

P3-2021-49

М. А. Киселев<sup>1,2,\*</sup>, Е. В. Земляная<sup>1,2</sup>, Е. И. Жабицкая<sup>1,2</sup>,  
М. В. Башашин<sup>1,2</sup>, А. И. Иваньков<sup>1</sup>

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ АНАЛИЗА  
ВЕЗИКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ НАНОЛЕКАРСТВ  
НА ОСНОВЕ **ФТНС** ПО ДАННЫМ МАЛОУГЛОВОГО  
РАССЕЯНИЯ НЕЙТРОНОВ

Направлено в журнал «Поверхность. Рентгеновские, синхротронные  
и нейтронные исследования»

---

<sup>1</sup> Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

<sup>2</sup> Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия

\* E-mail: kiselev@jinr.ru

Исследование возможностей анализа  
везикулярной структуры наноллекарств на основе ФТНС  
по данным малоуглового рассеяния нейтронов

В рамках метода разделенных формфакторов проведен анализ спектров малоуглового рассеяния нейтронов (МУРН) от полидисперсных популяций однослойных везикул фосфолипидной транспортной наносистемы (ФТНС) и наноллекарства «Индолип» в тяжелой воде в трех концентрациях. Измерения выполнены на малоугловом спектрометре ЮМО в Лаборатории нейтронной физики ОИЯИ (Дубна). Обсуждаются возможности получения информации о структуре наноллекарств на базе ФТНС по данным МУРН. Базовые структурные параметры указанных везикулярных систем, полученные на основе компьютерного анализа спектров МУРН, в целом согласуются с соответствующими результатами обработки данных малоуглового рассеяния рентгеновских лучей (МУРР). При этом метод МУРН оказывается менее чувствительным по сравнению с МУРР к детальному учету особенностей структуры бислоя оболочки везикул.

Работа выполнена в Лаборатории нейтронной физики им. И. М. Франка и Лаборатории информационных технологий им. М. Г. Мещерякова ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2021

Investigation of the Possibilities of Analysis  
of the Vesicular Structure of PTNS-Based Nanodrugs  
Using the Small-Angle Neutron Scattering Data

In the framework of the separated form factors method, the analysis of small-angle neutron scattering (SANS) spectra from polydispersed populations of unilamellar vesicles of the phospholipid transport nanosystem (PTNS) and the nanodrug indolip in heavy water in three concentrations was carried out. The measurements were carried out on a YuMO small-angle spectrometer at the Frank Laboratory of Neutron Physics, JINR, Dubna. The possibilities of obtaining information on the structure of nanodrugs based on the PTNS according to SANS data are discussed. The basic structural parameters of the indicated vesicular systems, obtained on the basis of computer analysis of the SANS spectra, generally agree with the corresponding results of processing the data of small-angle X-ray scattering (SAXS). At the same time, the SANS method turns out to be less sensitive compared to SAXS to a detailed account of the features of the structure of the vesicle bilayer.

The investigation has been performed at the Frank Laboratory of Neutron Physics and Meshcheryakov Laboratory of Information Technologies, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2021

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из активно развиваемых в последние годы способов повышения эффективности существующих лекарств является разработка для них систем транспорта (доставки) с применением современных нанотехнологий. В настоящее время готовые лекарственные формы, разработанные на основе различных систем транспорта, уже внедрены в медицинскую практику. Эти препараты отличаются высокой эффективностью и широко востребованы на рынке лекарственных средств.

Наиболее перспективными с этой точки зрения представляются системы транспорта лекарств на основе фосфолипидов [1]. Везикулы (полые наноразмерные частицы, содержимое которых ограничено одним бислоем) фосфолипидов с размерами 20–200 нм позволяют транспортировать как водонерастворимые, так и водорастворимые молекулы лекарств [2] и, соответственно, относятся к нанолечарствам.

Как установлено в последние годы, уменьшение размеров и площади поверхности используемых для транспорта лекарств частиц существенно продлевает время их циркуляции в кровотоке и тем самым увеличивает терапевтическую эффективность воздействия лекарственной субстанции на человеческий организм [3].

Гидрофильные (растворимые в воде) молекулы действующего вещества лекарственной формы могут встраиваться во внутреннюю область везикулы, заполненную водой, а гидрофобные (нерастворимые в воде) молекулы лекарства — в фосфолипидный бислой везикулы. Для эффективного практического использования везикул в качестве системы доставки лекарств, а также улучшения технологии их производства необходима точная информация об их структуре.

Известным и широко используемым экспериментальным методом исследования структуры везикулярных систем является малоугловое рассеяние нейтронов (МУРН) и рентгеновских лучей (МУРР) [4–7]. Развитый в работах [8, 9] метод разделенных формфакторов (РФФ) представляет собой эффективный инструмент анализа спектров малоуглового рассеяния от полидисперсных популяций везикул фосфолипидов в избытке жидкости для получения информации о структуре и свойствах таких систем. Так, метод РФФ был успешно применен для анализа структуры однослойных везикул димиристоилфосфатидилхолина [9] в различных фазовых состояниях липидного бислоя. В [10] исследовалось влияние диметилсульфоксида на структуру липидного бислоя везикул из дипальмитоилфосфатидилхолина. В работах [11–13] с помощью РФФ-подхода исследованы многокомпонент-

ные везикулярные системы на основе церамид-6, моделирующие верхний слой кожи млекопитающих (Stratum Corneum). В работах [14, 15] метод РФФ адаптирован для анализа данных МУРР.

В Институте биомедицинской химии на основе растительных (соевых) фосфолипидов разработана технология получения транспортных наночастиц предельно малого размера (150–250 Å) в виде лиофильно высушенного порошка, стабильного при хранении [16]. Показано, что встраивание некоторых лекарственных субстанций в эти наночастицы существенно увеличивает их биодоступность и терапевтическую эффективность [17]. В [18] путем сравнительного анализа спектров МУРР на образцах вышеупомянутой фосфолипидной транспортной наносистемы (ФТНС) и «классической» везикулярной системы димиристоилфосфатидилхолина (ДМФХ) показано, что наночастицы ФТНС имеют морфологию однослойных везикул.

В работе представлены результаты РФФ-анализа спектров МУРН, полученных на малоугловом спектрометре ЮМО (ОИЯИ, Дубна) на полидисперсной популяции однослойных везикул ФТНС в зависимости от концентрации мальтозы в растворе тяжелой воды. Аналогичные расчеты сделаны для везикулярной системы лекарства «Индолип», полученного путем встраивания молекул индометацина в липидный бислои везикулы ФТНС. «Индометацин» ( $C_{19}H_{16}C_1NO_4$ ) — известный лекарственный препарат, оказывающий противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Отметим, что лиофилизированная ФТНС состоит из соевых фосфолипидов и мальтозы с массовым соотношением компонентов 1:4. Однослойные везикулы образуются при растворении лиофилизированного порошка ФТНС в воде. Для увеличения контраста между липидным бислоем и водой в нейтронных экспериментах используется тяжелая вода ( $D_2O$ ). При этом увеличение концентрации ФТНС в тяжелой воде ведет к увеличению концентрации недеитерированной мальтозы и, соответственно, некогерентного фона, что ограничивает возможности измерения кривой МУРН в области больших значений вектора рассеяния и, соответственно, определения структуры липидного бислоя везикулы. Тем самым применение МУРН представляется оправданным при относительно низких концентрациях ФТНС в тяжелой воде.

Целью данного исследования является изучение, на примере везикулярных систем ФТНС и «Индолипа», возможности получения информации о везикулярной структуре нанолекарств на основе анализа спектров МУРН в рамках метода РФФ при концентрациях мальтозы в  $D_2O$  20% и ниже.

## ЭКСПЕРИМЕНТ

Спектры МУРН регистрировались на малоугловом нейтронном спектрометре ЮМО на импульсном реакторе ИБР-2 (Лаборатория нейтронной физики им. И. М. Франка ОИЯИ, Дубна, Россия). Образцы полидисперсных популяций однослойных везикул ФТНС и «Индолипа» готовили методом растворения лиофилизированного порошка в тяжелой воде в концентрации

5, 10 и 25 %. Концентрация мальтозы после растворения препарата в  $D_2O$  составляла 4, 8 и 20 % соответственно. Измерения проводились при комнатной температуре образцов.

## МОДЕЛЬ И МЕТОД РАСЧЕТА

Как уже сказано выше, для анализа структуры везикулярной системы использовался метод РФФ, основанный на факторизации выражения для амплитуды рассеяния и подробно описанный в ряде работ, включая [8–10]. Приведем здесь основные формулы, определяющие данный подход.

Макроскопическое сечение малоуглового рассеяния для полидисперсной популяции однослойных везикул определяется выражением

$$I(q) = \frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) + \frac{1}{2}\Delta^2 \frac{d^2}{dq^2} \left[ \frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) \right] + I_B. \quad (1)$$

Здесь  $q$  — вектор рассеяния;  $\Delta$  — второй момент функции разрешения спектрометра;  $I_B$  — некогерентный фон. Формула для  $d\Sigma(q)/d\Omega$  имеет вид

$$\frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) = n \frac{\int_{R_{\min}}^{R_{\max}} \frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{мон}}}(q, R, \langle R \rangle) G(R, \langle R \rangle) dR}{\int_{R_{\min}}^{R_{\max}} G(R, \langle R \rangle) dR}, \quad (2)$$

где  $\langle R \rangle$  — средний радиус везикулы, пределы интегрирования  $R_{\min}$  и  $R_{\max}$  выбираются в зависимости от предполагаемого размера везикул в исследуемом образце;  $d\Sigma(q)/d\Omega_{\text{мон}}$  — макроскопическое сечение монодисперсной популяции везикул, определяемое как

$$\frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{мон}}}(q) = n F_s(q, R) F_b(q, d) S(q, R), \quad (3)$$

$n$  — число везикул на единицу объема;  $S(q, R)$  — структурный фактор в форме Дебая [19];  $F_s$  и  $F_b$  — соответственно формфактор бесконечно тонкой сферической оболочки радиуса  $R$  и формфактор липидного бислоя толщиной  $d$ :

$$F_s(q, R) = \left( 4\pi \frac{R^2}{qR} \sin(qR) \right)^2, \quad (4)$$

$$F_b(q, d) = \left( \int_{-d/2}^{+d/2} \Delta\rho(x) \cos(qx) dx \right)^2.$$

Здесь  $\Delta\rho(x) = \rho(x) - \rho_{D_2O}$  — разность плотности длины рассеяния нейтрона на липидным бислоем  $\rho(x)$  и тяжелой водой  $\rho_{D_2O}$  (контраст). Для учета полидисперсности радиуса везикул используется распределение Шульца

$$G(R, \langle R \rangle) = \frac{R^m}{m!} \left( \frac{m+1}{\langle R \rangle} \right)^{m+1} \exp \left[ -\frac{(m+1)R}{\langle R \rangle} \right], \quad (5)$$

где  $m$  — коэффициент полидисперсности; среднеквадратичное отклонение радиуса везикул (полидисперсность) от среднего радиуса  $\langle R \rangle$  рассчитывается по формуле  $\sigma = \sqrt{(1+m)^{-1}}$ .

В проведенных расчетах функция  $\rho(x)$  плотности длины рассеяния нейтрона липидным бислоем аппроксимировалась на основе двух моделей, представленных на рис. 1. Это, во-первых, двухступенчатая модель, учитывающая различие в плотности длины рассеяния нейтрона в области полярных голов и в областях углеводородных цепочек бислоя двух типов —  $\rho_{CH_2}$  и  $\rho_{CH_3}$ . Данная модель использовалась в рамках РФФ-подхода для анализа спектров МУРР на везикулах ДМФХ и ФТНС [14, 15]. Второй вариант — гидрофобно-гидрофильная (ГГ) модель плотности, предполагающая линейное распределение воды в бислое и учитывающая различие плотности длины рассеяния на внешней гидрофильной области и внутреннем гидрофобном регионе бислоя. Данная модель успешно использовалась

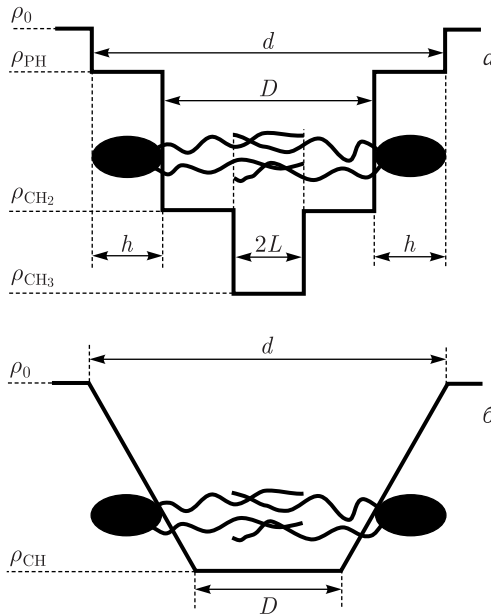


Рис. 1. Модели плотности длины рассеяния: а) двухступенчатая модель; б) ГГ-модель

для анализа структуры различных везикулярных систем (на основе данных МУРН) [9, 11–13].

Параметрами фитирования в обоих случаях являются: средний радиус везикулы  $\langle R \rangle$ , коэффициент полидисперсности  $m$ , число везикул на единицу объема  $n$ , величина некогерентного фона  $I_B$ , толщина бислоя  $d$ . Для двухступенчатой модели, кроме того, фитировались значения параметров  $\rho_{РН}$  — плотности длины рассеяния нейтронов в гидрофильной области полярных голов и  $2L$  — толщины центральной области бислоя. Толщина области полярных голов  $h$  вычисляется как  $h = (d - D)/2$ . Толщина области  $CH_2$  может быть вычислена как  $S = D/2 - L$ .

Плотность длины рассеяния углеводородных цепочек  $\rho_{СН}$  в ГГ-модели фиксировалась  $-0,36 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$ . В двухступенчатой модели полагали  $\rho_{СН_2} = -0,292 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$  и  $\rho_{СН_3} = -0,848 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$ . Значения  $\rho_0$ , характеризующие плотность длины рассеяния от раствора, для концентрации мальтозы в  $D_2O$  4, 8 и 20% составляют соответственно  $\rho_0 = 6,253 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}$ ,  $\rho_0 = 5,119 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$  и  $\rho_0 = 5,685 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$ .

Расчеты проводились на основе двух независимых подходов, обеспечивающих согласующиеся результаты: с использованием программы DFUMIL из библиотеки JINRLIB компьютерных программ ОИЯИ (<http://www.jinr.ru/programs/jinrlib>), реализующей локальную минимизацию функционала, определяющего отклонение расчетных сечений от экспериментальных данных в рамках обобщенного метода наименьших квадратов [20], а также с использованием глобальной минимизации на основе метода асинхронной дифференциальной эволюции [21, 22]. Отметим, что для реализации первого подхода создан онлайн-интерфейс, описанный в [23]. В настоящее время на базе платформы HubyLIT Многофункционального информационно-вычислительного центра Лаборатории информационных технологий ОИЯИ ведутся работы по созданию единой информационной системы для высокопроизводительных расчетов параметров везикулярных систем на основе анализа малоугловых спектров рассеяния методом РФФ с возможностью выбора метода минимизации и визуализации получаемых результатов.

**Таблица 1. Расчет по модели РФФ для везикулярных популяций ФТНС и «Индолип» с 2-ступенчатой функцией распределения плотности длины рассеяния нейтронов (рис. 1, а)**

Мальтоза	Образец	$R, \text{ \AA}$	$\sigma, \%$	$d, \text{ \AA}$	$D, \text{ \AA}$	$L, \text{ \AA}$	$\chi^2$
4 %	ФТНС	$134 \pm 3$	38	$50,6 \pm 0,4$	$27,3 \pm 0,2$	$13,6 \pm 0,9$	0,7
	«Индолип»	$153 \pm 3$	35	$39,7 \pm 0,4$	$16,7 \pm 0,2$	$0,0 \pm 0,1$	2,2
8 %	ФТНС	$137 \pm 2$	38	$47,3 \pm 0,3$	$21,4 \pm 0,2$	$10,7 \pm 0,3$	0,4
	«Индолип»	$161 \pm 2$	38	$47,0 \pm 0,3$	$18,2 \pm 0,1$	$9,0 \pm 0,1$	0,8
20 %	ФТНС	$143 \pm 2$	30	$44,5 \pm 0,3$	$22,6 \pm 0,2$	$11,2 \pm 0,1$	0,3
	«Индолип»	$156 \pm 2$	27	$45,1 \pm 0,2$	$22,9 \pm 0,7$	$12,0 \pm 0,1$	1,8

Таблица 2. Расчет по модели РФФ для везикулярных популяций ФТНС и «Индолип» с ГГ-моделью распределения плотности длины рассеяния нейтронов (рис. 1, б)

Мальтоза	Образец	$R, \text{Å}$	$\sigma, \%$	$d, \text{Å}$	$D, \text{Å}$	$\chi^2$
4 %	ФТНС	$143,9 \pm 3$	38	$49,8 \pm 0,3$	$20,4 \pm 0,6$	3,4
	«Индолип»	$164,9 \pm 2$	34	$45,6 \pm 0,5$	$15,8 \pm 0,9$	3,3
8 %	ФТНС	$144,7 \pm 2$	38	$51,3 \pm 0,2$	$17,6 \pm 0,5$	3,7
	«Индолип»	$177,7 \pm 2$	30	$46,55 \pm 0,4$	$16,6 \pm 0,7$	3,1
20 %	ФТНС	$157,6 \pm 1$	30	$49,9 \pm 0,2$	$17,0 \pm 0,3$	4,1
	«Индолип»	$166,6 \pm 1$	25	$45,8 \pm 0,3$	$16,0 \pm 0,5$	9,1

Значения  $\chi^2$ , приведенные в табл. 1, 2, рассчитывались по формуле

$$\chi^2 = \frac{1}{N - k} \sum_{i=1}^N \left( \frac{\frac{d\Sigma}{d\Omega}(q_i) - \frac{d\Sigma}{d\Omega}_{\text{exp}}(q_i)}{\delta(q_i)} \right)^2, \quad (6)$$

где  $\delta(q_i)$  — ошибки экспериментальных данных;  $N$  — число экспериментальных точек;  $k$  — количество фитируемых параметров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ, ОБСУЖДЕНИЕ, ВЫВОДЫ

Основные результаты расчетов параметров полидисперсных популяций однослойных везикул ФТНС и «Индолипа» в зависимости от концентрации мальтозы, полученные с использованием двухступенчатой модели бислоя, представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Из табл. 1 видно, что структурные параметры, определяющие геометрию везикул ФТНС и «Индолипа», в целом близки между собой, при этом размер везикул «Индолипа» оказывается на 10–15 % больше по сравнению с ФТНС.

Отметим, что в большинстве расчетов по этой модели наблюдаются нулевые или близкие к нулю значения толщины одной из областей, соответствующих углеводородным цепочкам  $\text{CH}_2$  или  $\text{CH}_3$ . Так, например, для популяции «Индолип» с концентрацией мальтозы 4 % при фитировании с экспериментальными данными получаем  $L = 0$  (область  $\text{CH}_3$ ), а для популяции ФТНС при той же концентрации имеем нулевое значение:  $S = D/2 - L$ , соответствующее области углеводородных цепочек  $\text{CH}_2$ . Наблюдаемая тенденция «скатывания» к одноступенчатой модели бислоя свидетельствует о том, что метод МУРН менее чувствителен по сравнению с МУРР для определения границ между областями внутри бислоя, поскольку осцилляции в правой части кривой МУРН, «отвечающей» за рассеяние на бислое, выражены гораздо слабее, чем в случае экспериментов МУРР (см. [15]). В связи с этим оправданным представляется использование для



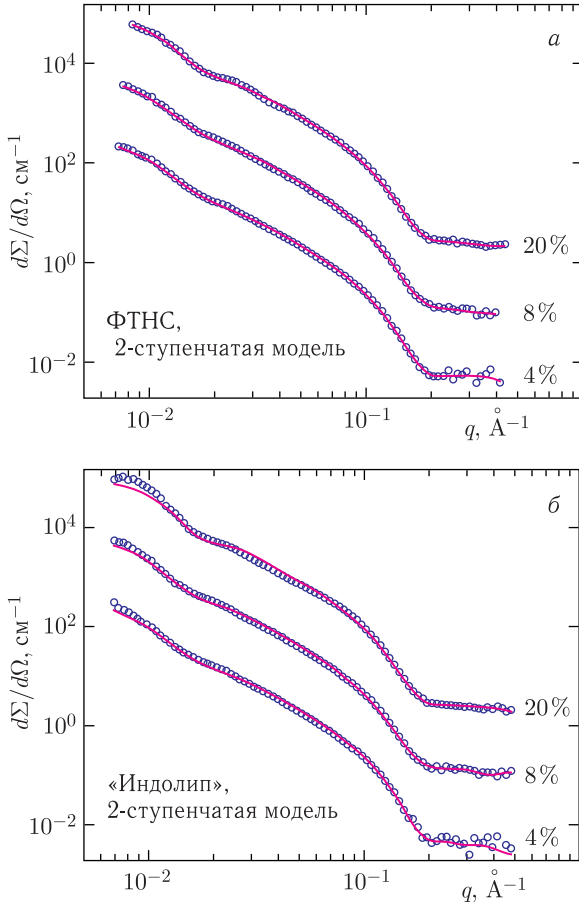


Рис. 2. Расчетные и экспериментальные спектры МУРН на образцах везикул ФТНС (а) и «Индолипа» (б) в растворах мальтозы концентрации 4, 8, 20%. Расчет сделан с использованием двухступенчатой модели бислоя

анализа данных МУРН более простых моделей бислоя, в том числе модели ГГ, хорошо зарекомендовавшей себя, как уже было сказано выше, при анализе данных МУРН на везикулярных системах различного химического состава. Результаты расчетов по этой модели представлены в табл. 2 и на рис. 3. Видно, что расчеты по двум указанным моделям дают сопоставимые значения среднего радиуса, полидисперсности, толщины бислоя и размера гидрофобной области для везикул ФТНС и «Индолипа». Рассчитанный средний радиус везикул ФТНС для концентрации мальтозы 20% оказался более чем на 20% ниже значения, полученного в [15] на основе анализа данных МУРН на ФТНС при той же концентрации мальтозы. При этом полученные значения  $\langle R \rangle = 143 \text{ \AA}$  (двухступенчатая модель) и  $\langle R \rangle = 156 \text{ \AA}$

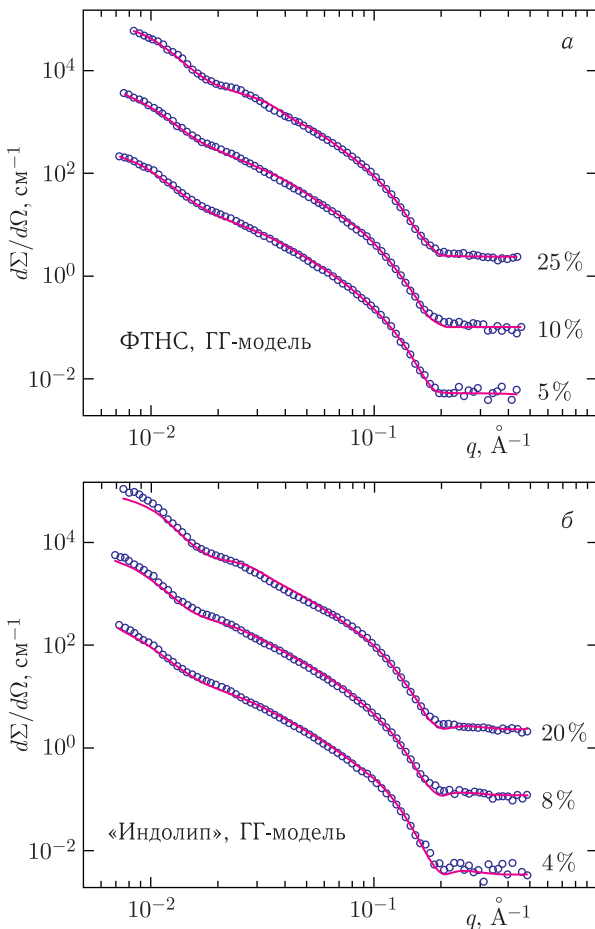


Рис. 3. Расчетные и экспериментальные спектры МУРН на образцах везикул ФТНС (а) и «Индолипа» (б) в растворах мальтозы концентрацией 4, 8, 20%. Расчет сделан с использованием ГГ-модели бислая

(ГГ-модель) в целом согласуются с приближенными оценками, сделанными в [17] и [18]: соответственно  $\langle R \rangle = 136 \text{ \AA}$  и  $\langle R \rangle = 160 \text{ \AA}$ .

Таким образом, на основе проведенных расчетов можно констатировать, что метод МУРН применим для исследования базовых структурных параметров полидисперсных везикулярных систем нанолечарств, характеризующихся достаточно малыми размерами везикул при условии их относительно низкой концентрации в растворе тяжелой воды. Подтверждается возможность использования метода РФФ для анализа спектров МУРН в рамках моделей без учета различий между рассеянием на углеводородных

цепочках разного типа внутри бислоя. При этом следует использовать менее сложные, чем при анализе данных МУРР, модели бислоя.

Отметим в заключение, что модель РФФ, определяемая формулами (1)–(5), построена в пренебрежении возможной несимметричностью бислоя. При малых размерах везикул роль несимметричности бислоя может возрастать и оказывать влияние на получаемые расчетные результаты, что требует дальнейших исследований в направлении учета этого фактора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Das S., Chaudhury A.* // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2011. V. 12. P. 62.
2. *Martins S., Sarmiento B., Ferreira D. C. et al.* // Int. J. Nanomedicine. 2007. V. 2. P. 595.
3. *Стрекалова О. С.* Фосфолипидные наночастицы: получение, характеристика, использование для транспорта лекарств в организме. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2010.
4. *Киселев М. А.* // Физика элементарных частиц и атомного ядра. 2011. Т. 42. С. 578.
5. *Свергун Д. И., Фейгин Л. А.* Рентгеновское и нейтронное малоугловое рассеяние. М.: Наука, 1986. 276 с.
6. *Kucerka N., Nieh M.-P., Katsaras J.* // Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes. Elsevier; Burlington: Academic Press, 2010. V. 12. P. 201.
7. *Kiselev M. A., Lombardo D.* // Biochim. Biophys. Acta. 2017. V. 1861. P. 3700.
8. *Kiselev M. A., Lesieur P., Kisselev F. M. et al.* // J. Appl. Phys. A. 2002. V. 74. P. S1654.
9. *Kiselev M. A., Zemlyanaya E. V., Aswal V. K., Neubert R.* // Eur. Biophys. J. 2006. V. 35. P. 477.
10. *Киселев М. А., Земляная Е. В.* // Кристаллография. 2017. Т. 62. С. 795.
11. *Zemlyanaya E. V., Kiselev M. A., Zbytouska J. et al.* // Cryst. Rep. 2006. V. 51. P. S22.
12. *Земляная Е. В., Киселев М. А., Нойберт Р. и др.* // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2008. № 11. С. 14.
13. *Kiselev M. A., Zemlyanaya E. V., Ryabova N. Y. et al.* // Appl. Phys. A. 2014. V. 116. P. 319.
14. *Киселев М. А., Земляная Е. В., Жабицкая Е. И., Аксенов В. Л.* // Кристаллография. 2015. Т. 60. С. 140.
15. *Киселев М. А., Земляная Е. В., Грузинов А. Ю. и др.* // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2019. № 2. С. 49.
16. *Арчаков А. И., Гусева М. К., Учайкин В. Ф. и др.* Патент 2463057, Российская Федерация, МПК А61К 31/685 А61К 9/127 А61К 1/16 В82В 1/00.
17. *Ipatova O. M., Torkhovskaya T. I., Medvedeva N. V. et al.* // Biomedical Chemistry. 2010. V. 4. P. 82.
18. *Kiselev M. A., Zemlyanaya E. V., Ipatova O. M. et al.* // J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2015. V. 114. P. 288.

19. *Kiselev M. A., Lesieur P., Kisselev A. M. et al.* // Nucl. Instr. Meth. A. 2001. V. 470. P. 409.
20. *Dymov S. N., Kurbatov V. S., Silin I. N., Yaschenko S. V.* // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A. 2000. V. 440. P. 431.
21. *Zhabitskaya E. I., Zhabitsky M. V.* // Lecture Notes in Computer Science. Springer, 2012. V. 7125. P. 328.
22. *Жабицкая Е. И., Жабицкий М. В.* // Математическое моделирование. 2012. Т. 24, № 12. С. 33.
23. *Земляная Е. В., Киселев М. А., Лукьянов К. В. и др.* // Системный анализ в науке и образовании. 2017. № 4. С. 1.

Получено 10 ноября 2021 г.

Редактор *А. И. Кудрявцева*

Подписано в печать 29.12.2021.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,00. Уч.-изд. л. 0,76. Тираж 185 экз. Заказ № 60340.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: [publish@jinr.ru](mailto:publish@jinr.ru)

[www.jinr.ru/publish/](http://www.jinr.ru/publish/)