

Кудельскому, Н. В. Нечаеву, П. З. Хомичу, М. Г. Ясовееву была присуждена Государственная премия Республики Беларусь в области науки и техники.

Так же в пределах Витебской области (Ушачский район) и Гомельской области (Ветковский район) были обнаружены сульфатные натриево-кальциевые, хлоридные натриевые и хлоридные кальциево-натриевые воды с повышенным содержанием бора. Бальнеологическая норма этого компонента в минеральных водах в соответствии с СТБ 880-2017 составляет 35 мг/л в расчёте на ортоборную кислоту (НЗВОЗ). В скв. №13 ЛП и скв. №14 ЛП у озера Вечелье (Ушачский район) содержание бора (в расчёте на НЗВОЗ) составило 40 мг/л, и в скв. №1 в санатории «Беседь» (Ветковский район) – 110 мг/л. В следствие аварии на ЧАЭС работы по их дальнейшему использованию приостановлены.

Заключение

Исследования, проведённые белорусскими геологами и курортологами показывают, что недра Беларуси богаты многими ценными полезными ископаемыми и особенно месторождениями разнообразных по составу и свойствам минеральных вод. На всей территории Беларуси можно добывать минеральные воды, пригодные для лечебно-оздоровительных и профилактических целей. По их мнению: природа дала нам одни из лучших в Европе запасы минеральной и питьевой воды. Благодаря активной деятельности республиканского центра по санаторно-курортному лечению и оздоровлению населения Республики Беларусь в республике расширяется использование минеральных вод во всех сферах народного хозяйства.

Список литературы

1. Кудельский, А. В., Ясовеев, М. Г., : Минеральные воды Беларуси. – Мн. Институт геологических наук АН Беларуси, 1994. -280 с.
 2. Мазур, Н. В., Кашицкий, Э. С. [и др.] Перспективы использования ультрапресных вод в Республике Беларусь : Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. науч. Ст. IX Междунар. Науч.-техн. Конф. – Минск : БГУИР, 2015 – С. 229-231.
- Ясовеев, М. Г., Мазур, Н. В. [и др.] : Минеральные воды и лечебные пелоиды Беларуси: ресурсы и современное использование – Мн., 2005. – 346с., 36 табл.

УДК 577.357.464.23

ИССЛЕДОВАНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ МИЦЕЛЛ ИЗ СОПОЛИМЕРОВ – НОСИТЕЛЕЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

Т.Е. ЗОРИНА, И.Е. КРАВЧЕНКО, Л.В. БАРАН, ¹С. БИСВОЗ, В.П. ЗОРИН

Белорусский государственный университет

¹*Институт технологий и научных исследований Бирла*

Аннотация. Разработаны наноразмерные фотосенсибилизаторы на основе полимерных мицелл. Их структурные и спектральные характеристики исследованы методами атомно-силовой микроскопии и флуоресцентной спектроскопии. Согласно полученным результатам полимерные мицеллы, нагруженные фотосенсибилизаторами, сохраняют свои основные структурные характеристики в течение длительного периода времени.

Ключевые слова: полимерные мицеллы, наноструктуры, фотосенсибилизаторы, хлорины.

Abstract. Nanosized photosensitizers complexes based on polymer micelles have been designed. Their structural and spectral characteristics have been studied with atomic force microscopy and fluorescence spectroscopy techniques. According to the results obtained polymer micelles loaded with photosensitizers retain their main structural characteristics for a long period of time.

Keywords: polymer micelles, nanostructures, photosensitizers, chlorines.

Введение

Наносистемы, созданные на основе амфифильных полимеров, вызывают все возрастающий интерес в фармакологии, так как они представляют один из видов терапевтических систем и способны транспортировать лекарственные вещества внутрь клеток. При циркуляции таких носителей содержащееся в них биологически активное вещество защищено от инактивации, а действие лекарственного препарата пролонгируется. Наносистемы на основе амфифильных полимеров имеют такие преимущества как быстрое и воспроизводимое получение в больших количествах, возможность включения как гидрофильных, так и липофильных веществ, регулирование накопления препарата в различных органах и тканях организма в зависимости от

размера частиц. В настоящее время амфифильные полимеры начали использоваться в качестве носителей фотосенсибилизаторов (ФС) в фотодинамической терапии. Процессы целевой доставки таких комплексов существенно зависят как от свойств ФС, так и от характеристик наноструктурных комплексов [1,2].

Сополимеры метокси-поли(этилен гликоль)-поли(D,L-лактид) (mPEG-PLA) и метокси-поли(этилен гликоль)-*b*-поли(ϵ -капролактон) (mPEG-PCL) являются типичными амфифильными блочными сополимерами, которые способны к самоорганизации в водной среде в мицеллы, при этом гидролитически стабильные гидрофильные сегменты полиэтиленгликоля образуют внешнюю оболочку-корону, а ядро содержит гидрофобные биологически деградируемые блоки PLA и PCL. Мицеллы, получаемые из данных типов блочных сополимеров, наиболее перспективны при использовании в качестве переносчиков лекарственных препаратов при химиотерапии онкологических и других заболеваний [1].

Целью данной работы было получение наночастиц на основе сополимеров mPEG-PLA и mPEG-PCL и ФС – хлорина e_6 (Хл e_6) и его диметилового эфира (ДМЭ), исследование их структурных характеристик и оценка устойчивости.

Экспериментальная часть

Стоковые растворы Хл e_6 и ДМЭ готовили в этаноле в концентрации 1×10^{-3} М. В работе использовали Хл e_6 производства Frontier Scientific (США), ДМЭ – Белмедпрепаратов (Беларусь).

Сополимеры mPEG-PLA и mPEG-PCL синтезированы в Институте технологий и научных исследований Бирла (Индия). Полимерные мицеллы получали методом регидротации пленок, полученных при вакуумировании на роторном испарителе растворов полимера и ФС, либо в процессе диализа растворов полимера в смеси диметилсульфоксида и воды. В качестве растворителя использовались деионизованная вода или разбавленный фосфатно-солевой буфер (ФСБ) в разведении 1:10 (рН 7,4).

Оценку размеров полимерных частиц проводили методом динамического светорассеяния на анализаторе Nanoparticle Size Analyzer «Brookhaven 90Plus» (Австрия), и атомно-силовой микроскопии (АСМ). Изображения мицелл были получены с помощью АСМ Solver P47-PRO (НТ-МДТ, Россия), в полуконтактном режиме с использованием кремниевых кантилеверов NSG 01. Измерения проведены на пленках полимеров, высушенных на воздухе в течение 10-12 часов, на поверхности предметного стекла (ROTH, Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Germany). Количественная оценка размеров липосом и моделирование их изображений производилась с помощью программы NT-MDT Image Analysis.

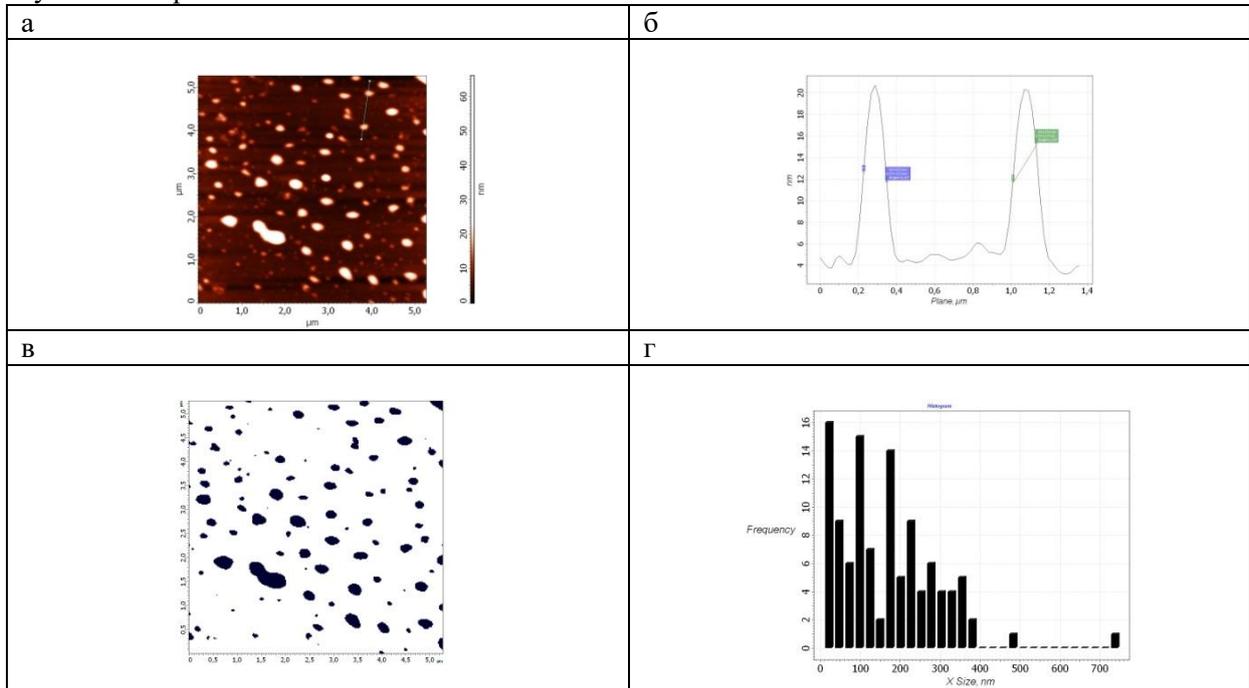
Исследования спектров электронного поглощения проводили на спектрофотометре SOLAR PV 1251c (СОЛАР, Беларусь). Спектрально-флуоресцентные характеристики пигментов исследовали на спектрофлуориметре SOLAR SFL-1211A (СОЛАР, Беларусь).

Результаты и их обсуждение

Структурные характеристики полимерных мицелл, приготовленных из нейтральных сополимеров mPEG-PCL и mPEG-PLA, были изучены с использованием различных методов. Оценку размеров полимерных частиц, нагруженных хлоринами в различных соотношениях, проводили методами динамического светорассеяния и АСМ. На основе анализа АСМ-изображений структур из сополимеров (рис. 1а) определяли их размеры (сечение рельефа поверхности частиц (рис. 1б), выделенных на рис. 1а), средний диаметр по совокупности частиц, а также распределение мицелл в образце по размерам (рис. 1в, 1г).

Размеры полимерных мицелл были определены в контроле и при нагрузке ФС в соотношении от 1:3 до 1:9. Было показано, что средний диаметр ненагруженных мицелл mPEG-PLA составляла 120 нм. Нагрузка хлоринами сопровождалась увеличением размеров мицелл, при максимальной степени нагрузки 35-40 % средний диаметр полимерных везикул mPEG-PLA составлял 145-150 нм. Средний диаметр мицелл, приготовленных из mPEG-PCL был 100-110 нм и практически не зависел от нагрузки ФС. Согласно данным динамического светорассеяния и АСМ полученные препараты мицелл характеризовались высоким уровнем полидисперсности, что, по-видимому, обусловлено их агрегацией в водных растворах. Степень агрегированности сильно зависела от условий подготовки (температура, продолжительность и интенсивность встряхивания суспензии) на стадии самоорганизации полимеров в мицеллы. Было показано, что, меняя условия подготовки препаратов, можно варьировать размеры мицелл из сополимеров в широких пределах (от 50 до 200 нм).

Нагрузка мицелл из mPEG-PCL и mPEG-PLA хлоринами (Хл е₆, ДМЭ) не изменяла их основные структурные характеристики. Согласно данным динамического светорассеяния формирование полимерных мицелл в присутствии Хл е₆ или ДМЭ сопровождалось небольшим снижением (5-10 %) величины гидродинамического радиуса наночастиц, при этом степень полидисперсности суспензии практически не изменялась.



а – изображение при окне сканирования 5x5 мкм; б – оценка размера указанных на (а) частиц, сечение рельефа поверхности; в - сечение плоскостью 12 нм, в подсчете 110 частиц, средний диаметр по всем частицам 124 нм; г – распределение частиц по размерам;
Соотношение mPEG-PLA:Хл е₆ (5:1).

Рис. 1. АСМ-изображение мицелл из mPEG-PLA с Хл е₆ и оценка их размера

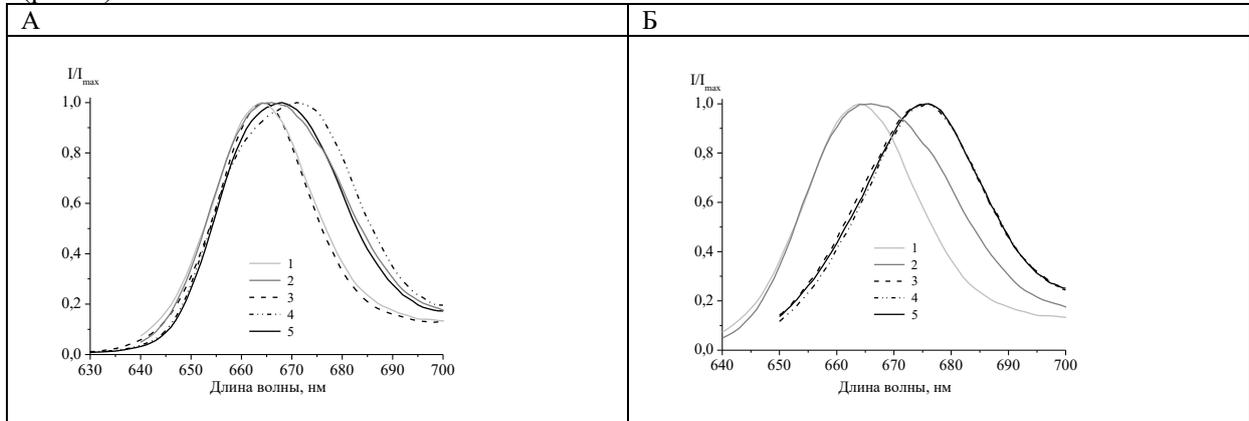
Результаты исследования спектральных характеристик флуоресценции позволяют с высокой степенью вероятности предположить, что молекулы ДМЭ локализируются в центральной области мицелл mPEG-PCL и mPEG-PLA. Именно такая локализация обеспечивает неполярное микроокружение для которого характерно длинноволновое положение спектров возбуждения и флуоресценции ФС. Относительно высокие значения интенсивности флуоресценции ДМЭ свидетельствуют, что в составе мицелл данный фотосенсибилизатор находится преимущественно в мономерной форме.

Локализация молекул Хл е₆ в составе мицелл mPEG-PLA и mPEG-PCL, другая. В mPEG-PCL мицеллах молекулы Хл е₆ расположены в составе гидрофобного ядра, что подтверждается длинноволновым положением спектров возбуждения и испускания флуоресценции. В мицеллах mPEG-PLA полярность микроокружения молекул Хл е₆ соответствует полярности водных растворов, что предполагает иной характер локализации центров связывания этого сенсibilизатора.

Таким образом, можно полагать, что связанные с полимерными мицеллами mPEG_PCL молекулы Хл е₆ и его ДМЭ находятся в неполярном окружении, вероятно, в полимерном ядре. С данным предположением согласуются также результаты поляризационных измерений. Было показано, что Хл е₆ и ДМЭ в составе mPEG-PCL имеют высокие значения степени поляризации флуоресценции (16-18 %), что свидетельствует о жесткой фиксации хлоринов в составе ядра мицелл. Флуоресценция Хл е₆ в составе мицелл mPEG-PLA характеризуется низкими значениями степени поляризации флуоресценции вследствие относительно высокой скорости вращательной релаксации в полимерном окружении.

При использовании полимерных мицелл в качестве носителей ФС при фотодинамической терапии значительный интерес представляет оценка скорости выхода молекул ФС из состава наноносителей в биологических системах.

Для оценки этого параметра в суспензию мицелл mPEG-PLA и mPEG-PCL, нагруженных Хл е₆, вводили раствор сывороточного альбумина быка (САБ), обладающего высоким сродством к данному ФС. Как было показано ранее, альбумины являются основными переносчиками Хл е₆ в плазме крови [3]. Спектральные характеристики флуоресценции Хл е₆ в комплексе с сывороточным альбумином отличаются от аналогичных параметров Хл е₆ в составе полимерных мицелл (рис. 2).



а – мицеллы Хл е₆_mPEG_PLA (1:5); б – мицеллы Хл е₆_PEG_PCL (1:5).

Концентрация сополимеров mPEG_PLA и mPEG_PCL в мицеллах – 2,5 мг/мл. Концентрация Хл е₆ в образцах – 1×10^{-7} М. Концентрация САБ в образцах – 0,2 мг/мл. а: 1 – Хл е₆ в ФСБ; 2 – Хл е₆ в растворе САБ; 3 – Хл е₆ –mPEG-PLA в ФСБ; 4 – Хл е₆ –mPEG-PLA в растворе САБ (30 минут инкубирования); 5 – Хл е₆ –mPEG-PLA в растворе САБ (3 часа инкубирования); б: 1 – Хл е₆ в ФСБ; 2 – Хл е₆ в раствор САБ; 3 – Хл е₆ –mPEG-PCL в ФСБ; 4 – Хл е₆ –mPEG-PCL в растворе САБ (1 час инкубирования); 5 – Хл е₆ –mPEG-PCL в растворе САБ (24 часа инкубирования).

Рис. 2. Спектры флуоресценции Хл е₆ в фосфатном буфере и в составе полимерных мицелл при добавлении САБ.

Анализ спектральных и поляризационных характеристик флуоресценции при введении нагруженных мицелл в раствор сыворотки показал, что практически все молекулы Хл е₆ выходят из мицелл mPEG-PLA в течение 30-40 минут и связываются с белками. В случае mPEG-PCL мицелл скорость выхода молекул фотосенсибилизатора крайне низка, даже после 24 часов инкубирования большая часть молекул фотосенсибилизатора остаются в составе полимерных везикул.

При анализе процессов выхода из состава мицелл ДМЭ в качестве акцепторных структур вместо сывороточного альбумина мы использовали сыворотку крови, поскольку основными переносчиками молекул ДМЭ в плазме крови являются липопротеины низкой и высокой плотности [3]. Добавление сыворотки крови к суспензии мицелл обеспечивает возможность перераспределения фотосенсибилизатора на липопротеины. Исследование спектральных характеристик флуоресценции ДМЭ в составе полимерных мицелл при добавлении сыворотки крови свидетельствует об очень медленном перераспределении его на белки сыворотки крови: в течение 24 часов практически не изменялись спектры ДМЭ как в mPEG-PLA, так и в mPEG-PCL (данные не приведены).

Структурная устойчивость и неизменность физико-химических характеристик полимерных мицелл и их комплексов с ФС имеют принципиальное значение при использовании в фотодинамической терапии. Синтезированные мицеллы mPEG-PLA и mPEG-PCL в свободном виде, а также нагруженные Хл е₆ и ДМЭ сохраняют неизменными свои основные структурные характеристики на протяжении по крайней мере 2 недель хранения в виде раствора в фосфатном буфере. Согласно данным АЭС и динамического светорассеяния средние размеры мицелл и степень полидисперсности в течение 2 недель хранения в растворе увеличиваются не более чем на 10 % .

Заключение

Проведенные исследования показывают, что применение сополимеров mPEG-PCL и mPEG-PLA позволяет получать высокостабильные мицеллярные структуры, пригодные для создания новых фармакологических форм ФС. Изменение структурных характеристик подобных форм может позволить направленно контролировать фармакокинетику фотосенсибилизаторов при проведении фотодинамической терапии.

Список литературы

1. Poly lactide-Based Block Copolymeric Micelles Loaded with Chlorin e6 for Photodynamic Therapy: In Vitro Evaluation in Monolayer and 3D Spheroid Models/ P. Kumari [et al.] //Molecular Pharmaceutics. 2017. № 11. V. 14. P. 3789-3800.
2. Nanoparticles as vehicles for delivery of photodynamic therapy agents/D. Bechet [et al.] //Trends in biotechnology.2008. №11.V.26. P.612-621.
3. Зорин В.П., Хлудеев И.И., Зорина Т.Е. Распределение порфириновых сенсбилизаторов между белковыми и клеточными элементами крови//Биофизика. 2000. №.2. Т. 45. С. 313-319.

УДК 004.056.5

ЗАЩИТА ДАННЫХ В МЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМАХ НА ОСНОВЕ РАСПРЕДЕЛЕННОГО ГОМОМОРФНОГО КОДИРОВАНИЯ

С. Б. САЛОМАТИН

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
П. Бровки, 6, Минск, 220013, Беларусь*

Аннотация. Цифровая медицина открывает перспективу взаимодействия двух или более объектов, занятых в услугах медицинской помощи. Заинтересованные стороны могут связаться друг с другом на «уровне операций» «доверительных отношений», причем потенциальная ответственность в таком отношении ограничена только связью «уровня операций». Необходимым условием является защита данных в соответствии с принятой политикой безопасности.

Ключевые слова: гомоморфное отображения, разделение секрета, китайская теорема об остатках, модулярные вычисления

Abstract. Digital medicine offers the prospect of the interaction of two or more objects involved in medical care services. Interested parties can communicate with each other at the “transaction level” of a “trust relationship”, and the potential liability in this respect is limited only by the “transaction level” link. The prerequisite is data protection in accordance with the accepted security policy.

Keywords: homomorphic mappings, secret separation, Chinese remainder theorem, modular calculations

Введение

Благодаря прозрачной, интегрированной информационной среде информация становится легко доступной и быстро обрабатываемой. Политика защиты медицинской информации при многостороннем обмене включает с себя административные, физические, и технические меры безопасности, чтобы защитить частные (личные) и секретные данные от неправомерного раскрытия, разрушения, или модификации во время сбора, обработки, передачи или хранения с учетом.

Одно из возможных направлений развития систем защиты данных связано с алгоритмами распределенного преобразования на основе метода разделения секрета и гомоморфного криптокодирования

Алгоритм гомоморфной защиты данных

Если (G_1, \otimes) и (G_2, \otimes) две группы, тогда функция $f : G_1 \rightarrow G_2$ определяет гомоморфизм группы, если $f(x * y) = f(x) \otimes f(y)$, для всех $x, y \in G_1$ [1].

Различают *частичное гомоморфное криптокодирование*, когда имеют место аддитивный $Enc(x) + Enc(y) = Enc(x + y)$ гомоморфизм и мультипликативный гомоморфизм $Enc(x) \times Enc(y) = Enc(x \times y)$ Полное гомоморфное кодирования позволяет использовать произвольные вычисления в алгоритмах защиты данных.

Алгоритм криптозащиты на основе полного гомоморфизма.

1. Секретный ключ p определяется как большое простое число.
2. Выбирается большое целое q .
3. Выбирается малое целое $r < p/2$.
4. Операция криптокодирования бинарных данных m определяется как $c = qp + 2r + m$ для $m \in \{0, 1\}$.
5. Операция декодирования выполняет $(c \bmod p) \bmod 2 = m$.

Алгоритм вычисления отображений на основе метода разделения секрета

1. Выбирается число t и массив данных преобразуется в новый массив B в виде матрицы из m строк и t столбцов.