповсюдження хвиль [24]; її дійсна та уявна частини  $Re(\gamma) = \omega \cdot c_i (c_r^2 + c_i^2)^{-2}$  та  $Im(\gamma) = \omega \cdot c_r (c_r^2 + c_i^2)^{-2}$  мають фізичний смисл коефіцієнту затухання хвиль та хвильового числа відповідно [24]. Найчастіше при обробці сигналів використовується лише амплітудний спектр, але фазовий спектр надає нову інформацію о системі [7].

Коли характеристичні хвильові провідності всіх сегментів артеріального дерева обчислені, можна розрахувати коефіцієнти відбиття хвиль на розгалуженнях материнської судини  $j = 0$  на дві дочірні  $j = 1, 2$  за формулою Лайтхілла [24]:

$$\Gamma_k = \frac{Y_{0k}^0 - Y_{1k}^0 - Y_{2k}^0}{Y_{0k}^0 + Y_{1k}^0 + Y_{2k}^0} \quad (3)$$

Формула (3) отримана з умов безперервності тиску та об'ємної витрати при переході хвилі крізь розгалуження

$$\begin{aligned} p_f + p_r &= p_h, \\ Y_0^0(p_f - p_r) &= (Y_1^0 + Y_2^0)p_h, \end{aligned} \quad (4)$$

де  $p_f, p_r, p_h$  – амплітуди хвиль, що падає, відбивається та проходить далі в дочірні судини, індекс  $k$  опущено, тому що (4) вірне для будь-яких гармонік пульсової хвилі.

Перше рівняння (4) відповідає складанню амплітуд тиску при суперпозиції хвиль, а друге – зменшенню об'ємної витрати в материнській судині, тому що відбита хвиля переносить кров проти напрямку кровотоку. Підстановкою виразу для  $p_h$  з першого рівняння (4) в друге отримуємо  $Y_0^0(p_f - p_r) = (Y_1^0 + Y_2^0)(p_f + p_r)$ , звідки  $p_f(Y_0^0 - Y_1^0 - Y_2^0) = p_r(Y_0^0 + Y_1^0 + Y_2^0)$  і звідси для  $\Gamma = p_r/p_f$  отримуємо (3). Формула Лайтхилла (3) відповідає визначенню коефіцієнта відбиття хвиль і завжди використовується при розрахунках розповсюдження хвиль в заповнених рідиною деформівних трубках, в тому числі, в кровоносних судинах людини.

Коли провідності трубок погоджені ( $Y_0^0 = Y_1^0 + Y_2^0$ ), то  $\Gamma = 0$  і відбиття відсутнє, а коли материнська трубка має закритий кінець ( $Y_1^0 = Y_2^0 = 0$ ), то  $\Gamma = 1$  і хвиля повністю відбивається, так що  $p_h = 0$ . Величина  $Amp(\Gamma) \in [0;1]$  показує, наскільки амплітуда відбитої хвилі менша ніж амплітуда падаючої, а  $arctg(\text{Im}(\Gamma)/\text{Re}(\Gamma))$  відповідає зсуву фаз між хвилями, що відбивається та падає. Якщо трубка чисто пружна, а рідина нев'язка, то  $\text{Im}(\Gamma) = 0$  і відбита хвиля має на розгалуженні ту ж саму фазу, як і падаюча [24]. Якщо  $\text{Re}(\Gamma) > 0$ , об'ємна витрата  $Q_j$  зменшується за рахунок зворотного переносу крові відбитою хвилею, однак якщо  $\text{Re}(\Gamma) < 0$ , то об'ємна витрата може зростати за рахунок того, що відбита хвиля рухається в тому ж напрямку, що і падаюча, а саме в напрямку кровотоку. Цей фізичний ефект добре відомий як в акустиці, гідравліці (негативне відбиття хвиль на кінці труби, яка закінчується великим резервуаром [26]), так і в системі кровообігу людини [27]. Детально вплив  $\text{Re}(\Gamma)$  та  $\text{Im}(\Gamma)$  на розповсюдження та відбиття хвиль в моделях артеріальних русел був досліджений в [28]. Негативне відбиття хвиль завжди має місце, коли сумарна хвильова провідність двох (або більшого числа) дочірніх артерій більше, ніж провідність материнської. Вперше такі біфуркації біли виявлені в артеріальному дереві легенів [27], але потім були виявлені в коронарних [29] та в інших артеріальних руслах [7, 18, 22]. Коли  $\text{Re}(\Gamma) < 0$ , то величина  $Amp(\Gamma)$  характеризує амплітуду хвилі, відбитої у позитивному напрямку (вдovж течії), у порівнянні з амплітудою падаючої [27-29].

Зазвичай обчислюються провідності та коефіцієнти відбиття хвиль на головній гармоніці  $k = 1$ , яка переносить найбільшу порцію крові та сприяє кровопостачанню. Результати порівняння результатів розрахунків локальних PWV та коливань  $p(t)$  і  $u(t)$  з результатами вимірювань в різних ділянках аорти та крупних судинах показали добру відповідність результатів [1, 3-5]. Розв'язки виду (2) широко використовуються для спектрального аналізу пульсових хвиль та обчислень імпедансу окремих ділянок системи кровообігу [1].

Рівняння 2d теорії базуються на рівняннях Нав'є-Стокса для руху крові як в'язкої нестисливої рідини та рівнянь класичної теорії в'язкопружності для стінки артерії. Аналітичні розв'язки системи можна отримати у вигляді суперпозиції малих збурень (розкладень Фур'є) [1], у тому числі для багаточислової нелінійно в'язкопружної стінки [23]. 2d моделі дуже корисні для моделювання та аналізу нестійкості руху крові по артеріям, які схлопуються, а також для аналізу високочастотних коливань стінки та генерації патологічних шумів крупних артерій та вен [1].



### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Діаметри та довжини окремих сегментів артерії від аортального клапану до малих позаорганних артерій тіла людини були виміряні на п'яти трупних препаратах; точність вимірювань складала  $\pm 0,1$  мм [30]. В даному стані діаметри артерій відповідають їх максимально дилатованому стану, що це дає можливість дослідити геометрію цілої системи до малих артерій з діаметрами 1-1,5 мм, що неможливо зробити неінвазивними методами. Побудовані схеми артеріальних систем у вигляді дерев з коренем на вході в аорту. Вузли та сегменти мають спільні для всіх дерев нумерації. Внаслідок індивідуальних відрізень геометрії артеріального русла моделі налічують від 753 до 883 сегментів. Для біофізичного аналізу хвильових властивостей аорти, швидкостей розповсюдження та інтенсивності відбиття хвиль з бази даних вибрані результати вимірювань на ділянці аорти між її коренем та біфуркацією довжиною 60-68 см. Головні відгалуження аорти пронумеровані та представлені на рис. 1. Всього на цій ділянці представлено 29 дихотомічних або трихотомічних розгалужень, на яких має місце відбиття хвиль.

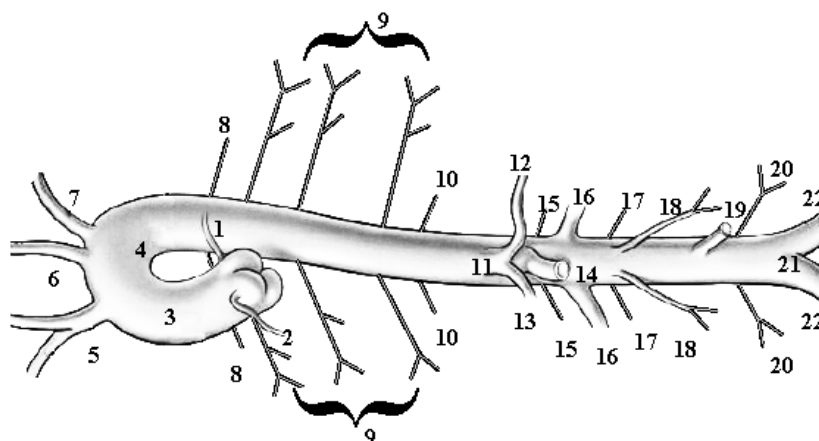


Рис. 1. Схема будови аорти людини: лева (1) та права (2) коронарні артерії, корінь (3) та дуга (4) аорти, плечоголовний стовбур (5), ліві сонна (6) та підключична (7), бронхіальні (8), 10 пар хребетних (9), діафрагмальні (10), чревний стовбур (11), селезіночна (12), печінкова (13), верхня мезенхімна (14), надниркові (15), ниркові (16), люмбарні (17), тестикулярні (18), нижня мезенхімна (19), крижні (20), здухвинні (22) артерії, біфуркація аорти (21).

В роботі досліджуються особливості розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти людини, обчислюються швидкості та коефіцієнти відбиття хвиль на індивідуальній (patient-specific) геометрії. Результати є новими, оскільки вперше такі розрахунки проводяться на п'яти різних індивідуальних наборах даних вимірювань геометрії аорти людини та її 27 відгалужень. Геометричні моделі аорти, які існують в літературі, базуються на даних вимірювань 55 артерій [25] на одному трупному препараті, в якому аорта налічує тільки 7 відгалужень. Розрахунки [31] показали, що для даних [25] вздовж аорти є значне відбиття хвиль, що погіршує її транспортні властивості. Там же була висловлена гіпотеза, що аорта має бути оптимальним хвилеводом і тому її розгалуження добре погоджені, так що  $\Gamma \approx 0$  і пульсова хвиля проходить крізь всі розгалуження майже без відбиття [31]. Було висловлене припущення, що діаметри артеріальних сегментів, вимірювані в [25], відповідають не розгалуженням, а серединам відповідних артеріальних сегментів. Маючи на увазі поступове звуження артерій в дистальному напрямку, значення діаметрів на розгалуженнях були в [31] підкоректовані (у вхідному перерізі збільшені, а у вихідному – зменшені), щоб отримати на кожному розгалуженні  $\Gamma = 0$ . Наскільки відповідає ця

гіпотеза реальному стану артерій, залишається невідомим, але очевидно, що аорта не є цілком оптимальним хвилеводом. Наприклад, на її біфуркації завжди існує позитивне, і часто досить значне, відбиття хвиль, що приводить до майже подвоєння амплітуди коливань тиску в черевному відділі аорти та недостатньому кровопостачанні до нижніх кінцівок, що є однією з головних причин поступового розвинення аневризми черевної аорти [32]. Таким чином, на сьогодні невідомо, чи є аорта хвилеводом, який забезпечує розповсюдження пульсових хвиль майже без відбиття (окрім біфуркації аорти), чи вона має розгалуження з позитивними або/та негативними відбиттями. Дослідженню цієї задачі на найбільш детальній на сьогодні геометричній моделі аорти присвячена дана робота.

### АНАЛІЗ ЧИСЕЛЬНИХ РОЗРАХУНКІВ

Для вимірних геометричних даних були розраховані:

– коефіцієнт розгалуження  $K = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2}$  в біфуркації або  $K = \frac{d_1^2 + d_2^2 + d_3^2}{d_0^2}$  – в

трифуркації; якщо  $K > 1$ , сумарна площа перерізу судин за розгалуженням стає більшою, що веде до уповільнення швидкості крові, і навпаки;

– коефіцієнт оптимальності за Мюреєм [7]  $M = \frac{d_1^3 + d_2^3}{d_0^3}$  або  $M = \frac{d_1^3 + d_2^3 + d_3^3}{d_0^3}$ ;

якщо  $M \approx 1$ , розгалуження оказує мінімальний опір до стаціонарної течії;

– локальна швидкість пульсових хвиль  $c$  на першій гармоніці  $f = 1$  Гц (по (2));

– характеристична хвильова провідність артерії наниз за течією крові (по (2));

– коефіцієнт відбиття хвиль  $\Gamma$  (по (3)).

Детальні таблиці необхідних для розрахунків значень  $h_j, E_j, \sigma_j, \theta_j$  для стінок артерій можна знайти як в підручниках та монографіях [32, 30], так і в статтях, присвячених моделюванню судинних систем [31]. Реологічні параметри вимірюються *in vitro* на препаратах стінок судин та перевіряються шляхом порівняння ультразвукових (*in vivo*) кривих осциляцій діаметру артерій  $d(t)$  та артеріального тиску  $p(t)$  в тому ж перерізі артерії. Як показали результати статистичної обробки результатів вимірювань на препаратах артерій, величина  $K_i = E_i h_i / d_i / (1 - \sigma_i^2)$  практично не залежить від локалізації артерії (номеру  $i$ ), але суттєво залежить від її діаметра. Були отримані апроксимації  $K_i(d_i) = 437,84 d_i^{-0,953}$  кг/(м·с<sup>2</sup>) [28],  $K_i(d_i) = k_1 \exp(k_2 d_i) + k_3$  г/(см·с<sup>2</sup>), де  $k_1 = 2 \cdot 10^7$  г/(см·с<sup>2</sup>),  $k_2 = -22,53$  (см)<sup>-1</sup>,  $k_3 = 8,65 \cdot 10^5$  г/(см·с<sup>2</sup>) [33] та деякі інші, які дають близькі між собою значення. В даній роботі були використані результати вимірювань, які наведені в [30]. Для динамічної в'язкості крові вважалась її залежність від діаметра судини за рахунок неньютонівських властивостей у вигляді  $\mu = (-1,6 + 4,45 \lg(d) - 0,85 \lg^2(d)) \cdot 10^{-3}$  (Па) [34].

Використання апроксимацій для визначення реологічних параметрів стінок судин та крові добре себе зарекомендувало як для дерева 55 системних артерій, так і, наприклад, для обчислення пульсових кривих центральної гемодинаміки в грудній аорті за результатами реєстрації кривих периферійного пульсу на пальцевих [35] або радіальних [36] артеріях, коли немає можливості безпосередньо виміряти реологічні параметри стінок артерій даного пацієнта. Ці апроксимації використовуються в сучасному реанімаційному обладнанні для обчислення артеріального тиску в аорті з використанням даних сенсору пальцевої пульсооксиметрії. Для корекції реологічних параметрів на випадок літніх пацієнтів або при наявності судинних хвороб

використовуються відповідні статистичні залежності, отримані на групах пацієнтів з тією чи іншою хворобою (див., наприклад, [37, 38]). Індивідуальні значення в'язкості крові можуть бути визначені за допомогою апроксимаційних формул, які враховують гематокрит [34] або, якщо є можливість, можна достатньо швидко провести дослідження реологічних параметрів нативної крові пацієнта (в'язкості плазми та асимптотичної в'язкості) [34]. На відміну від дослідження реологічних параметрів судинної стінки, проби крові індивіда можна легко одібрати та дослідити *in vitro*.

Типові результати розрахунків коефіцієнтів розгалуження вздовж аорти, розраховані на п'яти наборах даних, наведені на рис. 2, де  $L_{\Sigma}$  – відстань від аортального клапана до заданого перерізу аорти. Для порівняння приведені результати обчислень за оригінальними даними вимірювань [25] та відкоректованих даних [31].

Осереднені за 5 наборами даних значення  $\langle K \rangle = 0,2 \sum_{i=1}^5 K_i$  позначені квадратами, а вертикальна лінія відповідає стандартному відхиленню  $\Delta K$ , так що всі виміряні значення  $\Delta K \in [\langle K \rangle - \Delta K, \langle K \rangle + \Delta K]$ . З рис. 2 видно, що всі розгалуження крім плечоголового стовбура та біфуркації аорти мають значення  $K$  близько до одиниці, а саме в діапазоні значень  $1 \pm 0,1$ . Таким чином, при течії крові вздовж аорти лінійна швидкість кровотоку залишається практично постійною [39]. На відгалуженні плечоголового стовбура  $K \approx 1,3$  і тому, відповідно до умови безперервності об'ємної витрати, течія кровотоку при проходженні розгалуження трохи сповільнюється. На біфуркації аорти, навпаки,  $K \approx 0,75$  і кровоток прискорюється. Як показали вимірювання на біфуркаціях аорти у собак [39], за наявності розвиненої хвостової артерії на біфуркації аорти теж  $K \approx 1$ . Таким чином, прискорення лінійної швидкості кровотоку після біфуркації може служити деякою компенсацією за позитивне відбиття хвиль на біфуркаціях людини і переніс деякої порції крові проти напрямку кровотоку. Відомо, що у літніх людей з утрудненою циркуляцією крові в нижніх кінцівках кровоток в аорті під час діастоли стає негативним (тобто рухається в напрямку до серця), на відміну від молодих здорових випробуваних [1, 15, 32, 39]. Результати розрахунків на 9 розгалуженнях аорти (сегментів 5, 6, 7, 11, 14, 16, 19 на рис. 1) за даними вимірювань [25] виявляють значні коливання коефіцієнту розгалуження в обидві сторони (ромби на рис. 2), тобто аорта являє цілком неоптимальний хвилевод зі значними відбиттями хвиль та відповідною втратою енергії кровотоку. Дані, підкоректовані для отримання нульового коефіцієнту відбиття (трикутники на рис. 2), для деяких розгалужень (сегменти 6, 7, 19 на рис. 1) дають значення ближчі до  $K = 1$ , ніж вихідні дані вимірювань, але для інших відгалужень – мають навіть більший розкид в обидві сторони від  $K = 1$ , ніж невідкоректовані дані.

Аналогічні розрахунки коефіцієнту оптимальності за Мюреєм для даних вимірювань на 5 наборах даних у порівнянні з [25, 31] наведені на рис.3. Більшість розгалужень за даними 5 наборів даних відповідають оптимальним ( $M = 1 \pm 0,1$ ) для стаціонарної течії крові, яка відповідає нульовій гармонії розкладення Фур'є, що переносить більшість маси ударного об'єму крові, який лівий шлуночок викидає в аорту [32]. Раніше було показано, що відхилення значень  $M$  на  $\pm 0,1$  від одиниці відповідає розгалуженням, які лише на 5% перевищує мінімальні витрати енергії кризь розгалуження [39]. Найменш оптимальним для стаціонарної течії залишається біфуркація аорти (рис. 3). У порівнянні з цими результатами розрахунки за даними вимірювань [25] та підкоректованих даних [31] вказують на близьку до оптимальної геометрію ( $M = 1 \pm 0,15$ ) у 6 розгалужень з 9, однак розкид значень  $M$  залишається значним.

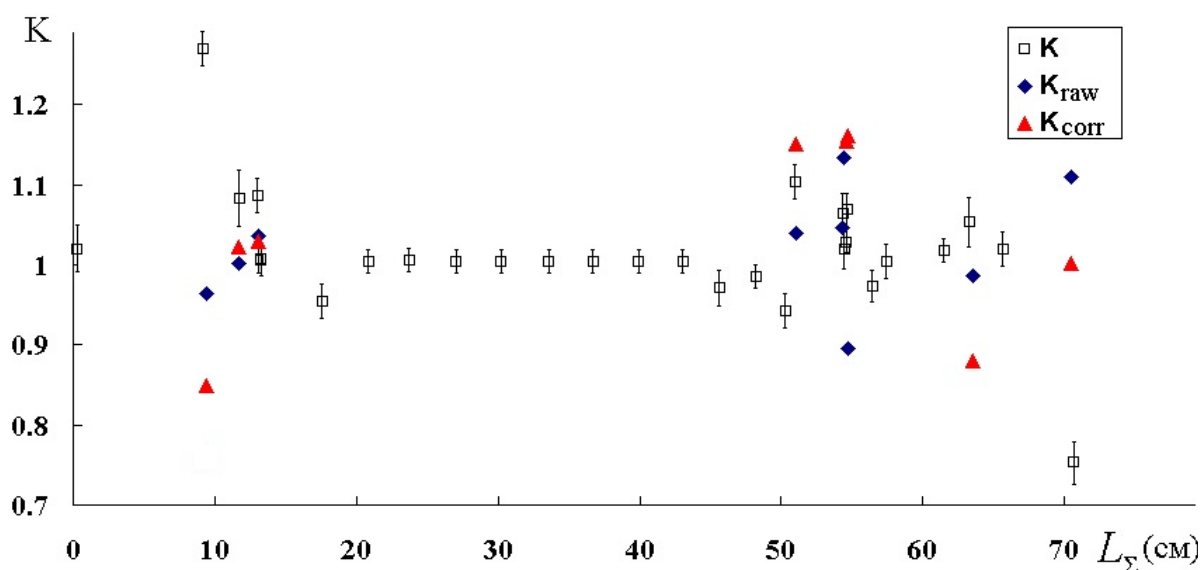


Рис. 2 Типові розподілення коефіцієнту  $K$  вздовж аорти:  $\square$  – результати власних обчислень на 5 наборах даних,  $\diamond$  – за даними [25],  $\Delta$  – за даними [31].

Результати розрахунків швидкості розповсюдження пульсових хвиль  $Amp(c)$  наведені на рис. 4. Для порівняння наведені також значення швидкості, обчислені за даними [25] та результатами вимірювань *in vivo* в 6 локаціях аорти людини [31]. Обчислені нами значення PWV добре відповідають попереднім результатам вимірювань та розрахунків [25, 31]. В крупних еластичних судинах  $c=5-6$  м/с, що відповідає артеріям здорової людини. Повільне зростання PWV пов'язано з поступовим звуженням аорти, яке особливо виражене при переході від грудної до чревної аорти після діафрагми ( $L_\Sigma \sim 50$  см на рис. 2-4). Незначне зниження швидкості при  $L_\Sigma \sim 72$  см пов'язано з незначним розширенням аорти поблизу місця її біфуркації [1].

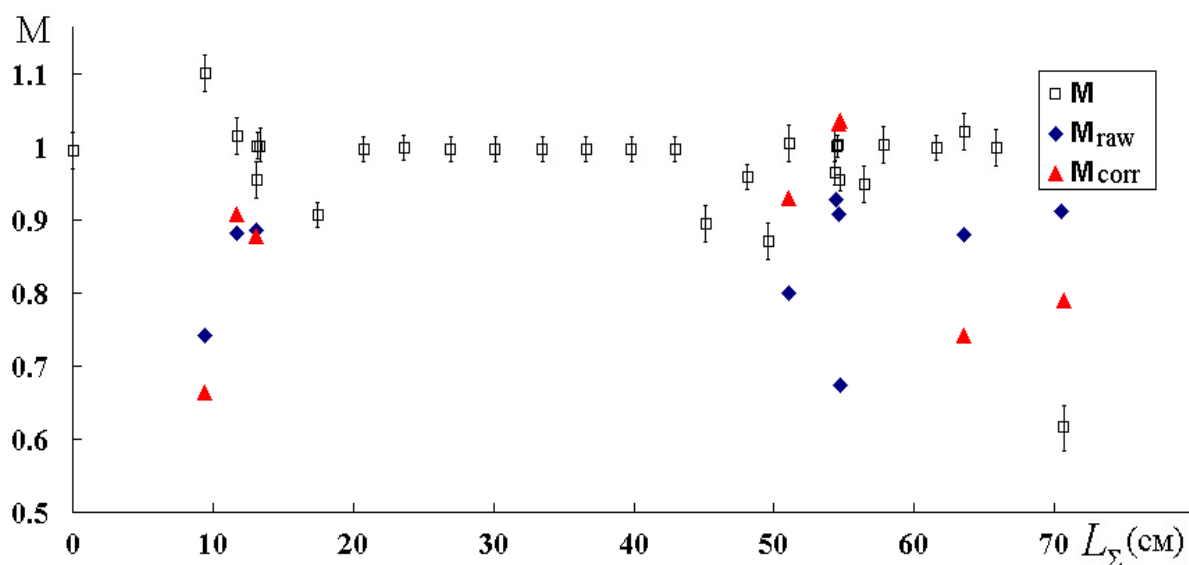


Рис. 3 Типові розподілення коефіцієнту  $M$  вздовж аорти:  $\square$  – результати власних обчислень на 5 наборах даних,  $\diamond$  – за даними [25],  $\Delta$  – за даними [31].

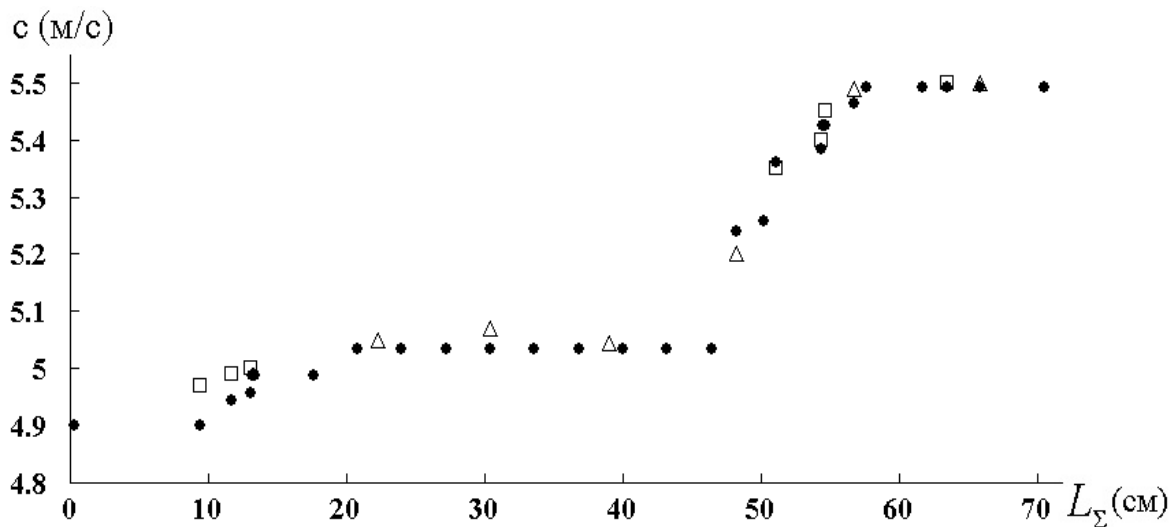


Рис. 4. Швидкість розповсюдження пульсових хвиль вздовж аорти: ● – результати власних розрахунків, □ – розрахунки за даними [25], Δ – результати вимірювань в 6 локаціях вздовж аорти [31].

Розрахунки коефіцієнту відбиття хвиль за формулою (3) показали, що аорта людини є майже оптимальним хвилеводом, якщо кровоносні судини знаходяться в стані вазодилатації (рис. 5). Значення  $\Gamma$  близькі до нуля практично для всіх розгалужень крім деяких характерних ділянок (позначені стрілками на рис. 5), причому на більшості розгалужень  $\Gamma \in [-0,2; 0]$ , отже будова аорти забезпечує не просто відсутність відбиття, але й слабкий підсмоктуючий ефект за рахунок негативного відбиття хвиль, що сприяє течії крові та зменшує навантаження на серце. Найбільш значні негативні відбиття мають місце на ділянках от розгалуження лівих сонної та підключичної, верхньої та нижньої мезенхімних артерій (рис. 5), тобто на тих ділянках, де  $K > 1$  (рис. 2).

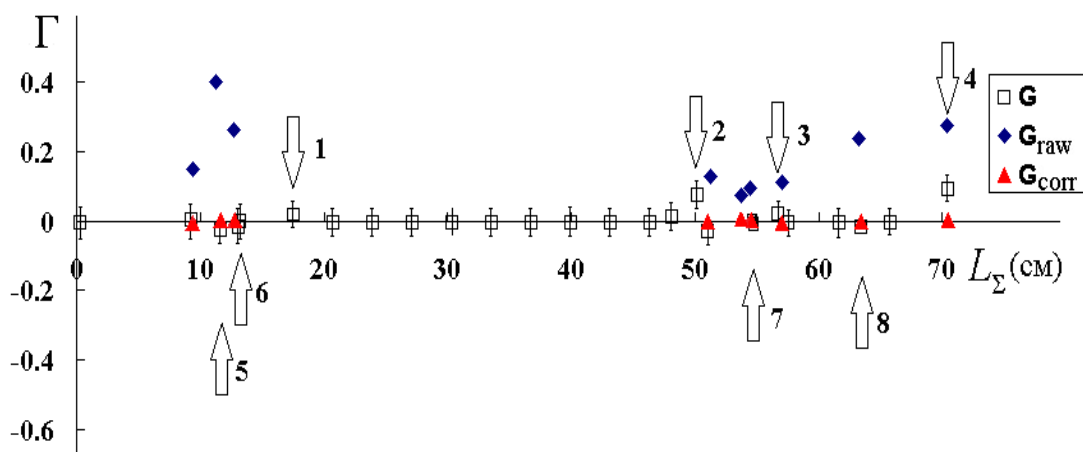


Рис. 5. Розподілення коефіцієнту відбиття хвиль  $\Gamma$  вздовж аорти. Стрілки позначають: початок (1) та кінець (2) ділянки відгалужень хребетних артерій, ниркових артерій (3), біфуркації аорти (4), лівих сонної (5) та підключичної (5), верхньої (6) та нижньої (7) мезенхімних артерій; □ – результати власних розрахунків, ◇ – розрахунки за даними [25], Δ – розрахунки на підкоректованих даних [31].

Позитивне відбиття хвиль, але з незначними коефіцієнтами  $\Gamma < 0,05$  (тобто з втратою  $< 5\%$  початкової енергії хвилі) має місце на початку та кінці ділянки відгалужень хребетних артерій, ниркових артерій та біфуркації аорти. Добре відомо, що зона біфуркації аорти є зоною ризику, позитивне відбиття хвиль на якій поступово веде

до ушкодження стінок та розвиненню аневризми аорти [1]. Також небезпечною з точки зору будови аорти як хвилеводу є зона відгалуження ниркових артерій, в яких найчастіше розвивається стеноз однієї або обох ниркових артерій [32], що відповідає даним наших розрахунків.

Дані вимірювань [25] дають значно більші за величиною позитивні коефіцієнти відбиття (ромби на рис. 5) практично на всіх розгалуженнях. Слід зауважити, що на рівні біфуркації аорти  $\Gamma$  входить в діапазон коефіцієнтів відбиття, розрахованих на 5 наборах даних вимірювань. Очевидно, що для підкоректованих даних [31] отримуємо нульові значення  $\Gamma$  вздовж аорти (трикутники на рис.5).

Розраховані нами коефіцієнти відбиття дозволяють запропонувати новий погляд на аорту людини як оптимальний хвилевод. При розповсюдженні пульсової хвилі, яка генерується під час скорочення серця та викиду ударного об'єму крові в аорту, хвиля на більшості розгалужень практично не відбивається та її енергія не втрачається ( $\Gamma = 0$ ), але на цілому ряді розгалужень має місце підсмоктування за рахунок негативного відбиття хвиль на розгалуженнях з  $\Gamma < 0$ . Слід зауважити, що отримані нами підтвердження про будову аорти як оптимального хвилеводу з ефектом підсмоктування є новими. В роботі [31] за оптимальний дизайн було прийнято умову відсутності будь-яких відбиттів ( $\Gamma = 0$ ), але за результатами нашого дослідження більшість відгалужень мають невеликий негативний коефіцієнт відбиття, що дозволяє поступово збільшувати швидкість руху крові від розгалуження до розгалуження вздовж аорти. В той самий час в усіх досліджених індивідуальних геометріях наявні ті ж самі ділянки (1-3 на рис. 4) з позитивним відбиттям хвиль, а також біфуркація аорти (ділянка 4). Відомо, що у тварин з розвинутою хвостовою артерією (криси, собаки, вовки та ін.) замість біфуркації є трифуркація аорти, в якій є узгодження хвильових провідностей ( $\Gamma = 0$ ), а головне місце відбиття хвиль розташоване на рівні стегнових артерій, на відміну від людей [15].

## ВИСНОВКИ

На основі розрахунків біофізичних параметрів пульсових хвиль, що поширюються вздовж аорти, з використанням даних вимірювань *in situ* на 5 трупних препаратах показано, що аорта являє собою практично оптимальний хвилевод, який не викликає значного відбиття хвиль на відгалуженнях, а навпаки, більшість відгалужень має негативний коефіцієнт відбиття хвиль, окрім деяких ділянок в дузі аорти, на рівню перших та останніх відгалужень хребетних артерій і ниркових артерій. Негативне відбиття веде до зменшення артеріального тиску на дистальному кінці аорти і, таким чином, до підвищення транспорту крові разом з пульсовою хвилею, що в результаті веде до зменшення постнавантаження на серце. Таке визначення оптимальності є новим як для акустики, так і для біофізики серцево-судинної системи, оскільки оптимальним в акустиці вважається хвилевід без відбиття, який забезпечує передачу сигналів без змін характеристик та втрат енергії. Для м'яких хвилеводів, таких як артеріальні русла, наявність негативного відбиття означає підвищення перепаду тиску від розгалуження до розгалуження з відповідним прискоренням потоку крові тільки за рахунок індивідуальної геометрії розгалужень, біофізичних властивостей стінки судин та реології крові.

Розраховані значення коефіцієнтів розгалужень та швидкостей пульсових хвиль відповідають даним попередніх експериментальних вимірювань в аорті катетером з мікроманометром *in vivo*. Запропонований математичний метод дослідження біофізичних властивостей аорти як хвилеводу є простим і швидким, і може використовуватися в медичній діагностиці. Для цього потрібні тільки дані вимірювань індивідуальної геометрії артерій вздовж аорти (УЗ або МРТ). Сучасні системи МРТ

дозволяють за 30-40 хв зісканувати геометрію аорти та її відгалужень, обчислити відповідні довжини та діаметри на ділянках відгалужень та виявити в аорті ділянки, на яких будуть генеруватися значні відбиті хвилі, що, як відомо [1, 32], поступово приводить до розвинення судинних патологій поблизу цих ділянок за рахунок постійної дії шкідливих механічних факторів, таких як підвищені амплітуди коливань артеріального тиску та напружень зсуву на стінці. Найбільш відомі патології – стеноз ниркових артерій, мультистенозів біфуркацій артерій, уражень аортального клапану [1, 15]. Таким чином, нескладна процедура автоматичних обчислень за запропонованою методикою дозволить заздалегідь виявити в індивідуальній геометрії русла пацієнта ділянки, які потенційно небезпечні з точки зору утворення судинних патологій.


### ПОДЯКА


Праця виконана в рамках дослідницького проекту НДР № 0116U000823 «Дослідження якісної поведінки динамічних систем різної природи».

### КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів, який міг вплинути на результати, інтерпретацію та висновки дослідження.

### Authors' ORCID ID

N. N. Kizilova  <https://orcid.org/0000-0001-9981-7616>

O. M. Solovyova  <https://orcid.org/0000-0003-3704-8350>

### REFERENCES

1. Nichols, W., & O'Rourke, M. (2005). *McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. Oxford: Hodder Arnold Oxford University Press.
2. Grotenhuis, H. B., Westenberg, J. M., Steendijk, P., et al. (2009). Validation and Reproducibility of Aortic Pulse Wave Velocity as Assessed with Velocity-Encoded MRI. *J. Magn. Res. Imag.*, 30(3), 521–526.
3. Latham, R. D., Westerhof, N., Sipkema, P., et al. (1985). Regional Wave Travel and Reflections Along the Human Aorta: A Study with Six Simultaneous Micromanometric Pressures. *Circul.*, 72(6), 1257-1269.
4. Rogers, W. J., Hu, Y.-L., Coast, D., et al. (2001). Age-Associated Changes in Regional Aortic Pulse Wave Velocity. *J. Amer. College Cardiol.*, 38(4), 1123–1129.
5. O'Rourke, M. F., Blazek, J. V., Morreels, Ch. L., & Krovetz, L. J. (1968). Pressure Wave Transmission along the Human Aorta. *Circul. Res.*, 23(4), 567-579.
6. Cruickshank, K., Riste, L., Anderson, S. G., et al. (2002). Aortic Pulse-Wave Velocity and its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance. *Circul.*, 106(16), 2085-2090.
7. Kizilova, N. N. (2006). Novye Napravleniia i Perspektivy Teorii Pulsovykh Voln v Arteriiakh. In: *Sovremennye Problemy Biomekhaniki*. Moscow: Moskow University Press. 11, 44-63. (in Russian)
8. Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M., & Schroter, R. C. (1971). Atheroma and Arterial Wall Shear: Observations, Correlation and Proposal of a Shear Dependent Mass Transfer Mechanism for Atherogenesis. *Proc. Royal Soc. London, Ser.B.*, 177(1046), 109-159.
9. Khir, A. W., O'Brien, A., Gibbs, J. S. R., & Parker, K. H. (2001). Determination of Wave Speed and Wave Separation in the Arteries. *J. Biomech.*, 34(9), 1145–1155
10. Savitzky, A., & Golem, M. (1964). Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Analyt. Chemistry*, 36(8), 1627–1639.
11. Michoux, N., Joannides, R., Gouesbet, G., et al. (1999). Physical Determinism in Human Arterial Dynamics. *Eur. Phys. J.*, 8(3), 265-268.
12. Sugawara, M., Uchida, K., Kondoh, Y., et al. (1997). Aortic Blood Momentum - the More the Better for the Ejecting Heart *in vivo*? *Cardiovasc. Res.*, 33(2), 433-446.
13. Ovadia-Blechman, Z., Einav, S., Zaretsky, U. et al. (2002). The Area of the Pressure – Flow Loop for Assessment of Arterial Stenosis: A New Index. *Technol. Health Care*, 10(1), 39–56.
14. Quick, Ch. M., Mohiuddin, M. W., Laine, G. A., & Noordergraaf, A. (2005). The Arterial System Pressure–Volume Loop. *Physiol. Meas.*, 26(1), 29–35.
15. Milnor, W. R. (1989). *Hemodynamics*. Baltimore: Williams & Wilkins.
16. Westerhof, N., Sipkema, P., Bos, C. G. V., & Elzinga, G. (1972). Forward and Backward Waves in the Arterial System. *Cardiovasc. Res.*, 6(6), 648-656.

17. Parker, K. H., & Jones, J. H. (1990). Forward and Backward Running Waves in Arteries: Analysis Using the Method of Characteristics. *ASME J. Mech. Eng.*, 112(3), 322-326.
18. Sun, Y.- H., Anderson, T. J., Parker, K. H., & Tyberg, J. V. (2000). Wave-Intensity Analysis: a New Approach to Coronary Hemodynamics. *J. Appl. Physiol.*, 89(4), 1636-1644.
19. Li, Y., Parker, K. H., & Khir, A. W. (2016). Using Wave Intensity Analysis to Determine Local Reflection Coefficient in Flexible Tubes. *J. Biomech.*, 49(13), 2709-2717.
20. Flaws, B. (1995). *The Secret of Chinese Pulse Diagnosis*, 2nd Ed. Boulder: Blue Poppy Press.
21. Flaws, B., & Sionneau, Ph. (2005). *The Treatment of Modern Western Medical Diseases with Chinese Medicine*. Boulder: Blue Poppy Press.
22. Kizilova, N. (2003). Pulse Wave Reflections in Branching Arterial Networks and Pulse Diagnosis Methods. *J. Chinese Inst. Engin.*, 26(6), 869-880.
23. Kizilova, N. (2013). Blood Flow in Arteries: Regular and Chaotic Dynamics. In: *Dynamical Systems. Applications* / ed. Awrejcewicz, J., Kazmierczak, M., Olejnik, P., & Mrozowski, K. Lodz: Politechnical University Press.
24. Lighthill, M. J. (1978). *Waves in Fluids*. Cambridge: Cambridge University Press.
25. Westerhof, N., Bosman, F., de Vries, C. J., & Noordegraaf, A. (1969). Analog Studies of the Human Systemic Arterial Tree. *J. Biomech.*, 2(1), 121-143.
26. Zujkov, A., & Volgina, L. (2014). *Hydraulics. Vol. 2. Pressurized and Open Flows. Hudraulics of Constructions*. Moscow: MGSU. (in Russian)
27. Hollander, E. H., Wang, J. J., Dobson, G. M., Parker, K. H., & Tyberg, J. V. (2001). Negative Wave Reflections in Pulmonary Arteries. *Am. J. Physiol.*, 281(2), 895-902.
28. Kizilova, N. N. (2007). Modeling of interorgan arterial beds. II. Propagation of Pressure Waves. *Biophysics*, 52(1), 131-136. (in Russian)
29. Zenin, O. K., Kizilova, N. N., & Philippova, E. N. (2007). Investigation of Regularities of Construction of Human Coronary Vasculatures. *Biophysics*, 52(5), 924-930.
30. Zenin, O. K., Gusak, V. K., Kiriakulov, G. S. et al. (2006). *Arterialnaia Sistema Cheloveka v Cyfrah i Formulakh*. Donetsk: «Donbass». (in Russian)
31. Alastruey, J., Khir, A. W., Matthys, K. S., et al. (2011). Pulse Wave Propagation in a Model Human Arterial Network: Assessment of 1-D Visco-Elastic Simulations Against *in vitro* Measurements. *J. Biomech.*, 44(12), 2250-2258.
32. Folkov, B., & Nil, E. (1976). *Circulation*. Moscow: Mir.
33. Olufsen, M. S. (1999). Structured Tree Outflow Condition for Blood Flow in Larger Systemic Arteries. *Am. J. Physiol.*, 276(1), 257-268.
34. Levto, V. A., Regirer, S. A., & Shadrina, N. Kh. (1982). *Blood Rheology*. Moscow: Medicine. (in Russian)
35. Karamanoglou, M., O'Rourke, M. F., Avolio, A. P., et al. (1993). An Analysis of the Relationship Between Central Aortic and Peripheral Upper Limb Pressure Waves in Man. *Europ. Heart J.*, 14(2), 160-167.
36. Gao, M., Rose, W. C., Fetis, B., et al. (2016). A Simple Adaptive Transfer Function for Deriving the Central Blood Pressure Waveform from a Radial Blood Pressure Waveform. *Sci. Rep.*, 14(6), 33230.
37. Mitchell, G.F., Hwang, Sh.-J., Larson, M.G., et al. (2016). Transfer Function-Derived Central Pressure and Cardiovascular Disease Events: the Framingham Heart Study. *J. Hypert.*, 34(8), 1528-1534.
38. Sharman, J.E., Lim, R., Qasem, A.M., et al. (2006). Validation of a Generalized Transfer Function to Noninvasively Derive Central Blood Pressure During Exercise. *Hypertension*, 47(6), 1203-1208.
39. Shoshenko, K. A. (1982). *Architectonics of Blood Vasculature*. Novosibirsk: Nauka. (in Russian)
40. Zamir, M., & Bigelow, D.C. (1984). Cost of Departure from Optimality in Arterial Branching. *J. Theor. Biol.*, 109(3), 401-409.



Оригінальна стаття

БІОФІЗИКА СКЛАДНИХ СИСТЕМ

<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-04>

УДК 577.32+535.34

## АНАЛІЗ ФОТОІНДУКОВАНИХ ОБОРІТНИХ ЗМІН В БАКТЕРІАЛЬНИХ РЕАКЦІЙНИХ ЦЕНТРАХ ПРИ НЕРІВНОВАЖНИХ УМОВАХ

Ю.М. Барабаш<sup>1</sup>, Т.В. Серденко<sup>1</sup>, П.П. Нокс<sup>2</sup>, О.Ю. Бондаренко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Інститут фізики НАН України, проспект Науки, 46, Київ, 03028, Україна

<sup>2</sup>Московський державний університет імені М.В. Ломоносова, вул. Ленінські Гори, 1, Москва, 119991, Російська Федерація

<sup>3</sup>Інститут фізіології рослин і генетики НАН України, вул. Васильківська, 31/17, Київ, 03022, Україна  
e-mail: [ybar@ukr.net](mailto:ybar@ukr.net), [tais.serdenko@gmail.com](mailto:tais.serdenko@gmail.com)

Надійшла до редакції 26 січня 2018 р.

Прийнято 15 травня 2018 р.

**Актуальність.** Мембранні білково-пігментні комплекси фотосинтетичних ізольованих реакційних центрів (РЦ) *Rhodobacter Sphaeroides* є макромолекулярними системами, які використовуються для вивчення фізичних механізмів транспорту електронів і протонів в біологічних структурах, ролі молекулярної динаміки. Експериментальна кінетика циклічного перенесення електрона в молекулярних комплексах має мультиекспоненціальний характер з негативними значеннями декрементів, параметри яких взаємопов'язані. Для її опису використовується система балансних рівнянь.

**Метою** роботи є визначення особливостей кінетики циклічного перенесення електрона в РЦ з використанням двох моделей електронного переносу і зв'язок таких особливостей з просторово-часовими рухами в РЦ.

**Матеріали та методи.** Вимірювання кінетики поглинання в РЦ виконувалося на довжині хвилі 865 нм за допомогою двоканального діодного спектрометра. Експериментальна кінетика поглинання РЦ (основна реакція системи) представлена методом фітування у вигляді суми трьох експоненціальних функцій. У першій моделі зі змінними в часі константами швидкості балансних рівнянь використовували метод вейвлет-перетворення логарифмічної похідної кінетики переносу електрона. У другій моделі використовували рівняння стану і три диференціальних рівняння з постійними коефіцієнтами у вигляді алгебраїчної суми констант швидкостей. Для визначення значень констант швидкостей в рівнянні балансу вирішували оптимізаційну задачу, у якості цільової функції використовували параметри експоненціальних функцій експериментальної кінетики. Розв'язок системи рівнянь балансу матричним методом дозволив визначити особливості кінетики заселеності підстанів РЦ.

**Результати** розрахунків показали, що особливості вейвлет спектра логарифмічної похідної кінетики переносу електрона в першій моделі збігалися з особливостями кінетики заселеностей підстанів РЦ другої моделі РЦ. Ці особливості кінетики перебували в діапазонах 1 с, 3 с, 60 с від моменту включення (виключення) світла і залежали від параметрів фотозбудження РЦ.

**Висновки.** Особливості кінетики заселеностей підстанів РЦ як на етапі освітлення, так і на етапі релаксації визначаються змінами структури РЦ у вигляді ефектів структурної саморегуляції РЦ (зворотного зв'язку через структуру РЦ).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** реакційні центри; перенос електрона; вейвлет аналіз; константи швидкості.

## ANALYSIS OF PHOTOINDUCED REVERSE CHANGES IN BACTERIAL REACTION CENTERS

Y.M. Barabash<sup>1</sup>, T.V. Serdenko<sup>1</sup>, P.P. Knox<sup>2</sup>, O.Y. Bondarenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physics, NAS of Ukraine, Prospect Nauky, 46, 03028 Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russia

<sup>3</sup>Institute of Plant Physiology and Genetics, NAS of Ukraine, 31/17 Vasylkivska St., 03022 Kyiv, Ukraine

**Background:** The membrane protein-pigment complexes of photosynthetic isolated reaction centers (RC) *Rhodobacter Sphaeroides* are macromolecular systems for studying the physical mechanisms of electron and proton transport in biological structures, the role of molecular dynamics. The experimental kinetics of cyclic electron transfer in molecular complexes has a multiexponential character with negative values of decrements. For their description, a system of balance equations is used.

**Objective** of the work is to determine the features of the kinetics of cyclic electron transfer in the RC using two models of electron transfer and the connection of such features with space-time motions in the RC.

**Materials and methods:** Measurement of the absorption kinetics was performed at 865 nm using a two-channel diode spectrometer. The experimental kinetics of RC absorption (the main reaction of the system) was represented by the fitting method in the form of a sum of three exponential functions. In the first model with time-variable rate constants of the balance equations, the wavelet transform method of the logarithmic derivative of the electron transfer kinetics was used. In the second model, the equation of state and three differential equations with constant coefficients were used as the algebraic sum of the rate constants. To determine the values of the rate constants in the balance equation, an optimization problem was solved. The solution of the system of balance equations by the matrix method made it possible to determine the features of the kinetics of the population of substates of the RC.

**Results** of calculations showed that the features of the wavelet spectrum of the logarithmic derivative of the electron transfer kinetics in the first model coincided with the features of the population kinetics of substates of the RC of the second RC model. These features were in the bands 1 s, 3 s, 60 s from the moment of switching on (off) the light and depend on the photoexcitation parameters.

**Conclusions:** The features of the kinetics of the populations of substates in the RC both at the stage of illumination and at the relaxation stage are determined by changes in the structure of the RC in the form of effects of hidden parameters of the structural self-regulation of the RC (feedback through the RC structure).

**KEY WORDS:** reaction centers; electron transport; wavelet analysis; rate constants.

## АНАЛИЗ ФОТОИНДУЦИРОВАННЫХ ОБРАТИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕАКЦИОННЫХ ЦЕНТРАХ

Ю.М. Барабаш<sup>1</sup>, Т.В. Серденко<sup>1</sup>, П.П. Нокс<sup>2</sup>, О.Ю. Бондаренко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт физики НАН Украины, проспект Науки, 46, Киев, 03028, Украина

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, ул. Ленинские Горы, 1, Москва, Российская Федерация, 119991.

<sup>3</sup>Институт физиологии растений и генетики НАН Украины, ул. Васильковская, 31/17, Киев, 03022, Украина

**Актуальность.** Мембранные белково-пигментные комплексы фотосинтетических изолированных реакционных центров (РЦ) *Rhodobacter Sphaeroides* являются макромолекулярными системами, которые широко используются для изучения физических механизмов транспорта электронов и протонов в биологических структурах, роли молекулярной динамики. Экспериментальная кинетика циклического переноса электрона в молекулярных комплексах имеет мультиэкспоненциальный характер с отрицательными декрементами, параметры которых взаимосвязаны. Для ее описания используется система балансных уравнений.

**Целью работы** является определение особенностей кинетики циклического переноса электрона в РЦ с использованием двух моделей электронного переноса и связь таких особенностей с пространственно-временными движениями в РЦ.

**Материалы и методы.** Измерение кинетики поглощения в РЦ выполнялось на длине волны 865 нм с помощью двухканального диодного спектрометра. Экспериментальная кинетика поглощения (основная реакция системы) была представлена в виде суммы трех экспоненциальных функций. В первой модели с переменными во времени константами скорости балансных уравнений использовали метод вейвлет-преобразования логарифмической производной кинетики переноса электрона. Во второй модели использовали уравнение состояния и три дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами в виде алгебраической суммы констант скоростей. Для определения значений констант скоростей в уравнении баланса решали оптимизационную задачу, в которой использовали в качестве целевой функции параметры экспоненциальных функций экспериментальной кинетики переноса электрона. Решение системы уравнений баланса матричным методом позволило определить особенности кинетики населенности подсостояний РЦ. **Результаты** расчетов показали, что особенности вейвлет спектра логарифмической производной кинетики переноса электрона в первой модели совпадали с особенностями кинетики населенностей подсостояний РЦ второй модели РЦ. Особенности кинетики находились в диапазонах 1 с, 3 с, 60 с от момента включения (выключения) света и зависели от параметров фотовозбуждения.

**Выводы.** Особенности кинетики населенностей подсостояний РЦ как на этапе освещения, так и на этапе релаксации определяются изменениями структуры РЦ в виде эффектов скрытых параметров структурной саморегуляции РЦ (обратной связи через структуру РЦ).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** реакционные центры; перенос электрона; вейвлет анализ; константы скорости.

Білково-пігментні комплекси фотосинтетичних ізольованих РЦ *Rhodobacter Sphaeroides* є макромолекулярними системами, які широко використовуються для вивчення фізичних механізмів транспорту електронів і протонів в біологічних структурах, вивчення ролі молекулярної динаміки у визначенні структури та властивостей білків, прогнозуванні їх конформаційних характеристик. Часто експериментальна кінетика циклічного перенесення електрона має мультиекспоненціальний характер з негативними значеннями декрементів, а для її опису використовуються різні системи диференціальних рівнянь балансу з константами швидкості перенесення електрона.

Структура РЦ добре вивчена. При фотозбужденні РЦ поглинений квант світла викликає утворення екситона димера бактеріохлорофіла (донора електрона). Електрон димера бактеріохлорофіла через мономер бактеріохлорофіла переходить на феофітин, з феофітина на акцептори (хінони  $Q_A$ ,  $Q_B$ ), долаючи відстань  $40\text{\AA}$ . На кожному з цих кофакторів ланцюга перенесення електрона структурно-динамічні властивості РЦ відіграють значну роль [1-8]. Не меншу роль вони відіграють і в процесах релаксації РЦ, коли після вимикання світла електрон повертається на димер бактеріохлорофіла. При тривалому фотозбужденні РЦ, процес перенесення електрона повторюється, стає циклічним. При цьому математичний вид експоненціальних складових кінетики не має виражених особливостей, їх параметри взаємопов'язані і залежать від режиму фотозбуждження [4-9].

Проблема полягала в тому, що в цих умовах параметри експоненціальних складових кінетики переносу електрона РЦ важко пов'язати з константами швидкостей рівнянь балансу. Складно визначити кількість незалежних підсистем РЦ, що ускладнює фізичну інтерпретацію експоненціальних компонент кінетики переносу електрона, їх зв'язок з просторово-часовими рухами макромолекул.

Завданням роботи є аналіз кінетики окислення і відновлення донора РЦ за допомогою комп'ютерного аналізу двох моделей електронного переносу. В одній моделі розглядалася дворівнева схема диференціальних рівнянь зі змінними в часі константами швидкості перенесення електрона. Аналіз моделі виконували за допомогою методу вейвлет-перетворення логарифмічної похідної кінетики переносу електрона РЦ. Вейвлет-перетворення полягає в згортанні вейвлета з досліджуваною функцією і дозволяє виявити її частотно-часові особливості. Однак особливості вейвлет-спектра досліджуваної функції важко інтерпретуються, їх вид залежить від типу і параметрів використовуваних вейвлетів [9-11]. У другій моделі розглядалася чотирьох рівнева схема диференціальних рівнянь з постійними в часі константами швидкості перенесення електрона. Аналіз полягав у визначенні кінетики заселеностей підстанів РЦ в результаті розв'язання матричним методом системи диференціальних рівнянь. Рівняння були отримані шляхом аналізу параметрів експоненціальних функцій, якими апроксимували кінетику переносу електрона. Використання системи диференціальних рівнянь дозволяє побудувати кінетичну схему переносу заряду в РЦ, визначити її параметри (константи швидкості), кількість електронно-комформаційних підстанів РЦ, кінетику їх заселеності. Однак, визначення значень коефіцієнтів системи диференціальних рівнянь є непростим завданням багатопараметричної оптимізації. Метою роботи є визначення в різних моделях особливостей кінетики переносу електрона РЦ, перевірки припущення про те, що вони обумовлені проявом прихованих параметрів структурної саморегуляції основний реакції РЦ.

## МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Ізольовані РЦ *Rhodobacter Sphaeroides* дикого типу були надані кафедрою біофізики МГУ ім. М.В. Ломоносова. Вони суспендувались в  $0,01\text{ M Na-P}$  буфері, рН

7,2, який містив 0,05% LDAO [12]. Для проведення досліджень РЦ використовувався двокальний спектрометр під управлінням ПК. У каналі виміру поглинання використовувалися світло частотою 5 кГц з інтенсивністю ( $0,2 \text{ мВт/см}^2$ ,  $\lambda = 865 \pm 10 \text{ нм}$ ), яке забезпечувало вимірювання поглинання в діапазоні  $0 \div 1$  з точністю 0,0005. У каналі збудження РЦ використовувалось світло з довжиною хвилі  $\lambda = 870 \pm 50 \text{ нм}$ , з інтенсивністю  $0 \div 10 \text{ мВт/см}^2$  з кроком від  $5 \text{ мВт/см}^2$ . Часова дискретність вимірювань від 0,01с. Вимірювальна кювета мала розміри  $3 \times 1 \times 2,5 \text{ см}$  при товщині стінок 2 мм. Після розведення суспензія РЦ з концентрацією  $10^{-6} \text{ М}$  витримувалися в темряві при кімнатній температурі протягом 12 годин (темноадаптований стан). Світлоадаптований стан досягався шляхом висвітлення РЦ імпульсами світла різної тривалості (1 с, 5 с, 50 с, 120 с, 300 с, 600 с) з інтенсивністю  $0,5 \text{ мВт/см}^2$ ,  $1,5 \text{ мВт/см}^2$ ,  $3,5 \text{ мВт/см}^2$ . Після закінчення освітлення РЦ і досягнення темного значення поглинання, розчин РЦ додатково витримувався в темряві протягом 1500 с для досягнення рівноважного стану [13]. Потім повторювали освітлення РЦ наступним імпульсом світла. Відносна кількість центрів поглинання, швидкість переходу РЦ з одного стану в інший визначалося по кінетиці вицвітання лінії 865 нм спектра поглинання РЦ і пов'язувалася з кінетикою перенесення електрона з донора на акцептор [5]. Заселення донора електрона розраховувалась безпосередньо зі зміни максимального поглинання суспензії РЦ на довжині хвилі 870 нм. Нормування робили зі зміни поглинання РЦ у стаціонарному стані при інтенсивності збуджуючого світла  $7,2 \text{ мВт/см}^2$ .

Для аналізу електронно-конформаційних процесів в РЦ використовувалися дві моделі переносу електрона: дворівнева модель [5, 7] і модель з чотирма підстанами [13]. Згідно дворівневої моделі, РЦ знаходяться в основному (1) стані, коли електрон локалізований на донорі Р. При поглинанні кванта світла РЦ переходить в збуджений стан, а електрон переміщується на акцептор  $Q_B$  – стан (2). Кінетика переносу електрона в такій моделі задається постійним коефіцієнтом швидкості прямого ( $k_{12}$ ) і коефіцієнтом зворотного ( $k_{21}$ ) перенесення електрона на етапі освітлення РЦ, і коефіцієнтом зворотного переносу ( $k_{21}^T$ ) на етапі релаксації РЦ після припинення освітлення. Останні коефіцієнти можуть залежати від часу. Тоді кінетика фотоіндукованого перенесення електрона в РЦ може бути описана диференціальними рівняннями балансу і стану:

$$\frac{dp(t)}{dt} = -k_{12}(I) \cdot p(t) + k_{21}(I, t) \cdot (1 - p(t)), \quad (1)$$

$$p(t) + q(t) = 1, \quad p(1) = 1$$

$p(t)$ ,  $q(t)$  – ймовірності знаходження електрона на донорі, акцепторі (заселеності) з початковою умовою  $p(1) = 1$ .

Кінетика відновлення донора РЦ після виключення світла ( $I_0 = 0$ ):

$$\frac{dp(t)}{dt} = -k_{21}^T(t) \cdot q(t), \quad \text{або} \quad \frac{dq(t)}{q(t)dt} = -k_{21}^T(t), \quad (2)$$

де  $k_{21}^T(t)$  константа швидкості перенесення електрона з акцептора(Q) надонор (P) після виключення світла.

Ліва частина виразу (2) дорівнює логарифмічній похідній ймовірності  $q(t)$  знаходження електрона на акцепторі. Вона визначає залежність швидкості перенесення електрона з акцептора на донор від часу після виключення світла. Особливості часової залежності логарифмічної похідної кінетики більш виражені, ніж особливості самої кінетики електронного транспорту з акцептора на донор РЦ. Для виявлення цих

особливостей кінетику відновлення донора РЦ у процесі релаксації апроксимували сумою трьох експоненціальних функцій  $\sum A_i e^{-d_i t}$ , де  $A_i$  – ваговий коефіцієнт,  $d_i$  – декремент [14]. Потім по формулі (2) знаходили часову залежність логарифмічної похідної, яку аналізували за допомогою неперервного вейвлет перетворення (НВП). Таку ж операцію використовували при аналізі процесу кінетики окислення донора РЦ при освітленні імпульсом світла. У цьому випадку логарифмічна похідна ймовірності  $p(t)$  знаходження електрона на донорі (його заселеність) при освітленні РЦ виражається не тільки через величини констант швидкості електронного транспорту. Цю кінетику можна апроксимувати сумою трьох експоненціальних функцій. Це дозволяє також дослідити її особливості за допомогою логарифмічної похідної  $p(t)$ . НВП має властивості масштабування, виявляє особливості сигналу, їх частотну та часову локалізацію. НВП має вигляд:

$$W(a, b) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (3)$$

де  $s(t)$  – функція, що аналізується,  $\psi(t)$  – вейвлет,  $a$  – параметр, який визначає ширину вейвлета,  $b$  – параметр зсуву вейвлета по часовій осі.

У роботі використовували комплексний вейвлет Морле, який є гармонічною функцією з гаусовою огинаючою:

$$\psi_{Morlet}(t, a, b) = \frac{1}{\pi \sqrt{a}} \left[ \exp\left(-i\varepsilon\left(\frac{t-b}{a}\right)\right) - \exp\left(-\frac{\varepsilon^2}{2}\right) \cdot \exp\left(-\left(\frac{t-b}{a}\right)^2 \cdot \varepsilon\right) \right]. \quad (4)$$

Такий вейвлет має гарну збіжність спектрограми аргумента до точок зміни сигналу. Він мінімізує частотно-часову невизначеність, неоднозначність інтерпретації отриманих вейвлет спектрів [11]. Тим не менше, параметри особливостей спектра залежать від вигляду вейвлета, що використовується [10, 11]. Це вносить суб'єктивність в методику дослідження сигналів. У зв'язку з цим для опису кінетики поглинання суспензії РЦ використовували модель у вигляді системи диференціальних рівнянь з постійними коефіцієнтами, яка дозволяє визначити кількість підстанів РЦ, кінетику їх населеності в процесі циклічного електронного транспорту. Кількість диференціальних рівнянь дорівнює збільшеній на одиницю кількості експоненціальних компонент досліджуваної функції. Кінетична схема електронного транспорту при її апроксимації трьома експоненціальними функціями показана на рис. 1.

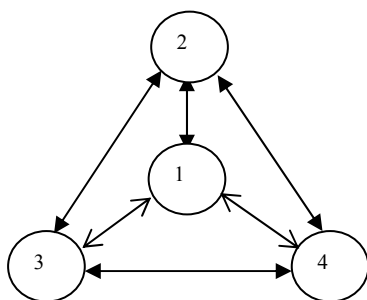


Рис.1. Кінетична схема електронного транспорту в РЦ *Rhodospira rubra*. Стрілки відображають електронно-конформаційну взаємодію комплексу РЦ. Кінетичні константи (12 шт) диференціальних рівнянь пов'язані зі стрілками і відображають перенесення заряду між підстанами РЦ.

Цифри позначають електронно-конформаційні підстані РЦ. Підстан 1 відповідає перебуванню електрона на донорі РЦ. Підстані 2, 3, 4 відповідають перебуванню електрона на акцепторі РЦ. У багатопараметричній оптимізаційній задачі визначення коефіцієнтів двох систем диференціальних рівнянь (двох етапів перенесення) в якості цільової функції використовували отримані параметри експоненціальних складових кінетики, окремо для процесу окислення донора РЦ, окремо для процесу його відновлення (релаксації РЦ) [13]. Розв'язок диференціальних рівнянь (визначення їх

коефіцієнтів) дає кінетику заселеності таксономічних станів РЦ. Отримані дані про населеність підстанів РЦ порівняли з даними вейвлет аналізу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Протокол вимірювання полягав у заданні інтенсивності, тривалості імпульсу збуджуючого світла, часового кроку вимірювань (0,1 с). Після початку вимірювання протягом перших 20 кроків вимірювалось темнове значення поглинання суспензії. Після вмикання імпульсу світла запис даних відбувався з кроком 0,01 с при  $t_{\text{exp}} < 5$  с та з заданим кроком (0,1 с) при значеннях  $t_{\text{exp}} > 5$  с. Після виключення світла протягом перших 5 с запис даних відбувався з кроком 0,01 с, потім з кроком 0,1 с до досягнення темного значення поглинання суспензії РЦ, далі з кроком 1 с протягом 1500 с. Такий часовий режим вимірювань забезпечує точність апроксимації поглинання експоненціальних функцій при розмірі файлу, який впливає на час розрахунку апроксимації. На рис. 2 а, б, в показано кінетику заселеності донора РЦ, отриману на основі експериментальної залежності показника поглинання суспензії РЦ при різних параметрах фотозбудження.

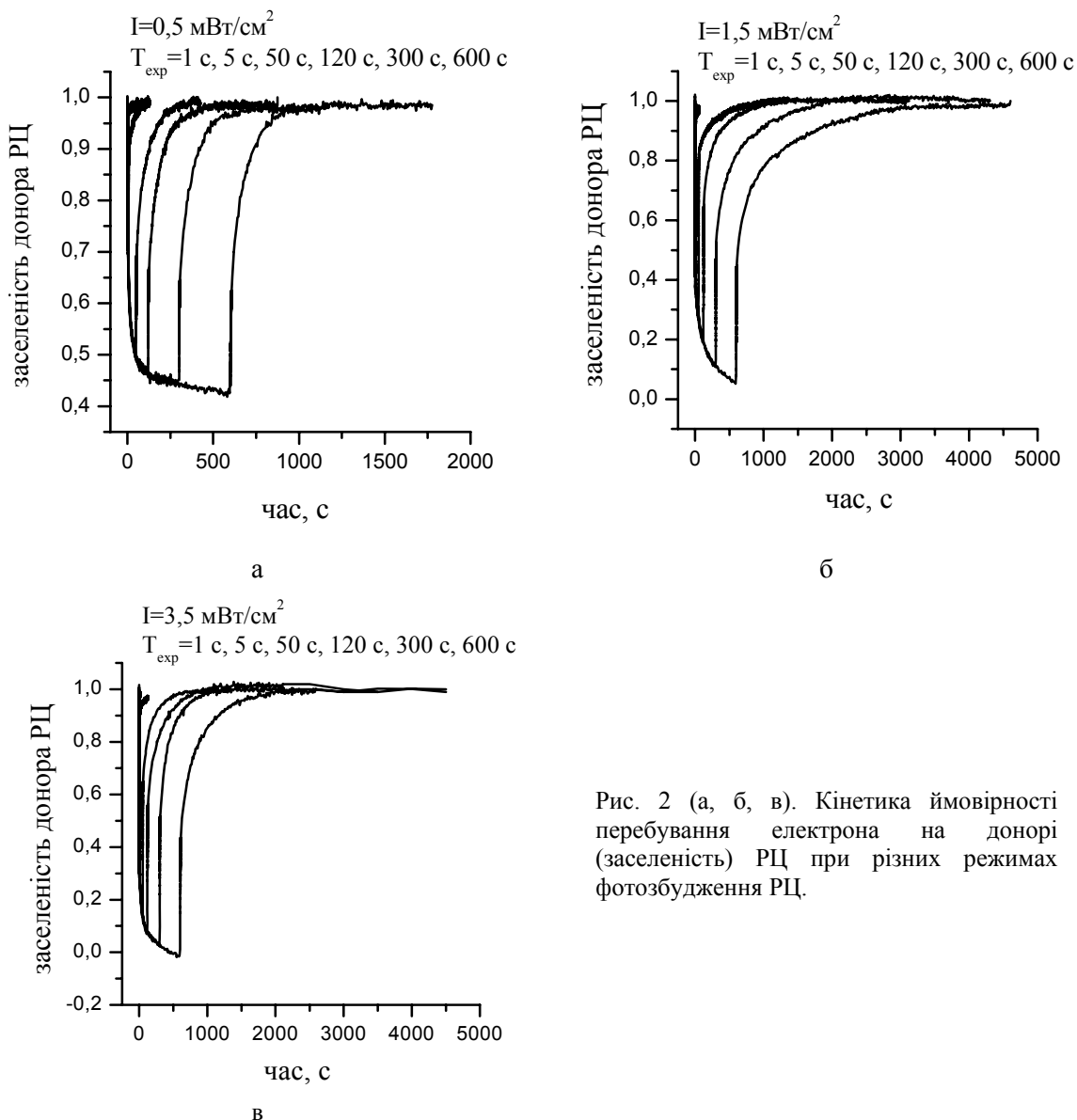


Рис. 2 (а, б, в). Кінетика ймовірності перебування електрона на донорі (заселеність) РЦ при різних режимах фотозбудження РЦ.

Апроксимація кінетики заселеності донора та акцептора при фотозбудженні РЦ за допомогою трьох експоненціальних функцій, кількість яких відповідає мінімуму середньоквадратичної похибки [14] показана на рис. 3. Ці дані показують, що кінетика заселеності донора при його освітленні може бути так само як при релаксації добре апроксимована трьома експоненціальними функціями.

Розраховані параметри експоненціальної функції (декремент, вага) для різних режимів фотоактивації РЦ (таблиці 1-4) були використані для вейвлет-аналізу та при побудові системи диференціальних рівнянь електронного транспорту РЦ.

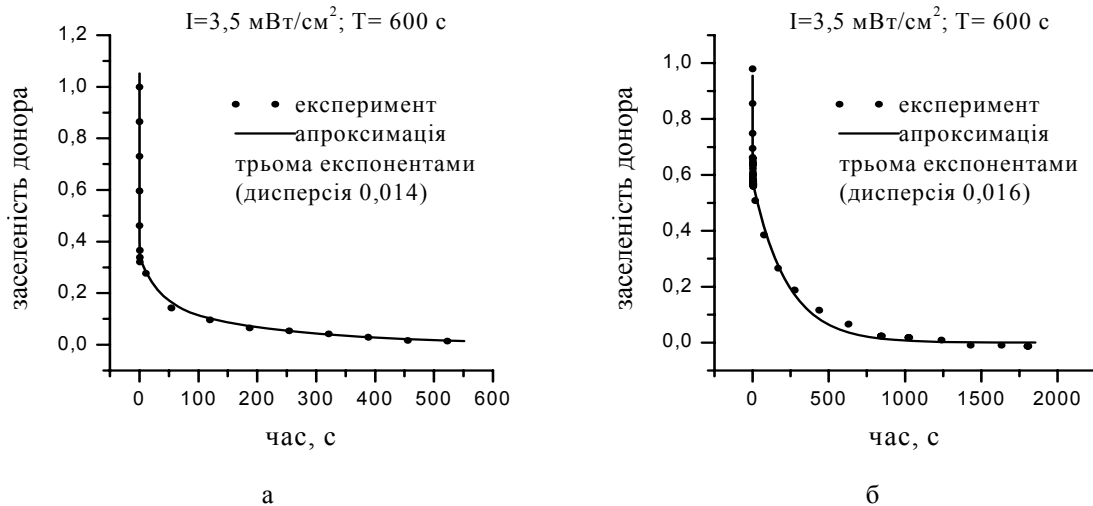


Рис. 3. Апроксимація експериментальної кінетики заселеності;  
а) донора при фотозбудженні РЦ, б) акцептора після фотозбудження РЦ.

Таблиця 1. Параметри експоненціальних компонент кінетики поглинання РЦ при їх освітленні протягом 600 с з різною інтенсивністю.

$I$ , [мВт/см <sup>2</sup> ]	$d_1$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_1$ вага[відн.од]	$d_2$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_2$ вага[відн.од]	$d_3$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_3$ вага[відн.од]
0,5	6,466	0,2291	0,0772	0,3549	0,0002	0,4782
1,5	5,5592	0,624	0,0748	0,2349	0,0033	0,3151
3,5	8,458	0,713	0,03	0,174	0,004	0,165

Таблиця 2. Параметри експоненціальних компонент кінетики поглинання РЦ після вимкнення фотозбуджуючого світла різної тривалості з інтенсивністю 0.5 мВт/см<sup>2</sup>.

$T_{\text{exp}}$ , [с]	$d_1$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_1$ вага[відн.од]	$d_2$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_2$ вага[відн.од]	$d_3$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_3$ вага[відн.од]
600	1,1917	0,2225	0,078	0,1756	0,0085	0,6732
300	17,476	0,0523	0,9109	0,2285	0,012	0,7049
120	0,9574	0,2421	0,0175	0,6043	0,0016	0,0776
50	2,4393	0,1893	0,2575	0,2173	0,0128	0,5732
5	3,1281	0,3063	0,4192	0,3577	0,0212	0,3061
1	2,6678	0,4125	0,6241	0,4105	0,0169	0,1293

Таблиця 3. Параметри експоненціальних компонент кінетики поглинання РЦ після вимкнення фотозбуджуючого світла різної тривалості з інтенсивністю 1.5 мВт/см<sup>2</sup>.

$T_{\text{exp}}$ , [с]	$d_1$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_1$ вага[відн.од]	$d_2$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_2$ вага[відн.од]	$d_3$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_3$ вага[відн.од]
600	1,0265	0,3696	0,0174	0,222	0,0013	0,408
300	1,0163	0,4003	0,0239	0,1658	0,0019	0,4181
120	6,5306	0,082	0,6759	0,4778	0,0055	0,4364
50	0,9574	0,5996	0,1083	0,1277	0,0029	0,2066
5	2,4151	0,2847	0,5998	0,61	0,0098	0,0779
1	3,421	0,1912	0,7392	0,6922	0,0933	0,0852

Таблиця 4. Параметри експоненціальних компонент кінетики поглинання РЦ після вимкнення фотозбуджуючого світла різної тривалості з інтенсивністю 3.5 мВт/см<sup>2</sup>.

$T_{\text{exp}}$ , [с]	$d_1$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_1$ вага[відн.од]	$d_2$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_2$ вага[відн.од]	$d_3$ , с <sup>-1</sup> декремент	$A_3$ вага[відн.од]
600	16,4643	0,1063	1,1917	0,2715	0,0041	0,5965
300	12,2189	0,1591	1,2278	0,292	0,0062	0,5463
120	13,2303	0,1665	1,1917	0,2886	0,005	0,5237
50	13,6309	0,0866	0,9864	0,4556	0,0079	0,4384
5	4,0919	0,3601	0,6058	0,5066	0,008	0,1115
1	6,402	0,2813	0,8412	0,6428	0,075	0,076

Дані таблиць 2-4 показали (рис. 4), що параметри найповільнішої експоненціальної компоненти кінетики поглинання РЦ після вимкнення світла можна пов'язати зі структурними змінами при фотозбудженні РЦ. Інші компоненти кінетики мають неоднозначну залежність параметрів для різних режимів фотозбудження РЦ, їх роль потребує уточнення.

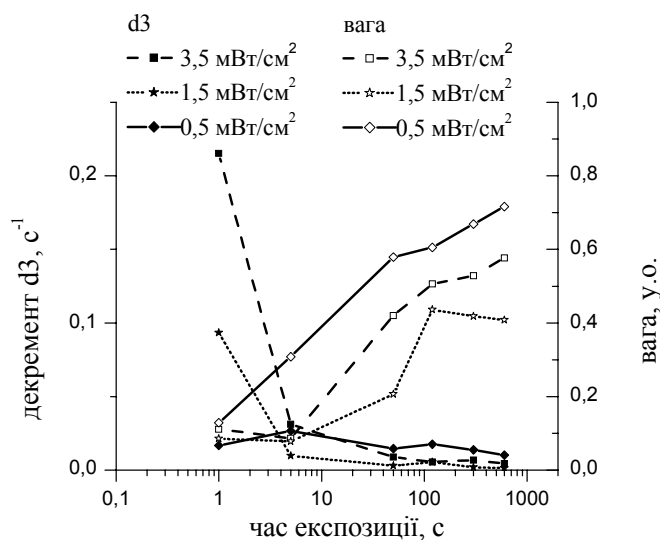
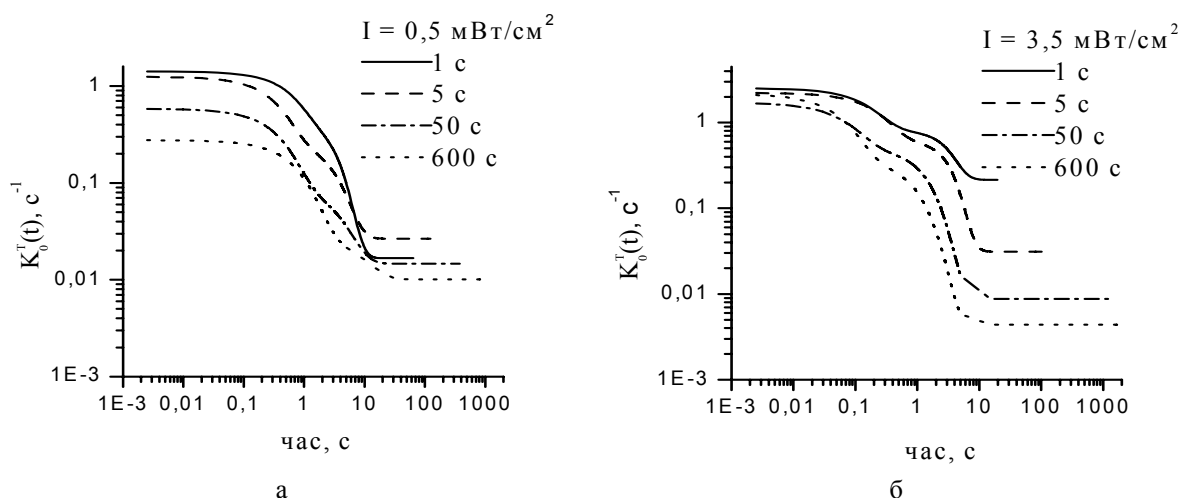


Рис. 4. Значення декременту і ваги повільної експоненціальної компоненти кінетики рекомбінації електрона РЦ з різними параметрами фото-збудження.

Рис. 5. Константа швидкості  $k_{10}^T(t)$  електронного транспорту з акцептора (Q) на донор (P) після виключення світла для різних параметрів фотозбудження РЦ.



Часова залежність константи швидкості  $k_{10}^T(t)$  оберненого електронного транспорту з акцептора на донор у процесі релаксації наведено на рис. 5. Вона має S-подібний характер з трьома характерними ділянками. Значення константи у початковий і кінцевий моменти часу релаксації відрізняються між собою на порядок. Це говорить про те, що дворівнева система з постійними параметрами електронного транспорту не відповідає експериментальним даним, хоча модифіковані розв'язки цієї моделі використовуються часто. Як було зазначено вище, в оптимізаційній задачі визначення коефіцієнтів двох систем диференціальних рівнянь (двох етапів електронного транспорту) в якості цільової функції використовували параметри експоненціальних складових кінетики окремо для процесу окислення донора РЦ та окремо для процесу його відновлення (релаксації РЦ). Розв'язок диференціальних рівнянь дає кінетику заселеності підстанів РЦ. Порівняння розрахованої заселеності донора РЦ з експериментальними даними (рис. 6) при різних режимах фотозбудження РЦ показує їх задовільне співпадіння. Це дозволяє розглядати РЦ як систему з 4-х електрон-конформаційних підстанів.

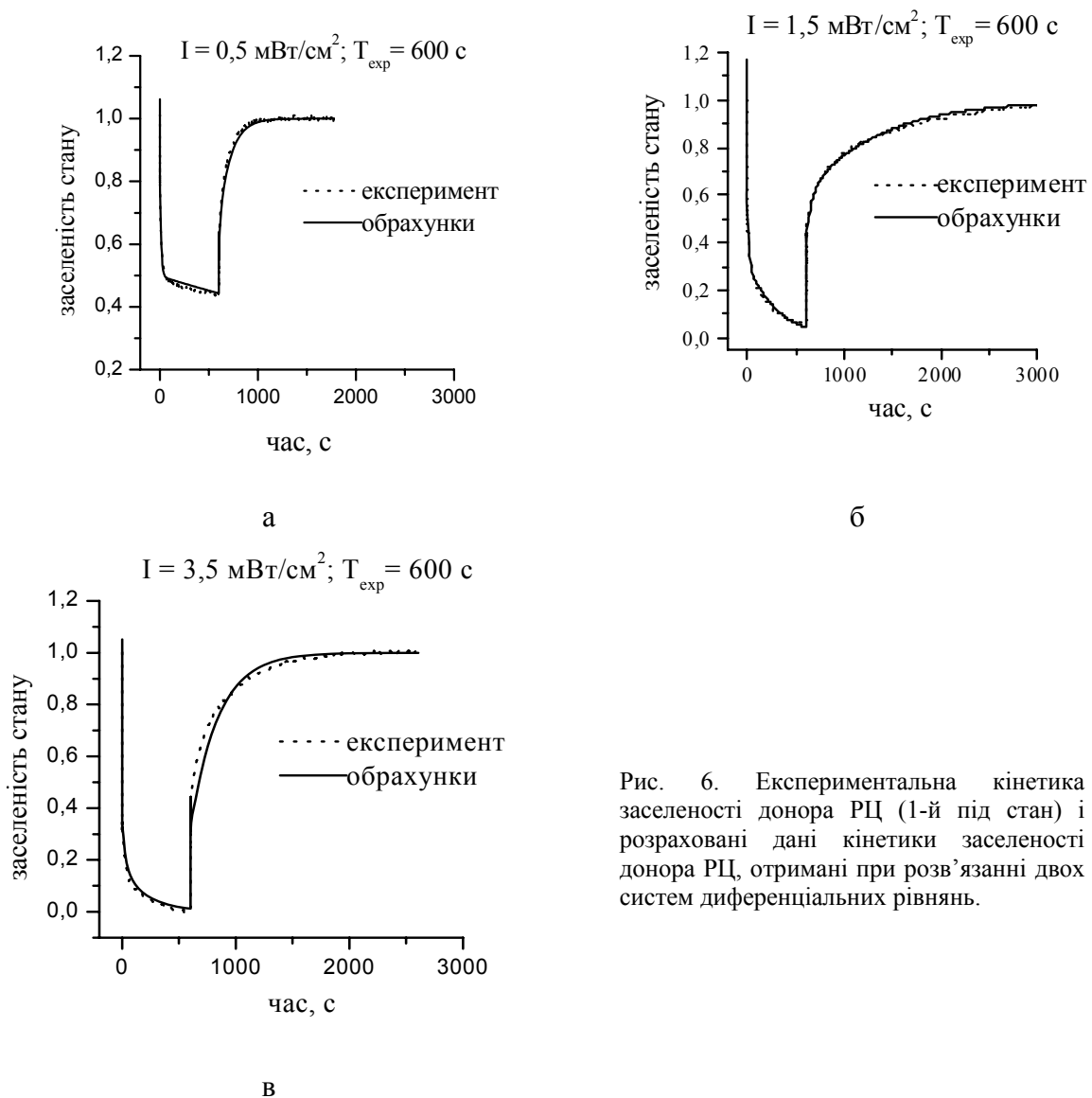


Рис. 6. Експериментальна кінетика заселеності донора РЦ (1-й під стан) і розраховані дані кінетики заселеності донора РЦ, отримані при розв'язанні двох систем диференціальних рівнянь.

На рис. 7 показані вейвлет-спектри логарифмічної похідної експериментальної кінетики заселеності донора РЦ і розрахункова кінетика таксономічних

станів РЦ. Вони мають виражені особливості як на етапі фотозбудження електрона при освітленні РЦ (окислення донора), так і на етапі рекомбінації електрона (відновлення донора РЦ) після виключення світла. На етапі фотозбудження електрона перший вузький пік вейвлет спектру ( $a=3$ ) відповідає максимуму заселеності 2-го підстану (1 с) після виключення світла. Другий, більш широкий пік спектру ( $a=9$ ), відповідає максимуму заселеності 3-го підстану (60 с) після виключення світла (рис. 7. а, в, е). На етапі рекомбінації електрона після виключення світла (рис. 7. б, г, д, е) два піки ( $a=5, 6$ ) відповідають максимуму заселеності 2-го та 3-го і мінімуму 4-го підстанів (3 с, 60 с). Таким чином, спостерігається відповідність особливостей вейвлет спектрів та екстремумів заселеності 2-го та 3-го підстанів на етапах окислення (відновлення) донора РЦ.

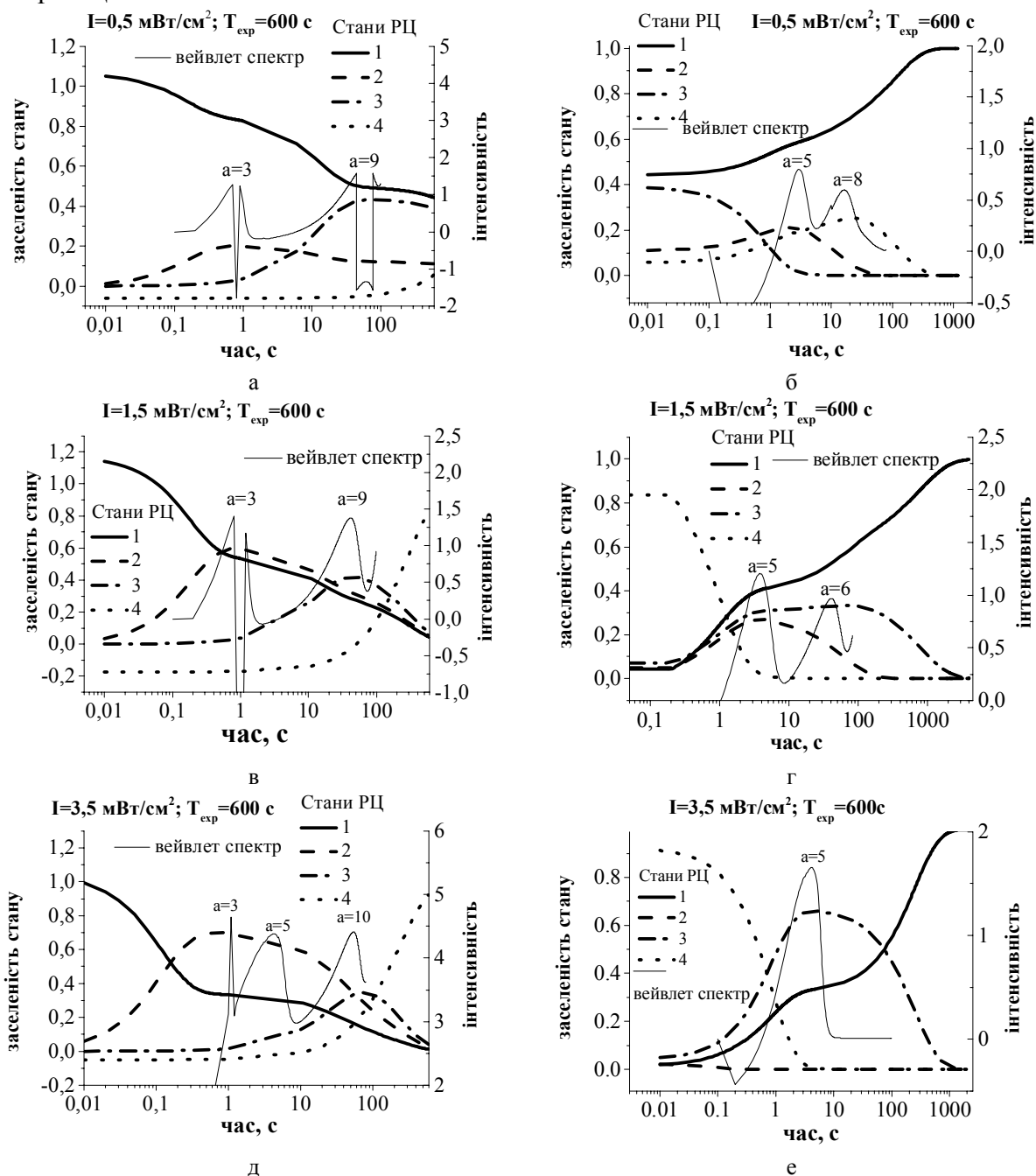


Рис. 7. Кінетика заселеності 4-х підстанів РЦ, отримана в результаті розв'язку системи диференціальних рівнянь та вейвлет спектр логарифмічної похідної експериментальної кінетики заселеності донора

Наявність таких особливостей електронного транспорту зумовлено тим, що в пігмент-білковому комплексі РЦ конформації молекул при наявності (відсутності) електрона можуть сильно відрізнятися між собою. У процесі циклічного електронного транспорту створюється поляризоване середовище, зумовлене наприклад групами амінокислотних залишків навколо донора і вторинного акцептора  $Q_B$ . У середовищі утворюється самоузгоджене поле, еквівалентне потенційній ямі для електрона. Виникають стани, відділені від початкового стану енергетичним бар'єром. Це рівнозначно утворення в системі РЦ електрон-конформаційних станів. Вони характеризуються певною кінетикою заселеності. Її особливості можна трактувати як результат руху системи по конформаційним ступеням свободи. Рух відбувається в напрямку досягнення мінімуму поверхні потенціальної енергії ядерної підсистеми з подоланням локальних активаційних бар'єрів.

### ВИСНОВКИ

Запропонована модель РЦ у вигляді системи з 4-х електрон-конформаційних підстанів, кінетична схема процесу фотоіндукованого перенесення електрона РЦ. Вона описується двома системами диференціальних рівнянь з постійними коефіцієнтами.

Розрахована кінетика заселеності підстанів РЦ та експериментальний вейвлет-спектр логарифмічної похідної кінетики має екстремуми, часові параметри яких співпадають між собою при різних режимах фотозбудження. Особливості кінетики заселеності підстанів лежать у діапазоні 1 с, 3 с, 60 с і служать маркерами вейвлет спектру та динаміки структурних змін РЦ.

Вони характеризують просторово-часові рухи молекул РЦ та зумовлені ефектами саморегуляції основної реакції.


### ПОДЯКА


Стаття містить результати досліджень НДР «Дослідження структурних та динамічних властивостей природних та штучних наносистем, що містять біологічні макромолекули та їх комплекси» (№ держреєстрації 0113U000838, 2012-2017).


### КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ


Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Authors' ORCID ID

Y.M. Barabash  <https://orcid.org/0000-0002-5596-5550>

T.V. Serdenko  <https://orcid.org/0000-0002-1157-6115>

P.P. Knox  <https://orcid.org/0000-0002-7038-5386>

O.Y. Bondarenko  <https://orcid.org/0000-0002-6859-7136>

### REFERENCES

1. Feher, G., Allen, J.P., Okamura, M.Y., Rees, D.C. (1989). Structure and function of bacterial photosynthetic reaction centres. *Nature*, 339, 111-116.
2. Deisenhofer, J., Epp, O., Miki, R., Huber, R., Michel, H. (1985). Structure of the protein subunits in the photosynthetic reaction centre of *Rhodospseudomonas viridis* at 3Å resolution. *Nature*, 318, 618-624.
3. Andreasson, U., Andreasson, L.E. (2003). Characterization of a semi-stable, charge-separated state in reaction centers from *Rhodobacter sphaeroides*. *Photosynth Res.*, 75(3), 223-233.
4. Qiang, Xu, and Gunner M.R. (2001) Trapping Conformational Intermediate States in the Reaction Center Protein from Photosynthetic Bacteria. *Biochemistry*, 40(10), 3232-324.
5. Rubin, A.B. (2017). *Compendium of Biophysics*. Wiley. 666 p.
6. Deshmukh, S.S., Williams, J.C., Allen, J.P., Kalman, L. (2011). Light-induced conformational changes in photosynthetic reaction centers: dielectric relaxation in the vicinity of the dimer. *Biochemistry*. 50(3), 340-834.

7. Kharkyanen, V.N., Barabash, Y.M., Berezetskaya, N.M., Lukashev, E.P., Knox, P.P., Christophorov, L.N. (2011). Peculiarities of light-induced slow protein dynamic in the photosynthetic reaction center. *Chemical Physics Letters*, 512, 113–117.
8. Golbeck, J., Art van der Est. (2014). *The Biophysics of Photosynthesis*. Springer.
9. D'jakonov, V.P. (2000). *Vejvlety. Ot teorii k praktike*. Moscow: SOLON-Press. (in Russian)
10. Stark, H.-G. (2005). *Wavelets and Signal Processing*. Springer.
11. Maks, Zh. (1983). *Metody i tehnika obrabotki signalov pri fizicheskikh izmerenijah*. Moscow: Mir. (in Russian)
12. Zakharova, N.I., Churbanova, I.Yu. (2000). Methods of isolation of reaction center preparations from photosynthetic purple bacteria. *Biochemistry*, 65, 181-193.
13. Serdenko, T.V., Barabash, Y.M., Knox, P.P., Seifullina, N.Kh. (2016). The kinetic model for slow photoinduced electron transport in the reaction centers of purple bacteria. *Nanoscale Research Letters*, 11, 286. URL: <https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-016-1502-x>.
14. Barabash, Y.M., Lyamets, A.K. (2016). A method of decomposition of the basic reaction of biological macromolecules into exponential components. *Nanoscale Research Letters*, 11, 544. URL: <https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-016-1758-1>.

*Оригінальна стаття**МЕДИЧНА ФІЗИКА*<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-05>

УДК 577.3:616-006:575.17:519.22/25

## МЕТОДИКА ЙМОВІРНІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЙСНОЇ КІЛЬКОСТІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ОСНОВІ СТАТИСТИЧНИХ ДАНИХ

**М.А. Бондаренко***Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна**e-mail: [bondaren.koma3007@gmail.com](mailto:bondaren.koma3007@gmail.com)*

Надійшла до редакції 22 травня 2018 р.

Прийнято 10 вересня 2018 р.

**Актуальність.** Експерти в області онкології визнають, що шанси на повне вилікування від раку зростають, якщо захворювання вдається виявити на ранніх стадіях. Але щоб виявити хворобу в зародку, необхідно не нехтувати діагностичним обстеженням, яке більшість громадян нашої країни ігнорує. В даний час онкопатологія займає друге місце в світі після серцево-судинних захворювань в переліку хвороб. Україна на другому місці в Європі за темпами розповсюдження раку. Щорічно в Україні понад 160 тис. людей узнають, що вони онкохворі. В дійсності кількість таких хворих значно більша, ніж статистично виявлена. Актуальність роботи обумовлена необхідністю розробки методики визначення дійсної кількості онкохворих, що могло б поліпшити механізми раннього виявлення раку та збільшити кількість вилікованих хворих.

**Мета роботи.** Розробка методики ймовірнісного визначення дійсної онкозахворюваності населення на основі відомих статистичних даних про загальну смертність та кількість виявлених онкологічних хворих.

**Результати.** Використовуючи ймовірнісний підхід, спочатку розраховано ймовірність загибелі індивідів, які вже мали недиагностоване онкологічне захворювання у певному віці, але загинули внаслідок причин неонкологічного характеру. Далі отримано формулу розрахунку дійсної онкологічної захворюваності індивіда у певному віці. Використовуючи статистичні дані про загальну кількість померлих та про кількість виявлених онкологічних хворих у певному віці, а також використовуючи вищезазначену формулу, було одержано графік розподілу дійсної кількості онкохворих в залежності від віку. Це дало можливість розрахувати відношення сумарної дійсної кількості онкологічних онкохворих до сумарної виявленої кількості онкохворих, яке склало величину 1,95, що свідчить про значне перевищення дійсної онкологічної захворюваності над статистично виявленою.

**Висновки.** Запропоновано методику ймовірнісної оцінки дійсної онкологічної захворюваності на підставі статистично виявленої онкозахворюваності та загальної смертності. Проведені розрахунки свідчать, що показники виявленої онкологічної захворюваності майже у два рази менші за показники дійсної кількості онкохворих.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** онкологія; загальна смертність індивідів; статистично виявлена та дійсна кількість онкохворих.

## METHOD OF PROBABILITY DETERMINING THE ACTUAL NUMBER OF CANCER PATIENTS USING STATISTICAL DATA

**M.A. Bondarenko***Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine*

**Background:** Experts in the field of oncology recognize that the chances of a complete cure for cancer grow if the disease can be identified at an early stage. But in order to identify the disease in the bud, it is necessary not to neglect the diagnostic examination that most citizens of our country ignore. Currently, cancer takes second place in the world after cardiovascular diseases in the list of other diseases. Ukraine is second in Europe in velocity of cancer propagation. Every year in Ukraine more than 160 thousand people learn that they are cancer patient. In fact, the number of such patients is much larger than statistically revealed. The urgency of the work is due to the need to develop a methodology for determining the actual number of cancer patients, which could improve the mechanisms of early detection of cancer and increase the number of cured patients.

**Objective:** To develop an approach to probabilistic determination of the actual oncological morbidity of the population on the basis of known statistical data on the overall mortality and the number of detected oncological patients.

**Results:** Using the probabilistic approach, the probability of death of individuals who already had undiagnosed oncological disease at a certain age was calculated first, but died as a result of non-cancer reasons. Further, a formula for calculating the actual oncological morbidity of an individual at a certain age was obtained. Using the statistical data on the total number of deaths and the number of detected cancer patients at a certain age, and using the abovementioned formula, a graph of the distribution of the actual number of cancer patients, depending on age, was obtained. This allowed us to calculate the ratio of the total actual number of oncological cancer patients to the total number of cancer patients. It was value 1.95, which indicates a significant excess of actual cancer morbidity over statistically detected.

**Conclusions:** A probabilistic approach to assessing the actual oncological morbidity based on the statistically revealed oncological morbidity and overall mortality is proposed. The performed calculations show that the indicators of the detected oncological morbidity are almost two times less than the actual number of cancer patients.

**KEY WORDS:** oncology; total mortality of individuals; diagnosed and actual number of cancer patients.

## МЕТОДИКА ВЕРОЯТНОСТНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО КОЛИЧЕСТВА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ОСНОВЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

М.А. Бондаренко

*Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, 61022, Украина*

**Актуальность.** Эксперты в области онкологии признают, что шансы на полное излечение от рака растут, если заболевание удастся выявить на ранних стадиях. Но чтобы выявить болезнь в зародыше, необходимо не пренебрегать диагностическим обследованием, которое большинство граждан нашей страны игнорирует. В настоящее время онкопатология занимает второе место в мире после сердечно-сосудистых заболеваний в перечне болезней. Украина на втором месте в Европе по темпам распространения рака. Ежегодно в Украине более 160 тыс. человек узнают, что они онкобольные. В действительности количество таких больных значительно больше, чем статистически выявлено. Актуальность работы обусловлена необходимостью разработки методики определения действительного количества онкобольных, что могло бы улучшить механизмы раннего выявления рака и увеличить количество излеченных больных.

**Цель работы.** Разработка методики вероятностного определения действительной онкозаболеваемости населения на основе известных статистических данных об общей смертности и количестве выявленных онкологических больных.

**Результаты.** Используя вероятностный подход, сначала рассчитана вероятность гибели индивидов, которые уже имели не диагностированное онкологическое заболевание в определенном возрасте, но погибли в результате причин неонкологического характера. Далее получена формула расчета действительной онкологической заболеваемости индивида в определенном возрасте. Используя статистические данные об общем количестве умерших и о количестве выявленных онкологических больных в определенном возрасте, а также используя вышеуказанную формулу, был получен график распределения действительного количества онкобольных в зависимости от возраста. Это позволило рассчитать отношение суммарного действительного количества онкобольных к суммарному выявленному количеству онкобольных, которое составило величину 1,95, что свидетельствует о значительном превышении действительной онкологической заболеваемости над статистически выявленной.

**Выводы.** Предложена методика вероятностной оценки действительной онкологической заболеваемости на основании статистически выявленной онкозаболеваемости и общей смертности. Проведенные расчеты свидетельствуют, что показатели выявленной онкологической заболеваемости почти в два раза меньше показателей действительного количества онкобольных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** онкология; общая смертность индивидов; выявленное и действительное количество онкологических больных.

Зростання онкологічної захворюваності в світі обумовлює підвищення інтересу до наукових досліджень, пов'язаних з онкологічною проблематикою, зокрема, до використання математичного моделювання для чисельної оцінки значень статистичних характеристик онкологічної захворюваності. До однієї з таких найпростіших (і в той же час – найважливіших) характеристик відноситься ймовірність виникнення

онкологічного захворювання у довільно обраного з популяції індивіда на певному році його життя.

Статистичні дані, що відносяться до онкологічної захворюваності, широко відомі [1-10]. Однак слід мати на увазі те, що частина індивідів, що вже мають онкологічне захворювання, можуть загинути до його виявлення з причин, не пов'язаних з онкологією (наприклад, внаслідок серцевого нападу або в результаті нещасного випадку).

У зв'язку з цим можна говорити про те, що існують характеристики онкологічної захворюваності, які статистично виявлені, та дійсні. Виявлені характеристики - це офіційна статистика, яка не враховує тих хворих, що загинули до того, як у них могло бути діагностовано онкологічне захворювання. Що стосується дійсної захворюваності, то вона включає і тих індивідів, у яких онкологічне захворювання було виявлено, і вони потрапили в статистичні дані, і тих, у яких не було виявлено онкологічного захворювання внаслідок того, що вони загинули раніше, ніж воно у них було діагностовано. У зв'язку зі сказаним зрозуміло, що величина дійсної захворюваності більша за статистично виявлену.

Оцінити величину дійсної онкологічної захворюваності можна, використовуючи ймовірнісний підхід.

Питання про дійсну та виявлену онкологічну захворюваність населення в науковій літературі не розглядалося, а, отже, не було запропоновано будь-якої методики визначення дійсної кількості онкохворих.

Метою дослідження стала розробка методики визначення дійсної онкозахворюваності населення на основі відомих статистичних показників онкозахворюваності та загальної смертності.

### **МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ДІЙСНОЇ КІЛЬКОСТІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Введемо деякі позначення. Нехай  $k$  – вік (в роках) індивіда, що довільно обраний з популяції людей;  $s_k$  – загальна (за будь-якими можливими причинами) емпірична ймовірність загибелі індивіда у віці  $k$ ;  $n_k$  – величина кількості виявлених онкологічних захворювань у популяції у віці  $k$ , виходячи з відомих статистичних даних;  $i_k$  – величина дійсної кількості онкологічних захворювань, що утворилися в віці  $k$ , розрахована з використанням математичного моделювання.

Спочатку знайдемо величину кількості загиблих індивідів, які вже мали ще не діагностоване онкологічне захворювання у віці  $k$ , але загинули внаслідок причин неонкологічного характеру. З імовірнісної точки зору ця величина дорівнює добутку величин  $s_k$  та  $i_k$ . Тоді

$$i_k = n_k + s_k \cdot i_k. \quad (1)$$

Перетворюючи вираз (1), отримуємо формулу розрахунку дійсної онкологічної захворюваності для індивідів у віці  $k$ :

$$i_k = \frac{n_k}{1 - s_k}. \quad (2)$$

Виходячи з цієї формули і маючи дані про розподіл величин  $n_k$  і  $s_k$  в залежності від віку, можна отримати розподіл дійсної кількості ( $i_k$ ) онкологічних захворювань, що утворилися в віці  $k$ .

На рис. 1 представлений графік розподілу загальної емпіричної ймовірності  $s_k$  загибелі індивіда в залежності від віку.

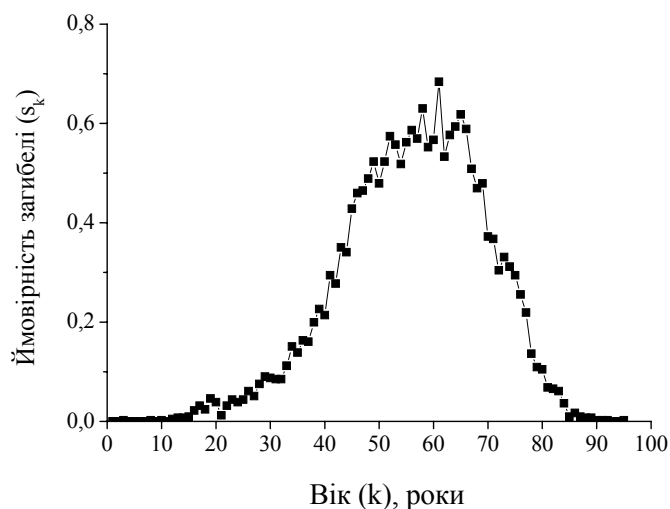


Рис. 1. Залежність емпіричної ймовірності  $s_k$  загинелі індивіда від віку індивіда.

Значний розкид даних, показаних на рис. 1, пов'язаний з невисоким обсягом вибірки наявних даних (411 осіб). Дані одержані у Головному управлінні статистики у Харківській області.

На рис. 2 представлені графіки розподілу величин  $i_k$  (дійсна захворюваність) і  $n_k$  (виявлена захворюваність) в залежності від віку  $k$ . Дані по кількості виявлених онкохворих (8288 осіб) були отримані в архіві Харківського інституту медичної радіології ім. С. П. Григор'єва, м. Харків, 2004-2006 р.р. Розрахунки дійсної кількості онкохворих (значення величини  $i_k$ ) були проведені за допомогою табличного процесора з використанням останньої формули для обчислення величини  $i_k$  та на основі відомих статистичних даних про розподіл виявленої кількості онкохворих ( $n_k$ ) та відомих даних про загальну смертність в залежності від віку (рис. 1).

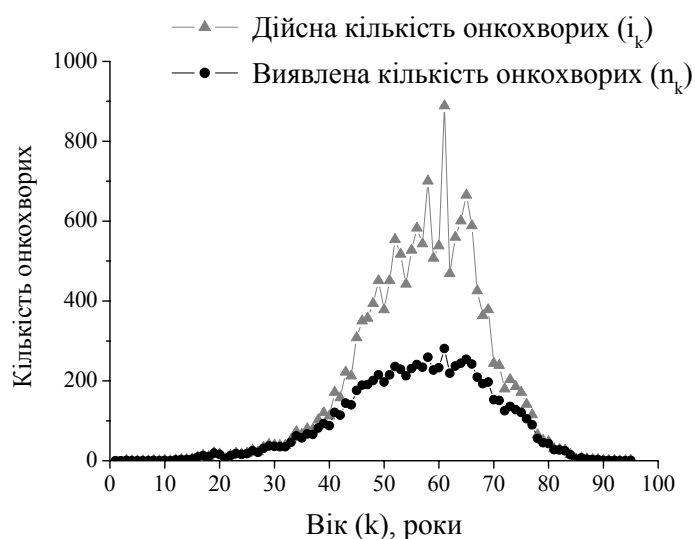


Рис. 2. Графіки розподілу виявленої кількості  $n_k$  онкологічних захворювань у популяції в віці  $k$  та дійсної кількості  $i_k$  онкологічних захворювань у віці  $k$ .



Для оцінки того, наскільки різняться значення показників виявленої та дійсної онкозахворюваності, розрахуємо суму ( $N$ ) значень величини  $n_k$  і суму ( $I$ ) значень  $i_k$  (2) за весь період життя індивіда до віку  $K$  – максимального віку індивіда в вибірці:

$$N = \sum_{k=1}^K n_k ; I = \sum_{k=1}^K i_k . \quad (3)$$

В наших розрахунках для величини  $K$  приймалося значення  $K = 95$  років, що визначалося наявними у нас експериментальними даними. Для величин  $N$  та  $I$  були одержані значення  $I = 16151$ ,  $N = 8288$ . Тоді відношення дійсної кількості онкохворих до виявленої кількості онкохворих дорівнює

$$\frac{I}{N} = 1,95 .$$

Як бачимо, величина дійсної онкологічної захворюваності з урахуванням наших регіональних особливостей (Харківщина, Україна) майже в два рази перевищує величину статистично виявленої захворюваності.

З огляду на досить невеликий обсяг даних, використаних у роботі, отримані результати можуть розглядатися тільки в якості оціночних даних.

В даній статті запропоновано саме методика дослідження величини дійсної онкологічної захворюваності. Зрозуміло, що для жителів різних країн результати можуть істотно відрізнятися. Так, в країнах з кращими діагностичними можливостями у порівнянні з Україною це співвідношення повинно бути меншим, ніж 1,95.

## ВИСНОВКИ

1. Аналізуючи статистику онкозахворюваності необхідно розрізняти поняття виявленої та дійсної захворюваності, оскільки дійсна захворюваність враховує не тільки наявні статистичні дані про кількість онкохворих, але й тих онкологічних хворих, які померли до того, як це захворювання було у них діагностовано.


2. В роботі запропонована методика ймовірнісної оцінки величини дійсної онкологічної захворюваності на підставі статистично виявленої онкозахворюваності та загальної смертності.

3. Проведені розрахунки показують, що різниця між показниками виявленої онкологічної захворюваності та дійсної є значною.

## КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Author's ORCID ID

М.А. Bondarenko  <https://orcid.org/0000-0002-0203-0161>

## REFERENCES

1. Zavarykina, T.M. (2015). Issledovanie polimorfnykh markerov genov reparatsii DNK hOGG1, XRCC1 i ERCC2 i ikh assotsiatcii s riskom razvitiia nemelkokletochnogo raka legkogo i raka verkhnikh dykhatelnykh putei. *Estestvennye i matematicheskie nauki v sovremennom mire*, 2(26), 1-11. (in Russian).
2. Klark, M., & Beker, M. (2006). Rakovye stvolovye kletki. *V mire nauki*, 10, 29-35. (in Russian).
3. Leshchenko Ia.A. (2014). Onkologicheskaiia zaboлеваemost naseleniia promyshlennogo goroda Irkutskoi oblasti. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*, 11(4), 666-670. Retrieved from <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=6205> (in Russian).
4. International Agency for Research on Cancer. (2012). *All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Retrieved from [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
5. Hanahan, D., & Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.

6. Bravo, R., & Axelrod, D. E. (2013). A calibrated agent-based computer model of stochastic cell dynamics in normal human colon crypts useful for in silico experiments. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 10(66), 1-24.
7. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.*, 65, 5-29.
8. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.*, 67(1), 7-30.
9. Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.*, 74(11), 2913-2921.
10. Chen, W., Zheng, R., & Baade, P. D. (2016). Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J. Clin.*, 66(2), 115-132.

<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-06>

***БІОФІЗИКА XL: 40 років кафедрі біофізики Харківського університету –  
досягнення та перспективи***

Біофізичній спільноті Харкова вже понад сто років. 1933 року в Харкові з'явилася перша біофізична лабораторія, з 1936 року в Харківському університеті запрацювала аспірантура за фахом «Біофізика», 1966 року відбувся перший випуск фахівців-біофізиків, а 40 років тому на радіофізичному факультеті університету утворилася кафедра зі словом «біофізика» в назві. Цей випадок був особливим, тому що кафедри біофізики в закладах вищої освіти зазвичай входили до складу фізичних чи біологічних факультетів. Появі спеціалізованої кафедри біофізики передувало становлення унікальних напрямів наукових досліджень в місті Харкові, починаючи з експериментів В. Я. Данилевського, щодо впливу електромагнітних полів на організм людини. Першим завідувачем новоствореної кафедри був академік АН України Б. І. Веркін. Функції завідувача кафедри біофізики протягом останніх десятиліть послідовно виконували відомі харківські біофізики професори Ю. П. Благой, В. В. Лемешко, В. Я. Малєєв, В. В. Товстяк, член-кореспондент НАН України Ю. В. Малюкін, доцент С. В. Гаташ, член-кореспондент НАН України Є. О. Гордієнко. Зараз колектив кафедри складається з 10 викладачів та 6 наукових співробітників: завідувач кафедри к.ф.-м.н., доцент В. П. Берест, професор, д.ф.-м.н. Г. В. Шестопалова, професор, д.ф.-м.н. М. В. Косевич, доцент, к.б.н. Т. М. Овсяннікова, доцент, к.б.н. Л. В. Січевська, доцент, к.ф.-м.н. О. О. Горобченко, доцент, к.ф.-м.н. Є. В. Духопельников, доцент, к.б.н. Т. В. Міщенко, доцент, к.б.н. В. М. Кучков, доцент, к.ф.-м.н. О. Ю. Гламазда, с.н.с., к.ф.-м.н. О. Т. Ніколов, с.н.с., к.б.н. О. Ю. Боріков, н.с. Н. М. Жигалова, н.с. І. А. Забеліна, н.с. О. А. Дягелева, н.с. А. О. Коваленко, інженер В. М. Пасічник-Ледянко. Штатними викладачами кафедри були: Л. Д. Стьопін, К. І. Кононенко, В. Г. Пицюга, І. М. Комарь, Е. О. Ромоданова, Б. Г. Ємець, Е. А. Фінкельштейн, С. П. Мовчан, О. П. Гаврик, О. П. Климко, С. В. Гаташ, А. В. Паранич, О. М. Попов, Н. Г. Миронова, М. Є. Толсторуков, В. І. Древаль, В. В. Товстяк, Г. П. Горбенко, Є. О. Баранник. Ми щиро вдячні за допомогу викладачам – сумісникам: професорам Б. Я. Сухаревському В. О. Сорокіну, М. О. Семенову, Л. Ф. Розанову, доцентам Є. М. Мамотюку, В. А. Грабіна, В. М. Епштейну, В. Д. Зінченку, С. А. Гірнику, О. В. Дьоміну та іншим. Детально історію кафедри біофізики (зараз – кафедра молекулярної і медичної біофізики) на радіофізичному факультеті Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (наразі факультет радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем – ФРБЕКС) протягом багатьох років простежували професор Б. Г. Ємець і доцент С. В. Гаташ [1, 2].

З моменту утворення й дотепер кафедра веде роботу за трьома основними напрямками: навчальним, науковим та організаційним. Останнім часом підрозділ щорічно навчає близько 40 студентів спеціальності «Прикладна фізика і наноматеріали» в рамках освітньої програми «Біофізика», бере участь у підготовці студентів спеціальності «Фізична та біомедична електроніка» факультету РБЕКС і освітньої програми «Медична фізика» фізико-технічного факультету. На кафедрі навчаються понад 300 іноземних студентів медичного факультету, які опановують дисципліну «Medical and Biological Physics», після відродження медичного факультету в університеті в нас уже пройшли навчання понад дві тисячі студентів-іноземців. На кафедрі проходять стажування й підвищення кваліфікації викладачі медичної фізики, біофізики та суміжних дисциплін з інших навчальних закладів Харкова.

Дослідницька робота кафедри зараз проводиться в рамках наукових проектів фундаментальних досліджень, які виконуються за рахунок коштів державного бюджету, а також грантів фонду модернізації університету. Викладачі та наукові співробітники кафедри брали участь у виконанні госпдоговірних НДР, проектів ДФФД, грантів УНТЦ, INTAS, CRDF, NATO та NIH.

Слід виділити кілька основних аспектів організаційної роботи кафедри. Співробітники підрозділу з 1995 року забезпечують функціонування спеціалізованої вченої ради Д 64.051.13 із захисту докторських дисертацій за спеціальністю 03.00.02 – біофізика з фізико-математичних наук; у раді захищено 14 докторських і майже 70 кандидатських дисертацій). Завдяки зусиллям співробітників кафедри вже 20 років видається науковий фаховий журнал «Біофізичний вісник». На базі кафедри регулярно проводяться семінари Харківського відділення Українського біофізичного товариства. Викладачі та співробітники кафедри постійно беруть участь у science-outreach заходах міста й області, займаються оприлюдненням результатів навчальної та наукової діяльності кафедри в мережі Інтернет [3].

За минулі 40 років кафедра випустила понад 700 дипломованих біофізиків. Більшість із них працює за фахом у галузі природничих наук в різних регіонах світу: у країнах Європи – Великобританії, Німеччині, Франції, Чеській Республіці, Португалії, Іспанії, Швейцарії, Болгарії, та країнах Америки – США, Канаді, Бразилії; багато наших спеціалістів можна зустріти в країнах Африки, а також Азії – у В'єтнамі, Китаї, Лаосі, частина працевлаштована в країнах СНД. В Україні випускники кафедри працюють в науково-дослідних інститутах і освітніх установах Києва, Одеси, Полтави, Сум, Миколаєва, проте найбільше наших випускників – в академічних інститутах і закладах вищої освіти Харкова. Це, насамперед, організації, з якими кафедра давно підтримує тісні науково-навчальні стосунки – Інститут радіофізики та електроніки імені О. Я. Усикова НАН України (ІРЕ), Фізико-технічний інститут низьких температур імені Б. І. Веркіна НАН України (ФТІНТ), Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (ІПКіК), Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України (ІСМА), Інститут тваринництва УААН України, Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України. У багатьох університетах міста наші випускники ведуть науково-педагогічну діяльність на кафедрах фізики, біофізики і медичної інформатики, це – Харківський національний медичний університет, Національний фармацевтичний університет, Харківський державний університет харчування та торгівлі, Харківська державна зооветеринарна академія. Частина випускників зазвичай вступає до аспірантури, а також залишається працювати на кафедрі й в університеті. Серед наших випускників – співробітники факультету радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем, фізико-технічного, медичного та біологічного факультетів, Центру довузівської підготовки Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Частина випускників працюють викладачами природничих дисциплін у школах, ліцеях та гімназіях країни, користуючись додатковими перевагами диплому з двома кваліфікаціями – біофізик, викладач. Загалом, у перший рік після закінчення університету 100% випускників кафедри отримують роботу, а серед «позапрофільних» видів діяльності наших бакалаврів та магістрів лідерами є ІТ-сфера, фінансові та консалтингові послуги, започаткування власного бізнесу. Таке розмаїття місць і напрямків працевлаштування зумовлене, насамперед, перевагами міждисциплінарного проблемно-орієнтованого підходу до навчання біофізиків, який забезпечує підготовку компетентних фахівців, конкурентоспроможних на ринку праці. Освітня програма підготовки біофізиків – гордість педагогічного колективу кафедри, її розробляли кілька поколінь професорів, доцентів і наукових співробітників підрозділу. Слід згадати вагомий внесок професорів Ю. П. Благого, В. Я. Малєєва, В. В. Лемешка,

Є. О. Гордієнка, доцентів Л. Д. Стюпіна, І. М. Комаря, Б. Г. Ємця, Е. О. Ромоданової, С. В. Гаташа, А. В. Параніча, Н. Г. Міронової. Комплексна програма завжди мала на меті дати студентам базову фізико-математичну освіту для розв'язання завдань, що висуваються живою природою. Фізика, математика й біофізичні спецкурси досі складають основу диплома, який отримують випускники-біофізики. Спеціальні курси, які викладають біофізікам, завжди були міждисциплінарними й у більшості своїй – унікальними, відображаючи ті напрямки наукових досліджень, якими займаються науково-педагогічні працівники кафедри та співробітники дослідницьких академічних установ Харкова. Це такі курси як «Загальна біофізика», «Методи біофізичних досліджень», «Кріобіофізика», «Радіаційна біофізика», «Математична біофізика», «Фізика макромолекул», «Фізика біомембран», «Біоінформатика», «Синергетика», «Екологічні аспекти дії фізичних факторів» і багато інших. Завдяки базовій фізико-математичній освіті наших випускників за кордоном сприймають як прикладних фізиків, що вивчають живі системи.

Видавнича діяльність підрозділу має потенціал для розвитку, при цьому всі навчальні дисципліни забезпечено підручниками, навчальними посібниками та методичними матеріалами. Науково-педагогічні працівники кафедри є авторами 16 монографій, надрукованих провідними вітчизняними та закордонними видавництвами.

Серед наукових досягнень співробітників, аспірантів і здобувачів кафедри в останні 40 років слід відзначити 20 захищених кандидатських і 5 докторських дисертацій. Із багатьох сформованих у різні роки на кафедрі наукових шкіл зараз активно працюють групи з вивчення впливу когерентних і некогерентних електромагнітних випромінювань на живі організми та з дослідження діелектричних властивостей біооб'єктів. Кафедра, як правило, щороку виконує кілька держбюджетних наукових проектів, залучається до виконання міжнародних грантів, госпдоговірних проектів. Наукові напрямки та школи створюються лідерами наукових груп і ми пишаємось тим, що за минулі чотири декади дослідницька діяльність кафедри гуртувалась навколо видатних харківських науковців сучасності. Кафедра долучилась до дослідження в галузях: молекулярної біофізики – вивчення фізики взаємодії іонів металів та низькомолекулярних лігандів з ДНК, гідратації біомолекул, міжмолекулярних взаємодій та конформаційної динаміки біополімерів; біофізики мембран – біоенергетики, функціональної біофізики мембран і процесів старіння; вільно-радикальних та окислювальних механізмів структурно-функціональних перебудов біологічних мембран в нормі та при дії різних фізичних факторів на організм; кріобіофізики; радіаційної біофізики; гідратації клітин; математичного моделювання біологічних процесів; медичного приладобудування; медичної візуалізації; досліджень в галузях біонанотехнологій та нанобіофізики.

Широкий діапазон наукових інтересів кафедри біофізики зумовлює її значну роль у формуванні та відкритті нових спеціальностей і напрямків підготовки в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна. Так, викладачі кафедри В. В. Лемешко, Е. О. Ромоданова, С. В. Гаташ, В. І. Шейкін доклали багато зусиль та провели значну організаційну роботу для відродження медичного факультету в університеті. Кафедра причетна до відкриття нової спеціальності «Фізична та біомедична електроніка» на радіофізичному факультеті і нині навчає студентів цієї спеціальності таких дисциплін як «Основи біофізики», «Біохімія», «Комп'ютерні методи аналізу біомолекул». Серед здобутків підрозділу є й активна участь у створенні абсолютно нової в Україні спеціальності – медичної фізики.

Студенти-біофізики, крім наполегливого навчання, беруть активну участь у позаосвітній діяльності університету: вони продуктивно співпрацюють із абітурієнтами та школярами, є керівниками студентського наукового товариства та профспілкової

організації студентів. Цікаво, що дівчата з групи біофізиків щороку представляють факультет на шоу-конкурсі «Красуня університету», не полишаючи подіум без нагород.

Кафедра біофізики впевнено дивиться в майбутнє та приймає виклики сьогодення. Наш підрозділ дотримується кодексу цінностей університету, стратегії його розвитку, робить внесок у реалізацію цілей закладу вищої освіти у сфері забезпечення якості освіти. Серед пріоритетних завдань кафедри – інтернаціоналізація університетських видань, зокрема, «Біофізичного вісника», наближення журналу до міжнародних стандартів. Оновлення аудиторного фонду – на кафедрі створено мультимедійну аудиторію, заплановано переобладнання ще двох та облаштування власного комп'ютерного класу, що дозволить викладачам урізноманітнити форми аудиторної та самостійної роботи студентів. Кафедра здійснює міжнародне співробітництво, реалізує програми академічної мобільності – студенти 3-го курсу мають можливість проходити літню біофізичну практику в Університеті Південної Богемії в Чеській Республіці. Маємо план дій із відновлення позабюджетного фінансування. Викладачі кафедри беруть активну участь у заходах з популяризації науки та освіти. Підрозділ залучено до «Проекту сприяння академічній доброчесності (SAIUP)» – три співробітники кафедри є операторами системи StrikePlagiarism.com, вони перевіряють дипломні роботи студентів, наукові статті та дисертації на наявність неправомірних запозичень. Кафедра завжди займалася й продовжує опікуватися працевлаштуванням випускників, активно співпрацюючи із роботодавцями на всіх етапах виконання студентами освітньої програми – через виконання практик, підготовку дипломів на базах установ та організацій-партнерів кафедри.

11 травня 2018 року в рамках Дня факультету радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем було відсвятковано 40-річний ювілей кафедри. На урочистому засіданні кафедри зібралися співробітники, випускники й однодумці. Активну участь у підготовці до свята брали й студенти-біофізики. Перед присутніми виступили декан факультету професор С. М. Шульга, завідувач кафедри доцент В. П. Берест, почесний доцент кафедри С. В. Гаташ. Про навчання на кафедрі та подальшу долю однокурсників розповіли випускники кафедри різних років – професори Г. В. Шестопалова і М. В. Косевич. Привітали кафедру співробітники біофізичних підрозділів академічних інститутів: член-кореспондент НАН України В. О. Карачевцев (ФТІНТ), д.ф.-м.н. С. Л. Єфімова (ІСМА), професор О. І. Осецький (ІПКіК). Поділилася спогадами студентка першого випуску харківських біофізиків, науковий співробітник ІРЕ – Г. В. Голубнича.

Під час проведення цього року нашим факультетом радіоолімпіади та опитування школярів приємно було дізнатися, що в умовах зменшення кількості абітурієнтів, які вступають на фізичні спеціальності до закладів вищої освіти, серед випускників шкіл є чимало тих, хто цікавиться саме біофізикою. Упевнені, що й надалі кафедра буде завзято вести підготовку професійних біофізиків, складаючи свій внесок у розвиток міждисциплінарних досліджень живого в Україні та світі.

#### REFERENCES

1. Gatash, S.V. (2012). *History and achievements of the Department of Molecular and Medical Biophysics*. In Shulga, S.N. (Ed.) *Radiofizicheskii fakultet za 60 let so dnia osnovaniia* (pp. 83-90). Kharkiv: V.N. Karazin Kharkiv National University. (in Russian)
2. Department of Molecular and Medical Biophysics of V.N. Karazin Kharkiv National University (2017). *History of the Department*. Retrieved from <http://biomedphys.univer.kharkov.ua/istoriya-kafedry/> (in Ukrainian)
3. Department of Molecular and Medical Biophysics of V.N. Karazin Kharkiv National University (2017). Retrieved from <http://biomedphys.univer.kharkov.ua/> (in Ukrainian)

*В.П. Берест, завідувач кафедри молекулярної та медичної біофізики*

<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-07>

### **БІОФІЗИЧНОМУ ВІСНИКУ – 20 РОКІВ**

2018 року науковому фаховому виданню «Біофізичний вісник» виповнюється двадцять років.

Розвиток міждисциплінарних біофізичних досліджень наприкінці минулого сторіччя в Україні потребував створення спеціалізованого наукового журналу і 1998 року за ініціативою харківських біофізиків було засновано нову серію Вісника Харківського університету – «Біофізичний вісник» як періодичне наукове фахове видання України в галузі фізико-математичних наук.

Метою журналу стала публікація статей, повідомлень та оглядів, які містять оригінальні результати вирішення фізико-математичних проблем, що відносяться до біологічних систем різного рівня організації, методами експериментальної і теоретичної фізики та математичного моделювання. Журнал був розрахований на науковців, викладачів, аспірантів, студентів, що працюють у галузі біофізики та суміжних областях.

1999 року на обкладинці журналу вперше з'явилася назва англійською – «Biophysical bulletin». 2006 року «Біофізичний вісник» отримав Свідоцтво про державну реєстрацію як вітчизняне наукове видання, засновником якого є Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна. Тематична спрямованість журналу згідно з Свідоцтвом – публікація результатів досліджень в галузі біофізики та медичної фізики, вирішення фізико-математичних проблем, що відносяться до біологічних систем різного рівня організації. Мови публікацій – українська, російська та англійська. 2009 року «Біофізичний вісник» отримав власний ISSN для друкованої версії (ISSN 2075-3810 (print)), а також ISSN для електронної версії журналу (ISSN 2075-3829 (online)), за якими було закріплено транслітеровану назву «Bіofizichnij Visnik» та скорочення «Bіofiz. Visn.», а також паралельну назву «Biophysical bulletin» (<https://portal.issn.org/resource/ISSN/2075-3829>).

Першим головним (відповідальним) редактором «Біофізичного вісника» став один з ініціаторів його створення д.ф.-м.н., проф. Малеев В. Я. Відповідальними секретарями стали к.ф.-м.н., доц. Стьопін Л. Д. та к.б.н., доц. Гаташ С. В. До складу редакційної колегії увійшли д.ф.-м.н., проф. Благой Ю. П., д.б.н., проф. Бондаренко В. А., д.б.н., проф. Говорун Д. М., д.б.н., проф. Гордієнко Є. О., д.б.н. Древаль В. І., д.ф.-м.н., проф. Казанський В. Б., д.б.н., проф. Моїсеев В. О., д.ф.-м.н., проф. Мартиненко О. В., д.б.н., проф. Перський Є. Е., д.ф.-м.н., проф. Семенов М. О., д.ф.-м.н., проф. Сорокін В. О., д.ф.-м.н., проф. Суходуб Л. Ф. Поступово склад редакційної колегії розширювався як за рахунок вітчизняних – д.ф.-м.н., проф. Баранник Є. О. (з 2008 р.), д.б.н., проф. Веселовський М. С. (з 2016 р.), д.ф.-м.н., проф. Горбенко Г. П. (з 2001 р.), д.ф.-м.н., доц. Ємець Б. Г. (з 2008 р.), д.ф.-м.н., проф. Карачевцев В. О. (з 2008 р.), д.б.н., проф. Кнігавко В. Г., (з 2000 р.), д.б.н., проф. Корнелюк О. І. (з 2016 р.), д.ф.-м.н., с.н.с. Косевич М. В. (з 2003 р.), д.м.н., проф. Костяев А. О. (з 2012 р.), д.ф.-м.н., проф. Осецький О. І. (з 1999 р.), д.б.н., проф. Сибірний А. А. (з 2016 р.), д.б.н., проф. Стойка Р. С. (з 2016 р.), д.ф.-м.н., проф. Товстяк В. В. (з 1999 р.), д.ф.-м.н., проф. Трусова В. М. (з 2016 р.), д.ф.-м.н., проф. Шкорбатов Ю. Г. (з 2000 р.), д.ф.-м.н., проф. Шестопалова Г. В. (з 2008 р.), так і закордонних вчених – проф. Делігеоргієв Т. (з 2010 р.), проф. Доран О. (з 2015 р.), к.ф.-м.н. Толсторуков М. Є. (з 2016 р.), доц. Кірілова Є. (з 2016 р.), к.ф.-м.н. Доманов Є. О. (з 2017 р.). Заступниками головного (відповідального) редактора були д.ф.-м.н., проф. Товстяк В. В. (з 2002 р.) та д.ф.-м.н.,

проф. Малюкін Ю. В. (з 2008 р.). З 2015 року головним редактором «Біофізичного вісника» стала д.ф.-м.н., проф. Горбенко Г. П., її заступником – д.ф.-м.н., проф. Катрич В. О. Відповідальним секретарем з 2010 року став к.ф.-м.н., доц. Берест В. П. Технічну групу журналу склали Жигалова Н. М., к.ф.-м.н. Березняк К. Г., Адельянов О. В., к.ф.-м.н. Горобченко О. О.

Публікація статей у «Біофізичному віснику» здійснювалась згідно з наступними секціями: «Молекулярна біофізика», «Біофізика клітини», «Біофізика складних систем», «Дія фізичних факторів на біологічні об'єкти», «Хроніка». Потім з'явилися розділи «Короткі повідомлення» (1999 р.), «Методи біофізичних досліджень» (2000 р.), «Медицина фізика» (2001 р.), «Редакційна стаття» (2017 р.).

До рецензування статей члени редколегії журналу залучали фахівців з тематики, до якої належить поданий рукопис, а також закордонних дослідників, коло інтересів яких співпадало з темою роботи. При заснуванні журналу було розроблено «Форму для рецензента», згідно з якою і зараз рецензенти оцінюють статті з огляду на оригінальність результатів, адекватність методів і відповідність аналізу висновкам, та приймають рішення щодо прийняття статті без змін, після усунення зауважень або відхилення. Журнал використовував одностороннє сліпе рецензування. Випуски журналу виходили два рази на рік.

За роки існування журнал постійно удосконалювався завдяки зусиллям редакційної колегії, спрямованим на просування «Біофізичного вісника» на міждержавний рівень, на гармонізацію стандартів видання із міжнародною практикою за усіма критеріями, такими як формат публікацій, якість рецензування, наявність та інформативність інтернет-сторінки, включення статей та бібліографічних метаданих до наукометричних баз даних. З моменту появи електронної версії журналу і, відповідно, веб-сайту, редакційна колегія журналу почала готувати видання для ознайомлення з ним міжнародної спільноти науковців. Наприкінці випусків наводяться резюме статей та правила для авторів англійською мовою. З 2009 року резюме друкуються трьома мовами – українською, російською, англійською безпосередньо у тексті статей. З 2010 року зміст журналу став друкуватись у двох варіантах – мовою, на якій написана стаття, та англійською. З 2010 року кириличні літературні посилання дублюються транслітерацією, а з 2017 року дублюється перелік посилань – у першому переліку наводяться посилання мовою оригіналу статей і оформлюються згідно з ДСТУ ГОСТ 8302:2015, у другому переліку посилання наводяться англійською мовою (або транслітерацією) і оформлюються за міжнародним стандартом APA.

З 2012 року на сайті Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського розміщуються електронні версії «Біофізичного вісника». Журнал індексується Chemical Abstracts Service (CAS) та бібліографічною базою даних WorldCat, з листопада 2016 року - Google Scholar. У липні 2017 року «Біофізичний вісник» було включено до Directory of Open Access Journals (DOAJ), а у жовтні 2017 року до бази даних Ulrichsweb, з 2017 року для «Біофізичного вісника» розраховується показник Index Copernicus Value (ICV). Посилання на сторінки «Біофізичного вісника» на цих ресурсах можна знайти на сайті журналу <https://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk/about>.

2014 року редколегія почала використовувати нову електронну систему менеджменту контенту на платформі Open Journal System (OJS), що дозволило авторам подавати статті безпосередньо через сайт журналу, а рецензентам отримувати до них доступ та залишати рецензії. Сайт журналу дає можливість пошуковим роботам індексувати повні тексти робіт. З березня 2016 року ведеться статистика переглядів та завантажень статей. На рис. 1 можна побачити статистику переглядів та завантажень користувачами різних країн світу статей «Біофізичного вісника» у 2018 році



(статистика сайта <https://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk/statistics>).

2018 року було створено репрезентаційний, окремий від електронної бібліотеки періодичних видань ХНУ імені В. Н. Каразіна, веб-сайт журналу <http://biophysicalbulletin.org/>, затверджено паспорт журналу в CrossRef, статтям почали присвоюватись номери DOI з префіксом <https://doi.org/10.26565/2075-3810>, у тому числі і статтям з архівних випусків. З 2017 року редакційна колегія почала використовувати систему StrikePlagiarism.com для перевірки текстів поданих рукописів на наявність неправомірних запозичень (плагіату) безпосередньо перед рецензуванням. Журнал також почав використовувати подвійне сліпе рецензування.

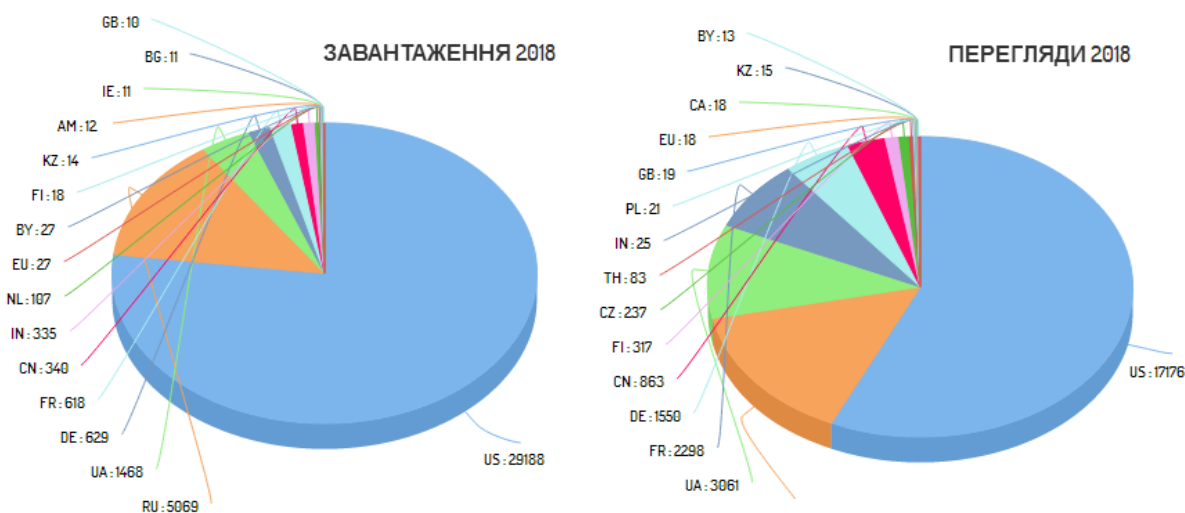


Рис. 1. Статистика переглядів та завантажень статей «Біофізичного вісника» за 2018 рік (статистика сайта <https://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk/statistics>).

Редакція видання практикує політику негайного відкритого доступу до опублікованого змісту, підтримуючи принципи вільного поширення наукової інформації та глобального обміну знаннями задля загального суспільного прогресу. Під відкритим доступом згідно з Будапештською Декларацією відкритого доступу (2002 р.) мається на увазі безкоштовний, швидкий, постійний, повнотекстовий доступ в режимі реального часу до рецензованих матеріалів журналу, що реалізовується для будь-якого користувача у глобальній інформаційній мережі. «Біофізичний вісник» публікує статті з Creative Commons ліцензією (CC BY 3.0), згідно з якою дозволяється копіювання, поширення, демонстрація, модифікація й розробка власних творів на основі наведених матеріалів за умови надання посилань на оригінальну роботу. При цьому результат може поширюватися під іншою ліцензією, наприклад, більш закритою. Автори «Біофізичного вісника» залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії CC BY 3.0, яка дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

Редакція «Біофізичного вісника» у своїй діяльності керується нормами, викладеними у роботі: «Доброчесна публікація: міжнародні стандарти для редакторів» (уклад. О.О. Гужва, І.О. Солдатенко, Х. : ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2017), Етичним кодексом ученого України та документом *Норми поведінки й найкраща практика для редакторів (Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal*

*Editors*), складеним Комітетом з етики публікацій (Committee on Publication Ethics (<http://publicationethics.org>)). Автори та рецензенти керуються *Етичним кодексом ученого України*. З 2018 року автори наприкінці статей декларують наявність фінансових або інших конфліктів інтересів, які могли вплинути на результати, інтерпретацію та висновки дослідження.

За час існування «Біофізичного вісника» вийшло 40 випусків журналу, в яких опубліковано 560 статей. Автори опублікованих статей працюють в установах Національної академії наук України, закладах вищої освіти України, провідних закордонних наукових центрах, орієнтовний перелік яких наведено нижче у додатку. Досить важко зібрати сухі статистичні дані стосовно кількості публікацій у «Біофізичному віснику», які увійшли до списків робіт у кандидатських та докторських дисертаціях, але багато фахівців, які наразі активно працюють у галузі біофізики в Україні та за її межами, вдячні журналу за можливість оприлюднення своїх ідей та досягнень у нашому журналі.

У редакційній колегії «Біофізичного вісника» багато завдань на майбутнє. Ми працюємо над розширенням географії авторів, рецензентів та членів редакційної колегії, над виконанням вимог баз даних Scopus та Web of Science, заявки на включення до яких «Біофізичного вісника» вже подано. Слідкуємо за дотриманням вимог Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого Наказом Міністерства освіти і науки України № 32 від 15.01.2018 року. Багато ще роботи на шляху до міжнародного визнання «Біофізичного вісника», проте багато вже зроблено.

Своїми досягненнями «Біофізичний вісник» зобов'язаний як роботі редакційної колегії, так і підтримці видавця – ХНУ імені В.Н. Каразіна та його підрозділів – центру веб-комунікацій та відділу реклами та брендингу Центру зв'язків з громадськістю, видавництва, провідному редактору Університету, а також – роботі авторів та рецензентів, яким би ми хотіли щиро подякувати за багаторічну співпрацю. Запрошуємо друзів, колег та широке коло науковців до публікації своїх робіт у «Біофізичному віснику»!

*О. О. Горобченко, Д. С. Забеліна, М. В. Косевич, В. П. Берест, Н. М. Жигалова*

**Додаток. Наукові установи та заклади освіти, які представляли автори «Біофізичного вісника» у 1998-2018 роках.**

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Інститут радіофізики та електроніки НАН України імені О. Я. Усикова, Фізико-технічний інститут низьких температур імені Б. І. Веркіна НАН України, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України, Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України, Інститут сцинтиляційний матеріалів НАН України, Харківський національний медичний університет, Харківський НДІ мікробіології і імунології імені І. І. Мечникова НАМН України, Національний фармацевтичний університет, Інститут проблем ендокринної патології АМН України імені В. Я. Данилевського, Національний аерокосмічний університет імені М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Харківський інститут танкових військ, Харківський центр серцево-судинної хірургії, Харківський біотехнологічний центр, Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України, Інститут фізики НАН України, Інститут теоретичної фізики імені М. М. Боголюбова НАН України, Інститут ядерних досліджень НАН України,

Інститут фізики напівпровідників імені В. Є. Лашкарьова НАН України, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут» імені Ігоря Сікорського, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Національний університет «Києво-Могилянська Академія», Інститут прикладних проблем фізики і біофізики НАН України, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України, Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, Інститут ботаніки імені М. Г. Холодного НАН України, Інститут біології клітини НАН України, ПАТ «Науково-дослідний інститут радіотехнічних вимірювань», Полтавське відділення Академії наук технологічної кібернетики України, Інститут прикладної фізики НАН України, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Національний університет «Львівська політехніка», Донецький національний університет імені Василя Стуса, Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Одеський національний політехнічний університет, Севастопольський національний технічний університет, Севастопольський військово-морський інститут імені П. С. Нахімова, Сумський державний університет, Слов'янський державний педагогічний університет, ДУ «Інститут неврологи, психіатрії і наркологі АМН України», ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Медичний інститут Української асоціації народної медицини, Інститут шовківництва Української академії аграрних наук, Міжвідомчий науково-технологічний центр «Агробіотех» НАН України та МОН України, Національний інститут винограду і вина «Магарач», Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів і кормових добавок, Інститут сільського господарства Західного Полісся НААН України, Інститут екології Карпат НАН України, Морський гідрофізичний інститут НАН України, Чорнобильський науково-технічний центр міжнародних досліджень, Донбаська державна машинобудівна академія, Науково-виробниче підприємство "SINTA" Ltd, Санкт-Петербурзький державний університет, Фізичний інститут імені П. Н. Лебедєва РАН, Інститут білка РАН, Інститут біоорганічної хімії РАН, Кіровський НДІ гематології і переливання крові РАН, Білгородський державний національний дослідницький університет, Лабораторія клінічної біофізики і антиоксидантної терапії Смоленської державної медичної академії, Stewart Computational Chemistry (США), Roswell Park Cancer Institute (США), Birkbeck College, University of London (Велика Британія), Institute of Organic Chemistry of Research Centre for Natural Sciences of the Hungarian Academy of Sciences (Угорщина), University of Michigan (США), The TÜBİTAK Marmara Research Center (Туреччина), Заслужений автономний університет міста Пуебло (Мексика), Institute of Nuclear Physics of Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Німеччина), University of Antwerp (Бельгія), Institute of Biomedicine – University of Helsinki (Фінляндія), Università degli Studi di Lecce (Італія), Institute of cell and molecular biology – University of Edinburgh (Велика Британія), Frankfurt institute for advanced studies (Німеччина), University of Sofia (Болгарія), School of Medical Sciences, University of Manchester (Велика Британія), University of Daugavpils (Латвія), Aalto University (Фінляндія), University of South Bohemia České Budějovice (Чехія), Інститут здоров'я і факультет фармацевтичних наук університету Токушіма (Японія).

<https://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-40-08>

## ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ВОЛОДИМИРА ЯКОВИЧА МАЛЄЄВА



*Тропинку знання ведя  
в непознаваність природи,  
немного постигаем воду  
под шелест летнего дождя.*

Евгений Рыбаченко

16 вересня 2018 р. пішов з життя видатний український вчений, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, доктор фізико-математичних наук, професор, чудова людина Володимир Якович Малєєв.

Володимир Якович народився 30 березня 1930 р. у Ростові-на-Дону в родині інженера-будівельника. У 1948 р. вступив до фізико-математичного факультету Харківського державного університету. Після завершення навчання в 1953 р. був направлений до Харківського авіаційного військово-інженерного училища, де викладав теоретичну механіку. У 1956 р. вступив до аспірантури Інституту радіофізики та електроніки (ІРЕ) Академії наук України за спеціальністю «теоретична фізика», після успішного закінчення якої у 1962 р. отримав науковий ступінь кандидата фізико-математичних наук і працював на посаді старшого наукового співробітника у відділі теоретичної електроніки ІРЕ АН України.

У 1962 р. В. Я. Малєєв організував лабораторію біологічної фізики, яка у 1964 р. за рішенням Президії Академії наук України стала відділом біологічної фізики. У перші роки під керівництвом Володимира Яковича були запропоновані основні напрямки роботи відділу: виконання комплексних досліджень фізичних механізмів стабільності найважливіших типів біологічних полімерів – білків та нуклеїнових кислот у водних розчинах, для проведення яких мали бути використані фізичні методи, в тому числі радіофізики та електроніки. Саме результати перших років роботи відділу привели до нового погляду на природу стабільності біополімерів – суттєву роль водного оточення у формуванні просторової структури біомакромолекул та їх конформаційній динаміці. Для вивчення взаємодії макромолекул з водним оточенням використовувалися коливальна ІЧ-спектроскопія, диференційна сканувальна калориметрія, прецизійна гравіметрія на основі кварцового резонатора, модифіковані у відділі біологічної фізики для дослідження зразків із змінним вмістом води. Оригінальний на той час метод диференційної діелектрометрії у міліметровому діапазоні, який вдалося реалізувати за допомогою створених в ІРЕ АН України діелектрометрах сантиметрового і міліметрового діапазонів довжини хвиль, дозволив встановити ступінь гідратації біополімерів на підставі вимірювання різниці діелектричної проникності розчину і розчинника. За матеріалами досліджень природи конформаційної динаміки біомакромолекул В. Я. Малєєв підготував і захистив у 1976 р. докторську дисертацію («Дослідження структурних переходів біополімерів у розчині») та отримав науковий ступінь доктора фізико-математичних наук.

В ці ж роки на основі всієї сукупності експериментальних результатів та даних комп'ютерного моделювання взаємодії біополімерів з водним оточенням В. Я. Малєєв сформулював загальну концепцію, згідно з якою вода є необхідним компонентом структури біомакромолекул, що визначає їхню стабільність та конформаційну динаміку.

Наукові результати відділу біологічної фізики під керівництвом В. Я. Малєєва заклали основу біофізичної школи не тільки в Інституті радіофізики та електроніки, але й в Харкові та в цілому в Україні. У 1972 р. за ініціативою Володимира Яковича було проведено першу всесоюзну конференцію по спектроскопії біополімерів. Ця конференція стала регулярною, що дозволило розширити обмін ідеями та новими поглядами у галузі молекулярної біофізики. Надалі було проведено сім таких конференцій та п'ять наукових шкіл з фізики біополімерів за безпосередньою участю в їх організації В. Я. Малєєва.

У 1978 р. В. Я. Малєєв на кафедрі молекулярної та прикладної біофізики Харківського державного університету (в теперішній час – кафедра молекулярної і медичної біофізики) почав викладати дисципліну, яка є основоположною для формування уявлень про біофізику як науку: «Методи дослідження в молекулярній біофізиці». За роки викладацької діяльності Володимир Якович ознайомив більш ніж 500 студентів з тим, як видобуваються нові знання в саме той з природничих наук, де формуються фізично обґрунтовані уявлення про основи життя. В період з 1992 по 2001 рр. В. Я. Малєєв був завідувачем кафедри молекулярної та прикладної біофізики Харківського національного університету, отримав звання «Соросівський професор». Під час багаторічного викладацького марафону створювалася школа біофізики в Україні, основа якої була закладена у відділі біологічної фізики Інституту радіофізики та електроніки АН України у 1960-1970-ті роки, а пізніше поповнилася соратниками та однодумцями, основу яких склали саме випускники кафедри. Відображенням викладацького досвіду В. Я. Малєєва стала монографія «Методы биофизических исследований», яку він опублікував у 2014 р.

У 1995 р. Володимир Якович ініціював створення першої в Україні спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій за спеціальністю «біофізика» в галузі фізико-математичних наук, яку він очолював понад 10 років. За час роботи спецради наукові ступені кандидатів та докторів наук отримали більше 70 науковців з усіх регіонів України, в тому числі докторами наук стали троє вчених молодше 35 років.

В. Я. Малєєв був засновником і головним редактором фахового журналу «Біофізичний вісник». Володимир Якович очолював Харківське обласне біофізичне товариство, виконував обов'язки віце-президента Українського біофізичного товариства, керував Харківським міським біофізичним семінаром.

В. Я. Малєєв є автором і співавтором понад 350 наукових публікацій з молекулярної біофізики, у тому числі багатьох оглядів у відомих біофізичних виданнях в статусі запрошеного автора, низка отриманих безпосередньо Володимиром Яковичем результатів мають статус класичних.

Результатом наукової діяльності Володимира Яковича Малєєва стало присудження йому у 2008 р. Державної премії України в галузі науки і техніки як одному з авторів циклу робіт «Фундаментальні фізичні властивості біополімерів, що визначають їхнє функціонування». За матеріалами досліджень, які відзначені Державною премією, під редакцією В. Я. Малєєва опублікована монографія «Фізичні принципи молекулярної організації і структурної динаміки біополімерів» (2012 р.), яка репрезентує високий рівень української біофізичної школи.

Займаючи посаду керівника відділу біофізики протягом більш ніж 40 років, Володимир Якович створив науковий колектив з чудовою творчою атмосферою.

Шістнадцять кандидатів наук та два доктори – це тільки ті учні Володимира Яковича, дослідженнями яких він керував безпосередньо. Але багато з тих, хто був тільки його студентами-біофізиками, також вважають Володимира Яковича своїм наставником. І це є найвищим досягненням вченого, коли за ним стоять не тільки відкриття, закони, теорії, але й реальні люди – нащадки його справи.

*Редакційна колегія «Біофізичного вісника»  
та колектив українських біофізиків*



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

В редакцію подається електронний варіант статті (MS Word 2007 і вище) українською, російською або англійською мовою через сайт журналу <http://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk> з направленням установи і експертним висновком у вигляді відсканованих файлів.

Текст набирається на аркушах формату А4 через один інтервал. Використовується шрифт Times New Roman 12 pt, вирівнювання тексту по ширині. Поля справа і зліва по 2,5 см, зверху – 3,5 см, знизу – 2 см. Математичні та хімічні символи вводяться до тексту статті за допомогою редактора MathType або Microsoft Equation. Рисунки, придатні до репродукції, у форматі \*.emf, \*.wmf, \*.jpg, \*.jpeg, \*.png вставляються до тексту в межах площі сторінки, вказаної вище. Рисунки розміщувати в межах таблиці з прозорими зовнішніми границями у першому рядку, підпис та коментарі до рисунку – у другому рядку таблиці. Графіки будуються у програмних пакетах, призначених для обробки і візуалізації наукових даних: Origin, Mathcad тощо. Використання офісного пакету MS Excel для побудови графіків не допускається. Цифри і підписи на осях та надписах повинні мати шрифт 9 pt. Підписи під рисунками друкуються шрифтом 10 pt. Формули, таблиці й рисунки нумеруються послідовно арабськими цифрами, наприклад, (1); Табл. 1; Рис. 1.

На першій сторінці зверху на першому рядку в лівому верхньому куті наводиться УДК (курсив, 11 pt). Після пропуску одного рядка, розміщується назва статті (великі літери, прямий напівжирний шрифт, 12 pt, вирівнювання по центру). Після пропуску одного рядка набираються ініціали, прізвища авторів (прямий напівжирний шрифт, 12 pt, вирівнювання по центру). На наступному рядку розміщуються повні назви й адреси установ, де виконувалась робота, адреса електронної пошти автора – контактної особи (курсив, 10 pt, вирівнювання по центру). Потім вміщується дата надходження статті до редакції: число – цифрами, місяць – прописом, рік – цифрами (шрифт прямий, 10 pt, вирівнювання по центру). На наступному рядку вміщується дата прийняття статті до друку (заповнюється редколегією).

Після пропуску одного рядка вміщуються три реферати (українською, англійською, російською мовами). Реферат мовою статті розміщується першим. Перед другим та третім рефератами з нових рядків пишуться назви статей (великими літерами, шрифт прямий, 10 pt, напівжирний, вирівнювання по центру), ініціали та прізвища авторів (шрифт прямий 10 pt, напівжирний, вирівнювання по центру), назви організацій та їх адреси (курсив 9 pt., вирівнювання по центру). Реферат повинен бути структурованим та містити наступні частини з заголовками: **Актуальність, Мета роботи, Матеріали і методи, Результати, Висновки**, які починаються з нового рядка. Слова “Реферат” і “Abstract” не пишуться. Заголовки структурних частин пишуться напівжирним шрифтом, після заголовка ставиться крапка. Текст реферату складає не менше 1800 та не більше 2000 фонетичних символів, тобто без проміжків між словами; прямий шрифт 10 pt. Реферати двома іншими мовами також повинні мати обсяг не менше 1800 на не більше 2000 фонетичних символів. На наступному рядку вміщуються 5-8 ключових слів, які розділяються між собою крапкою з комою (10 pt – перший реферат, 9 pt – другий та третій реферати). З початку рядка великими літерами, шрифт напівжирний, пишеться заголовок з двокрапкою “**КЛЮЧОВІ СЛОВА:**”. Тексти рефератів і ключові слова мають ширину на 1 см меншу, ніж основний текст (по 0,5 см з кожного боку). Реферати розділяються одним пустим рядком.

Основний текст статті наводиться після пропуску одного рядка шрифтом Times New Roman (Cyr), 12 pt. Абзаци починаються з червоного рядка (0,75 см). Рекомендується розбиття статті на такі розділи: вступ (назва розділу не пишеться), **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** (обов'язково для експериментальних робіт), **РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ, ВИСНОВКИ**. Для теоретичних робіт передбачається більш вільне розташування матеріалу, наприклад, замість розділу **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** рекомендуються розділи **ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ, МОДЕЛЬ** та ін. Розділи не нумеруються, літери великі, напівжирні, вирівнювання по центру. При необхідності розділи поділяються на підрозділи. Назви підрозділів пишуться з великої літери і виділяються напівжирним шрифтом, вирівнювання по центру. Розділи або підрозділи розділяються одним пустим рядком. Після назв розділів і підрозділів крапка не ставиться. У кінці тексту статті після пропуску одного рядка у розділі **ПОДЯКА** зазначається назва фонду, який фінансував роботу, і номер гранту. Потім розміщується розділ **КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**, у якому автори декларують наявність фінансових або інших конфліктів інтересів, які могли вплинути на результати, інтерпретацію та висновки дослідження. Якщо немає конфлікту інтересів, так і потрібно заявити: "Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів". Потім розміщується розділ **Authors' ORCID ID**, у якому автори вказують адреси своїх профілів ORCID.

Літературні посилання нумеруються в порядку цитування в тексті, номер посилання пишеться у квадратних дужках. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи, підручники та навчальні посібники. Список літератури (шрифт 10 pt.) розміщується за основним текстом статті, виділяється як розділ **REFERENCES** і оформлюється згідно з міжнародним стилем оформлення списку наукових публікацій Vancouver. Приклади оформлення бібліографічних посилань можна подивитись на сайті журналу у розділі «Керівництво для авторів»: <https://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk/about/submissions>

**Рукописи оформлені не у відповідності до наведених правил не розглядатимуться!**

## **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

Electronic files of the contributions (created in MS Word 2007 and later versions) written in English, Ukrainian or Russian, scans of the expert inference directive and directive from the author's institution should be sent to the Editorial Office online via the website <http://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk>.

A manuscript should be typed in single spacing on A4 paper. Use the MS Word with following options: 12 points Times New Roman font, text justified. Left and right margins should be 2.5 cm, the upper margin should be 3.5 cm, and bottom one should be 2 cm. Mathematical and chemical symbols, equations, and formulae should be inserted in the text by computer means (MathType or Microsoft Equation). Figures should be computer-generated in software packages intended for processing and visualization of scientific data: Origin, Mathcad, etc. The use of the MS Office Excel is not recommended. Use computer printed symbols for axes labeling. Insert prepared images into an MS Word file as files in \*.emf, \*.wmf, \*.jpg, \*.jpeg, \*.png format within the area of the page specified above. We recommend the following layout: images are placed in the first row of the table with transparent outer borders, legends and comments to figures are placed in the second row of the table. The font size of figure legends should be 9 points. Formulae, tables, figures should be numbered consecutively using Arabic numerals, e.g. (1), Table 1, Fig 1.

Insert UDK in the first line on the left of a first page (11 pt, Italic). Leave one line blank. Place the title of the paper in capital letters (12 pt, bold, centered) on the next line. After one blank line type initials and surnames of the authors (12 pt, bold, centered). On the next line type the authors' affiliation and postal addresses of the institution where the actual work was done, including an e-mail address of the corresponding author (10 pt, Italic, centered). Then, place the date of the paper submission: day — in numbers, month — in words, year — in numbers (straight font, 10 pt, centered). Then, place the date of the paper submission (to be filled by editor).

After one blank line place three abstracts of the paper (written in Ukrainian, Russian and English). The first abstract should be written in the language of the manuscript. On the next line provide second, and then on the next line — third abstracts (capital letters, straight font, 10 pt, bold, centered). Above the second and third abstracts place the titles of the paper in two languages (capital letters, straight font, 10 pt, bold, centered), then — initials and surnames of the authors (straight font, 10 pt, bold, centered), and finally — the authors' affiliation names and addresses (9 pt, Italic, centered), every time starting from a new line. The abstract should be structured and consist of the following parts with headings: **Background, Objectives, Materials and Methods, Results, Conclusions**, each placed on a new line. The words "Резюме" and "Abstract" should be omitted. The headers of structural parts are written in bold letters, putting a dot after the header. All the three abstracts of the paper should contain not less than 1,800 and not more than 2,000 phonetic symbols (i.e., without taking into account the spacing between words); straight font, 10 pt. On the next line type 5-8 key words, separated by a semicolon (10 pt — first abstract, 9 pt — second and third abstracts). Next, the header "**KEY WORDS:**" should be typed in bold capital letters at the beginning of the line. The texts of the abstracts and key words should be indented 0.5 cm from the left and right margins. The abstracts should be separated by a blank line.

Then, leave one blank line before starting to type the text of the paper with following options: Times New Roman font, 12 pt, text justified. The first line of each paragraph should be indented 0.75 cm from the left margin. Each manuscript should contain the following elements: an introduction (heading of this section should be omitted), **MATERIALS AND METHODS** (obligatory for experimental studies), **RESULTS AND DISCUSSION**, **CONCLUSIONS**. For theoretical less specified text organization is envisaged, e.g., instead of section **MATERIALS AND METHODS**, the sections **PROBLEM FORMULATION** or **MODEL** are recommended, etc. The sections are not numbered, capital letters, bold, centered. Sections may be subdivided into subsections, if necessary. Subsection Headings are centered and should be bold and capitalized. Leave one blank line after each section or subsection. A dot should be omitted after headings of sections and subsections. Names of the foundations and grant numbers should be included in the section **ACKNOWLEDGMENTS** at the end of the text after one blank line. The next section should be **CONFLICT OF INTEREST** in which you should declare financial or any other conflict of interest. If there is no conflict of interest you can state: "The authors declare that there is no conflict of interest." The next section should be **Authors' ORCID ID** in which you should include ORCID internet addresses of all authors.

References to the literature should be cited in the text consecutively by Arabic numerals in square brackets. The citation of unpublished papers, textbooks and tutorials are prohibited. List of references (10 pt) should be given at the end of the manuscript as a separate section **REFERENCES**, formatted according to the Vancouver style for scientific publications.

The examples for reference formats are given on the journal's website in the "Author Guidelines":  
<https://periodicals.karazin.ua/biophysvisnyk/about/submissions>

**Manuscripts that do not meet the requirement mentioned above will not be considered for publication!**



Наукове видання

“Біофізичний вісник”

Вип. 40

Збірник наукових праць

Укр., рос. та англ. мовами.

Комп'ютерне верстання к.ф.м.н. Горобченко О.О.

Підписано до друку 01.11.2018. Формат 60×84 1/8.  
Папір офсетний. Друк ризографічний.  
Ум. друк. арк. 5,98. Обл.-вид. арк. 6,96. Наклад 50 пр.

61022, Харків, майдан Свободи, 4,  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна.

---

Надруковано: ХНУ імені В.Н. Каразіна  
61022, Харків, майдан Свободи, 4, тел. 705-24-32  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09