

4. Ferrogels ultrasonography for biomedical applications / F.A. Blyakhman, S.Y. Sokolov, A.P. Safronov [et al.] // Sensors. – 2019. – Vol. 19, № 18. – P. 3959.
5. Echogenic advantages of ferrogels filled with magnetic sub-microparticles / O.A. Dinislamova, A.V. Bugayova, T.F. Shklyar [et al.] // Bioengineering. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 140.
6. Design of spherical gel-based magnetic composites: synthesis and characterization / P.A. Shabadrov, A.P. Safronov, N.M. Kurilova, F.A. Blyakhman // Journal of Composites Science. – 2023. – Vol. 7, № 5. – P. 177.

Сведения об авторах

О.А. Динисламова* – старший преподаватель
А.В. Бугаёва – ассистент
Н.М. Курилова – аспирант
Т.Ф. Шкляр – доктор биологических наук, доцент

Information about the authors

O.A. Dinislamova* – Senior Lecturer
A.V. Bugayova – Department Assistant
N.M. Kurilova – Postgraduate student
T.F. Shklyar – Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ODinislamova@gmail.com

УДК: 620.3

ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БИОСОВМЕСТИМЫХ МИКРОСФЕР p-НЕМА С ПОМОЩЬЮ ЭХОЛОКАЦИИ

Динисламова Ольга Алексеевна¹, Шабладров Павел Андреевич^{1,2}, Бугаёва Антонина Владимировна¹, Бляхман Феликс Абрамович^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Гидрогели на основе поли-2-гидроксиэтилметакрилата (p-НЕМА) используются для нужд заместительной терапии и регенеративной медицины. Микросферы p-НЕМА рассматриваются в качестве транспортных систем для адресной доставки лекарственных субстанций. Использование таких систем на практике требует надежного контроля за миграцией микросфер в биологических тканях. Потенциально, ультразвуковая локация объектов в организме человека может быть применена для обнаружения микросфер и мониторинга их поведения в биологических средах. **Цель исследования** – оценить акустические свойства микросфер p-НЕМА по интенсивности отраженного от них эхосигнала (яркости). **Материал и методы.** Объектами исследования служили полимерные микросферы на основе p-НЕМА диаметром от 130 до 220 мкм. Визуализация микросфер осуществлялась с помощью ультразвукового аппарата медицинского назначения UF-850 XTD (Япония) на частоте 7,5 МГц. Эхогенные свойства оценивались по максимальной яркости ультразвукового изображения каждой микросферы в соответствии со шкалой серого цвета, где максимальному значению яркости экрана соответствовало 255 единиц, а минимальному – 5. **Результаты.** Микросферы p-НЕМА продемонстрировали высокую эхогенность. Яркость изображения микросфер варьировалась от 25 до 180 единиц. Среднее значение составило 76 единиц, медианное – 75, а мода – 79 (n = 500). **Выводы.** Регистрируемый эхосигнал от микросфер является преимущественно следствием диффузионного рассеяния ультразвуковых волн на микросферах. Этим можно объяснить вариацию яркости от размеров микросфер. В целом, полученный результат показал пригодность использования ультразвука медицинского назначения для надежной визуализации микросфер p-НЕМА.

Ключевые слова: гидрогель, p-НЕМА, микросферы, эхогенность, биомедицинские приложения.

FEATURES OF VISUALIZATION OF BIOCOMPATIBLE p-HEMA MICROSPHERES USING ECHOLOCATION

Dinislamova Olga Alekseevna¹, Shabadrov Pavel Andreevich^{1,2}, Bugayova Antonina Vladimirovna¹, Blyakhman Felix Abramovich^{1,2}

¹Ural State Medical University

²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Hydrogels based on poly-2-hydroxyethyl methacrylate (p-HEMA) are introduced for the needs of replacement therapy and regenerative medicine. Microspheres of p-HEMA are considered as transport systems for targeted delivery of medicinal substances. The use of such systems in practice requires reliable control over the migration of microspheres in biological tissues. Potentially, ultrasonic location of objects in the human body can be used to detect microspheres and monitor their behavior in biological environments. **The aim of the study** is to evaluate the acoustic properties of p-HEMA microspheres by the intensity of the echo signal reflected from them (brightness). **Material and methods.** The objects of the study were polymer microspheres based on p-HEMA with a diameter of 130 to 220 μm . Visualization of the microspheres was carried out using an ultrasound device for medical purposes UF-850 XTD (Japan) at a frequency of 7,5 MHz. Echogenic properties were assessed by the maximal brightness of the ultrasound image of each microsphere according to the gray scale, where the maximum screen brightness value corresponded to 255 units, and the minimum - 5. **Results.** Microspheres of p-HEMA demonstrated high level of echogenicity. The brightness of the microsphere image varied from 25 to 180 units. The average value was 76 units, the median – 75, and the mode – 79 ($n = 500$). **Conclusions.** The recorded echo signal from the microspheres is mainly a consequence of the diffusion scattering of ultrasound waves on the microspheres. This can explain the variation in brightness depending on the size of the microspheres. In general, the obtained result showed the suitability of using medical ultrasound for reliable visualization of p-HEMA microspheres.

Keywords: hydrogel, p-HEMA, microspheres, echogenicity, biomedical applications.

ВВЕДЕНИЕ

Полимерные микросферы широко применяются в различных областях науки и техники. В частности, для создания новых композитных материалов, исследования и характеристики потоков различных жидкостей и других сред. В биомедицине микросферы рассматриваются в качестве транспортных систем для адресной доставки лекарственных субстанций. Особое внимание уделяют микросферам на основе биосовместимых синтетических и природных полимеров, к числу которых относятся гидрогели.

Так, гидрогели на основе поли-2-гидроксиэтилметакрилата (p-HEMA) используются для нужд заместительной терапии и регенеративной медицины [1]. Будучи пористым материалом, микросферы из этого полимера могут послужить каркасом для заселения в нем различных типов клеток с последующей транспортировкой таких конструкций к местам назначения в организме. Например, с целью повышения эффективности иммунотерапии предполагается использовать микросферы p-HEMA с дендритными клетками, предварительно загруженными магнитными наночастицами. Ожидается, что такие биосинтетические композиты можно будет позиционировать с помощью внешнего магнитного поля в непосредственной близости с лимфатическими узлами.

Использование магнитоактивных транспортных систем на практике требует надежного контроля за миграцией микросфер в биологических тканях. Ультразвуковая локация объектов в организме человека является достаточно точной и наиболее доступной медицинской технологией визуализации в медицинской диагностике. Потенциально, такой подход может быть применен для обнаружения микросфер и мониторинга их поведения в биологических средах.

Известно, что гидрогели различной природы демонстрируют хорошие эхогенные свойства, несмотря на присутствие в их структуре до 95% жидкой фазы. Так, граница раздела гидрогель/окружающая среда надежно визуализируется ультразвуковыми датчиками медицинского назначения в диапазоне частот 7 – 15 МГц [2, 3]. Вместе с тем, возможность эхолокации микросфер на основе гелей не очевидна.

Исходя из этого, настоящая работа была направлена на оценку применимости ультразвуковой медицинской диагностики для визуализации микросфер p-HEMA.

Цель исследования – оценить акустические свойства микросфер p-HEMA по интенсивности отраженного от них эхосигнала.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили полимерные микросферы на основе гидрогеля p-HEMA (поли-2-гидроксиэтилметакрилата), полученные методом суспензионной полимеризации. Синтез и аттестация физико-химических свойств микросфер были проведены на лабораторной базе кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений УрФУ.

Процентное содержание воды в микросферах составляло ~80%. При помощи светового микроскопа и специального программного обеспечения было проанализировано распределение микросфер по размерам. Диаметр основной фракции микросфер варьировался от 130 до 220 мкм. Средний диаметр составлял 165 мкм.

Эхогенные свойства микросфер изучали путём анализа яркости ультразвукового (уз) изображения, полученного с помощью УЗ аппарата медицинского назначения UF-850 XTD (Fukuda Denshi, Япония). Микросферы были помещены в цилиндрическую полиэтиленовую пробирку с дистиллированной водой. Внешний диаметр пробирки составлял 16,5 мм, а внутренний – 13,5 мм. Пробирку погружали в емкость с водой и на высоте 15 мм над ней устанавливали линейный ультразвуковой датчик.

Ультразвуковое сканирование проводилось в «В-режиме» параллельно оси цилиндрической пробирки. Рабочая частота уз-датчика составляла 7,5 МГц, усиление 74 дБ. Для регистрации уз-изображения микросфер, пробирку встряхивали и производили видеозапись с экрана УЗ-аппарата во время осаждения микросфер. Видеорегистрация проводилась в шкале серого цвета. Обработка кадров видеозаписи производилась на компьютере в специально созданной программе, позволяющей измерять яркость изображения.

Оценивали максимальную яркость каждой микросферы (I_{max}), в соответствии со шкалой серого цвета, где максимальному значению яркости экрана соответствовало число 255, а минимальному – 5. Число анализируемых микросфер в каждом кадре изображения составляло не менее 150 штук (шт.). Всего было проанализировано 3 кадра изображений. Обработка результатов проводилась в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 приведен пример ультразвуковой визуализации микросфер на частоте 7,5 МГц и при усилении 74 дБ. Яркие горизонтальные полосы являются стенками полимерной пробирки, в которой находятся микросферы. Яркость верхней и нижней стенки пластиковой пробирки достигает максимально допустимых значений в 255. Черный фон уз-изображения – это вода, которой наполнена пробирка и сама емкость, в которую ее погружали. Яркость фона равна 10.

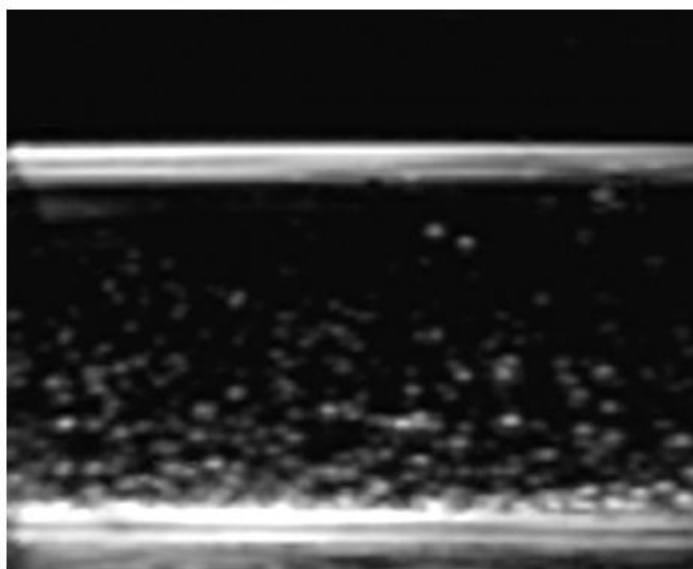


Рис. 1. Типичный пример визуализации микросфер р-НЭМА с помощью ультразвукового аппарата медицинского назначения. Показан один кадр. Пояснения в тексте

На рис. 1 непосредственно микросферы р-НЭМА отображаются в виде светлых точек. Таких на кадре можно увидеть не менее 150 шт. Также видно, что яркость точек не одинаковая и варьирует в широком диапазоне. Результаты измерений максимальной яркости (I_{max}) точек приведены в форме гистограммы на рис. 2. Видно, что I_{max} варьируется от 25 до 180 единиц по шкале серого. Гистограмма ассиметричная и смещена в область меньших значений. Среднее значение I_{max} составляет 76, медианное – 75, а мода – 79. Анализ был проведен по трем кадрам, общее количество визуализированных микросфер равно 500 шт.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность визуализации микросфер р-НЭМА при УЗ-локации стандартным медицинским аппаратом. Микросферы обладают высокой эхогенностью. Следовательно, полимерный гель на основе 2-гидроксиэтилметакрилата обладает отличным от воды акустическим импедансом, что приводит к отражению ультразвуковых волн. Важно подчеркнуть, что большое содержание воды в полимерной сетке микросфер (80% по объему) не повлияло на хорошую эхогенность микросфер.

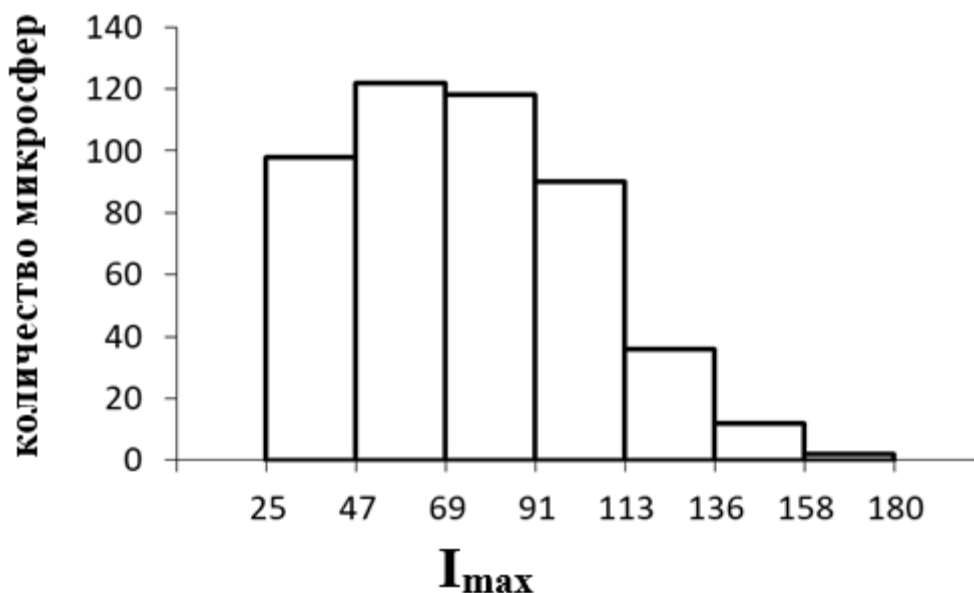


Рис. 2. Гистограмма распределения количества микросфер по их яркости на ультразвуковом изображении.
Пояснения в тексте

Яркость микросфер варьировалась в широком диапазоне. Это связано с их размерами относительно длины ультразвуковой волны. Ультразвук отражается от объектов, размеры которых составляют не менее $1/4$ длины волны. Длина ультразвуковой волны на частоте 7,5 МГц составляет порядка 200 мкм. Микросферы размером меньше длины волны (от 130 до 200 мкм), являются одиночными отражателями, на которых происходит диффузное рассеяние ультразвуковых волн во всех направлениях. При этом регистрируется рассеянный эхосигнал и его амплитуда небольшая.

Если сопоставить данные распределения микросфер по размерам и по яркости, то доля таких микросфер составляла 85% от общего количества, и яркость эхосигнала варьировалась от 25 до ~113 (см. рис. 2). У микросфер, размер которых соизмерим с длиной волны (200 - 220 мкм), амплитуда эхосигнала была больше, и они отображались как наиболее яркие точки. На их долю пришлось 15% микросфер с яркостью эхо-сигнала от 113 до 180 единиц по шкале серого.

ВЫВОДЫ

Микросферы р-НЭМА размером 130 – 220 мкм обладают хорошей эхогенностью при их детектировании аппаратом ультразвуковой локации медицинского назначения с частотой зондирующего сигнала 7,5 МГц. Интенсивность отраженного эхосигнала от индивидуальной микросферы зависит от ее диаметра, причем, яркость возрастает с увеличением диаметра микросферы. В целом, полученный результат показал пригодность использования ультразвука медицинского назначения для надежной визуализации микросфер р-НЭМА при их аппликации в рамках решения задач адресной доставки лекарственных субстанций.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 25-24-00175, <https://rscf.ru/project/25-24-00175/>

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тестирование гидрогеля p-HEMA в качестве имплантационного материала для замещения костно-хрящевых дефектов у животных / Э.Б. Макарова, М.А. Корч, Ф.А. Фадеев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 71–82.
2. Ferrogels ultrasonography for biomedical applications / F.A. Blyakhman, S.Y. Sokolov, A.P. Safronov [et al.] // Sensors. – 2019. – Vol. 19, № 18. – P. 3959.
3. Echogenic advantages of ferrogels filled with magnetic sub-microparticles / O.A. Dinislamova, A.V. Bugayova, T.F. Shklyar [et al.] // Bioengineering. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 140.

Сведения об авторах

О.А. Динисламова* – старший преподаватель
П.А. Шабалов – ассистент
А.В. Бугаёва – ассистент
Ф.А. Бляхман – доктор биологических наук, профессор

Information about the authors

O.A. Dinislamova* – Senior Lecturer
P.A. Shabadrov – Department Assistant
A.V. Bugayova – Department Assistant
F.A. Blyakhman – Doctor of Sciences (Biology), Professor
*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ODinislamova@gmail.com

УДК: 546.655

САМООЧИЩАЮЩИЕСЯ КОМПОЗИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦЕРИЯ

Косульникова Серафима Александровна, Киреева Александра Владимировна, Берняева Татьяна Владимировна

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В настоящее время наблюдается рост спроса на самодезинфицирующие гигиенические покрытия. Такие покрытия могут быть использованы для создания медицинских приборов, в пищевой промышленности. Наноккомпозиты обладают множеством антимикробных механизмов (напрямую или в качестве фотокатализатора). Они способны участвовать в нарушении клеточной мембраны, при диффузии и разрушении внутренних компонентов клетки (ДНК, РНК и ферменты), а также в высвобождении ионов с антимикробной активностью. **Цель исследования** – изучение антибактериальной активности наноккомпозитных материалов на основе наночастиц оксида церия. **Материал и методы.** В данной работе использовались композитные материалы на основе наночастиц оксида церия, заключенные в акриловую матрицу. В качестве модельных микроорганизмов использовались дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae*. В качестве источника УФ-излучения использовался ультрафиолетовый кварцевый облучатель ОУФК-01. Облучение проводилось в течение 60 минут без и с использованием пленки. Жизнеспособность клеток определяли путем оценки процента неокрашенных (живых) клеток в камере Горяева. **Результаты.** Воздействие исключительно ультрафиолетового излучения не оказывает значительного влияния на гибель дрожжевых клеток в течении 1 часа. Пленка на основе наночастиц оксида церия влияет на гибель микроорганизмов (дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae*). **Выводы.** Пленка на основе наночастиц оксида церия проявила себя в качестве самоочищающегося композитного материала.

Ключевые слова: наноккомпозитные материалы, наночастицы оксида церия, антибактериальные покрытия, УФ, хлебопекарные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*.

SELF-CLEANING COMPOSITE MATERIALS BASED ON CERIUM OXIDE NANOPARTICLES

Kosulnikova Serafima Alexandrovna, Kireeva Alexandra Vladimirovna, Bernyaeva Tatyana Vladimirovna

Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Currently, there is a growing demand for self-disinfecting hygienic coatings that can be used to create medical devices, in the food industry. Nanocomposites have many antimicrobial mechanisms (directly or as a photocatalyst). They are able to participate in the disruption of the cell membrane, during diffusion and destruction of internal cell components (DNA, RNA and enzymes), as well as in the release of ions with antimicrobial activity. This