

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПОЛНОГО ВНУТРЕННЕГО ОТРАЖЕНИЯ
ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИДКОФАЗНЫХ СРЕД НА ОСНОВЕ БОТУЛОТОКСИНА

О. В. ГРОМОВ¹, Р. Б. ГУЛИЕВ¹, Т. А. ЧЕРНЯК², Е. Е. МАЙОРОВ^{*2},
А. В. ДАГАЕВ³, И. С. ТАЮРСКАЯ⁴

¹ Университет при Межпарламентской ассамблее ЕвразЭС,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения,
Санкт-Петербург, Россия
^{*} majorov_ee@mail.ru

³ Ивангородский гуманитарно-технический институт (филиал)
Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения,
Ивангород, Россия

⁴ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики,
Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Рассматривается возможность применения метода полного внутреннего отражения для исследования жидкофазных сред на основе ботулотоксина. Приведены результаты сравнительного анализа данных препаратов. Представлена структурно-функциональная схема и технико-эксплуатационные характеристики разработанной рефрактометрической системы. В качестве объектов исследования использованы препараты на основе ботулотоксина — ботокс, ксеомин и диспорт. Получены экспериментальные результаты измерений концентрационных зависимостей показателя преломления в данных препаратах. Показано, что температурные зависимости в ботоксе, ксеомине и диспорте с различной концентрацией позволяют изменить алгоритм температурной коррекции рефрактометрических данных.

Ключевые слова: рефрактометрическая система, ботулотоксин, показатель преломления, эстетическая косметология, температурный коэффициент, концентрация

Ссылка для цитирования: Громов О. В., Гулиев Р. Б., Черняк Т. А., Майоров Е. Е., Дагаев А. В., Таюрская И. С. Применение метода полного внутреннего отражения для исследования жидкофазных сред на основе ботулотоксина // Изв. вузов. Приборостроение. 2022. Т. 65, № 5. С. 343—349. DOI: 10.17586/0021-3454-2022-65-5-343-349.

APPLICATION OF THE TOTAL INTERNAL REFLECTION METHOD
FOR THE STUDY OF LIQUID-PHASE MEDIUM BASED ON BOTULINUM TOXIN

O. V. Gromov¹, R. B. Guliyev¹, T. A. Chernyak², E. E. Maiorov^{*2}, A. V. Dagaev³, I. S. Tayurskaya⁴

¹ University under the Inter-Parliamentary Assembly of EurAsEC,
St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation
St. Petersburg, Russia
majorov_ee@mail.ru

³ Ivangorod Humanitarian and Technical Institute,
Branch of St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation,
Ivangorod, Russia

⁴ St. Petersburg University of Management Technologies and Economics,
St. Petersburg, Russia

Abstract. Application of the total internal reflection method for the study of liquid-phase media based on botulinum toxin is considered. A comparative analysis of these drugs is carried out. Structural and functional scheme, as well as technical and operational characteristics of the developed refractometric system are presented. Botulinum toxin-based drugs - Botox, Xeomin, and Dysport - are used as objects of research. Experimental results of measurements of the concentration dependences of the refractive index in these preparations are obtained. It is shown that temperature dependences for Botox, Xeomin, and Dysport at various concentrations make it possible to change the algorithm of temperature correction of refractometric data.

Keywords: refractometric system, botulinum toxin, refractive index, aesthetic cosmetology, temperature coefficient, concentration

For citation: Gromov O. V., Guliyev R. B., Chernyak T. A., Maiorov E. E., Dagaev A. V., Tayurskaya I. S. Application of the total internal reflection method for the study of liquid-phase medium based on botulinum toxin. *Journal of Instrument Engineering*. 2022. Vol. 65, N 5. P. 343—349 (in Russian). DOI: 10.17586/0021-3454-2022-65-5-343-349.

Введение. Препараты на основе ботулотоксина (нейротоксин) достаточно широко применяются в современной эстетической косметологии для расслабления мышц и разглаживания морщин [1, 2]. Для контроля состава жидкофазного препарата на основе ботулотоксина представляется перспективным и актуальным использование рефрактометрических технологий, основанных на методе полного внутреннего отражения. Применение рефрактометрической системы непосредственно в химических цехах на фармацевтическом производстве позволяет обеспечить оптимизацию выпускаемой продукции, а также утилизацию некачественных материалов [3, 4].

Использование рефрактометрии возможно в случае получения достоверных и точных количественных данных по оптическим свойствам препаратов на основе ботулотоксина — показателя преломления (n) и температурного коэффициента (dn/dT) [5, 6]. Рефрактометрические системы классического исполнения и общего назначения в данном случае не пригодны, так как процесс калибровки, конструкция систем и оптико-электронные блоки должны быть адаптированы к работе с жидкофазными средами на основе ботулотоксина [7, 8]. Это означает, что рефрактометрическая система может представлять интерес для измерения состава нейротоксина как в лабораторных условиях, так и на реальных производствах.

Цель настоящей статьи — исследование оптических свойств жидкофазных препаратов на основе ботулотоксина с использованием разработанной рефрактометрической системы для контроля различных водных растворов в лабораторных условиях.

Рефрактометрическая система. Исследования концентрационной зависимости показателя преломления и температурного коэффициента нейротоксинов проводились с помощью рефрактометрической системы, внешний вид которой представлен на рис. 1. Структурно-функциональная схема измерительной системы показана на рис. 2, где 1 — светодиод, 2 — оптическое волокно, 3 — двухлинзовый конденсор, 4 — призма полного внутреннего отражения, 5 — объектив, 6 — канал передачи изображения границы „свет-тень“, 7 — фотоприемник, 8 — температурный датчик, 9 — колодка сетевого питания, 10 — разъемы токовых выходов.



Рис. 1

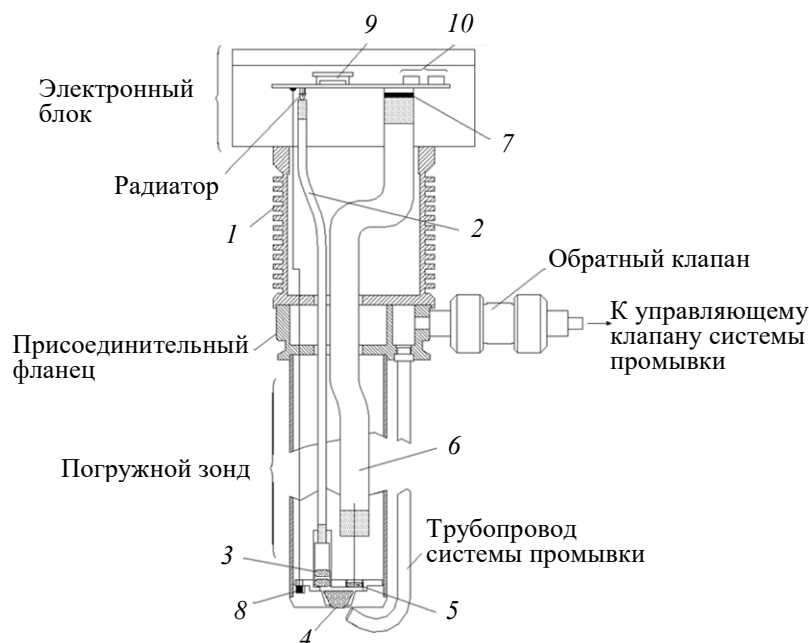


Рис. 2

В отличие от известных аналогов в разработанной рефрактометрической системе используется трапецеидальная призма из материала YAG. Система имеет увеличенную длину зондирующего элемента и оснащена дополнительным блоком очистки рабочей грани призмы. Диапазон шкал прибора по показателю преломления n и концентрации k определяется углом между вспомогательными гранями оптической призмы. При сборке изделия путем выбора одной из двух предлагаемых геометрий рабочей призмы этот диапазон может быть зафиксирован в пределах $n = 1,320 \dots 1,435$ (Brix: $^{\circ}\text{Vx} \leq 0 \dots 50 \%$) для низких концентраций раствора или $n = 1,400 \dots 1,540$ (Brix: $^{\circ}\text{Vx} \approx 40 \dots 90 \%$) для области высоких концентраций. В системе предусмотрена возможность перестройки диапазона измерений (по концентрации раствора $\Delta^{\circ}\text{Vx}$).

Технико-эксплуатационные характеристики измерительной системы

Рабочий диапазон концентраций:	
по n	1,320...1,435/1,400...1,540
по $^{\circ}\text{Vx}$, %	0...50/40...90
Рабочие пределы концентраций $\Delta^{\circ}\text{Vx}$, %	40
Погрешность измерений:	
Δn	$\pm 0,0005$
$\Delta^{\circ}\text{Vx}$, %	$\pm 0,2$
Тип температурной компенсации измерений	автоматическая
Диапазон изменения температуры	
контролируемой среды, $^{\circ}\text{C}$	0...140/0...250
Погрешность определения температуры, $^{\circ}\text{C}$	$\pm 0,5$
Токовые выходы, мА	4—20
Масса, не более, кг	8,2 кг
Габаритные размеры, мм	450×180×180
Питание прибора:	
напряжение, В	220
частота, Гц	50

Объект исследования. Объектами исследования служили препараты на основе ботулотоксина — ботокс (США), ксеомин (Германия) и диспорт (Франция) [9, 10] (препараты были предоставлены одной из косметологических клиник Санкт-Петербурга). В работе не ставилась задача сравнительного анализа данных препаратов, исследовались исключительно оптические свойства жидкофазных сред.

Ботокс — очищенный ботулинический токсин типа А в комплексе с сывороточным человеческим альбумином (0,5 мг) и натрием хлоридом (0,9 мг). Ботокс обладает ограниченной

диффузией и позволяет получить качественный эффект в труднодоступных областях введения. Это позволяет избежать осложнений, побочных эффектов, а также сохранить естественное выражение лица. Однако содержание альбумина в такой концентрации подчеркивает сильное взаимодействие препарата с биологическим объектом, поэтому чем меньше альбумина, тем сильнее эффект.

Ксеомин — ботулинический токсин типа А в комплексе с сывороточным человеческим альбумином (1 мг) и сахарозой (4,7 мг). Низкая молекулярная масса компенсируется высоким содержанием альбумина. Поэтому по воздействию в тканях ксеомин ближе к ботоксу, он обладает мягким эффектом и средней степенью диффузии в тканях. Его используют для коррекции верхней, средней и нижней частей лица. Ориентировочно 1 ед. ксеомина равна 1 ед. ботокса.

Диспорт — ботулинический токсин типа А в комплексе с сывороточным человеческим альбумином (0,125 мг) и лактозой моногидрат. Он характеризуется более низкой молекулярной массой и высокой способностью диффузии в соседние ткани. Низкая концентрация альбумина существенно увеличивает действие препарата. Единицы активности диспорта не могут сравниваться с единицами ботокса: ориентировочно 1 ед. ботокса составляет 2,5...3 ед. диспорта. Таким образом, расчет дозы и способы введения этих препаратов различаются.

Экспериментальные результаты. Результаты измерений концентрационных зависимостей показателя преломления $n(k)$ в препаратах ботокс, ксеомин и диспорт при диапазоне температур $T = 25...35$ °C на $\lambda = 589$ нм при разной концентрации $k = 5...35$ ед. представлены полиномами третьей степени:

— для ботокса

$$n(k) = -0,0000000248k^3 + 0,0000285k^2 + 0,0008237k + 1,333; \quad (1)$$

— для ксеомина

$$n(k) = -0,00000290k^3 + 0,000000310k^2 + 0,003125k + 1,333; \quad (2)$$

— для диспорта

$$n(k) = -0,0000000318k^3 + 0,00000334k^2 + 0,001005k + 1,333. \quad (3)$$

Результаты интерполяции по формулам (1)—(3) концентрационных зависимостей $n(k)$ были не хуже $\Delta n \leq 0,0005$, что соответствует заявленной погрешности измерений показателя преломления.

Подлинность данных подтверждается сравнительным анализом результатов измерений с использованием разработанной рефрактометрической системы и данных, полученных аттестованным рефрактометрическим прибором „Эксперт про“ [11—14]. Результаты сравнительного анализа измеренных и рекомендованных показателей преломления в зависимости от концентрации жидкофазных сред на основе ботулотоксина представлены на рис. 3: *а* — ботокс, *б* — ксеомин, *в* — диспорт. Как видно из графиков, расчетные значения и независимые результаты измерений дают погрешность, не превышающую $\Delta n = 0,0008$. Полученная погрешность полностью удовлетворяет потребностям практической рефрактометрии.

Диапазон температур был ограничен в пределах $T = 25...35$ °C, как и рекомендовано для эстетической косметологии. В этом диапазоне температурные зависимости $n(T)$ были близки к линейным. График зависимости температурного коэффициента dn/dT в этом диапазоне от концентрации жидкофазных сред при $k \leq 35$ ед. представлен на рис. 4. Зависимости dn/dT для ботокса, ксеомина и диспорта совпадают с погрешностью, близкой к погрешности измерений $\Delta n = 0,0008$. Концентрационные зависимости dn/dT были существенно нелинейными. Этот результат значим при определении алгоритма температурной коррекции рефрактометрических данных.

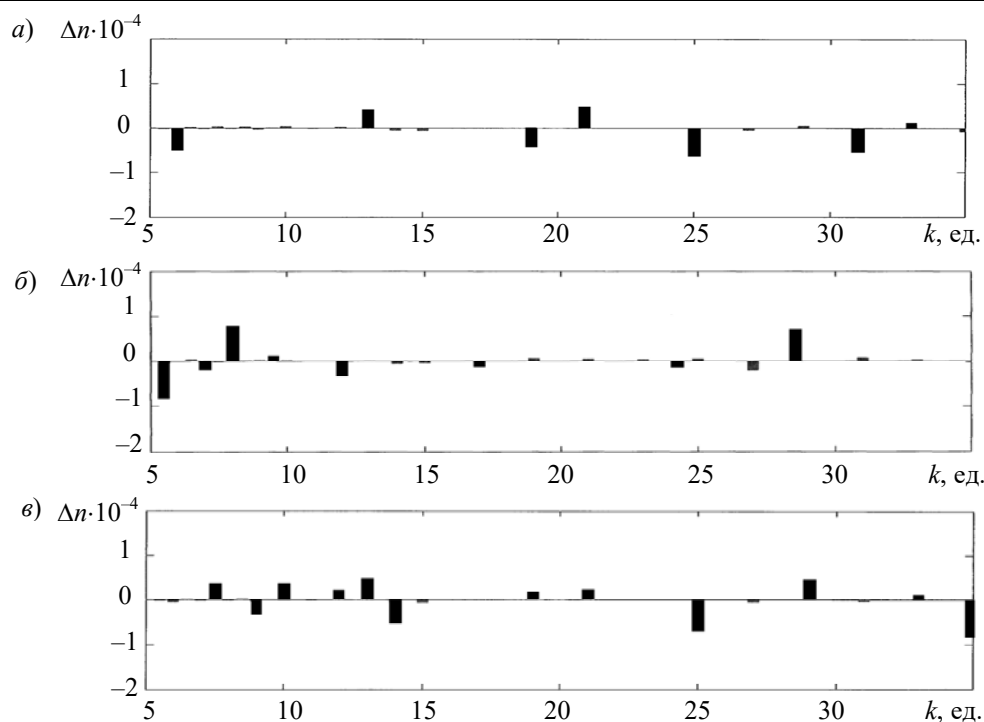


Рис. 3

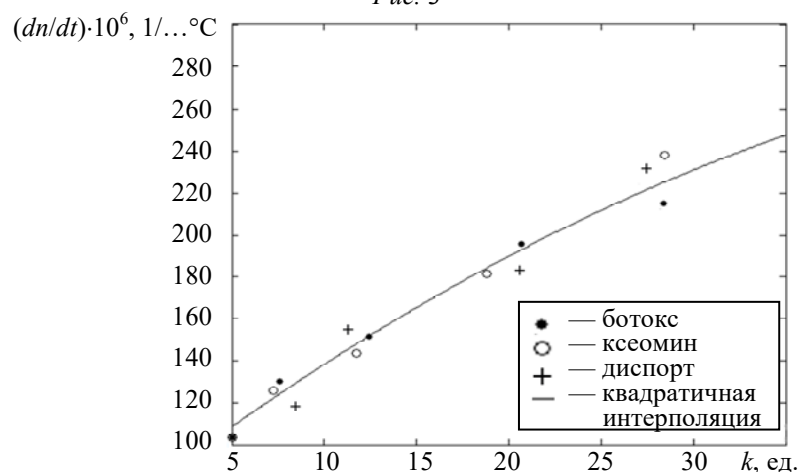


Рис. 4

В применении к температурным зависимостям $n(T)$ в ботоксе, ксеомине и диспорте с различной концентрацией k температурная компенсация по Вrix малоэффективна вследствие нелинейного характера концентрационных зависимостей dn/dT . Зависимости $dn(k)/dT$ жидкофазных сред представлены квадратичным полиномом:

$$dn/dT = -0,01011k^2 + 2,9011k + 109,11. \quad (4)$$

Для всех веществ эти зависимости практически совпадали. Результаты расчетов, выполненные на основании формулы (4), представлены на рис. 4 сплошной линией.

Заключение. Представлены результаты экспериментальных исследований оптических свойств жидкофазных препаратов на основе ботулотоксина для компенсации морщин в области глаз. Получены данные о зависимостях показателя преломления от концентрации исследуемого вещества. Важной является информация о температурной зависимости от различной концентрации веществ, так как появляется возможность изменения алгоритма температурной коррекции рефрактометрических данных. Результаты исследования представляют интерес для эстетической косметологии, а также для оптического приборостроения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tordjman M.* Rajeunissement cutane du decollete par mesotherapie // *J. Med. Esth. Chir. Dermatol.* 2003. Vol. 118. P. 111—118.
2. *Бауманн Л.* Косметическая дерматология: принципы и практика. М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 288—325.
3. *Курлов В. В., Громов О. В., Таюрская И. С., Майоров Е. Е., Арефьев А. В., Гулиев Р. Б.* Применение разработанного рефрактометрического датчика в пищевом производстве // *Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика.* 2021. № 2. С. 1—12. DOI: 10.25791/pribor.2.2021.1237.
4. *Громов О. В., Майоров Е. Е., Таюрская И. С., Машек А. Ч., Цыганкова Г. А., Удахина С. В.* Экспериментальное исследование разработанного автоматизированного рефрактометра для контроля химически агрессивных сред // *Научное обозрение. Технические науки.* 2021. № 3. С. 21—26.
5. *Майоров Е. Е., Туровская М. С., Хохлова М. В., Шаламай Л. И., Константинова А. А., Дагаев А. В., Гулиев Р. Б., Таюрская И. С.* Применение гониометрической рефракции для измерения состава щелоков в производстве сульфатной целлюлозы // *Изв. ТулГУ. Технические науки.* 2020. № 2. С. 129—137.
6. *Guliyev R. B., Koskovich V. B., Pushkina V. P., Khokhlova M. V., Konstantinova A. A.* Optoelectronic device for measuring small length measures // *The Scientific Heritage.* 2019. Vol. 1, N 40. P. 35—40.
7. *Курлов В. В., Коцкович В. Б., Майоров Е. Е., Пушкина В. П., Таюрская И. С.* Экспериментальное исследование разработанной интерференционной системы для измерений поверхности объектов сложной формы // *Изв. ТулГУ. Технические науки.* 2020. № 8. С. 179—189.
8. *Майоров Е. Е., Курлов В. В., Громов О. В., Гулиев Р. Б., Дагаев А. В., Таюрская И. С.* Применение рефрактометра для контроля напитков торговой марки „Lipton“ // *Изв. ТулГУ. Технические науки.* 2021. Вып. 6. С. 170—175. DOI: 10.24412/2071-6168-2021-6-170-175.
9. *Antoniou C., Kosmadaki M. G., Stratiges A. J., Katsambas A. D.* Photoaging: prevention and topical treatments // *Amer. Journal of Clinical Dermatology.* 2010. Vol. 11. P. 95—102.
10. *Fournier N. Kerscher M., Ruiz-Avila J.* The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine—a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative. Part II. Incorporating botulinum toxin into aesthetic clinical practice // *Dermatol. Surg.* 2013. Vol. 39, N 3. Pt. 2. P. 510—525.
11. *Lin K. H. Chen S. P., Fuh J. L.* Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study // *J. Chin. Med. Assoc.* 2014. Vol. 77, N 1. P. 10—15.
12. *Михальчевский Ю. Ю., Костин Г. А., Майоров Е. Е., Арефьев В. В., Гулиев Р. Б., Дагаев А. В.* Использование рефрактометрии для обеспечения предполетной подготовки воздушных судов // *Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика.* 2021. № 10. С. 1—7. DOI: 10.25791/pribor.10.2021.1294.
13. *Михальчевский Ю. Ю., Костин Г. А., Майоров Е. Е., Курлов В. В., Гулиев Р. Б., Дагаев А. В.* Оптико-электронный контроль противообледенительных жидкостей для обработки воздушных судов // *Изв. ТулГУ. Технические науки.* 2021. Вып. 10. С. 170—175. DOI: 10.24412/2071-6168-2021-6-170-175.
14. *Михальчевский Ю. Ю., Костин Г. А., Майоров Е. Е., Арефьев В. В., Хохлова М. В., Удахина С. В.* Исследование противообледенительной жидкости оптоэлектронным рефрактометром // *Научное приборостроение.* 2021. Т. 31, № 4. С. 88—101.

Сведения об авторах

Олег Владимирович Громов

— канд. техн. наук, доцент; Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС, кафедра сервиса транспортных средств; E-mail: oleggromoff@mail.ru

Рамиз Балахан оглы Гулиев

— канд. техн. наук; Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС, кафедра математики и информационных технологий; E-mail: ramiz63@yandex.ru

Татьяна Анатольевна Черняк

— канд. экон. наук, доцент; Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения (ГУАП), кафедра высшей математики и механики; E-mail: 79119113039@yandex.ru

Евгений Евгеньевич Майоров

— канд. техн. наук, доцент; Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения, кафедра прикладной математики; E-mail: majorov_ee@mail.ru

- Александр Владимирович Дагаев** — канд. техн. наук; Ивангородский гуманитарно-технический институт (филиал) Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения, кафедра прикладной математики, информатики и информационных таможенных технологий; E-mail: adagaev@list.ru
- Ирина Соломоновна Таюрская** — канд. экон. наук, доцент; Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, кафедра информационных технологий и математики; E-mail: tis_ivesep@mail.ru

Поступила в редакцию 24.01.22; одобрена после рецензирования 10.02.22; принята к публикации 29.03.22.

REFERENCES

1. Tordjman M. J. *Med. Esth. Chir. Dermatol.*, 2003, vol. 118, pp. 111–118.
2. Baumann L. *Cosmetic Dermatology: principles and practice*, Medpress-inform, 2013, pp. 288–325.
3. Kurlov V.V., Gromov O.V., Tayurskaya I.S., Maiorov E.E., Arefiev A.V., Guliyev R.B. *Instruments and Systems: Monitoring, Control, and Diagnostics*, 2021, no. 2, pp. 1–12. DOI: 10.25791/pribor.2.2021.1237 (in Russ.)
4. Gromov V.O., Mayorov E.E., Tayurskaya I.S., Mashek A.Ch., Tsygankova G.A., Udakhina S.V. *Scientific Review. Technical science*, 2021, no. 3, pp. 21–26. (in Russ.)
5. Maiorov E.E., Turovskaya M.S., Khokhlova M.V., Shalamay L.I., Konstantinova A.A., Dagaev A.V., Guliyev R.B., Tayurskaya I.S. *News of the Tula State University. Technical sciences*, 2020, no. 2, pp. 129–137. (in Russ.)
6. Guliyev R.B., Koskovich V.B., Pushkina V.P., Khokhlova M.V., Konstantinova A.A. *The Scientific Heritage*, 2019, no. 40(1), pp. 35–40.
7. Kurlov V.V., Kotskovich V.B., Majorov E.E., Pushkina V.P., Tayurskaya I.S. *News of the Tula State University. Technical sciences*, 2020, no. 8, pp. 179–189. (in Russ.)
8. Maiorov E.E., Kurlov V.V., Gromov O.V., Guliyev R.B., Dagaev A.V., Tayurskaya I.S. *News of the Tula State University. Technical sciences*, 2021, no. 6, pp. 170–175, DOI: 10.24412/2071-6168-2021-6-170-175. (in Russ.)
9. Antoniou C., Kosmadaki M.G., Stratiges A.J., Katsambas A.D. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2010, vol. 11, pp. 95–102.
10. Fournier N., Kerscher M., Ruiz-Avila J. *Dermatol. Surg.*, 2013, no. 3(39), pp. 510–525.
11. Lin K.H., Chen S.P., Fuh J.L. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2014, no. 1(77), pp. 10–15.
12. Mikhalevsky Yu.Yu., Kostin G.A., Maiorov E.E., Arefiev A.V., Guliyev R.B., Dagaev A.V. *Instruments and Systems: Monitoring, Control, and Diagnostics*, 2021, no. 10, pp. 1–7, DOI: 10.25791/pribor.10.2021.1294. (in Russ.)
13. Mikhalevsky Yu.Yu., Kostin G.A., Maiorov E.E., Kurlov V.V., Guliyev R.B., Dagaev A.V. *News of the Tula State University. Technical sciences*, 2021, no. 10, pp. 170–175, DOI: 10.24412/2071-6168-2021-6-170-175. (in Russ.)
14. Mikhalevsky Yu.Yu., Kostin G.A., Maiorov E.E., Arefiev A.V., Khokhlova M.V., Udakhina S.V. *Nauchnoe Priborostroenie* (Scientific Instrumentation, 2021, no. 4(31), pp. 88–101. (in Russ.)

Data on authors

- Oleg V. Gromov** — PhD, Associate Professor; University under the Inter-Parliamentary Assembly of EurAsEC, Department of Vehicle Service; E-mail: oleggromoff@mail.ru
- Ramiz B. Guliyev** — PhD; University under the Inter-Parliamentary Assembly of EurAsEC, Department of Mathematics and Information Technologies; E-mail: ramiz63@yandex.ru
- Tatyana A. Chernyak** — PhD, Associate Professor; St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Department of Higher Mathematics and Mechanics; E-mail 79119113039@yandex.ru
- Evgeny E. Maiorov** — PhD, Associate Professor; St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Department of Applied Mathematics; E-mail: maiorov_ee@mail.ru
- Alexander V. Dagaev** — PhD; Ivangorod Humanitarian and Technical Institute, Branch of St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Department of Applied Mathematics, Informatics, and Customs Information Technologies; E-mail: adagaev@list.ru
- Irina S. Tayurskaya** — PhD, Associate Professor; St. Petersburg University of Management Technologies and Economics, Department of Information Technology and Mathematics; E-mail: tis_ivesep@mail.ru

Received 24.01.22; approved after reviewing 10.02.22; accepted for publication 29.03.22.