

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
Физический факультет
Кафедра молекулярных процессов и экстремальных состояний вещества

Курсовая работа на тему:
“Диагностика онкологических заболеваний
методами ЭПР, ЯМР и светорассеяния”

Выполнил студент 2 курса 218 группы
Шкареда Роман Юрьевич

Научный руководитель
Сергеева Ирина Александровна

Москва 2020

Решающую роль в успешном лечении таких распространенных заболеваний, как онкологические, играет их ранняя диагностика.

Поэтому создание простых, надежных, недорогих и эффективных физических методов диагностики заболеваний остается актуальной проблемой медицины.

Цель работы: Обзор современных физических методов диагностики онкологических заболеваний и сравнение результатов полученных этими методами.

Методы рассмотренные мной в ходе работы:

- Метод динамического и статического рассеяния света
 - Метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР)
 - Метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР)
- 

Метод статического светорассеяния

При конечных концентрациях всегда будет существовать межмолекулярное взаимодействие поэтому, согласно теории Дебая, интенсивность рассеянного света можно выразить через **флуктуации концентрации**. В этом случае для разбавленных растворов макромолекул имеет место соотношение:

$$cHK / R_{90} = 1 / M + 2 Bc$$

где c – концентрация вещества в растворе; H – оптическая постоянная раствора;
 K – коэффициент определяемый оптической анизотропией рассеивающих частиц
 R_{90} - рэлеевский коэффициент; M – молекулярная масса вещества в растворе;
 B – второй вириальный коэффициент.

Метод динамического светорассеяния

Дисперсные частицы или макромолекулы, диспергированные в жидкости совершают **броуновское движение**. Это движение приводит к локальным флуктуациям концентрации частиц и соответствующим локальным флуктуациям показателя преломления. В результате, интенсивность рассеянного света также флуктуирует со временем релаксации, равным времени релаксации флуктуаций концентрации частиц.

Величина **коэффициента диффузии** частиц обратно пропорциональна времени релаксации флуктуаций рассеянного света. Время релаксации может быть найдено из измеренной временной корреляционной функции рассеянного света.

Автокорреляционная функция

$$G(t) = \langle I(t)I(t + \tau) \rangle$$

Корреляционная функция в случае монодисперсного раствора

$$g_1(\tau) = \exp(-D_t q^2 \tau)$$

Волновой вектор флуктуации концентрации

$$q = (4\pi n / \lambda) \sin(\vartheta/2)$$

Зависимость коэффициента диффузии от зарядового состояния белковой молекулы

$$D_t = D_0 \{ 1 + (2VM - [\eta]c) \}$$

Где D_0 – коэффициент диффузии в изоэлектрической точке,

V – вириальный коэффициент межмолекулярного взаимодействия,

c – концентрация раствора,

M – молекулярная масса,

$[\eta]$ – характеристическая вязкость, зависящая от электростатического взаимодействия.

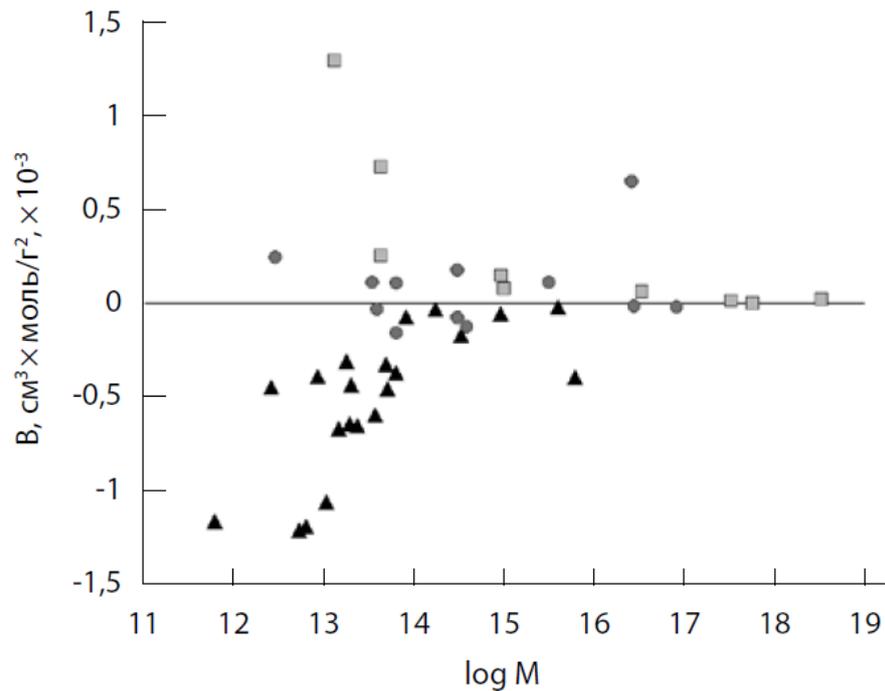


Рис.1. Корреляционный график зависимости коэффициента взаимодействия B от логарифма величины массы рассеивающей частиц (треугольники соответствуют онкологическим заболеваниям, круглые — группа риска, квадраты — здоровые люди)

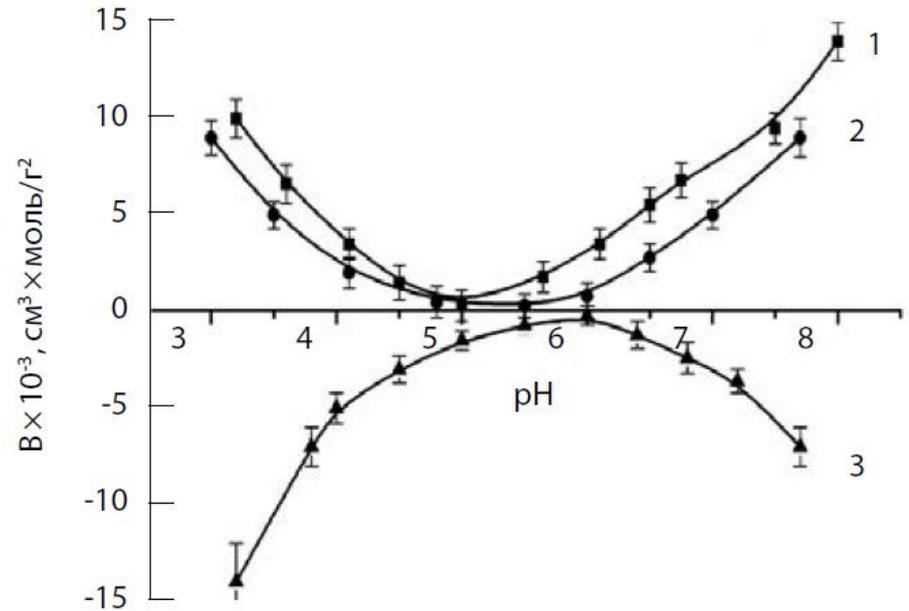


Рис.2. Зависимость второго вириального коэффициента B от pH : для модельного раствора сыворотки «здоровой» крови (кривая 1), для модельного раствора крови сыворотки «группы риска» (кривая 2), для модельного раствора сыворотки «больной» крови (кривая 3)

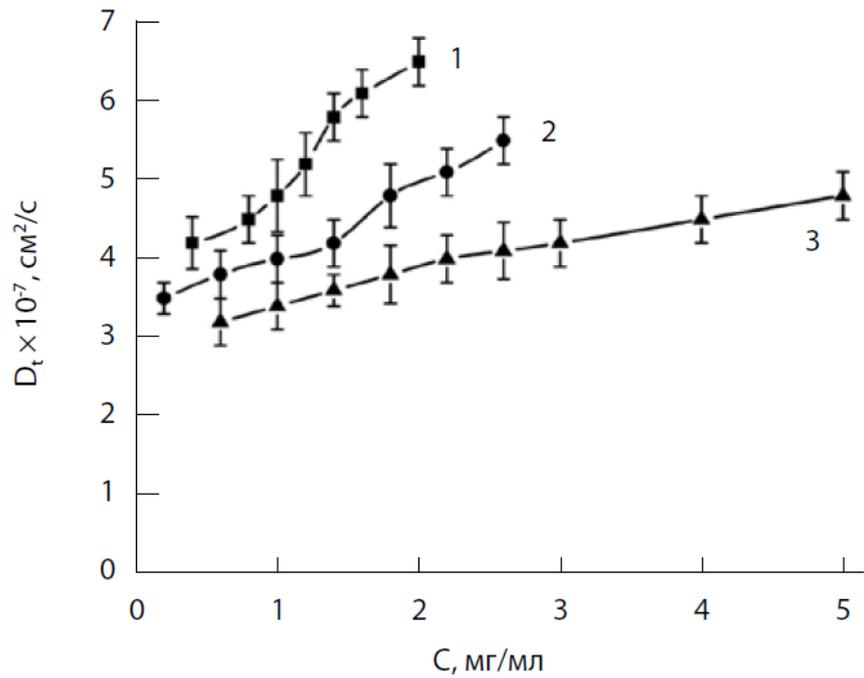


Рис. 3. Зависимость коэффициента трансляционной диффузии D_t от концентрации белка C при $pH = 7,0$ для сыворотки «здоровой» крови (кривая 1), для сыворотки «группы риска» (кривая 2), для сыворотки «больной» крови (кривая 3)

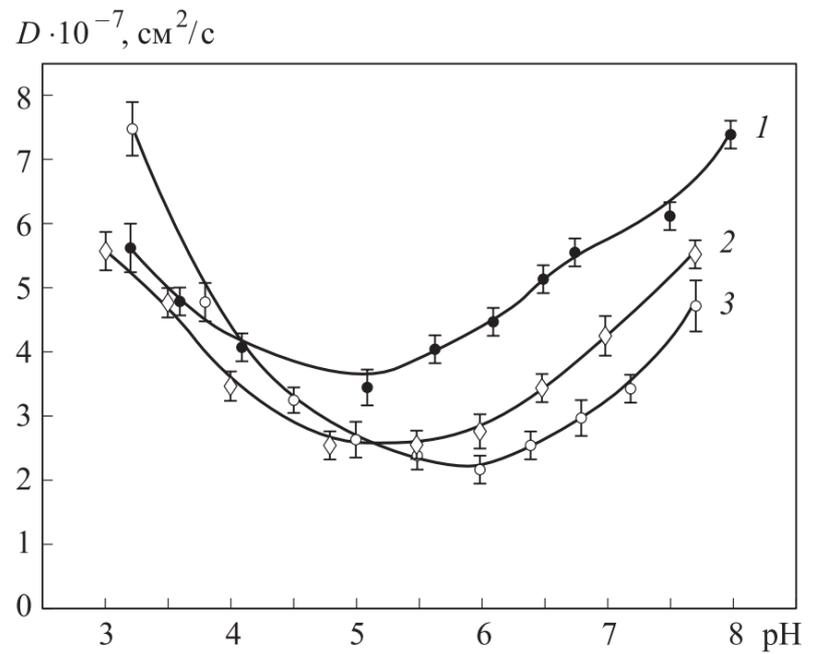


Рис.4. Зависимость коэффициента трансляционной диффузии D_t от показателя pH : для модельного раствора «здоровой» крови (кривая 1), для модельного раствора крови сыворотки «группы риска» (кривая 2), для модельного раствора сыворотки «больной» крови (кривая 3)

Метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

Особенностью метода ЯМР является то, что он позволяет получить не только спектр веществ, находящихся в растворе, но и определить их молекулярную подвижность, а также молекулярную сорбцию. При этом методика, носящая название «определение времен продольной T_1 и поперечной T_2 релаксации» является основной при исследовании молекулярной подвижности.

Для диагностических целей часто оказывается достаточным измерить только один релаксационный параметр, например T_1 . Величина T_1 заметно отличается для случаев здоровых пациентов и онкологических больных

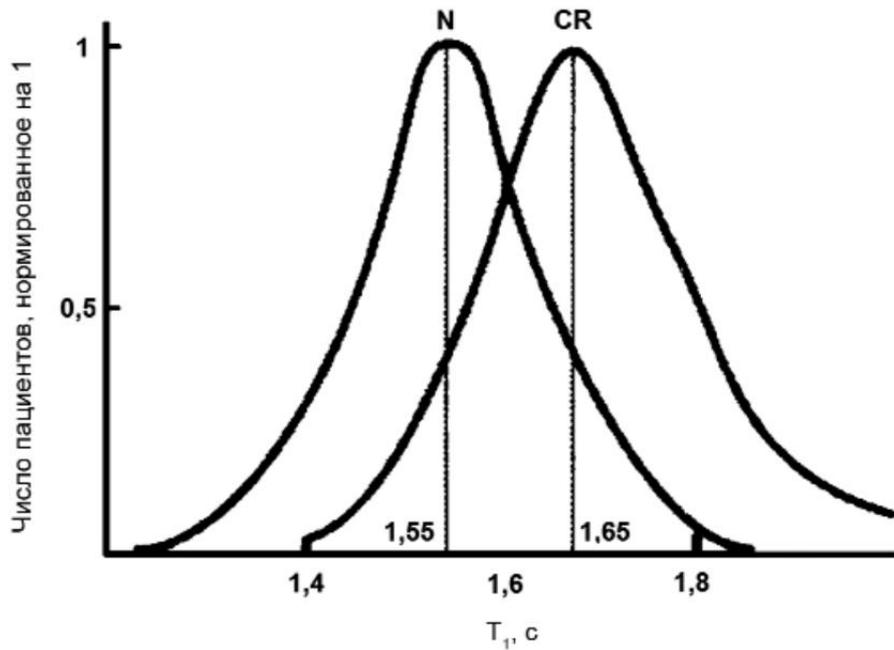


Рис. 5. Нормированное распределение числа пациентов как функция времени продольной ЯМР релаксации (T_1) в случае здоровых пациентов (N) и онкологических больных (CR)

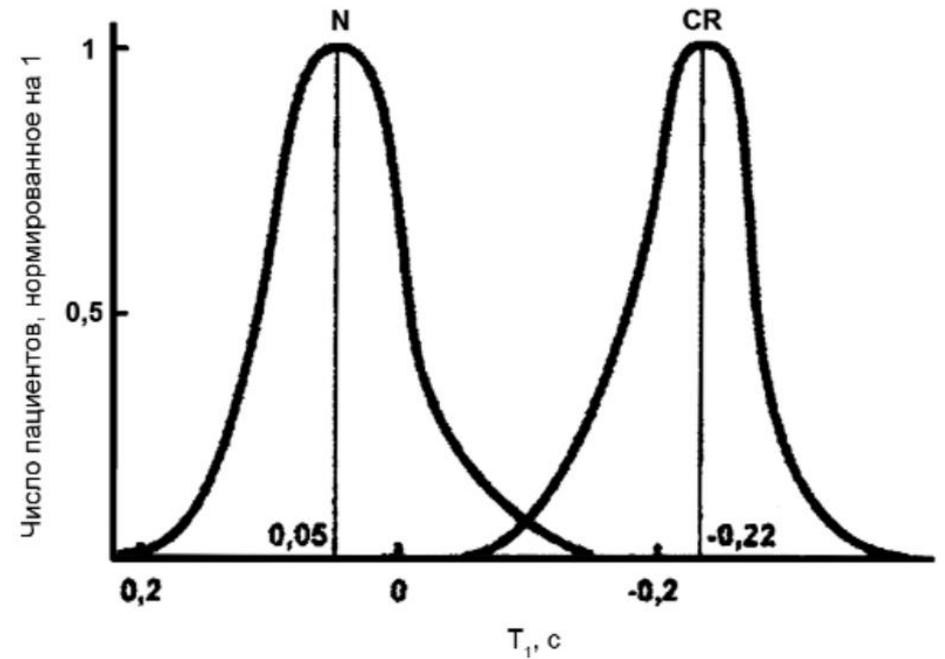
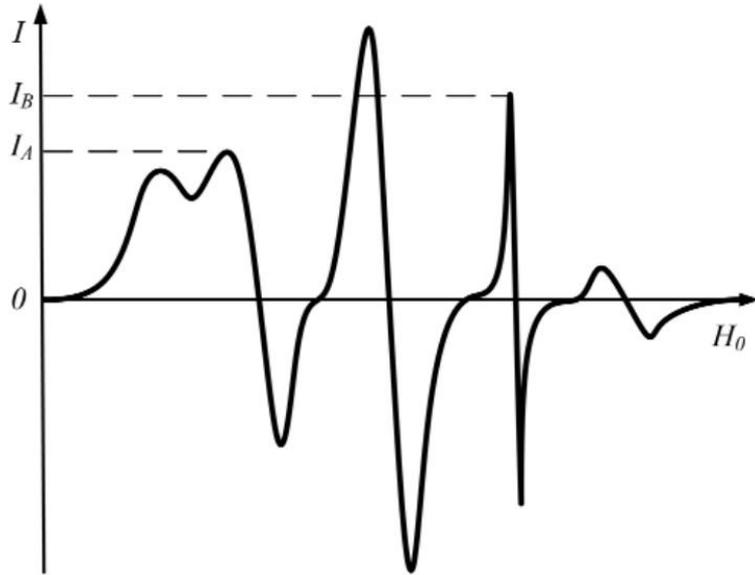


Рис. 6. Нормированное распределение числа пациентов как функция изменения времени продольной ЯМР релаксации (ΔT_1) после добавления в плазму крови парамагнитного иона в случае здоровых пациентов (N) и онкологических больных (CR)

Метод электронного парамагнитного резонанса

Метод ЭПР, подобно методу ЯМР, позволяет определить сорбционные параметры белка, а также его вращательную молекулярную подвижность. Для наблюдения сигнала ЭПР белка в раствор вводят специальный парамагнитный зонд, который прочно связывается с поверхностью белковой макромолекулы.



Основным параметром является коэффициент $\beta = I_A/I_B$, который характеризует сорбционные свойства иминоксильных радикалов в липидной зоне альбумина.

Рис. 7. Спектр ЭПР раствора альбумина

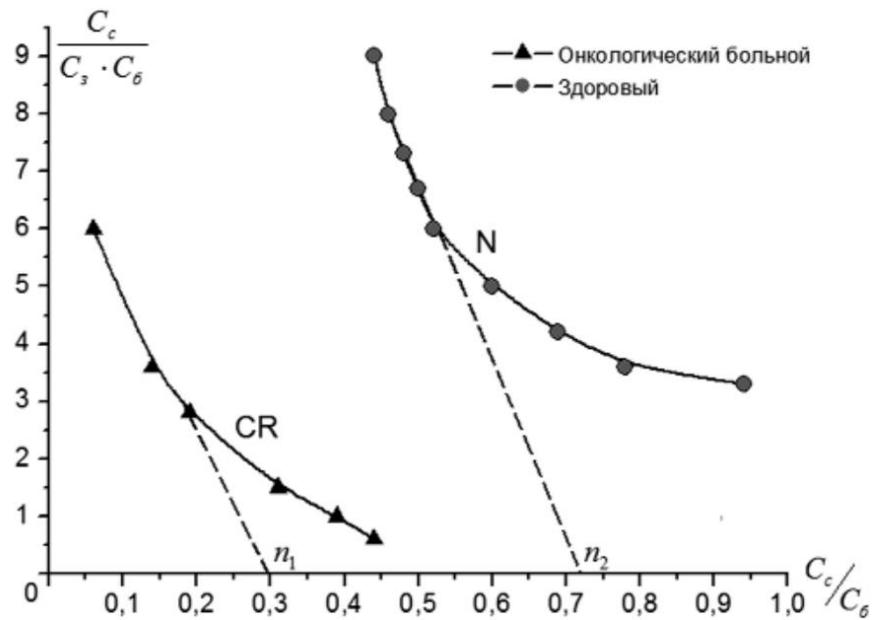


Рис. 8. Кривые сорбции в координатах Скэтчарда в случае здоровых пациентов (N) и онкологических больных (CR). C_3 – количество введенного в раствор зонда, C_c – количество связанного зонда, C_b – концентрация белка в растворе

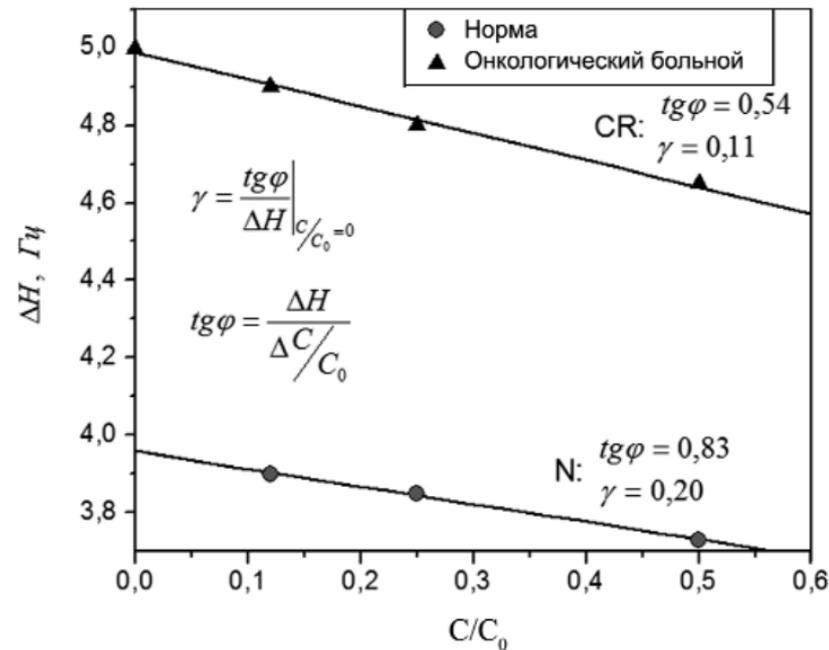


Рис. 9. Зависимость ширины центральной линии спектра ЭПР от относительной концентрации плазмы крови для здоровых пациентов (N) и онкологических больных (CR)

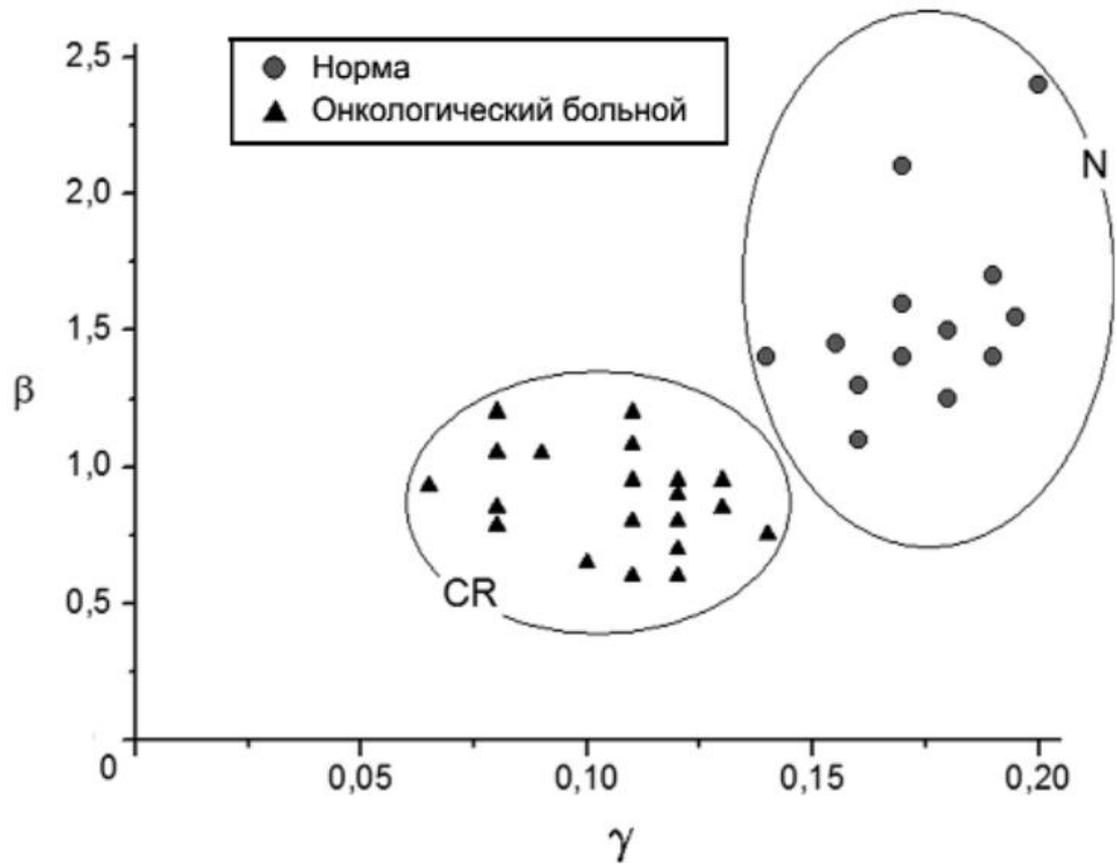


Рис. 10. Двухпараметрический график параметров γ и β , полученных из спектров ЭПР, для здоровых пациентов (N) и онкологических больных (CR)

Сравнение методов

Все три описанных метода: светорассеяние, ЯМР и ЭПР дают достаточную информацию об изменении статических и динамических свойств белков плазмы крови при патологии и могут быть использованы для успешной диагностики онкологических заболеваний.

При этом наиболее перспективным для целей диагностики является метод **светорассеяния**, поскольку является сравнительно недорогим, позволяет определить измеряемые параметры образца за время порядка минуты и не требует большого количества сыворотки крови. В перспективе метод может быть применен как в онкологических центрах, так и в поликлиниках.

Список используемой литературы:

- 1) Гибизова В.В, Аненкова К.А., Масленникова А.Д., Федорова К.В., Сергеева И.А., Петрова Г.П. Определение фундаментальных физических параметров белков сыворотки крови для развития методов диагностики злокачественных новообразований. Альманах клинической медицины. 2016 Февраль; 44 (2): 158—164
- 2) Петрусевич ЮМ, Петрова ГП, Берловская ЕЕ, Макуренок АМ, Сергеева ИА, Федорова КВ. Диагностика онкологических заболеваний методами ЯМР, ЭПР и светорассеяния. Медицинская физика. 2009;(4):73–9.
- 3) Петрова ГП, Петрусевич ЮМ, Алексеев СГ, Иванов АВ. Метод рэлеевского рассеяния в диагностике онкологических заболеваний. В: Сборник научных трудов «Медицинская физика – 2002». М.: МГУ, физический факультет; 2002. с. 156–67
- 4) Папок ИМ, Петрова ГП, Аненкова КА, Папиш ЕА. Исследование модельных растворов сыворотки крови методом динамического рассеяния света. Вестник Московского университета. Серия 3. Физика и астрономия. 2012;(5):39–43
- 5) Петрусевич Ю.М., Петрова Г.П., Макуренок А.М. и соавт. Исследование особенностей сорбции ионов кобальта в водных растворах сывороточного альбумина. Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон., 2006, № 1, С. 49.
- 6) Петрова Г.П., Петрусевич Ю.М. Взаимодействие основных белков сыворотки крови с ионами Na^+ и K^+ . Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 2006, № 6, С. 58–59.
- 7) Петрова Г.П., Петрусевич Ю.М., Тен Д.И. Образование дипольных комплексов в растворах белков с малой концентрацией ионов тяжелых металлов: диагностика методом лазерного светорассеяния. Квантовая электроника, 2002, 32, № 10, С. 1–5.
- 8) <http://www.photocor.ru> (Официальный сайт компании «Фотокор»)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
Физический факультет
Кафедра молекулярных процессов и экстремальных состояний вещества

Курсовая работа на тему:
“Диагностика онкологических заболеваний
методами ЭПР, ЯМР и светорассеяния”

Выполнил студент 2 курса 218 группы
Шкареда Роман Юрьевич

Научный руководитель
Сергеева Ирина Александровна

Москва 2020