

## Особенности создания эталонной базы в области химико-биологических измерений

*Г. В. Шувалов<sup>1\*</sup>, Л. И. Дмитриева<sup>1</sup>, Д. А. Карнаухов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Западно-Сибирский филиал Федерального государственного унитарного предприятия «Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений», г. Новосибирск, Российская Федерация

\* e-mail: Shuvalov@sniim.ru

**Аннотация.** В работе рассмотрены особенности создания эталонной базы в области химико-биологических исследований. Отмечается, что имеется высокая востребованность средств измерений в химико-биологических измерениях, в то же время практически отсутствует эталонная база этих измерений. Подробно рассмотрены метод измерения магнитной восприимчивости веществ и метод диэлектрофореза для определения поляризуемости микрочастиц. На основе метода диэлектрофореза создана первичная референтная методика измерений (ПРМИ), которая применяется для измерения объемной поляризуемости и установления метрологических характеристик стандартных образцов.

**Ключевые слова:** магнитная восприимчивость, поляризуемость, диэлектрофорез

## Features of creating a reference base in the field of chemical and biological measurements

*G. V. Shuvalov<sup>1\*</sup>, L. I. Dmitrieva<sup>1</sup>, D. A. Karnaukhov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> West Siberian branch of the Federal State Unitary Enterprise Russian National Scientific Research Institute of Physical, Technical and Radiotechnical Measurements, Novosibirsk, Russian Federation

\* e-mail: Shuvalov@sniim.ru

**Abstract.** The paper considers the features of creating a reference base in the field of chemical and biological research. It is noted that there is a high demand for measuring instruments in chemical and biological measurements, at the same time, there is practically no reference base for these measurements. The method of measuring the magnetic susceptibility of substances and the method of dielectrophoresis for determining the polarizability of microparticles are considered in detail. On the basis of the dielectrophoresis method, a primary reference measurement technique (PRMI) was created, which is used to measure the volume polarizability and establish the metrological characteristics of standard samples.

**Keywords:** magnetic susceptibility, polarizability, dielectrophoresis

### *Введение*

В наши дни неоспорима значимость науки в жизни современного общества. Технологический прогресс обеспечивается научными достижениями, создавая условия для повышения уровня и качества жизни.

Особую значимость среди ряда фундаментально значимых научных областей имеют биология и химия. В тандеме эти научные области позволяют чело-

веществу детально исследовать разнообразные процессы в живых организмах, состав и строение живых клеток, определять и использовать связи между химическими реакциями и биологическими процессами жизнедеятельности организма. Все это возможно благодаря тому, что в биологии основополагающий уровень организации определяется молекулярной структурой клетки. Понимание правил взаимодействия атомов и молекул при формировании биологических структур и детальное изучение устройства клетки открывает перед разными направлениями исследований возможность совместной работы. Данный факт открывает большие возможности для развития современной медицины, как области, базирующейся на теоретических основах биологии, а также области, активно применяющей химию с высокоэффективной диагностической целью. Для решения большого количества научных задач, как в медицине, так и в других областях науки необходимо применение средств измерений, что делает научный прогресс зависимым от точности измерений. В области химико-биологических измерений, средства измерений необходимы для определения характеристик и параметров биологических материалов и структур, используемых в процессе лечебных воздействий. Высокая востребованность средств измерений в исследованиях обуславливает тот факт, что повышаются требования к метрологическому обеспечению процессов измерений и, соответственно, повышается значимость метрологии в развитии научно-технического прогресса. Таким образом, основной задачей метрологии является содействие прогрессу на основе применения установленных в стране единиц физических величин, объединенных в единую эталонную базу страны, которая являет собой совокупность государственных первичных и вторичных эталонов, обеспечивающих единство измерений и использование результатов измерений гарантированной точности. Число эталонов постоянно растет, поскольку оно обусловлено необходимостью изыскания новых, более точных средств отчета и контроля, иными словами, совершенствование метрологического обеспечения процесса измерений должно развиваться более быстрыми темпами, чем другие направления исследований.

### *Методы и материалы*

Для определения параметров биологических объектов часто используется магнитная восприимчивость, которая характеризует связь между напряженностью магнитного поля в веществе и его намагниченностью (магнитным моментом).

Объемная магнитная восприимчивость определяется как:

$$\chi_0 = \frac{J}{H}, \quad (1)$$

где  $J$  – намагниченность единицы объема вещества,

$H$  – напряженность намагничивающего магнитного поля.

На практике вместо объемной магнитной восприимчивости используют удельную магнитную восприимчивость, рассчитанную на единицу массы (кг) вещества. Рассмотренные параметры вязаны между собой соотношением (2):

$$\chi_y = \frac{\chi_0}{\rho}, \quad (2)$$

где  $\rho$  – плотность вещества.

Магнитная восприимчивость в зависимости от свойств веществ может быть как отрицательной (для диамагнетиков), так и положительной (у ферромагнетиков и парамагнетиков). Для диамагнетиков и парамагнетиков магнитная восприимчивость слабо зависит от напряженности магнитного поля  $H$  и мала (от  $\sim 10^{-4}$  до  $10^{-6}$ ). Поскольку изменение величины магнитного поля слабо влияет на результат, то значение намагниченности определяется свойствами вещества и является одним из основных характеристик таких веществ и материалов, позволяющих оценивать их магнитные свойства.

Во всем мире активно ведутся работы по исследованию магнитных свойств материалов применительно к биологии и медицине.

Биомагнитные методы позволяют, например, визуализировать электрические источники в биологических объектах и определять патологии с этим связанные. Для реализации рассмотренных процессов нужна соответствующая аппаратура, позволяющая с помощью электрофизиологических исследований оценивать состояние различных органов человека, проводить их функциональную и анатомическую диагностику [1].

В работе [2] описан метод измерения восприимчивости паренхимы печени для оценки перегрузки печени железом. Метод был разработан и подтвержден компьютерным моделированием и лабораторными исследованиями и протестирован на пациентах.

В работе [3] исследуются изменения магнитной восприимчивости в загрязненном углеводородом водном слое, с целью определить, может ли магнитная восприимчивость быть индикатором присутствия биологического восстановления углеводородов железоредуцирующими бактериями. Результаты предполагают, что повышение магнитной восприимчивости обусловлено выделением магнетита, связанного с восстановлением железа.

В [4] проводили изучение магнитных свойств семян гороха и пшеницы в магнитных полях, имитирующих вариации земного магнетизма.

Директор Международного бюро мер и весов (МБМВ) доктор Мартин Милтон в своем послании по поводу Года химии в 2011 году отмечал, что физико-химические играют огромную роль в жизни общества: «во всем мире растет озабоченность, связанная с вопросами безопасности воды, с применяемыми регламентами, обеспечивающими надлежащее качество поверхностных, подземных и прибрежных вод. Работа по сличениям, начатая в Европе и распространившаяся благодаря деятельности КККВ на международный уровень, дала положи-

тельные результаты в развитии устойчивой прослеживаемости и системы распространения, позволяя получить сравнимые результаты измерений сличений при мониторинге воды. В приоритетный перечень веществ, составляющий основу для оценки качества воды, входят неорганические аналиты (никель, кадмий, свинец, ртуть), исследования, проводимые с целью обеспечения надежности результатов измерений на предельных значениях для этих веществ».

Поэтому актуальны исследования воды и водных растворов различными инструментальными методами, в т.ч. оценка их магнитных свойств.

В настоящей работе для измерения магнитной восприимчивости воды использовался измеритель магнитной восприимчивости ИМВ, предназначенный для измерения объемной магнитной восприимчивости материалов в твердом, жидком и порошкообразном состояниях [5]. Принцип действия измерителя магнитной восприимчивости основан на силовом методе, заключающемся в измерении силы взаимодействия образца вещества с неоднородным магнитным полем, значение которой пропорционально магнитной восприимчивости образца. В измерителе реализована одна из модификаций указанного метода, в которой источником неоднородного магнитного поля является небольшой постоянный магнит, способный перемещаться относительно неподвижного образца. Перемещения магнита, пропорциональные его силовому взаимодействию с образцом, преобразуются в электрический сигнал, измеряемый регистрирующим прибором (рис. 1).



Рис. 1. Измеритель магнитной восприимчивости ИМВ и контейнер для измерения

Диапазон измерений магнитной восприимчивости от  $10^{-8}$  до  $2 \cdot 10^{-2}$  ед СИ.

Пределы допускаемых значений относительной погрешности измерений магнитной восприимчивости составляют 5–15% ед. СИ, порог чувствительности, ед. СИ не более  $2 \cdot 10^{-9}$ .

Прибор способен точно определять магнитную восприимчивость веществ только при условии, если вещество будет иметь определенные параметры, которые соответствуют требованиям табл. 1.

## Требования формы измеряемого вещества

Характеристика образцов	Образцы	
	Рабочие	Калибровочные
Форма	Произвольная при наличии плоской грани	Цилиндрическая
Материал	Диа-, пара- или слабомагнитный	Алюминиевый сплав Д16Т Латунь ЛС-59
Структура	Однородный изотропный состав (по возможности)	Строго однородный изотропный состав
Геометрические параметры рабочей поверхности	Форма произвольная (в эту форму должен вписываться круг диаметром не менее 15 мм)	Круг диаметром от 20 до 40 мм
Наименьшая высота образца	10 мм	25 мм
Шероховатость и не плоскостность рабочей поверхности	0,2 мм	0,02 мм
Состояние рабочей поверхности перед измерением	Предельно чистая	Стерильная
Предельный объем	0,01 м <sup>3</sup>	
Диапазон магнитной восприимчивости	10 <sup>-8</sup> – 2·10 <sup>-2</sup> ед.СИ	10 <sup>-5</sup> – 10 <sup>-3</sup> ед.СИ

Нами были проведены измерения магнитной восприимчивости воды различного происхождения, а именно: дистиллированной, водопроводной и выпускаемой компанией «АкваГелиос».

### Результаты

В результате измерения были получены характеристики магнитной восприимчивости дистиллированной воды, воды водопроводной и воды компании АкваГелиос (рис. 2).

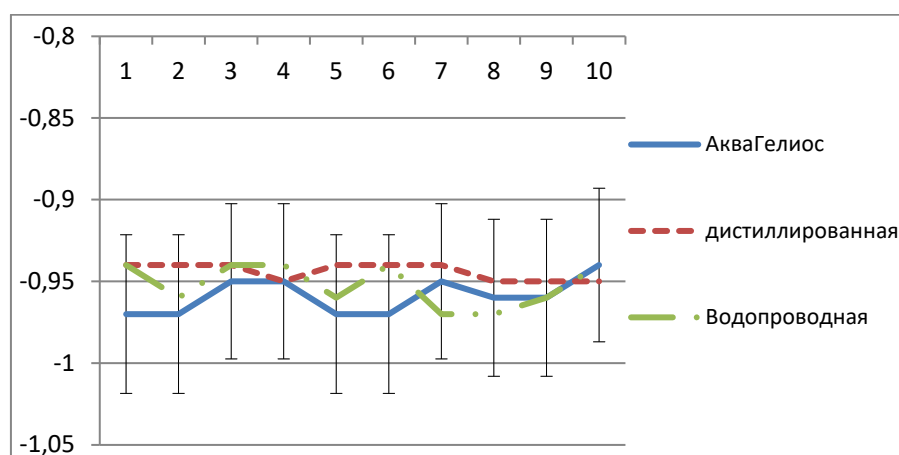


Рис. 2. Магнитная восприимчивость дистиллированной воды, воды водопроводной и воды компании АкваГелиос

Из данных представленных на графике (рис. 2) видно, что значения магнитной восприимчивости колеблются в пределах погрешности (5%), следовательно, никаких изменений в магнитных свойствах указанной воды не обнаружено.

Кроме этого было изучено влияния СВЧ-излучения на магнитную восприимчивость воды. Было взято 11 проб воды объемом 100 мл, на которые воздействовали сверхчастотным излучением микроволновой печи в течение определенного времени, постепенно увеличивая длительность воздействия на 30 секунд для каждой пробы. Максимальная длительность воздействия – 5 минут. Затем из каждой пробы взяли образец, равный 10 мл, и измерили магнитную восприимчивость. В результате была получена зависимость магнитной восприимчивости воды от времени воздействия на нее СВЧ-излучения (рис. 3).

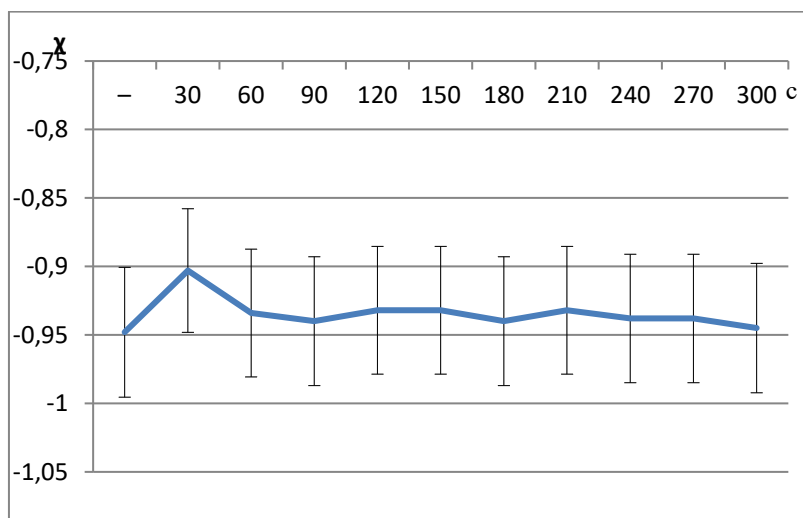


Рис. 3. Зависимость магнитной восприимчивости воды от времени воздействия на нее СВЧ-излучением

После проведения эксперимента можно сделать вывод, что СВЧ не влияет на магнитные свойства воды в пределах погрешности прибора.

Изучение свойств микрочастиц и биочастиц с помощью неоднородного переменного электрического поля позволяет исследовать частицы нейтрального электрического заряда и описать такую важную характеристику, как поляризуемость [6, 7]. Согласно методу, атомы и молекулы имеют внутреннюю структуру, состоящую из элементов с разным знаком электрического заряда. При воздействии внешнего электрического поля внутренние электронные оболочки атомов и молекул деформируются и смещаются в пространстве относительно положения своего равновесия. В результате такого смещения возникает индуцированный дипольный момент, т.е. поляризация электрических зарядов. Движение частиц в неоднородном переменном электрическом поле получило название «диэлектрофорез» [6]. Поляризация наблюдается для всех веществ, но существенно зависит от структуры электронных оболочек. Поскольку структура каждой молекулы уникальна, то мера реакции биочастиц на внешние поля будет различна.

Наличие и значение поляризуемости связано со строением конкретного вида молекул и отражает биологическую уникальность в виде распределения атомно-молекулярных структур по всему их объему. Известно, что структура и функция микрочастиц тесным образом связаны между собой [8, 9], что обуславливает корреляцию между величиной поляризуемости и функции частицы [10, 11].

На основе метода диэлектрофореза была разработана первичная референтная методика измерений. Методика базируется на уравнении (3) и технически реализована в виде комплекса оборудования (рис. 4).

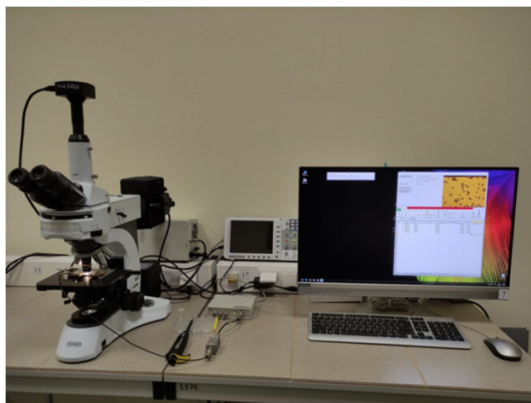


Рис. 4. Комплекс оборудования для реализации первичной референтной методики измерения параметров биочастиц

$$a_{\text{ч}} = \frac{12 \cdot \pi \cdot \eta_{\text{ср}} \cdot v_{\text{ч}} \cdot r_{\text{ч}} \cdot L^3}{\epsilon_0 \cdot U^2}, \quad (3)$$

где  $\alpha_{\text{ч}}$  – объемная поляризуемость частицы;  
 $\eta_{\text{ср}}$ , – вязкость среды;  
 $v_{\text{ч}}$  – скорость поступательного движения частицы;  
 $r_{\text{ч}}$  – радиус частицы;  
 $L$  – расстояние между электродами;  
 $\epsilon_0$  – диэлектрическая постоянная;  
 $U$  – действующее напряжение на электродах.

### *Заключение*

В настоящее время наивысшей в Российской Федерации точностью обладают первичные референтные методики измерений. Для оценки точности измерений используется установленная характеристика точности любого результата измерений, полученного при соблюдении требований и правил данной методики измерений.

В данной работе, на основе экспериментальных данных, полученных с помощью комплекса оборудования для реализации методики (табл. 2) проводились исследования метрологических характеристик первичной референтной методики измерений поляризуемости биочастиц.

Таблица 2

Результаты измерений радиуса и скорости микрочастиц  
и вспомогательные вычисления

№	Радиус, м	Скорость, м/с	Поляризуемость, м <sup>3</sup>
1	$3,79 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$2,074 \cdot 10^{-14}$
2	$3,84 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$2,101 \cdot 10^{-14}$
3	$3,86 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$2,112 \cdot 10^{-14}$
4	$3,77 \cdot 10^{-6}$	$2,11 \cdot 10^{-5}$	$2,721 \cdot 10^{-14}$
5	$3,43 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$1,877 \cdot 10^{-14}$
6	$3,73 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$2,041 \cdot 10^{-14}$
7	$3,44 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$1,882 \cdot 10^{-14}$
8	$3,41 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$1,866 \cdot 10^{-14}$
9	$3,86 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$2,112 \cdot 10^{-14}$
10	$3,87 \cdot 10^{-6}$	$2,11 \cdot 10^{-5}$	$2,793 \cdot 10^{-14}$

Исходя из свойств неизменности опытного образца в течение длительного интервала времени, воспроизведения, хранения и передачи характеристик свойств вещества в качестве объекта, имитирующего биочастицы, используются частицы полистирола микронного размера. Это хрупкий, аморфный, нерастворимый в воде полимер, имеющий плотность, близкую к плотности эритроцитов человека. По результатам многочисленных экспериментальных исследований относительная расширенная неопределенность государственной первичной референтной методики измерений объемной поляризуемости биочастиц установлена в размере 0,15.

Первичная референтная методика может применяться для измерения объемной поляризуемости, а также для установления метрологических характеристик стандартных образцов в виде суспензии частиц полистирола с радиусом от 2 до 5 микрометров в диапазоне от 0,1 до 100 фемтометр кубический с целью оценки правильности измерения поляризуемости биочастиц с использованием других методик для метрологического обеспечения медицинских диагностических комплексов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Масленников Ю.В. Практика и перспективы применения сверхчувствительных магнитометров в биомедицинских исследованиях. Журнал радиоэлектроники, ISSN 1684-1719. – 2021. – № 5.
2. Chu Z, Cohen AR, Muthupillai R, Chung T, Wang ZJ. MRI measurement of hepatic magnetic susceptibility-phantom validation and normal subject studies. Magn Reson Med. 2004 Dec;52(6):1318-27. doi: 10.1002/mrm.20305. PMID: 15562494.



3. Mewafy, F. M., E. A. Atekwana, D. D. Werkema Jr., L. D. Slater, D. Ntarlagiannis, A. Revil, M. Skold, and G. N. Delin (2011), Magnetic susceptibility as a proxy for investigating microbially mediated iron reduction, *Geophys. Res. Lett.*, 38.
4. Родионов Юрий Александрович. Начальные ростовые процессы у семян гороха и пшеницы в магнитных полях, имитирующих вариации земного магнетизма: диссертация кандидата биологических наук: 03.00.16. – Москва, 2009. – 118 с.
5. Н.Ф. Кротевич, В.Г. Сергеев Портативный Высокочувствительный измеритель магнитной восприимчивости Геофизическая аппаратура. – № 78. – Л. – 1983.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. – 400 с.
7. Cheng C.P., Cheng H.J., Cunningham C., Shihabi Z.K., Sane D.C., Wannenburg T., Little W.C. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents alcoholic cardiomyopathy // *Circulation*. 2006. – V. 114, N 3. – P. 226–236.
8. Бецкий О.В., Майбородин А.В., Будник М.И., Креницкий А.П., Усанов Д.А., Рытик А.П. Методы измерения диэлектрических характеристик биологических сред в терагерцовом диапазоне частот // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. – 2006. – № 12. – С. 61–68.
9. Козинец Г.И. Шишков В.П., Борзова Л.В., Макаров А.А., Аграненко Л.В. Клеточный электрофорез его теоретическое и практическое значение // *Проблемы гематологии и переливания крови*. – 1979. – № 2. – С. 40–44.
10. Chan K.L., Gascoyne P.R.C., Becker F.F., Pethig R. Electrorotation of liposomes: verification of dielectric multi-shell model for cells // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1997. – V. 1349, N 2. – P. 182–196.
11. Бакиров Т.С., Генералов В.М., Чермашенцев В.М. А.С. 1712855. Способ концентрирования биочастиц в суспензии. Заявка № 4705161 от 14.06.1989; опубл. 15.02.1992. Патент № 1712855 опубл. 10.05.1997.

© Г. В. Шувалов, Л. И. Дмитриева, Д. А. Карнаухов, 2022