Приборы и техника физического эксперимента

DOI: 10.18721/JPM.12206 УДК 535.36, 535.4, 57.088

МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ АНАЛИЗА ПОЛИДИСПЕРСНЫХ СУСПЕНЗИЙ НАНОЧАСТИЦ

Э.К. Непомнящая, Е.Н. Величко

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В работе предлагается модификация метода лазерной корреляционной спектроскопии для повышения точности определения размеров полидисперсных наночастиц в составе суспензий. Суть модификации состоит в создании оригинальной схемы и алгоритма обработки экспериментальных данных и позволяет определять размеры сильно полидисперсных, а также несферических наночастиц. Приводится теория для расчета размеров и формы наночастиц, а также алгоритм для решения обратной некорректной задачи лазерной корреляционной спектроскопии. Апробация разработанного программно-аппаратного комплекса производится с использованием модельных сигналов с различным уровнем шума, а также при исследовании монодисперсных и полидисперсных суспензий сферических и эллипсоидальных частиц с известными размерами.

Ключевые слова: лазерная корреляционная спектроскопия, наночастица, размер, программно-аппаратный комплекс

Ссылка при цитировании: Непомнящая Э.К., Величко Е.Н. Модификация метода лазерной корреляционной спектроскопии для анализа полидисперсных суспензий наночастиц // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2019. Т. 12. № 2. С. 73–87. DOI: 10.18721/JPM.12206

MODIFICATION OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY METHOD FOR ANALYZING POLYDISPERSE NANOPARTICLE SUSPENSIONS

E.K. Nepomnyashchaya, E.N. Velichko

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

The paper proposes a modification of the laser correlation spectroscopy method to improve the accuracy of determining the size of polydisperse nanoparticles in suspensions. The essence of the modification is to create an original scheme and an experimental data processing algorithm, which makes it possible to determine the size of highly polydisperse as well as nonspherical nanoparticles. A theory is given for calculating the size and shape of nanoparticles, as well as an algorithm for solving the inverse ill-posed problem of laser correlation spectroscopy. The approbation of the developed software and hardware complex is performed using model signals with different noise levels, as well as in the study of monodisperse and polydisperse suspensions of spherical and ellipsoidal particles with known sizes.

Keywords: laser correlation spectroscopy, nanoparticle, dimension, software and hard-ware complex

Citation: Nepomnyashchaya E.K., Velichko E.N., Modification of laser correlation spectroscopy method for analyzing polydisperse nanoparticle suspensions, St. Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics. 12 (2) (2019) 73–87. DOI: 10.18721/JPM.12206

Введение

В настоящее время повышается интерес к созданию и исследованию наночастиц, в том числе и в составе суспензий. Существующие методы, признанные наиболее эффективными для определения размеров наночастиц, такие как электронная и атомно-силовая микроскопия, не позволяют наблюдать изменения размеров и динамику агрегации частиц в реальном времени [1, 2]. К тому же их применение крайне ограничено при исследовании биологических суспензий.

В такой ситуации оказались эффективными методы, основанные на динамическом рассеянии света, в том числе метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) [1, 3]. Он широко применяется для экспресс-анализа размеров как наночастиц при их производстве, так и биомолекул. Однако коммерческие варианты реализации лазерных корреляционных спектрометров не позволяют с достаточной достоверностью исследовать многокомпонентные полидисперсные растворы [4]. Кроме того, все размеры рассчитываются в приближении сферичности рассеивателей, в то время как нередко встречаются наночастицы иных форм, а биомолекулы зачастую образуют кластеры несферической формы [5, 6]. С учетом перечисленных ограничений актуальным является развитие существующего метода лазерной корреляционной спектроскопии и алгоритмов обработки данных, для того чтобы повысить точность определения размеров частиц в полидисперсных суспензиях, а также определять их продольные и поперечные размеры при условии их несферичности.

В данной статье представлено описание программно-аппаратного комплекса, разработанного авторами на основе метода лазерной корреляционной спектроскопии. Такой комплекс позволяет решать поставленные задачи и получать размерные распределения и динамику их изменения для несферических частиц в полидисперсных суспензиях.

Схема реализации модифицированного метода ЛКС

Метод ЛКС основан на регистрации и анализе рассеянного светового излучения на частицах, совершающих броуновское движение в жидкости. Рассеянный свет в плоскости наблюдения образует динамическую спекл-картину [7]. Интенсивность такой картины в точке будет изменяться во времени вследствие движения рассеивателей в жидкости. Если регистрировать динамику изменения интенсивности спекл-картины в малой области, то можно сделать выводы о характере движения частиц и их размерах [8]. Движение частиц в данном случае характеризуется коэффициентом диффузии.

Схема разработанного программно-аппаратного комплекса представлена на рис. 1. В качестве источника излучения выбран одномодовый лазерный модуль 1 с мощностью непрерывного излучения до 5 мВт и рабочей длиной волны 650 нм. ПиП тание лазерного модуля осуществляется через аккумуляторную батарею, что позволяет создать высокостабильное по мощности излучение. Для фокусировки излучения используется асферическая короткофокусная линза З, позволяющая получать диаметр пучка в фокусе линзы, равный 500 мкм, и протяженность каустики в растворе, равную 5 мм. В схеме реализована возможность детектирования рассеянного излучения под углами от 5 до 175°. Диафрагма и многомодовое оптоволокно применяются для ограничения области рассеяния (задания эффективного рассеивающего объема), с которой принимается излучение. Длина эффективного рассеивающего объема, рассчитанная для угла рассеяния в 90°, составляет 4,8 мм. Сигнал с фотоэлектронного умножителя 9 оцифровывается АЦП-модулем 10 на частотах 50 кГц – 50 МГц и обрабатывается на компьютере.

Представленная модификация метода ЛКС позволила реализовать аппаратную часть в малогабаритном корпусе (размер составляет 25×15×5 см) и создать переносной лазерный корреляционный спектрометр (вес – до 2 кг) [9].

Для анализа несферических наночастиц в описанную схему были добавлены поляризационные пластины 4 [10].

Рассеянное излучение регистрировалось при двух ортогональных положениях поляризатора-анализатора, что позволяло вычислять отдельно коэффициенты трансляционной и ротационной диффузии. В совокупности два этих параметра позволяли оценивать продольные и поперечные размеры несферических частиц.



Рис. 1. Схема лазерного корреляционного спектрометра: 1 – лазер, 2 – экран с отверстием, 3 – собирающая линза, 4 – поляризатор, 5 – кювета с исследуемым раствором, 6 – выходной поворотный поляризатор-анализатор, 7 – коллимирующая система, 8 – входной разъем одномодового оптоволокна, 9 – фотоэлектронный умножитель, 10 – аналого-цифровой преобразующий модуль,

11 — персональный компьютер с программой обработки

Анализ размеров наночастиц с использованием автокорреляционных функций

Сигнал, регистрируемый при помощи предложенной схемы, представляет собой псевдослучайную зависимость интенсивности рассеянного излучения от времени. Частота этого сигнала определяется скоростью флуктуаций интенсивности светового излучения в плоскости наблюдения, а эта скорость, в свою очередь, - скоростью броуновской диффузии частиц в растворе. Для нахождения характерных частот можно было бы воспользоваться преобразованием Фурье, но из-за того, что одновременно регистрируются сигналы рассеяния от нескольких частиц, а также из-за наличия шумов, такой подход не дает точных результатов. Как правило, в таких случаях используется не частотное, а временное представление спектра сигнала, т. е. вычисление его автокорреляционной функции.

Рассмотрим диффузию частиц в растворе более подробно. Броуновское движение — это случайный процесс, поэтому при освещении кюветы с раствором лазерным лучом количество рассеивателей в измерительном объеме — случайная величина, как и интенсивность рассеянного света.

В ЛКС для обработки сигнала рассеяния вычисляют автокорреляционную функцию сигнала:

$$G^{(1)}(\tau) = \langle E_s^*(t)E_s(t+\tau) \rangle, \qquad (1)$$

где $E_s(t)$ — величина светового поля в области регистрации; $G^{(1)}(\tau)$ называют автокорреляционной функцией первого рода; τ — время корреляции.

В реальных экспериментах, как правило, используются квадратичные детекторы (фотоэлектронные умножители), которые регистрируют флуктуации не поля, а интенсивности рассеянного излучения. В этом случае вычисляется автокорреляционная функция второго рода, имеющая следующий вид:

$$G^{(2)}(\tau) = \langle E_s^*(t)E_s(t)E_s^*(t+\tau)E_s(t+\tau)\rangle. \quad (2)$$

В случае, если рассеянный свет представляет собой стационарный Гауссов случайный процесс, автокорреляционная функция второго рода будет связана с автокорреляционной функцией первого рода соотношением Зигерта [11]:

$$G^{(2)}(\tau) = \left| G^{(1)}(\tau) \right|^2 + 1.$$
 (3)

Данное соотношение позволяет перейти от измеренной функции $G^{(2)}(\tau)$ к функции $G^{(1)}(\tau)$. Для идентичных сферических рассеивателей, положение которых не коррелировано, можно переписать автокорреляционную функцию в следующем виде [11]:

$$G^{(1)}(\tau) = S(\mathbf{q}, d) \langle e^{i\mathbf{q}(\mathbf{r}(\tau) - \mathbf{r}(0))} \rangle e^{-i\omega_0 \tau}.$$
 (4)

В данном уравнении $S(\mathbf{q},d)$ — амплитуда рассеянного излучения; \mathbf{q} — вектор рассеяния, модуль которого вычисляется следующим образом:

$$\mathbf{q} = \frac{4\pi n_0}{\lambda_0} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right). \tag{5}$$

Для свободной и изотропной диффузии данное выражение еще больше упрощается:

$$G^{(1)}(\tau) = S(\mathbf{q}, d) \langle e^{-\mathbf{q}^2 D_T \tau} \rangle e^{-i\omega_0 \tau}.$$
 (6)

Здесь D_T — коэффициент трансляционной диффузии, который, согласно формуле Стокса — Эйнштейна, задается следующим образом [11]:

$$D_T = 2k_{\rm B}T / 6\pi\eta d, \qquad (7)$$

где η , Па[.]с, — вязкость жидкости; $k_{\rm B}$, Дж/К, — постоянная Больцмана; T, К, — температура; d, м, — гидродинамический диаметр рассеивателей.

Приведенного математического аппарата достаточно для определения коэффициентов диффузии и размеров молекул, находящихся в равновесном состоянии. Кроме того, можно наблюдать агломерацию биологических молекул или, например, металлов. Это позволяет качественно охарактеризовать активность тех или иных молекул, оценить состав раствора.

Представленная теория действительна исключительно при условии сферичности рассеивателей и отсутствия анизотропии поляризуемости излучения. Для более детального исследования необходимо учитывать также вращательную диффузию. Если отойти от сферического приближения и предположить, что амплитуды рассеянного светового поля зависят от ориентации частиц в пространстве, то выражение для автокорреляционной функции для объектов с вращательной симметрией (цилиндры, эллипсоиды) переписывается в следующем виде [10, 12]:

$$G^{(1)}(\tau) = S_1(\mathbf{q}, d_1, d_2)e^{-q^2 D_T \tau} + S_2(\mathbf{q}, d_1, d_2)e^{-(q^2 D_T + 6D_R)\tau},$$
(8)

где $S_0(\mathbf{q},d)$, $S_1(\mathbf{q},d)$ — постоянная и переменная амплитуды рассеянного излучения соответственно, причем вторая зависит от вращения частиц; d_1 , d_2 — условные величины диаметра и длины частиц, D_R — коэффициент трансляционной диффузии.

В данном выражении первое слагаемое

отвечает за обычную трансляционную диффузию, второе обычно определяется вращательной диффузией.

Угловые зависимости величин $S_0(q,d)$ и $S_1(q,d)$ приводят к следующему: при малых углах (в нашем случае $\theta < 60$) только трансляционная диффузия вносит существенный вклад в сигнал рассеяния [12]. При увеличении угла наблюдения вклад ротационного движения увеличивается, однако чтобы отделить его от трансляционного движения, необходимо измерять угловые зависимости рассеяния.

При наличии анизотропии поляризуемости рассеивателей (или в случае исследования несферических частиц) можно измерять также автокорреляционную функцию деполяризованной компоненты рассеяния:

$$G_{Dep}^{(1)}(\tau) = S_{Dep}(\mathbf{q}, d) e^{-(q^2 D_T + 6D_R)\tau}.$$
 (9)

Видно, что компонента, отвечающая исключительно за трансляционное движение, отсутствует, что позволяет избежать измерения угловых зависимостей и ограничиться измерением поляризованной и деполяризованной компонент при малых (в диапазоне 20 – 50) углах.

Значения для коэффициентов диффузии будут зависеть от формы рассеивателя. Для эллипсоидов вращения, которые являются основной формой наночастиц, наблюдаемой в экспериментах, коэффициенты диффузии можно записать следующим образом [12]:

$$D_{T} = \frac{k_{\rm B}T}{3\pi\eta d_{a}} F(d_{a}, d_{b}),$$

$$D_{R} = \frac{k_{\rm B}T}{\pi\eta d_{a}^{3}} \frac{\left(2 - \left(\frac{d_{b}}{d_{a}}\right)^{2}\right) F(d_{a}, d_{b}) - 1}{1 - \left(\frac{d_{b}}{d_{a}}\right)^{4}},$$

$$F(d_{a}, d_{b}) = \frac{1}{\sqrt{1 - \left(\frac{d_{b}}{d_{a}}\right)^{2}}} \times \left(1 - \left(\frac{d_{b}}{d_{a}}\right)^{2}\right),$$

$$\times \ln \left(\frac{1 + \sqrt{1 - \left(\frac{d_{b}}{d_{a}}\right)^{2}}}{\frac{d_{b}}{d_{a}}}\right),$$

$$(10)$$

где d_a , d_b – полуоси эллипсоидов.

На основе данных измерения коэффициентов трансляционной и ротационной диффузии можно отдельно рассчитать размеры несферических частиц.

Таким образом, для определения размеров наночастиц необходимо построить автокорреляционную функцию сигнала рассеяния, решить обратную некорректную задачу для определения коэффициентов диффузии и с помощью формулы (7) или (10) вычислить размеры частиц.

Методы решения обратной задачи ЛКС

Как уже было отмечено, проблема аппроксимации экспериментальных данных проста для рассмотренного случая рассеяния света монодисперсными сферическими частицами. Если образцы полидисперсные, то интерпретация экспериментальных данных усложняется. Для реально достижимой точности измерений можно получить только два-три параметра полидисперсного распределения: средний размер частиц, ширину распределения и его асимметрию.

Вид корреляционной кривой функции поля, которая в случае монодисперсных сфер является экспоненциальной функцией, а именно —

$$|g^{(1)}|(\tau) = e^{-\Gamma\tau}$$

(где $\Gamma = D_T q^2$), меняется при наличии полидисперсности и в общем случае записывается как суперпозиция экспоненциальных функций:

$$\left|g^{(1)}(\tau)\right| = \int_{0}^{\infty} F(\Gamma) e^{-\Gamma \tau} d\Gamma, \qquad (11)$$

где $F(\Gamma)$ — вклад в суммарную интенсивность компоненты излучения, рассеянного на частицах одного размера.

При решении уравнения (11) ищется набор коэффициентов диффузии для каждого размера частиц. При этом выражение для функции содержит экспериментальные ошибки, что приводит к систематической погрешности в искомом распределении $F(\Gamma)$.

В настоящее время существует множество методов нахождения решений уравнений типа (11) [13]. Все эти методы можно разделить на несколько основных видов: статистические, вариационные, итерационные и проекционные. Выбор подходящего метода для решения конкретной задачи ЛКС зависит от весомости его преимуществ и недостатков для каждого конкретного случая.

Проекционные методы. Используются для повышения устойчивости задачи и основаны на проецировании неустойчивого функционала на компакт. Однако в реальных задачах слишком сложно определить компакт для решения правой части уравнения. Таким образом, указанные методы обычно используются в качестве инструмента для применения предварительного ограничения к требуемому решению. Метод, который можно использовать для интегральных уравнений, — это преобразование Фурье. Если нам известна правая часть уравнения только приблизительно, то преобразование Фурье с использованием функции фильтрации может подавить влияние высокой частоты.

Статистические методы. Основаны на статистической априорной информации о свойствах матрицы, которая используется в приближении интегрального оператора. В этих методах мы рассматриваем дискретный аналог интегральных уравнений:

$$Ax + \xi = y$$

Распространенным методом в промышленной эксплуатации является метод кумулянтов [14]. Его легко и быстро реализовать, поэтому этот метод описан в международном стандарте ISO 13321. Однако без предварительной информации, с помощью этого метода можно найти только средний коэффициент диффузии и его моменты. Кроме того, метод кумулянтов поддается проверке при унимодальном распределении, а в случае полидисперсных растворов возникают искаженные результаты [9].

Распределение скоростей затухания $F(\Gamma)$ определяется из условия, что величина $F(\Gamma)d\Gamma$ есть доля полной интенсивности рассеяния, обусловленная молекулами, для которых значения $D_T q^2$ лежат в интервале между Γ и $\Gamma + d\Gamma$, и

$$\int_{\Omega} F(\Gamma) d\Gamma = 1.$$

Согласно подходу Коппела [15], по данным эксперимента вычисляются $K_m(\Gamma)$ – кумулянты распределения $F(\Gamma)$. Первый кумулянт (m = 1) дает «Z-среднее» значение коэффициента диффузии, второй (m = 2) характеризует ширину распределения, третий (m = 3) – асимметрию и т. п. Кумулянты используют еще и как чувствительный метод определения отклонений от монодисперсности.

Рассмотренный метод до сих пор наиболее применим в коммерческом производстве, однако он не позволяет получать точные результаты измерений в случаях, когда не известны ожидаемые размеры частиц. Кроме того, при исследовании полидисперсных многокомпонентных смесей коммерческие спектрометры часто дают неверные результаты.

В байесовских методах используется апостериорная плотность вероятности в качестве функции неопределенности P(x|y) для вектора решения x и экспериментальных данных y. Этот метод очень эффективен и может дать необходимое решение с любым фоновым шумом в матрице и в правой части уравнения. Единственная проблема заключается в том, что для его применения нам нужна самая полная априорная информация об искомом решении, что в экспериментах с биологическими жидкостями пока что неприменимо.

Итерационные методы. Основная идея этих методов заключается в формулировке итерационной схемы, сходящейся к точному решению, если в правой части уравнения $\delta = 0$ или в операторе нет ошибок, или если $\delta \neq 0$ при прерывании расходящегося итерационного процесса для ряда итераций. При решении обратной задачи в полидисперсных решениях можно использовать метод нелинейной оптимизации (метод Левенберга – Маркварта). К сожалению, этот метод требует точной априорной информации о форме и количестве компонентов в распределении, поэтому он не очень полезен в реальной обработке.

Неотрицательный метод наименьших квадратов также является частью итерационных методов. Он хорош как часть других алгоритмов, но может давать слишком расщепленные данные [15]. Простейшим и наиболее эффективным из итерационных методов является метод Фридмана [16]. Использование этого метода позволяет учесть практически любую априорную информацию о требуемом решении. С другой стороны, этот метод имеет низкую устойчивость по отношению к шумам в исходных данных. Кроме того, данный метод не совсем подходит для решения уравнений с экспоненциальным ядром.

Вариационные методы. Значительное развитие в решении плохо обусловленных

задач было сделано благодаря созданию общей теории регуляризации Тихонова [17]. Суть метода заключается в поиске решения не в классе всех интегрируемых функций, а в более узком классе, удовлетворяющем некоторым дополнительным условиям. До недавнего времени одним из самых популярных методов был CONTIN. Однако этот метод слишком специфичен для параметра регуляризации и не позволяет разрешать узкие пики. Сравнение регуляризации Тихонова и CONTIN представлено в нашей предыдущей работе [4].

Регуляризация Тихонова стабилизирует значения отклонения теоретической кривой от экспериментальной за счет дополнительной составной функции устойчивости $\Omega(x)$ — стабилизирующего функционала. Основным преимуществом является кросс-функциональность метода, он использует минимум априорной информации. Имеется еще один вариационный метод, помимо регуляризации Тихонова, — метод усеченного сингулярного разложения [18]. Его алгоритм близок к методу Тихонова, но с его помощью можно уменьшать ошибки округления.

Сравнение методов. В табл. 1 сведены все вышеописанные методы и выполнено их сравнение. Из представленных данных видно, что при условии отсутствия априорной информации о рассеивателях, оптимальными для применения в задачах ЛКС являются вариационные методы. Существующие недостатки этих методов можно обойти путем введения ряда модификаций в общепринятые алгоритмы и проведения модельных экспериментов для уточнения параметра регуляризации.

Разработанный алгоритм решения обратной задачи ЛКС

Как уже было отмечено, если в жидкости присутствуют взвешенные частицы разных размеров, определение их размеров требует решения обратной задачи ЛКС (11), т. е. восстановления функции $F(\Gamma)$ по известной функции $g^{(1)}(\tau)$. Эта обратная задача является некорректной в том смысле, что малая погрешность экспериментальных данных влечет за собой большую погрешность в вычисляемой зависимости $F(\Gamma)$.

В связи с тем, что измерение зависимости $F(\Gamma)$ производится в дискретном и конечном наборе точек, а также в связи с необходимостью численного решения (11),

Таблица 1

| Методы | Преимущества | Недостатки |
|---|--|---|
| Проекционные (например, Фурье- фильтрация) | Нет необходимости в апприорной информации Нет надобности использовать процедуру подгонки в соответствии с критериями наименьших квадратов | Наличие осцилляций Необходимость выбора функции фильтрации Трудно восстановить близкие ли- нии с различной интенсивностью Присутствие отрицательных значений в решении |
| Статистические (например, байесовские) | Дают необходимое решение с любым фоновым шумом Уровень по умолчанию можно установить индивидуально для каждого элемента матрицы | Необходимость наибольшего количества априорной информации |
| Итерационные (например, метод Фридмана) | Практически любая априорная информация принимается во внимание | Наличие большого числа итераций Необходимость задания значений ожидаемых результатов Накопление возможных ошибок |
| Вариационные (например, метод Тихонова) | Кросс-функциональность Требование минимума предварительной информации Гладкое решение | Необходимость выбора параметра регуляризации Трудность восстановить узкие линии |

(12)

Сравнение преимуществ и недостатков различных методов решения обратных некорректных задач

задача сводится к системе уравнений, которую в матричном виде записывают следующим образом:

 $A\mathbf{f} = \mathbf{g}.$

производной:

$$\Omega(\mathbf{f}) = \left\|\mathbf{f}\right\|^2.$$

принятыми считаются условия неотрицательности решения (ограничение решения в компактном множестве $M \ge 0$), а также его гладкости, т. е. отсутствия выбросов. Для нахождения приближенного решения системы линейных алгебраических

ния системы линейных алгебраических уравнений (12), устойчивого к малым изменениям в правой части, в методе Тихонова систему (12) заменяют задачей минимизации с добавлением регуляризирующего слагаемого:

$$\|A\mathbf{f} - \tilde{\mathbf{g}}\|^2 + \alpha \Omega(\mathbf{f}) \rightarrow \min,$$
 (13)

где α — параметр сглаживания ($\alpha > 0$); $\Omega(\mathbf{f})$ — стабилизирующий функционал, который для каждой задачи выбирается отдельно; $\tilde{\mathbf{g}} \rightarrow \mathbf{g}$.

В лазерной корреляционной спектроскопии, для получения гладких решений стабилизирующий функционал выбирают так, чтобы уменьшить скачки нулевой Минимизация такого рода стабилизирует решение системы, улучшая ее обусловленность; кроме того, повышается согласованность реального и искомого решений. Однако данный выбор часто приводит к излишней сглаженности решений, и в случае, когда решение представляет собой совокупность нескольких узких пиков, их разделение затрудняется.

Регуляризирующий параметр α выбирается на основе входных данных, а именно: слишком большое значение α приводит к появлению «переглаженных» решений, а слишком малое делает задачу неустойчивой.

В нашем алгоритме стартовое значения параметра α выбиралось равным 1 % от максимального диагонального элемента матрицы *А*. После первого решения системы (13) высчитывалась невязка $\|A\mathbf{f} - \tilde{\mathbf{g}}\|^2$, параметр α уменьшался на 90 % от первоначального значения, и система решалась заново. После второй итерации снова высчитывалась невязка и сравнивалась со значением невязки, полученным на предыдущей итерации. При их различии более чем на 10 %, параметр α снова уменьшался

на 90 %, и производилась следующая итерация. В предлагаемом алгоритме, ввиду использования сравнения невязок, нет необходимости задавать уровень шума в эксперименте, который зачастую точно неизвестен [19].

Система уравнений (13) решается по модернизированному методу Гаусса, в котором собственные числа матрицы сдвигаются в сторону бо́льших значений за счет введения регуляризирующего слагаемого; это делает решение более устойчивым к шумам.

После окончания цикла решений и получения конечного распределения **f** производится проверка на наличие отрицательных компонент решения. В программе задана возможность использовать два различных метода исключения отрицательных решений.

В первом случае, при $f_j < 0$, полагаем $f_j = 0$ для всех крайних значений *j* в данном гауссиане и исключаем эти точки из дальнейших расчетов. После этого возвращаем-ся к заданию начального значения α .

Во втором методе из расчетов исключаются не крайние точки, а f_j со значениями свыше 60% от минимального. Этот расчет работает быстрее, но дает менее точные результаты, поэтому подходит для предварительного анализа распределений частиц по размерам. Пересчет системы (13) продолжается до полного исключения всех отрицательных компонент.

Задание довольно большого начального значения а могло бы приводить к излишне сглаженным решениям, однако в алгоритм регуляризации, помимо отбрасывания отрицательных значений, введен процесс исключения положительных значений. Из решения исключаются по одной крайние точки в гауссиане до достижения заданной ширины, что позволяет вычислять размеры в сильно полидисперсных смесях с разрешением до 0,5 нм.

В реальных экспериментах, помимо переменной составляющей, существует постоянная фоновая засветка. Она приводит к тому, что автокорреляционная функция не спадает до нуля на бесконечности, а располагается на пьедестале, высота которого пропорциональна интенсивности фонового шума. Для избавления от фона в алгоритм программы был добавлен цикл, удаляющий постоянную составляющую.

Используемый алгоритм можно распи-

сать следующим образом:

Шаг 1. Задание начального (достаточно большого) значения α .

Шаг 2. Решение системы уравнений (13) и нахождение решения **f**;

Шаг 3. Вычисление невязки

 $\|A\mathbf{f} - \tilde{\mathbf{g}}\|^2$

(после первой итерации уменьшение α на 90% и возврат к Шагу 1).

Шаг 4. Сравнение невязок по неравенству

$$\left\|A\mathbf{f}-\tilde{\mathbf{g}}\right\|_{i}^{2}<0,1\cdot\left\|A\mathbf{f}-\tilde{\mathbf{g}}\right\|_{i-1}^{2};$$

если оно выполняется, то α уменьшаем на 90% и возвращаемся к Шагу 1, если нет, то переходим к Шагу 5.

Шаг 5. Проверка наличия отрицательных компонент решения **f**. При существовании $f_i < 0$ полагаем $f_j = 0$ и возвращаемся к Шагу 1. Соответствующая компонента из дальнейших расчетов исключается.

Шаг 6. При отсутствии $f_i < 0$ проверяется количество точек распределении n > N (задано до начала решения); если да, то задаем $f_{\min} = 0$ и возвращаемся к Шагу 1; если нет, то конец расчета.

Перед началом вычислений для ускорения расчетов в программе необходимо задать область ожидаемых решений и желаемую точность. Решение во всей области допустимых значений также возможно, но требует значительно большего времени ввиду кубической зависимости длительности решения системы методом Гаусса от количества точек. Также необходимо выбрать метод исключения отрицательных значений, как было описано выше, и количество оставляемых в пике точек (берется больше при наличии слабых компонент). Для большей точности предусмотрена возможность проводить усреднение корреляций, полученных из экспериментальных данных.

Апробация метода

В работе проводилась апробация разработанного программно-аппаратного комплекса при помощи компьютерного моделирования и экспериментального исследования объектов известных диаметров, полидисперсных биологических суспензий, а также суспензий, содержащих несферические кластеры частиц.

На первом этапе апробации анализировались модельные сигналы с различным уровнем шума (от 0 до 10% от полезного сигнала) и с различным числом компонент. Результаты показали, что для одномодальных распределений точность восстановления центра гауссиана близка к 100 % при любых значениях уровня шума. Значение шума в 10 % для модельных сигналов соответствует отношению сигнал/шум 21,6 дБ в реальных экспериментах (для однократного измерения). Для повышения отношения сигнал/шум нами регистрировалось от 50 до 100 сигналов, автокорреляционные функции которых усреднялись. Это существенно уменьшало вклад шумовой составляющей в полезный сигнал.

Поскольку основной целью разработки и создания данного программно-аппаратного комплекса являлось исследование динамики образования кластеров в полидисперсных биологических жидкостях, представляло интерес вычислить точность восстановления модельных сигналов, содержащих информацию о полидисперсных частицах с размерами 1 — 100 нм. На рис. 2 показаны результаты восстановления размерных распределений (расчет) для сигнала с заданными размерами частиц, нм: 4, 10 и 21 (модель).

Видно, что относительные концентрации восстанавливаются не всегда верно, однако положение центрального пика и его ширина рассчитана с погрешностью, не превышающей 5,7 %.

Реальные эксперименты проводились с использованием квазимонодисперсной суспензии белка яичного альбумина в воде. Согласно теоретическим данным, молекула альбумина имеет диаметр d = 6 нм в равновесном состоянии (при нейтральном значении pH) [20]. На рис. 3 представлено распределение белка альбумина по размерам в водной суспензии. Видно, что центральное положение пика соответствует теоретическому значению, а форма описывается кривой Гаусса.





Черные столбцы относятся к расчетным значениям, серые – к модельным



Рис. 3. Рассчитанное распределение частиц по размерам в водной суспензии белка альбумина при нейтральном значении рН

Для подтверждения возможности исследования динамики агрегации частиц в растворах мы провели измерение размеров агрегатов белка альбумина в растворах с изменяющимся водородным показателем рН. Известно, что при приближении изоэлектрической точке (рН = 4.8). Κ альбумин склонен к агрегации с образованием крупных кластеров [21]. При дальнейшем понижении значения рН раствора агрегаты белка распадаются и белок денатурирует [22]. В наших экспериментах значение рН изменялось от 8,0 до 1,6 [23]. Результаты вычисления среднего размера агрегатов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Средние размеры частиц в растворах альбумина с различными значениями водородного показателя

| pН | <i>R</i> , нм | |
|-----|----------------|--|
| 8,0 | $6,0 \pm 0,4$ | |
| 7,0 | $6,0 \pm 0,4$ | |
| 6,0 | $9,0 \pm 0,5$ | |
| 5,0 | $29,0 \pm 2,3$ | |
| 4,2 | $30,0 \pm 2,4$ | |
| 3,6 | $20,0 \pm 2,2$ | |
| 2,5 | $16,0 \pm 1,8$ | |
| 1,6 | $5,0 \pm 0,4$ | |
| | | |

Из данных табл. 2 следует, что при изменении pH раствора от щелочного к кислому наблюдается агрегация альбумина вблизи изоэлектрической точки с последующей деагрегацией при дальнейшем повышении кислотности. Таким образом, предлагаемый программно-аппаратный комплекс позволяет не только регистрировать размеры частиц, но и наблюдать за их изменением.

Для подтверждения применимости данного метода для исследования состава реальных биологических жидкостей, в работе было измерено распределение частиц по размерам в сыворотке крови [24]. Результат представлен на рис. 4.

Известно, что размеры частиц в сыворотке различны у различных типов белков. Так, альбумины и аминокислоты имеют размеры частиц от 1 до 10 нм, глобулины – от 11 до 30 нм; липопротеиды высокой плотности и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы имеют размеры от 31 до 70 нм; размерами свыше 150 нм обладают высокомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы [25].

Таким образом, в полученном размерном распределении можно выделить отдельные группы белков, проанализировать их относительные концентрации и проследить динамику образования кластеров в случае некоторых воздействий, а также определить некоторые важные диагностические параметры [26, 27]. Сильное отличие размеров белков в циркулирующих иммунных комплексах от размеров других компонент позволяет даже сделать вывод о состоянии иммунной системы человека по размерному составу и относительной концентрации циркулирующих иммунных комплексов [24].

Все представленные выше результаты были получены в приближении сферичности рассеивателей. Для оценки несферических частиц в работе использовался раствор магнитной жидкости Fe_3O_4 . В равновесном состоянии магнитная жидкость состоит из водной суспензии частиц с диаметрами около 10 нм [28], однако было установлено, что при разбавлении магнитные частицы выходят из равновесия и образуют кластеры вытянутой эллипсоидальной формы. В наших опытах магнитная жидкость разбавлялась до концентрации 0,15 мг/мл и исследовалась при помощи предлагаемого программно-аппаратного комплекса.

По полученным значениям показателей Г для поляризованной и деполяризованной компонент рассеянного света были вычислены коэффициенты трансляционной и вращательной диффузии для агломератов магнитных частиц и для единичных наночастиц. Диаметры эллипсоидов в двух ортогональных сечениях d_b и d_a вычислялись с помощью уравнений (10). Окончательное заключение о несферичности наночастиц было сделано по результатам вычисления аспектного отношения $\varepsilon = d_b/d_a$ (табл. 3). Полученные данные показывают, ЧТО единичные наночастицы преимущественно обладают формой, близкой к сферической; это подтверждено результатами сканирующей электронной микроскопии [29], тогда как их агрегаты имеют более вытянутую эллипсоидальную форму. Аналогичные данные были получены и при помощи других методов, однако точные размеры не вы-



Рис. 4. Экспериментально полученное распределение частиц по размерам в сыворотке крови

числялись. Указанные в табл. 3 диапазоны размеров свидетельствуют о полидисперсности исследуемой магнитной жидкости и о размерах и формах образующихся кластеров, что затрудняет анализ, относящийся к определению формы наночастиц. В то же время полученный результат указывает на неприменимость классического сферического приближения для исследования агрегатов магнитных жидкостей.

| | Значение | | |
|------------------------------------|-------------|-----------------------|--|
| Параметр | Агрегаты | Единичные частицы | |
| $D_{_{T}}$, (мкм) ² /с | 2,8-3,5 | 58-80 | |
| D_{R}, c^{-1} | 700 - 1060 | (4-6)·10 ⁵ | |
| d_a , нм | 73 – 94 | 4,1-5,0 | |
| d_{b} , нм | 48 - 70 | 3,5-4,7 | |
| 3 | 0,50 - 0,96 | 0,85 - 1,00 | |

Таблица 3 Рассчитанные значения размеров магнитных частиц и их агрегатов

Обозначения: d_a , d_b — диаметры эллипсоидов в двух ортогональных сечениях, D_T — коэффициент трансляционной диффузии; D_R — коэффициент ротационной диффузии; $\varepsilon = d_b/d_a$

Заключение

В работе представлен модифицированный метод лазерной корреляционной спектроскопии и разработанный на его основе программно-аппаратный комплекс, позволяющий детектировать размеры отдельных молекул и наночастиц, а также динамику их кластеризации в жидких средах, в том числе в сыворотке крови [30]. Описанный в работе алгоритм решения обратной задачи лазерной корреляционной спектроскопии позволяет вычислять размеры полидисперсных частиц с погрешностью, не превышающей 6 %. Предложенная модификация схемы лазерного корреляционного спектрометра и используемые подходы к анализу экспериментальных данных позволили определять продольные и поперечные размеры несферических наночастиц в полидисперсных растворах, что в рамках данной работы предложено впервые.

Апробация разработанного программно-аппаратного комплекса показала, что для однокомпонентных растворов точность вычисления размеров не уступает известным аналогам, используемым в коммерческих спектрометрах (Zetasizer Nano ZS и Photocor) [4], а для многокомпонентных растворов и значительно превышает известные авторам аналоги.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям (договор № 13463ГУ/2018 от 20.07.2018).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марахова А., Жилкина В., Блынская Е., Алексеев К., Станишевский Я. Определение размеров наночастиц в коллоидных растворах методом динамического рассеяния света // Наноиндустрия. 2016. Т. 63. № 1. С. 88–93.

2. Xu R. Light scattering: a review of particle characterization applications. Particuology. 2014. Vol. 18. Pp. 11–21.

3. Сергеева И.А., Хитрина К.А., Крот А.Р., Сукнева А.В., Петрова Г.П. Исследование взаимодействия и динамики молекул в растворах коллагена и коллагеназы методом динамического рассеяния света // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. 2017. Т. 17. № 3. С. 171–178.

4. Nepomnyashchaya E., Velichko E., Aksenov E., Inverse problem of laser correlation spectroscopy for analysis of polydisperse solutions of nanoparticles // Journal of Physics: Conference Series. 2016. Vol. 769. No. 1. P. 012025.

5. Юдин И.К., Дешабо В.А., Шалаев П.В., Терещенко С.А. Деполяризация рассеянного света в водных дисперсиях наночастиц различной формы // Медицинская техника. 2015. Т. 6. № 294. С. 52–55.

6. Власова И.М., Журавлева В.В., Салецкий А.М. Вращательная диффузия бычьего сывороточного альбумина, денатурированного додецилсульфатом натрия, по данным флуоресценции триптофана // Журнал физической химии. 2014. Т. 88. № 3. С. 538–544.

7. **Рябухо В.П.** Спекл-интерферометрия // Соросовский образовательный журнал. 2001. Т. 7. № 5. С. 102–109.

8. Величко Е.Н., Непомнящая Э.К., Аксенов Е.Т. Модификация лазерного корреляционного спектрометра для анализа биологических жидкостей // Ученые записки Казанского университета. Серия Физико-математические науки. 2018. Т. 160. № 1. С. 51–60.

9. Nepomnyashchaya E., Zabalueva Z., Velichko E., Aksenov E. Modifications of laser correlation spectrometer for investigation of biological fluids // EPJ Web of Conferences. 2017. Vol. 161. P. 02017.

10. Терещенко С.А., Бурнаевский И.С., Долгушин С.А., Шалаев П.В., Юдин И.К., Дешабо В.А. Определение состава жидких полидисперсий цилиндроподобных микроорганизмов по степени деполяризации лазерного излучения // Медицинская техника. 2016. Т. 300. № 6. С. 17–20.

11. Stetefeld J., McKenna S.A., Patel T.R. Dynamic light scattering: a practical guide and

applications in biomedical sciences // Biophys. Rev. 2016. Vol. 8. No. 4. Pp. 409–427.

12. Nepomnyashchaya E., Aksenov E., Velichko E. Molecular dynamics as studied by laser correlation spectroscopy // Progress in Electromagnetics Research. Symposium-Spring (PIERS). St. Petersburg, 2017. Pp. 3556–3562.

13. **Немцова О.М.** Методы решения обратных задач, выраженных интегральными уравнениями Фредгольма первого рода // Вестник Удмуртского университета. Серия 4. Физика и химия. 2005. № 4. С. 23–34.

14. **Koppel D.E.** Analysis of macromolecular polydispersity in intensity correlation spectroscopy: the method of cumulants // J. Chem. Phys. 1972. Vol. 57. No. 11. Pp. 4814–4820.

15. Mailer A.G., Clegg P.S., Pusey P.N. Particle sizing by dynamic light scattering: non-linear cumulant analysis // Journal of Physics.: Condense Matter. 2015. Vol. 27. No. 14. P. 145102.

16. **Bro R., de Jong S.** A fast non-negativity-constrained least squares algorithm // Journal of Chemometrics. 1997. Vol. 11. No. 5. Pp. 393-401.

17. Янковский Г.М., Кузнецов Д.В., Кондаков С.Э., Мельников М.Я. Особенности решения обратной задачи оптического смешения методом регуляризации Тихонова для анализа состава полидисперсных взвесей наночастиц // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. 2013. Т. 54. № 5. С. 278–287.

18. Янковский Г.М., Кузнецов Д.В., Кондаков С.Э., Мельников М.Я. Особенности решения обратной задачи оптического смешения методом сингулярного разложения матрицы для анализа состава полидисперсных взвесей наноразмерных частиц // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. 2013. Т. 54. № 6. С. 312–320.

19. Непомнящая Э.К., Величко Е.Н., Аксенов Е.Т. Решение обратной задачи лазерной корреляционной спектроскопии методом регуляризации // Университетский научный журнал. 2015. Т. 13. № 13. С. 13–21.

20. Власова О.Л. Многопараметрический подход к оптическому анализу модельных дисперсий бычьего сывороточного альбумина // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. 2009. Т. 77. № 2. С. 39-44. 21. Баранов А.Н., Власова И.М., Салецкий А.М. Исследование процессов агрегации сывороточного альбумина // Журнал прикладной спектроскопии. 2004. Т. 71. № 2. С. 204–207.

22. Баранов А.Н., Власова И.М., Микрин В.Е., Салецкий А.М. Лазерная корреляционная спектроскопия процессов денатурации сывороточного альбумина // Журнал прикладной спектроскопии. 2004. Т. 71. № 6. С. 831-835.

23. Непомнящая Э.К., Величко Е.Н., Аксенов Е.Т., Богомаз Т.А. Применение лазерной корреляционной спектроскопии для исследования биологических суспензий // Оптический журнал. 2015. Т. 82. № 3. С. 43–45.

24. Nepomnyashchaya E., Velichko E., Bogomaz T. Diagnostic possibilities of dynamic light scattering technique // Proceedings of SPIE. Nanoscale Imaging, Sensing, and Actuation for Biomedical Applications XVI. D.V. Nicolau, D. Fixler, E.M. Goldys (Eds.). 2019. Vol. 10891. P. 108910J.

25. Плужников М.С., Говорун М.И., Мигманова К.Л. Возможности лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови в диагностике опухолей головы и шеи // Российская оториноларингология. 2007. Т. 27. № 2. С. 77-83.

26. 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. Т. 44. № 2. С. 158–164.

27. Капралова В.М., Назарова Е.А., Иванова Н.Е., Шадрин Е.Б. Конформационные изменения альбумина как диагностический параметр // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. 2012. № 3 (153) С. 83–91.

28. Nepomnyashchaya E.K., Prokofiev A.V., Velichko E.N., Pleshakov I.V., Kuzmin Yu.I. Investigation of magneto-optical properties of ferrofluids by laser light scattering techniques // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 2017. Vol. 431. 1 June. Pp. 24–26.

29. Прокофьев А.В., Плешаков И.В., Бибик Е.Е., Кузьмин Ю.И. Оптическое исследование геометрических характеристик агрегатов, образованных частицами магнитной жидкости // Письма в Журнал технической физики. 2017. № 4. С. 26–31.

30. Карганов М.Ю., Алчинова И.Б., Яковенко Е.Н., Ковалева О.И., Медведева Ю.С., Вялкина М.В. Применение метода лазерной корреляционной спектроскопии в лабораторной медицине // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 9. С. 533-534.

Статья поступила в редакцию 31.03.2019, принята к публикации 24.04.2019.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

НЕПОМНЯЩАЯ Элина Константиновна — инженер Высшей школы прикладной физики и космических технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29 elina.nep@gmail.com

ВЕЛИЧКО Елена Николаевна — кандидат технических наук, директор Высшей школы прикладной физики и космических технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29 velichko-spbstu@yandex.ru

REFERENCES

1. Marakhova A., Zhilkina V., Blynskaya E., et al., Determination of nanoparticle size in colloidal solutions by dynamic light scattering,

Nanoindustry. 63 (1) (2016) 88–93.

2. Xu R., Light scattering: a review of particle characterization applications, Particuology. 18

(2014) 11-21.

3. Sergeeva I.A., Khitrina K.A., Krot A.R., et al., Investigation of the interaction and dynamics of collagen and collagenase molecules in solutions by dynamic light scattering, Izvestiya of Saratov University, New series. Series Physics. 17 (3) (2017) 171–178.

4. Nepomnyashchaya E., Velichko E., Aksenov E., Inverse problem of laser correlation spectroscopy for analysis of polydisperse solutions of nanoparticles, Journal of Physics: Conference Series. 769 (1) (2016) 012025.

5. Yudin I.K., Deshabo V.A., Shalayev P.V., Tereshchenko S.A., Depolarization of light scattered in water dispersions of nanoparticles of different shapes, Biomedical Engineering. 49 (6) (2016) 394–397.

6. Vlasova I.M., Zhuravleva V.V., Saletskiy A.M., Rotational diffusion of bovine serum albumin, denaturated with sodium dodecyl sulfate, according to tryptophan fluorescence, Russian Journal of Physical Chemistry A. 88 (3) (2014) 538–544.

7. **Ryabukho V.P.**, Speckle interferometry, Sorosovskiy Obrazovatelnyy Zhurnal. 7 (5) (2001) 102–109.

8. Velichko E.N., Nepomnyashchaya E.K., Aksenov E.T., Modification of the laser correlation spectrometer for analysis of biological fluids, Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Fiziko-Matematicheskie Nauki. 160 (1) (2018) 51–60.

9. Nepomnyashchaya E., Zabalueva Z., Velichko E., Aksenov E., Modifications of laser correlation spectrometer for investigation of biological fluids // EPJ Web of Conf. 161 (2017) 02017.

10. Tereshchenko S.A., Burnayevskiy I.S., Dolgushin S.A., Shalaev P.V., Yudin I.K., Deshabo V.A., Determination of the composition of liquid polydispersions of cylinder-like microorganisms from the laser depolarization degree, Biomedical Engineering. 50 (6) (2017) 385–389.

11. **Stetefeld J., McKenna S.A., Patel T.R.,** Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences, Biophys. Rev. 8 (4) (2016) 409–427.

12. Nepomnyashchaya E., Aksenov E., Velichko E., Molecular dynamics as studied by laser correlation spectroscopy, Progress in Electromagnetics Research Symposium-Spring (PIERS). St. Petersburg (2017) 3556–3562.

13. **Nemtsova O.M.,** Methods for solving inverse problems involving by the Fredholm equation of the first kind, Vestnik Udmurtskogo Universiteta. Fizika. 4 (2005) 23–34.

14. Koppel D.E., Analysis of macromolecular

polydispersity in intensity correlation spectroscopy: the method of cumulants, J. Chem. Phys. 57 (11) (1972) 4814–4820.

15. **Mailer A.G., Clegg P.S., Pusey P.N.,** Particle sizing by dynamic light scattering: nonlinear cumulant analysis, Journal of Physics.: Condense Matter. 27 (14) (2015) 145102.

16. **Bro R., de Jong S.,** A fast non-negativityconstrained least squares algorithm, Journal of Chemometrics. 11 (5) (1997) 393–401.

17. Yankovskiy G.M., Kuznetsov D.V., Kondakov S.E., Melnikov M.Ya., Solution of the inverse problem of light beating spectroscopy using singular value decomposition for analyzing the composition of polydisperse suspensions of nanoparticles, Moscow University Chemistry Bulletin. 54 (5) (2013) 278–287.

18. Yankovskiy G.M., Kuznetsov D.V., Kondakov S.E., Melnikov M.Ya, Solution of the inverse problem of light beating spectroscopy using singular value decomposition (SVD) method for the analysis of polydisperse suspensions of nanoparticles, Moscow University Chemistry Bulletin. 54 (6) (2013) 312–320.

19. Nepomnyashchaya E.K., Velichko E.N., Aksenov E.T., Solution of the laser correlation spectroscopy inverse problem by the regularization method, Humanities and Science University Journal. 13 (13) (2015) 13–21.

20. Vlasova O.L., The multiple parameter approach to the optical analysis of model dispersions of bovine serum albumin, St. Petersburg Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics. 2(77) (2009) 39–44.

21. Baranov A.N., Vlasova I.M., Saletskiy A.M., Investigation of serum-albumin aggregation, Journal of Applied Spectroscopy. 71 (2) (2004) 222–226.

22. Baranov A.N., Vlasova I.M., Mikrin V.E., Saletskiy A.M., Laser correlation spectroscopy of the processes of serum albumin denaturation, Journal of Applied Spectroscopy. 71 (6) (2004) 911–915.

23. Nepomniashchaya E.K., Aksenov E.T., Bogomaz, Velichko E.N., Use of laser correlation spectroscopy to investigate the parameters of biological suspensions, Journal of Optical Technology. 82 (3) (2015) 162–165.

24. Nepomnyashchaya E., Velichko E., Bogomaz T., Diagnostic possibilities of dynamic light scattering technique, Proceedings of SPIE, Nanoscale Imaging, Sensing, and Actuation for Biomedical Applications, 16th. 10891 (2019) 108910J.

25. **Pluzhnikov M.S., Govorun M.I., Migmanova K.L.,** Vozmozhnosti lazernoy korrelyatsionnoy spektroskopii syvorotki krovi v diagnostike opukholey golovy i shei [Possibilities of laser serum correlation spectroscopy in the diagnosis of head and neck tumors], Russian Otorhinolaryngology. 27(2) (2007) 77-83.

26. Gibizova V.V., Anenkova K.A., Maslennikova A.D., et al., Determination of fundamental physical parameters of blood serum proteins for development the methods for cancer diagnosis, Almanac of Clinical Medicine. 44 (2) (2016) 158–164.

27. Kapralova V.M., Nazarova E.A., Ivanova N.E., Shadrin E.B., Albumin conformational changes as a diagnostic parameter, St. Petersburg Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics. 3 (153) (2012) 83–91.

28. Nepomnyashchaya E.K., Prokofiev A.V.,

Received 31.03.2019, accepted 24.04.2019.

Velichko E.N., et al., Investigation of magnetooptical properties of ferrofluids by laser light scattering techniques, Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 431 (2017) 24–26.

29. Prokofiev A.V., Pleshakov I.V., Kuzmin Y.I., Bibik E.E., An optical investigation of the geometric characteristics of aggregates formed by particles of magnetic fluid, Technical Physics Letters. 43(2) (2017) 194–196.

30. **Karganov M.Yu., Alchinova I.B., Yakovenko E.N., et al.,** Primeneniye metoda lazernoy korrelyatsionnoy spektroskopii v laboratornoy meditsine [An application of laser correlation spectroscopy in laboratory medicine], Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 61(9) (2016) 533–534.

THE AUTHORS

NEPOMNYASHCHAYA Elina K.

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University 29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation elina.nep@gmail.com

VELICHKO Elena N.

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University 29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation velichko-spbstu@yandex.ru