

ՀԱՅ-ՌՈՒՍԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԼՐԱԲԵՐ

ՀԱՅ-ՌՈՒՍԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ

ՍԵՐԻԱ

ՖԻԶԻԿԱՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ
ԵՎ ԲՆԱԿԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

№ 2

ՀՌՀ Հրատարակչություն

Երևան 2021

РОССИЙСКО-АРМЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

В Е С Т Н И К
РОССИЙСКО-АРМЯНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

СЕРИЯ:

ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ
И ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ

№ 2

Издательство РАУ

Ереван 2021

Печатается по решению Ученого совета РАУ

Вестник РАУ, № 1. – Ер.: Изд-во РАУ, 2021. – 88 с.

Редакционная коллегия:

Главный редактор: *Казарян Э.М., академик НАН РА, д.ф.-м.н., проф.*

Зам. главного редактора: *Аветисян П.С., к.ф.-м.н., д.филос.н., проф.*

Ответственный секретарь: *Шагинян Р.С., к.х.н.*

Члены редколлегии:

Р.Г. Арамян, д.ф.-м.н., проф.; А.А. Аракелян, д.б.н.; Д.Г. Асатрян, д.т.н., проф.; О.В. Бесов, член-корр. РАН, д.ф.-м.н., проф.; В.И. Буренков, д.ф.-м.н., проф.; Г.Г. Данагулян, член-корр. НАН РА, д.х.н., проф.; В.И. Муронец, д.б.н., проф.; А.А. Оганесян, к.б.н., доц.; А.О. Меликян, член-корр. НАН РА, д.ф.-м.н., проф.; В.Ш. Меликян, член-корр. НАН РА, д.т.н., проф.; Р.Л. Мелконян, д.г.-м.н., член-корр. НАН РА; А.В. Папоян, член-корр. НАН РА, д.ф.-м.н., проф.; С.Г. Петросян, член-корр. НАН РА, д.ф.-м.н., проф.; А.А. Саркисян, д.ф.-м.н., проф.; А.Г. Сергеев, академик РАН, д.ф.-м.н., проф.

Журнал входит в перечень периодических изданий,
зарегистрированных ВАК РА и РИНЦ

Российско-Армянский университет, 2021 г.

ISSN 1829-0450

© Издательство РАУ, 2021

МАТЕМАТИКА И ИНФОРМАТИКА

UDC 004.832

Поступила: 25.10.2021г.
Сдана на рецензию: 02.11.2021г.
Подписана к печати: 12.11.2021г.

DEPTH ESTIMATION AI INFERENCEING BENCHMARK ON JETSON XAVIER NX

T. Khachatryan

National Polytechnic University of Armenia

tigran.khachatryann1@gmail.com

ABSTRACT

AI inferencing, real time processing is one of the most challenging areas of nowadays as the properties of neural networks and the field of subject may require excessive calculation power in terms of speed and memory. There are many vendors providing inferencing solutions such as Nvidia's Jetson series, Google's Coral etc., and there are many FPGA inferencing solutions such as Xilinx's AI applicable FPGA as well. But all these vendors' products are not able to effortlessly resolve the challenges for any type of trained neural network and for the requirements of the given subject. Thus investigation, benchmarking of these inferencing devices for each of the field of subject may provide interesting insight for the decision making on which device to choose or which type of optimization for each type of device would make sense. Hence, we tend to do widespread analysis in this work for one chosen field of subject

such as scene's depth estimation inferenced on one device such as Jetson Xavier NX.

Keywords: AI inferencing, Neural network, Depth estimation, Jetson Xavier NX.

1. Introduction

We have chosen one of the challenging fields of subject to analyze the inferencing that is the scene's depth estimation. Although nowadays the main tool for depth estimation is the Photogrammetry that is becoming a powerful solution for several applications such as geological measurements, aerial mapping, virtual tours etc. Meanwhile it requires heavy 3D reconstruction processing that is only suitable on stationary processing units. This means that in order to perform a photogrammetry for given object one has to first take pictures from the object with the necessary amount of scenes, then pass these pictures to a processing unit all at once to get the output, which is a time and cost consuming factor. Though it is not critical for mentioned applications, currently there are applications that require instantaneous information on scene properties, such as UAVs obstacle avoidance, indoor navigation, self-driving vehicles, Digital Surface Model (DSM) generation, mapping, textured 3D models, etc. [1]. Thus, in this article we have investigated artificial intelligent depth estimation neural network processing on one of the inferencing devices, to identify if depth estimation inferencing may become an alternative to photogrammetry for the need of instantaneous 3D modeling of scene. The investigation has been performed especially for aerial footage as that is the most emerging in terms of pictures properties due to long shooting distances. Since the picture properties degrade at long distances and thus have more interest in terms of technical challenges, though industry wise self-driving vehicles application is more demanding.

After recent advancements in deep learning, many authors suggested supervised neural networks to solve single image depth estimation problem

[2–5]. However, collecting large datasets with accurate ground truth depths is a hard solving task and sometimes impossible. As an alternative, several recent works have been done, where monocular depth estimation problem was solved by self-supervised techniques. These techniques learn depth information through stereo-pairs [6–8] or monocular videos [9–11]. The advantage of self-supervised techniques is the possibility of training without ground truth depth maps while keeping acceptable accuracy.

The neural network of this method trained with given dataset have been used as an inferencing subject for investigation against predefined properties such as output image depth quality (evaluation metrics described in 3.2 section) on an inferencing device (Jetson Xavier described in 2.1 section) to test its performance in terms of speed, required memory, power usage. We have chosen Jetson Xavier NX as an inferencing device, as it has one of the best price-performance ratios in the Jetson series. Also, we have noticed that there is a lack of such works using Jetson Xavier NX.

2. Chosen model

This section briefly describes the overall methodology of training self-supervised depth estimation model using UAV oblique videos.

The model predicts depth map through depth network and then estimates rotation and translation parameters from consecutive temporal frames through the pose network which are used to reconstruct the given input image. The difference between the reconstructed and the original input image is calculated as a loss to be backpropagated to improve the model performance. Model accuracy is evaluated using various metrics by comparing with reference depth images produced using Pix4D photogrammetric tool [12].

2.1. Jetson Xavier NX specifications

The experiments in this article were done on Nvidia Jetson Xavier NX Developer Kit. It is a power-efficient, compact module for AI edge devices.

It accelerates the NVIDIA software stack in as little as 10 W with more than 10x the performance of its widely adopted predecessor Jetson TX2. The brief properties of this device are described below.

GPU	NVIDIA Volta architecture with 384 NVIDIA CUDA cores and 48 Tensor cores
Memory	8 GB 128-bit LPDDR4x 51.2GB/s
Storage	microSD
Video Encode	2x 4Kp30 6x 1080p 60 14x 1080p30

Xavier NX is capable of 21 TOPS (int8) or 6 TFLOPS (fp16) of AI performance while consuming only 15 watts of power. When limited to 10 watts, it can still perform at 14 TOPS. More detailed evaluation can be found in Nvidia's site.

2.2. Inference

We have done inference using Nvidia TensorRT Python API. After the neural network is trained, TensorRT enables the network to be compressed, optimized, and deployed as a runtime without the overhead of a framework. TensorRT combines layers, optimizes kernel selection, and also performs normalization and conversion to optimized matrix math depending on the specified precision (fp32, fp16 or int8) for improved latency, throughput, and efficiency [15]. For doing inference TensorRT engine should be created, which can be serialized to and later deserialized from a file.

For generating TensorRT engine, first we have converted our PyTorch model to Open Neural Network Exchange (ONNX) format

specifying the inputs and outputs of the model, and then we have generated TensorRT engine from ONNX model. CUDA Python API and Jetson-inference library were used for writing the inference software [15].

We have created various engines with different input resolution and precision parameters and have performed extensive experiments which are described in the following sections.

3. Experiments

In this section we introduce the dataset, comparison of neural network's parameters against data type and also comparison with other methods.

3.1. Dataset

The UAV oblique video dataset used for our work is taken from the UAVid [13] imageries. The UAVid dataset is a combination of 42 video sequences captured from Wuhan (China) and Gronau (Germany). The original frame rate is 20 frames/second and the images are captured at a flying height of 50-100m with a flying speed of 10m/s, at an angle of 45°. The images are of size 4096×2160 and 3840×2160 for Germany and China respectively. There are 34 video sequences for China and 9 video sequences for Germany. The images from China are captured at varying height and have lots of dynamic features like cars, pedestrians, crowded streets which add extra complexity on top of the obliqueness of the view. Also, the images from China have a higher distance range, reaching more than 500m [12]. We have used China images for creating training, validation and test sets as they are more challenging.

Inspired by [12], to test the model performance, we compared the depth maps generated by the model with point clouds generated using Pix4D which are considered as reference depths. The 3D reconstruction in Pix4D also encountered the problem of a narrow base between successive frames in the dataset. To create high quality point clouds some of the frames

had to be removed which decreased the number of available reference frames. The reference depth images are then derived from the point cloud using the P-matrix obtained from Pix4D. A total of 412 images are obtained as reference depths through this process. For testing the model, a single test image is given as an input to the model from which a depth map is produced which is then compared to the corresponding reference depth.

3.2. Evaluation metrics

To assess the performance, various pixel-wise metrics are calculated between the predicted and reference depths. The evaluation of the accuracy is done based on calculating several metrics between the single image depths (d') generated from the model and the reference depths (d) produced using Pix4D. The evaluation metrics are: Absolute Relative difference (Abs Rel) given in equation (1), Squared Relative difference (Sq Rel) given in equation (2), Root Mean Square Error (RMSE) given in equation (3), Root Mean Square Logarithmic Error (RMSE log) given in equation (4), Accuracy given in equation (5) as described in [14] and [12].

$$Abs\ Rel = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|d(x_i) - d'(x_i)|}{d(x_i)}, \quad (1)$$

$$SqRel = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|d(x_i) - d'(x_i)|^2}{d(x_i)}, \quad (2)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (d(x_i) - d'(x_i))^2}, \quad (3)$$

$$RMSElog = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\log(d(x_i)) - \log(d'(x_i)))^2}, \quad (4)$$

$$Accuracy(\delta_\theta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \max\left(\frac{d_i}{d'_i}, \frac{d'_i}{d_i}\right) < \theta, \quad (5)$$

Here accuracy represents the fraction of pixels that are within a certain threshold θ to the corresponding pixel wise value in reference depth map. The thresholds chosen are 1.25, $(1.25)^2$, $(1.25)^3$, 1.15 and 1.05.

3.3. Comparison of results

In this section, we present the evaluation of our model results by comparing with reference depths generated using PIX4D software and with results published by [12]. We have chosen [12] for comparison as it is one of the best papers that uses UAVid dataset. Our results are significantly inferior to the results obtained by [12], as we have mainly focused on inference leaving the accuracy improvements for a future work.

We also present the comparison of inference statistics, memory usage, power usage, model complexities against data type.

In Table 1 and Table 2 the comparisons of model accuracies with input resolutions of 640x192 and 736x480 are shown respectively.

From Table 1, we can see that decreasing precision from fp32 to fp16 does not significantly change results. In case of int8 precision, results are slightly decreased, but as we can see in Table 4 and Table 5, it gives more performance boost. Results of the model with int8 data type were measured after performing calibration process. For that we have used calibration dataset, which includes 4160 images from the original training dataset.

Table 1.

Results achieved over models with input resolution of 640x192.

Model name	TensorRT model (640x192)			PyTorch model (640x192)	Results from Madhuanand et al. (2021)
	Fp32	Fp16	Int8	Fp32	Fp32
Absolute relative	0.288	0.288	0.306	0.288	0.109

Square relative	21.136	21.126	24.201	21.139	7.742
RMSE	63.292	63.288	69.372	63.295	48.303
RMSE log	0.335	0.335	0.358	0.335	—
a1 (<1.25)	0.603	0.603	0.578	0.603	0.878
a2 (<1.25 ²)	0.819	0.819	0.79	0.819	—
a3 (<1.25 ³)	0.908	0.909	0.891	0.908	—
a2* (<1.15)	0.471	0.471	0.449	0.471	0.761
a3* (<1.05)	0.22	0.22	0.211	0.22	0.327

Table 2 shows that using higher input resolution improves results, however it increases model complexity.

Model complexities expressed in floating point operations (FLOPs) and memory usages of the models are given in Table 3.

Table 2.

Results achieved over models with input resolution of 736x480.

Model name	TensorRT model (736x480)			PyTorch model (736x480)	Results from Madhuanand et al. (2021)
Data type	Fp32	Fp16	Int8	Fp32	Fp32
Absolute relative	0.277	0.277	0.293	0.277	0.109
Square relative	17.196	17.147	21.42	17.208	7.742
RMSE	50.411	50.313	62.877	50.437	48.303
RMSE log	0.296	0.295	0.326	0.296	—
a1 (<1.25)	0.614	0.615	0.586	0.614	0.878

a2 (<1.25 ²)	0.857	0.857	0.804	0.857	–
a3 (<1.25 ³)	0.937	0.937	0.903	0.937	–
a2* (<1.15)	0.47	0.471	0.459	0.47	0.761
a3* (<1.05)	0.239	0.24	0.238	0.239	0.327

Table 3.

Model complexities and memory usages.

Input resolution		640x192	736x480
Number of parameters		14.8 M	14.8 M
Model complexity	Fp32	2 GFLOPs	4.2 GFLOPs
	Fp16	1.3 GFLOPs	3.8 GFLOPs
	Int8	NA	NA
Memory usage	Fp32	4.1 Gb	4.1 Gb
	Fp16	3.3 Gb	3.3 Gb
	Int8	3.3 Gb	3.3 Gb

From Table 3, we can see that model complexity is proportional to the square of input resolution. Also, we can see that using fp16 and int8 precisions decreases the memory usage. Comparisons of models' performances measured by the number of frames processed in a second (FPS) are given in Table 4 and Table 5. From these tables, we can see that we were able to reach real-time performance by using fp16 or int8 precisions for the inference.

Table 4.

Inference statistics (FPS) of various models with input resolution of 640x192.

Video resolution	Input resolution	TensorRT model			PyTorch model
		Fp32	Fp16	Int8	Fp32
640x192	640x192	32 FPS	53 FPS	60 FPS	18 FPS
720x480		28 FPS	40 FPS	45 FPS	15 FPS
1280x720		21 FPS	28 FPS	30 FPS	14 FPS

Table 5.

Inference statistics (FPS) of various models with input resolution of 736x480.

Video resolution	Input resolution	TensorRT model			PyTorch model
		Fp32	Fp16	Int8	Fp32
640x192	736x480	13 FPS	25 FPS	30 FPS	7 FPS
720x480		13 FPS	22 FPS	27 FPS	7 FPS
1280x720		10 FPS	17 FPS	20 FPS	6 FPS

In Table 6 and Table 7 are shown the power usages of the models with input resolutions of 640x192 and 736x480 respectively.

Table 6.

Power usage of various models with input resolution of 640x192.

Video resolution	Input resolution	TensorRT model			Idle power usage
		Fp32	Fp16	Int8	
640x192	640x192	12300 mW	8900 mW	7800 mW	3000 mW
720x480		11450 mW	8650 mW	7600 mW	
1280x720		10200 mW	7900 mW	7250 mW	

Table 7.

Power usage of various models with input resolution of 736x480.

Video resolution	Input resolution	TensorRT model			Idle power usage
		Fp32	Fp16	Int8	
640x192	736x480	13200 mW	10700 mW	9300 mW	3000 mW
720x480		12900 mW	10500 mW	9100 mW	
1280x720		11950 mW	9550 mW	8550 mW	

4. Conclusion

Per the metrics evaluated such as used memory, number of FLOPS, power usage, in this work it can be concluded that Jetson Xavier NX with its huge capabilities of 6 TFLOPS (fp16) still have tremendous room for model improvement but thus it has to find a way on how to deal with data transmission in order not to reduce the fps as we can see it degraded for higher resolution of input images as well for higher inferenced video resolution. Meanwhile the results are showing that working on input

resolution to improve the model still makes sense, though the power consumption can be a concern as it reaches its boundaries of 15 watts.

For future research, we would like to explore further the depth estimation model for very large depth ranges in a scene and also investigate the possibilities of reducing model complexity while keeping sufficient level of accuracy.

REFERENCES

1. *Nex F., Remondino F.* UAV for 3D mapping applications: A review. *Appl. Geomatics*. 2014 vol. 6. PP. 1–15.
2. *Eigen D., Puhrsch C., Fergus R.* Depth Map Prediction from a Single Image using a Multi-Scale Deep Network. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2014. PP. 2366–2375.
3. *Fu H., Gong M., Wang C., Batmanghelich K., Tao D.* Deep ordinal regression network for monocular depth estimation. *CVPR*. 2018. PP. 2002–2011.
4. *Laina I., Rupprecht C., Belagiannis V., Tombari F., Navab N.* Deeper depth prediction with fully convolutional residual networks. *3DV*. 2016. PP. 239–248.
5. *Saxena A., Sun M., Ng A.Y.* Make3d: Learning 3d scene structure from a single still image. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2009. Vol. 31, no. 5. PP. 824–840.
6. *Garg R., BG V., Carneiro G., Reid I.* Unsupervised CNN for Single View Depth Estimation: Geometry to the Rescue. *ECCV*. 2016. PP. 740–756.
7. *Xie J., Girshick R., Farhadi A.* Deep3D: Fully automatic 2D-to-3D video conversion with deep convolutional neural networks. *ECCV*. 2016.
8. *Godard C., Mac Aodha O., Brostow G.* Unsupervised Monocular Depth Estimation with Left-Right Consistency. *Computer Vision and Pattern Recognition*. 2017. PP. 6602–6611.
9. *Zhou T., Brown M., Snavely N., Lowe D.* Unsupervised learning of depth and ego-motion from video. *Computer Vision and Pattern Recognition*. 2017. PP. 6612–6619.
10. *Vijayanarasimhan S., Ricco S., Schmid C., Sukthankar R., Fragkiadaki K.* SfMNet: Learning of structure and motion from video. *ArXiv*. 2017.
11. *Casser V., Pirk S., Mahjourian R., Angelova A.* Depth prediction without the sensors: Leveraging structure for unsupervised learning from monocular videos. *AAAI*. 2019.

12. *Madhuanand L., Nex F., Yang M.* Self-supervised monocular depth estimation from oblique UAV videos. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*. 2021. Vol. 176. PP. 1–14.
13. *Lyu Y., Vosselman G., Xia G.S., Yilmaz A., Yang M.* UAVid: A semantic segmentation dataset for UAV imagery. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*. 2020. Vol. 165. PP. 108–119.
14. *Godard C., Aodha O., Firman M., Brostow G.* Digging into self-supervised monocular depth estimation. *IEEE International Conference on Computer Vision*. 2019. PP. 3827–3837.
15. <https://docs.nvidia.com/deeplearning/tensorrt/developer-guide/index.html>.

ОРИЕНТИР ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ОЦЕНКИ ГЛУБИНЫ НА JETSON XAVIER NX

Т.Б. Хачатрян

АННОТАЦИЯ

Применение искусственного интеллекта (ИИ) и обработка в реальном времени в настоящее время одна из самых сложных областей, так как свойства нейронных сетей и сама область могут потребовать чрезмерных вычислительных мощностей с точки зрения скорости и памяти. Есть много поставщиков, которые предлагают решения для применения, такие как серия Nvidia Jetson, Google Coral и т.д., а также различные FPGA решения применений – таких, как ИИ применяемые FPGA Xilinx. Но продукты всех этих производителей не в состоянии легко решить задачи для любого типа обученной нейронной сети и для требований данной темы. Таким образом, исследование, сравнительный анализ этих устройств применения для каждой области предмета может предоставить интересную информацию для принятия решения о том, какое устройство выбрать или какой тип оптимизации для каждого типа устройства будет иметь смысл. Следовательно, в этой работе мы стремимся проводить обширный анализ для одной выбранной области объекта, такой как оценка глубины сцены, сделанная на одном устройстве, таком как Jetson Xavier NX.

Ключевые слова: ИИ применение, нейронная сеть, оценка глубины, Jetson Xavier NX.

ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 621.371

Поступила: 17.09.2021г.

Сдана на рецензию: 23.09.2021г.

Подписана к печати: 12.10.2021г.

РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТАРИЯ В ПРОГРАММНОЙ СРЕДЕ LABVIEW ДЛЯ КОЛЛИМАТОРНОГО МЕТОДА АНТЕННЫХ ИЗМЕРЕНИЙ В ДИАПАЗОНЕ МИЛЛИМЕТРОВЫХ ВОЛН

С.Р. Тадевосян

*Российско-Армянский университет
Инженерно-физический институт
Кафедра телекоммуникации*

tad.sus.94@gmail.com

АННОТАЦИЯ

В данной статье описывается коллиматорный метод антенных измерений в миллиметровом диапазоне волн, представлен разработанный инструментарий, предоставляющий оценку потерь в коллиматорной испытательной системе, рассчитывающий эффективную изотропную излучаемую мощность, излучаемую мощность, эффективную изотропную чувствительность.

Вопрос проведения испытаний антенных устройств радиоэлектронных систем, работающих в миллиметровом диапазоне волн, является важным, поскольку антенные системы являются их неотъемлемой частью. Выбор того или иного метода измерений параметров антенных устройств зависит от точности результатов и размеров испытываемой антенной системы.

Коллиматорный метод антенных измерений на сегодняшний день применяется в различных передовых областях, применяющих радиоэлектронные устройства, при испытаниях автомобильных радаров, в связи, при тестировании антенн мобильных телефонов и т.д.

Ключевые слова: миллиметровый диапазон, коллиматорный метод, потери при распространении, среда LabVIEW.

Введение

Сильное затухание волн миллиметрового диапазона в среде требует повышения мощности передатчиков, что неприемлемо как с технической, так и экономической точек зрения. В связи с этим задача проведения испытаний радиоэлектронных систем, работающих в миллиметровом диапазоне, является критичной.

В данной статье рассмотрен метод измерения параметров антенн коллиматорным методом, представлен разработанный инструментарий, позволяющий проводить оценку потерь в коллиматорной испытательной системе.

Одно из основных преимуществ коллиматорного метода антенных измерений – малая протяженность стенда измерений по сравнению с методом антенных измерений в дальней зоне.

Целью работы является изучение вопроса оценки потерь мощности сигнала измерительного стенда, обобщение полученных результатов и реализация алгоритма оценки потерь в программной среде LabVIEW. Алгоритм предусматривает расчет потерь на линии распространения сигнала, расчет эффективной изотропной излучаемой

мощности, излучаемой мощности, эффективной изотропной чувствительности. Данный инструментарий на настоящий момент позволяет выполнить теоретическую оценку, которая в дальнейшем будет использована уже для построения реальной системы. Новизной работы является разработанный алгоритм оценки потерь мощности сигнала измерительного стенда.

1. Коллиматорный метод

Коллиматорный метод измерений основан на возможности имитации дальнего поля антенны, близкого к полю плоской волны, при помощи вспомогательной антенны – коллиматора, расположенного в непосредственной близости от испытуемой антенны [1].

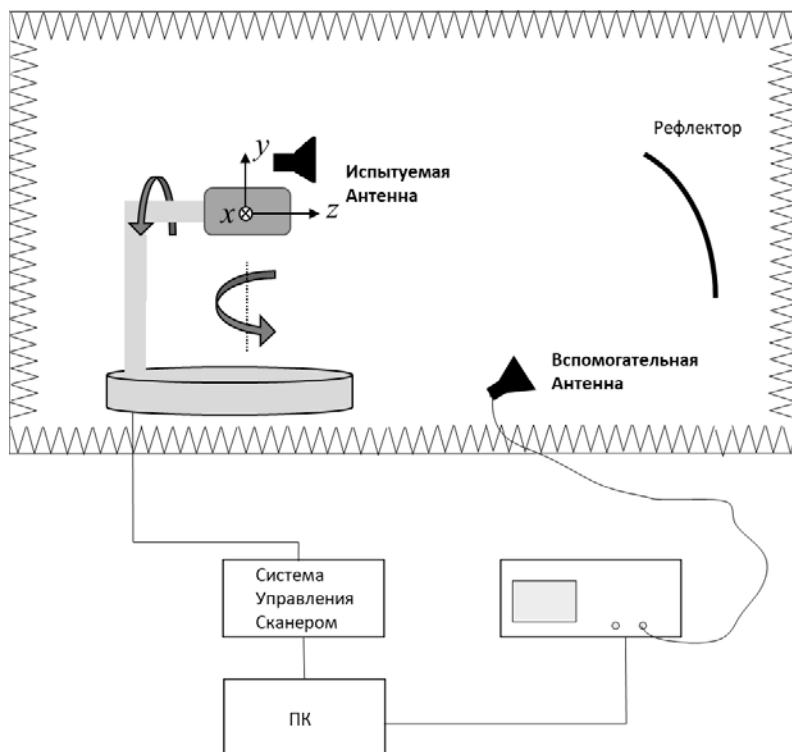


Рис. 1. Блок-схема коллиматорного метода.

В качестве рефлектора (коллиматора) используются зеркальные, линзовые антенны и т.д. Размеры рефлектора в несколько раз должны превышать размеры испытываемой антенны (Рис. 1).

Достоинством данного метода является простота схемы и практическое полное совпадение с методиками измерения параметров в дальней зоне, меньшие размеры безэховой камеры, но при этом предъявляются высокие требования к изготовлению коллиматора [3].

2. Разработка инструментария

В программной среде LabVIEW разработан инструментарий, оценивающий потери во всей линии передачи коллиматорной испытательной системы антенн, рассчитывающий EIRP (эффективная изотропная излучаемая мощность), TRP (излучаемая мощность) и EIS (эффективная изотропная чувствительность) [3]. Все измерения проводились в соответствии со спецификацией 3GPP 38.810 [4].

В результате разработки алгоритма для расчета EIRP измерений была представлена формула (1), которая учитывает все потери на пути прохождения сигнала [2]. Испытуемая антенна работает в режиме передачи.

$$\begin{aligned} \text{EIRP(dBm)} = & ((P_{\text{ch}}(\text{dBm}) + L_{\text{cb}}(\text{dB})) * \eta - G_{\text{RX}}(\text{dBi}) + \\ & + \text{FSPL}_1 - G_{\text{ref}} + \text{FSPL}_2 \end{aligned} \quad (1)$$

P_{ch} – мощность на входе вспомогательной антенны,

L_{cb} – потери в кабеле, соединяющего приемник со вспомогательной антенной,

η – КПД вспомогательной антенны,

G_{RX} – КУ вспомогательной антенны,

FSPL_1 – потери в свободном пространстве на расстоянии от вспомогательной антенны до рефлектора,

G_{ref} – КУ рефлектора,

рупорная антенна, в качестве вспомогательной антенны, рефлектор – параболическая антенна и испытываемая антенна в виде рупорной антенны; рабочая частота 37 ГГц, размеры рупорных антенн 20x20мм, диаметр рефлектора равен же 70см.

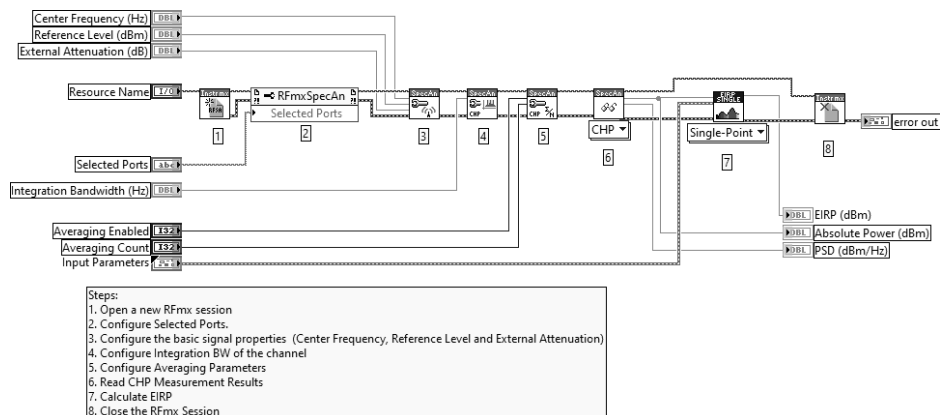


Рис. 3. Пример работы с инструментарием.

Расчет параметра S (2.1), полученный при симуляции в программной среде Fecko, показал потери на пути распространения сигнала в $-26,015$ дБ, см. Рис. 4, что, в свою очередь, на 2дБ меньше, чем результаты написанного алгоритма, что является достаточной для дальнейшей работы над улучшением работы инструментария.

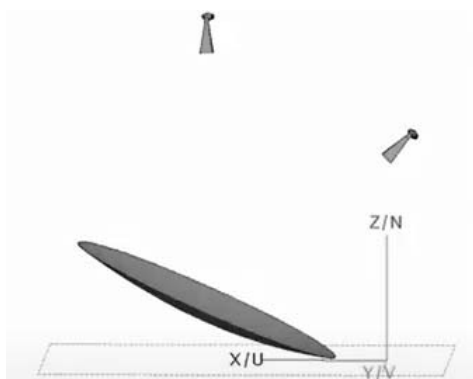


Рис. 4. Коллиматорная система в программной среде Fecko.

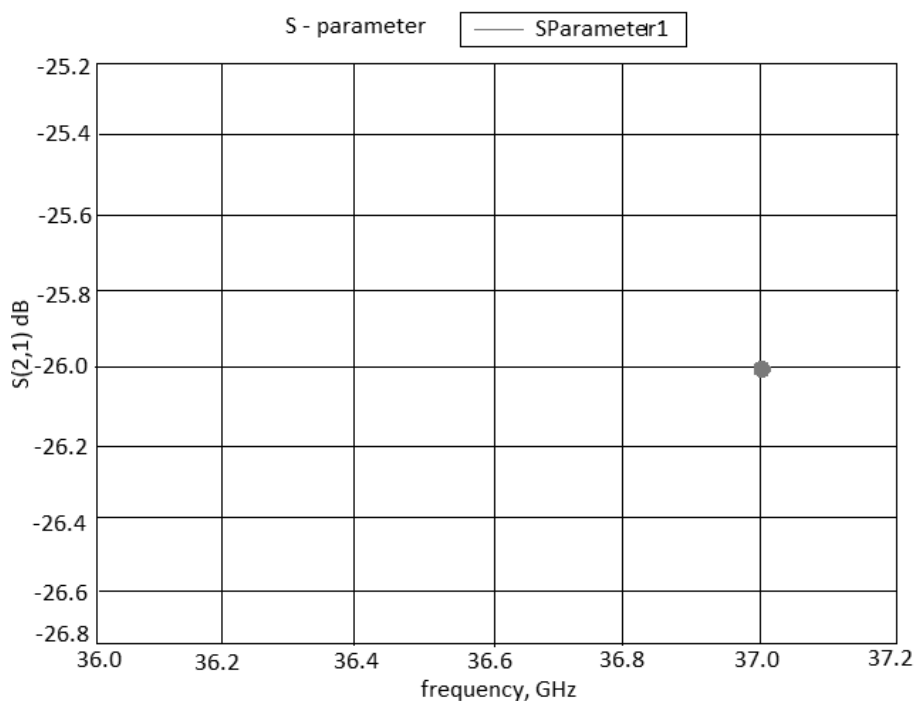


Рис. 5. S (2,1) параметр системы в программной среде Feko.

Заключение

Такие важнейшие характеристики радиоэлектронных средств, как пространственное и временное разрешение, чувствительность, помехозащищенность, сектор обзора и т.п. во многом определяются параметрами антенных устройств. Поэтому для практики столь большое значение имеют достоверное определение и знание основных параметров антенн – ширины главного луча, ДН, уровня боковых лепестков и т.п. Выбор метода проведения испытаний зависит от условий задачи и необходимой точности измерений.

Коллиматорный метод проведения испытаний был взят в качестве основы для реализации алгоритма, так как благодаря данному методу возможно уменьшить протяженность стенда измерений. Проведенные исследования, разработанный алгоритм и реализуемый на его основе инструментарий позволяют программным способом рассчитывать потери, для коллиматорной испытательной системы, рассчитать EIRP (эффективная изотропная излучаемая мощность), TRP (излучаемая мощность) и EIS (эффективная изотропная чувствительность) антенны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Захарьев Л.Н., Леманский А.А. и др.* Методы измерения характеристик антенн СВЧ. М.: Радио и связь, 1985. 36с.
2. *Марков Г.Т., Сазонов Д.М.* Антенны. М.: Энергия», 1975.
3. *Аветисян В.Г.* Автоматические для определения характеристик антенн методом ближнего поля в диапазоне миллиметровых волн. Ер., 2007.
4. 3rd Generation Partnership Project; Technical Specification Group Radio Access Network; NR; Study on test methods; (Release 16).
5. *Бахрах Д.Л., Кременецкий С.Д.* Методы измерений параметров излучающих систем в ближней зоне». Л.: Наука, 1985. 272с.

DEVELOPMENT OF TOOLS IN THE LABVIEW SOFTWARE ENVIRONMENT FOR THE COLLIMATOR METHOD OF ANTENNA MEASUREMENTS IN THE MILLIMETER-WAVE RANGE

S. Tadevosyan

*Department of telecommunication,
Russian-Armenian University. Yerevan, Armenia.*

ABSTRACT

The article describes the collimator method of antenna measurements in the millimeter wavelength range, presents a developed toolkit that provides an estimate of

losses in a collimator test system, calculates the effective isotropic radiated power, radiated power, effective isotropic sensitivity.

The issue of testing antenna devices of radio-electronic systems operating in the millimeter wavelength range is important since antenna systems are their integral part. The choice of one or method for measuring the parameters of antenna devices depends on the accuracy of the results and the size of the antenna system under test.

The collimator method of antenna measurements is currently used in various advanced fields using radio electronic devices, when testing car radars, in communications, when testing mobile phone antennas, etc.

Keywords: millimeter wave, collimator method, propagation loss, LabVIEW environment.

УДК 621.376.9

Поступила: 21.04.2020г.
Сдана на рецензию: 23.04.2021г.
Подписана к печати: 27.04.2021г.

AUTOMATIC SIGNAL TYPE RECOGNITION VIA NEURAL NETWORK

T.A. Grigoryan

*National Polytechnic University of Armenia
Institute of Information and Telecommunication
Technologies and Electronics*

grigoryan970@gmail.com

ABSTRACT

A dynamic neural network in the LabVIEW software environment has been developed for automatic signal type recognition. The network architecture, hyperparameters, which make it possible quickly and efficiently train the network, and the recognition algorithm testing results are presented.

Keywords: neural network, automatic signal type recognition, backpropagation, LabVIEW software environment.

Introduction

In the past few years, the popularity of neural networks has been growing. They are successfully used in a wide variety of fields – image recognition, language processing, autonomous vehicles, etc. The operation principle of neural networks is to simulate the functioning of the human nervous system, namely its ability to learn and correct mistakes. The main feature of a neural network is the ability to independently learn and act on

the basis of previous experience, each time making fewer and fewer mistakes.

Since there are many classification problems in radio engineering, there is a great prospect for using neural networks to solve these problems.

The aim of this work is to automatically recognize the type of signals using the developed neural network and, based on the algorithm testing results, show that the use of neural networks opens up great opportunities for solving more complex problems in the field of radio engineering.

Neural network principles

The backpropagation method was chosen to train the neural network in this work. The main idea of this method is to propagate the error value from the network outputs to its inputs in the direction opposite to the forward propagation of signals occurring during normal operation.

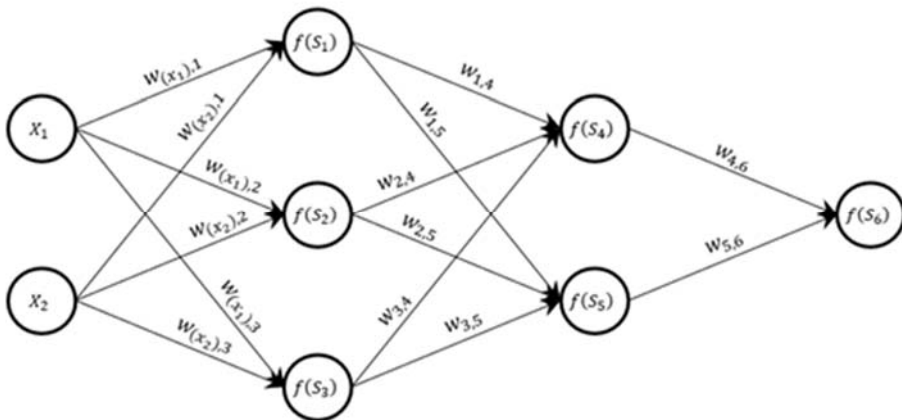


Figure 1. An example of a multilayer neural network with two hidden layers.

Despite the wide variety of neural network options, they all have common features. A neural network consists of a large number of

interconnected elements of the same type – neurons [1]. These neurons are connected to each other or to the input of the network using weights that determine how much the corresponding input of the neuron affects its state.

The state of the neuron is determined by the formula:

$$S = \sum_{i=1}^n x_i w_i \quad (1),$$

where n – the number of input neurons, x_i – the value of the i -th input neuron, w_i – the value of the i -th weight.

Then the value of the neuron is determined by the formula:

$$Y_i = f(S_i) \quad (2),$$

where f – some function called activation function. Most often, the sigmoid function is used as an activation function, which has the following form:

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha x}} \quad (3).$$

The main advantage of this function is that it is differentiable on the entire abscissa axis and has a very simple derivative:

$$f'(x) = \alpha f(x)(1 - f(x)) \quad (4).$$

After finding all the neuron values, the output of the network Y is compared with the desired output Z , which is stored in the training data. The difference between these two signals is called the output neuron's error δ .

$$\delta = Z - Y \quad (5).$$

Now we need to propagate the error value δ (calculated at the training stage) back to all neurons, whose output values were input for the last neuron [2]. The weights w_{mn} , which were used to propagate the error back are the same weights that had been used to calculate the output value. Only

the direction of data flow is changed (values are transferred from output to input).

This process is repeated for all layers of the network. If the error comes from several neurons, they are summed up:

$$\delta_i = \sum_{j=1}^n \delta_{i+m-k+j} w_{i,i+m-k+j} \quad (6),$$

where m – the number of neurons in the layer where the neuron is located for which the error is calculated, k – a number showing the location of the neuron in its layer, for which the error is calculated, n – the number of neurons in the next layer.

After the errors of all neurons have been calculated, the weights can be updated.

$$w_{ij} = w_{ij} + \Delta w_{ij} \quad (7),$$

$$\Delta w_{ij} = \eta \delta_j \frac{df(S_j)}{dS} f(S_i) \quad (8),$$

where η – network learning rate.

Training parameters and testing results

For training four basic types of signals in LabVIEW were chosen – sine, square, triangle, sawtooth.

After starting the program, all network weights are updated randomly in the range from zero to one.

The signal spectrum is used as input of the network. It's represented using 500 samples. Based on this data, there will be 500 neurons in the input layer, and 4 neurons in the output layer.

During testing, based on the results, it was decided to add two hidden layers to the network. The first hidden layer has 20 neurons and the second one has 10 neurons.

The bias neurons are also used in the network. This is a special type of neuron, the output value of which is always equal to one, and it is not connected with the neurons of the previous layer. Bias neurons can either

be present in the neural network, one per layer or be completely absent. They also can't be connected with other bias neurons. Therefore, they can be placed on the input layer and all hidden layers, but not on the output layer since they simply have nothing to link to. The bias neurons are needed so that an output result by shifting the activation function graph to the right or the left can be obtained [3].

To train the network, in the LabVIEW software environment, the corresponding types of signals were generated with SNR values – 20 dB, 15 dB, 10 dB, 5 dB, 3 dB and also without noise components. In just one network training session, training data of 500 signals were generated, 125 signals for each type. If all the training data passed through the neural network in the forward and backward directions once (in our case, 500 iterations), then the network is considered to have passed one epoch.

After each epoch that has passed, the root mean square error of the network is calculated, and if it is less than 0.0001, then the network is considered as trained.

$$\delta_{RMS} = \frac{1}{nm} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \delta_m^2 \quad (9),$$

where n – training data size, m - number of output neurons.

The learning rate is one of the most important hyperparameters of a neural network [4]. In this work, the method of linear decay of the learning rate was chosen [5]. The network starts learning at a rate of 0.2 and linearly drops to 0.001 over 1000 epochs.

Table 1 shows how many epochs the network has learned to recognize signal types in the case of training data.

Table 1.

<i>The number of epochs and iterations passed for each SNR value</i>		
SNR	Epochs	Iterations
Inf	155	77500
20 dB	159	79500

15 dB	216	108000
10 dB	259	129500
5 dB	541	270500
3 dB	768	384000

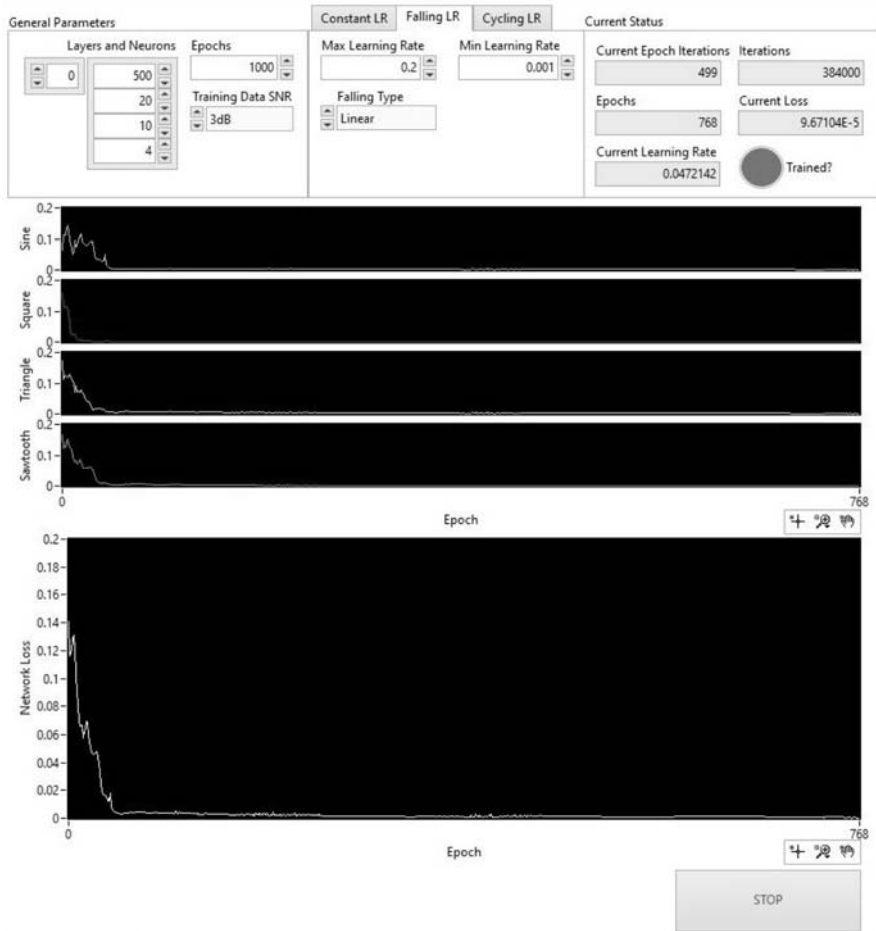


Figure 2. The front panel of the developed program intended for neural network training.

After the training process is done, the network parameters in particular the weight coefficients, are saved in a text file.

To test the trained network, a program was developed that generates signals with a given type and SNR value. After generation, the data propagate through the network and the program outputs the recognized signal type and probability value. After 100 iterations, the RMS probability is displayed on the front panel of the program.

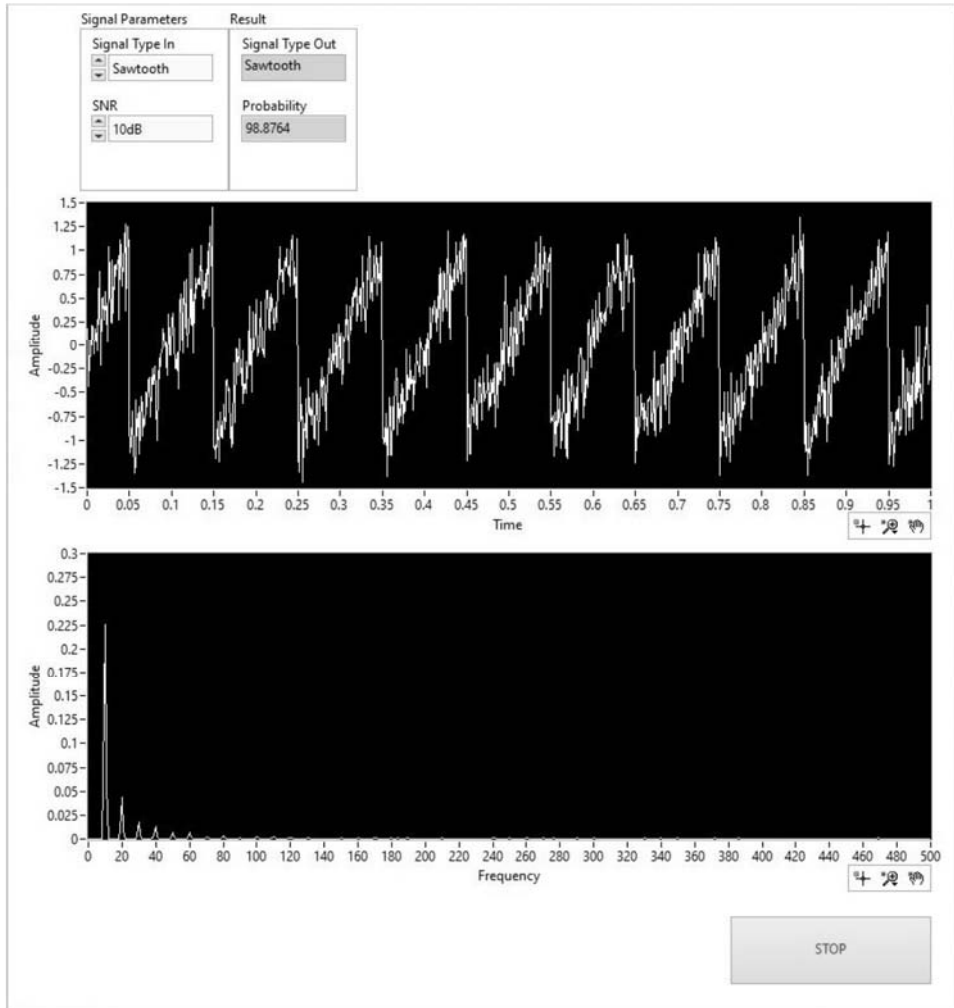


Figure 3. The front panel of the developed program intended for trained network testing.

Table 2 shows the trained network testing results for each SNR value.

Table 2.

<i>Signal type recognition test results</i>				
SNR	Sine	Square	Triangle	Sawtooth
Inf	98.31 %	97.95 %	99.36 %	98.63 %
20 dB	96.86 %	97.67 %	99.52 %	98.93 %
15 dB	98.47 %	99.12 %	98.22 %	98.79 %
10 dB	98.55 %	99.18 %	98.16 %	98.87 %
5 dB	99.71 %	99.49 %	98.74 %	99.09 %
3 dB	99.46 %	99.50 %	98.61 %	99.48 %

Conclusion

The software for automatic signal type recognition based on the neural network has been developed. The neural network was trained using the backpropagation method.

Despite the fact that the effectiveness of training a neural network depends on the exact choice of network hyperparameters and the training results may differ for the same network parameters, the obtained results prove that a neural network is an effective and fairly accurate method for signal type recognition.

All the main parameters of the developed neural network, particularly the network architecture, the learning rate and the type of input data, are dynamic and can be easily adapted for other more complex problems both in the field of radio engineering and other spheres.

REFERENCES

1. *Rosenblatt F.* Principles of neurodynamics. Perceptions and the theory of brain mechanism. Spartan Books, 1961, 260p.

2. *Bebis G., Georgiopoulos M.*, Feed-forward neural networks. Potentials IEEE, 1994, vol. 13, № 4. PP. 27–31.
3. *Wong M., Nandi A.* Automatic digital modulation recognition using artificial neural network and genetic algorithm. Signal Processing, 2004, № 84. PP. 351–365.
4. *Zhu Z., Nandi A.* Automatic Modulation Classification: Principles, Algorithms and Applications. Wiley, 2015, 184 p.
5. *An W., Wang H., Zhang Y., Dai Q.* Exponential decay sine wave learning rate for fast deep neural network training. 2017 IEEE Visual Communications and Image Processing, 2018. PP. 1–4.

АВТОМАТИЧЕСКОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ ТИПА СИГНАЛА С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

T.A. Григорян

АННОТАЦИЯ

В данной статье разработана динамическая нейронная сеть в программной среде LabVIEW с целью автоматического распознавания типа сигналов.

Приведены архитектура и гиперпараметры сети, которые позволяют быстро и эффективно обучать сеть и результаты тестирования алгоритма распознавания, подтверждающие его эффективность и работоспособность.

Ключевые слова: нейронная сеть, автоматическое распознавание типа сигнала, обратное распространение ошибки, программная среда LabVIEW.

УДК 621.396.673

Поступила: 11.10.2021г.

Сдана на рецензию: 15.10.2021г.

Подписана к печати: 01.11.2021г.

DESIGN OF ANTIPODAL VIVALDI ANTENNA WITH IMPROVED CHARACTERISTICS

A. Stepanyan

National Polytech University of Armenia

Institute of Information and Telecommunication Technologies and Electronics

araratstepanyan9@gmail.com

ABSTRACT

In recent radio-frequency systems antennas with high efficiency and ultra-wide operating frequency range are demanded. Antipodal Vivaldi antenna is distinguished by its some advantages such as high gain, less radiation loss and wide bandwidth. Antipodal Vivaldi antenna is investigated and designed at 1...5 GHz frequency range. For improving antenna bandwidth and efficiency comb structure is suggested. The main characteristics of the developed antennas are simulated in the FEKO software environment.

Keywords: high efficiency, ultra-wideband antenna, antipodal Vivaldi antenna, comb structure.

Introduction

Recent wireless devices demand wide bandwidth, high data rate, and more capacity. Recent development shows that antipodal Vivaldi antenna can be widely used in many applications like an ultra-wideband (UWB), radar, 5G communication devices, to identify voids in the concrete beam

(civil), micrometer and millimeter-wave applications. The Vivaldi antenna is a tapered slot antenna characterized by an exponential flare shape. It's linearly polarized and can operate at wide bandwidth with high and constant gain [1, 2]. Theoretically, the Vivaldi antenna can operate at an overall frequency range with constant beamwidth. Practically Vivaldi antenna's bandwidth, beamwidth, side, and back lobes depend on feeding microstrip line, size, and shape of Vivaldi flare [1]. Nowadays, it's researched and implemented several methods for improving antipodal antenna efficiency and bandwidth.

Methodology

The antipodal Vivaldi antenna is researched and designed. FR4 dielectric is used as substrate which parameters are $\epsilon_r=4.6$, $h=1.6$ mm, $tg\delta=0.017$. The structure of antipodal Vivaldi antenna is shown in Figure 1. Equation for tapered slot is given by [2, 3, 4]:

$$y = \pm (C_1 e^x + C_2) \quad (1),$$

where C_1 and C_2 are given by:

$$C_1 = \frac{y_2 - y_1}{e^{ax_2} - e^{ax_1}} \quad (2),$$

$$C_2 = \frac{y_2 e^{ax_2} - y_1 e^{ax_1}}{e^{ax_2} - e^{ax_1}} \quad (3).$$

In these equations C_1 and C_2 are constants, a is a rate of increase of exponential curve. x_1 , y_1 , x_2 and y_2 are start and end points of exponential curve [1].

Antenna is designed for $f_{min}=1$ GHz minimum frequency. The coefficients of these equations are obtained during the simulation. As a result, obtained equations for tapered slots are:

$$y_1(x) = y_2(x) = 3^{-4} e^{27x} - 3^{-4} \quad (4).$$

Antenna width and length are: $W = 18$ cm, $L = 20$ cm.

Impedance Z_0 of feeding line is calculated using equations (5) and (6) [5].

$$Z_0 = \frac{60}{\sqrt{\epsilon_{eff}}} \ln\left(\frac{8h}{w} + \frac{w}{4h}\right), \text{ when } \frac{w}{h} \leq 1 \quad (5),$$

$$Z_0 = \frac{120\pi}{\sqrt{\epsilon_{eff}} \left(\frac{w}{h} + 1.393 + 0.667 \ln\left(\frac{w}{h} + 1.444\right)\right)}, \text{ when } \frac{w}{h} \geq 1 \quad (6),$$

where $\epsilon_{eff} = \frac{\epsilon_r + 1}{2} + \frac{\epsilon_r - 1}{2} \frac{1}{\sqrt{1 + 12 \frac{h}{w}}}$ is effective dielectric

permittivity, h is substrate height [5]. Using equations (5) and (6) the widths for 50Ω line is calculated: $w_0 = 5$ mm. The length of the feeding circuit isn't critical and doesn't affect on the electrical characteristics and is chosen $l_0 = 5$ mm.

Given the lowest frequency of operation range (f_{min}), thickness of the substrate (h) and its dielectric constant (ϵ_r), the width (W) and length (L) of the antenna structure is calculated using the following equation [6]:

$$W = L = \frac{c}{f_{min}} \sqrt{\frac{2}{\epsilon_r + 1}} = 18 \text{ cm} \quad (7).$$

Comb structure is developed for improving bandwidth and efficiency of antenna. Figure 2 shows the antipodal Vivaldi antenna with comb structure. The size of comb is obtained to perform the analysis of surface current distribution. The sizes of each notch are: $w_c = 5$ mm, $l_n - l_{n-1} = 3.4$ mm.

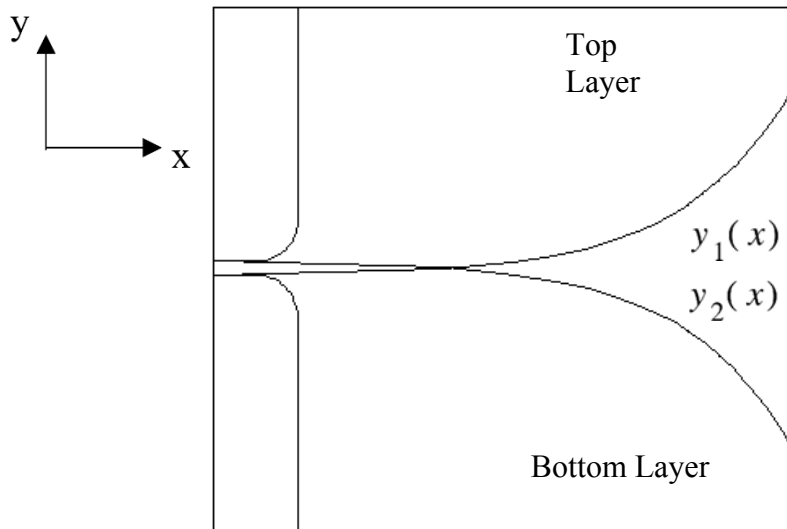


Figure 1. The structure of designed Antipodal Vivaldi antenna.

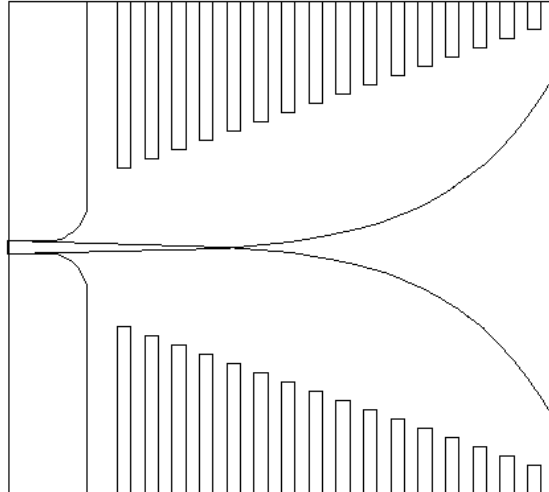


Figure 2. Antipodal Vivaldi antenna with comb structure.

Results

The antenna was designed and simulated using the FEKO software environment. The main characteristics of designed antennas are presented. Figure 3 shows the frequency dependence of voltage standing wave ratio (VSWR) of the antipodal Vivaldi antenna. As shown in the figure antenna $VSWR < 2$ at the 1,2...5,11 GHz frequency range. At 1,2...5,11 GHz frequency range antenna gain in the main radiation direction is $-0,687...7,81$ dBi. As shown for more than 5 GHz frequencies antenna efficiency decreases and drastically and gain takes negative values: $G < 0$ dBi. The operating frequency range of antenna is defined as frequencies where gain is higher compared with dipole. Thus, antenna working frequency range is 1,2...4,9 GHz.

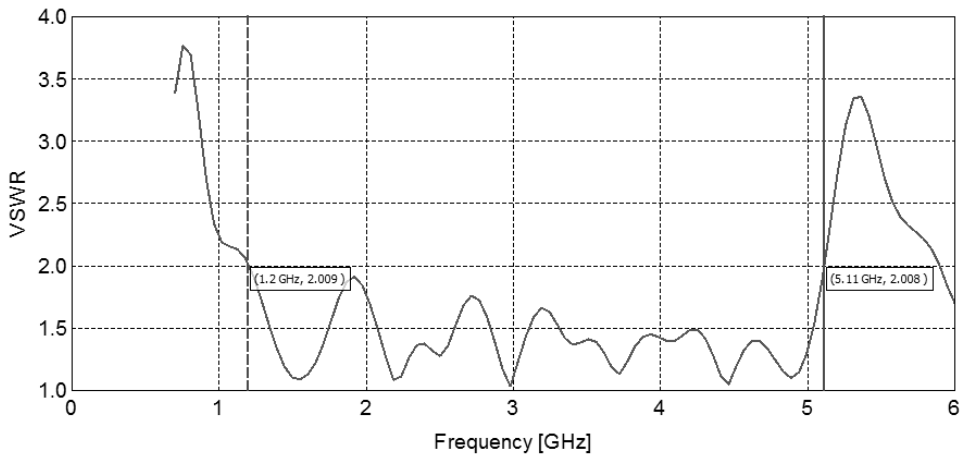


Figure 3. Antipodal Vivaldi antenna VSWR vs frequency.

Antenna radiation pattern in θ and φ planes is shown in Figure 5 for 1,2; 3 and 5 GHz frequencies. As shown the beamwidth of antenna in θ plane is decreased to increase frequency, for 1,2; 3 and 5 GHz frequencies the bandwidth accordingly equal: $2\theta_{0,5} = 120.4^\circ$, $2\theta_{0,5} = 62.56^\circ$,

$2\theta_{0.5} = 33.32^\circ$. In φ plane for the same frequencies, beamwidth is changed from 55° to 103° .

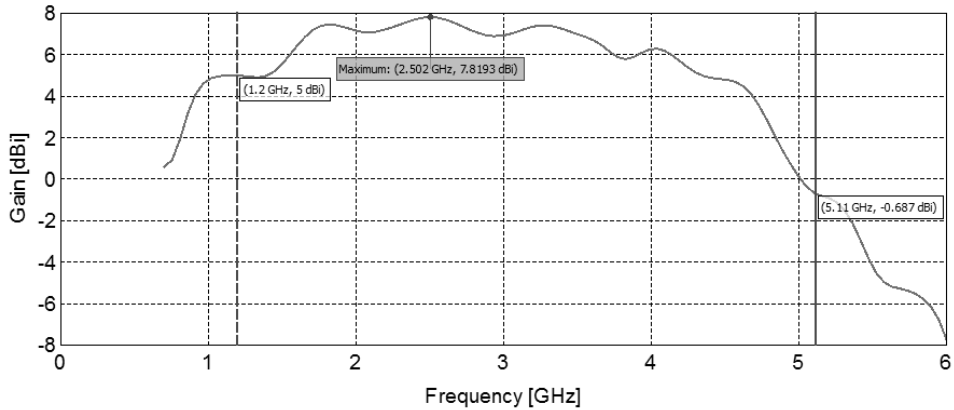


Figure 4. Antipodal Vivaldi antenna gain vs frequency in the main radiation direction.

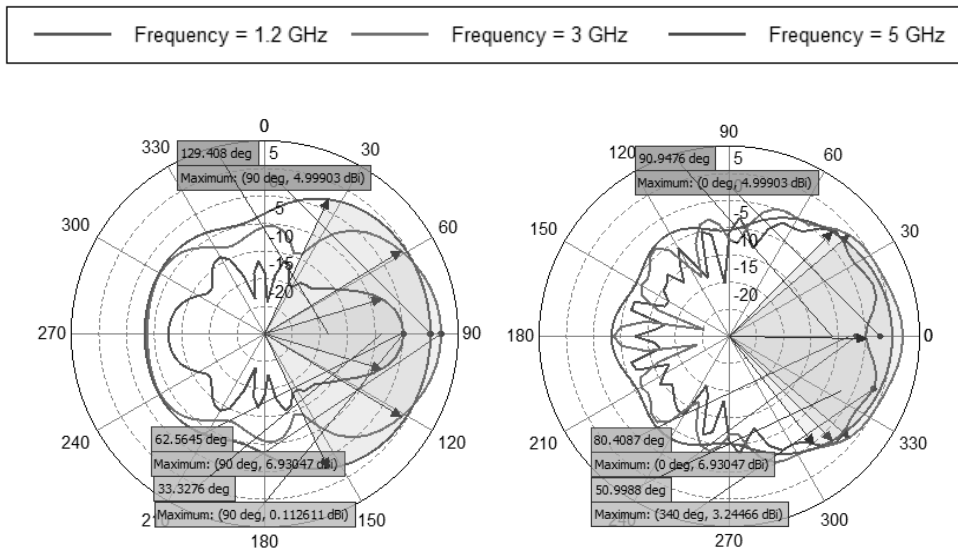


Figure 5. Radiation pattern of the antipodal Vivaldi antenna at 1.2; 3 and 5 GHz frequencies in the θ and φ planes.

The surface current distribution of antipodal Vivaldi antenna is analyzed at operating frequency range (Fig. 6). As shown in Figure 6 there is surface current mainly distributed on the feeding circuit and adjacent surface of tapered slot. On the other section surface current density is about 0 A/m. The comb structure is implemented on that area (Fig. 2) for improving bandwidth and efficiency.

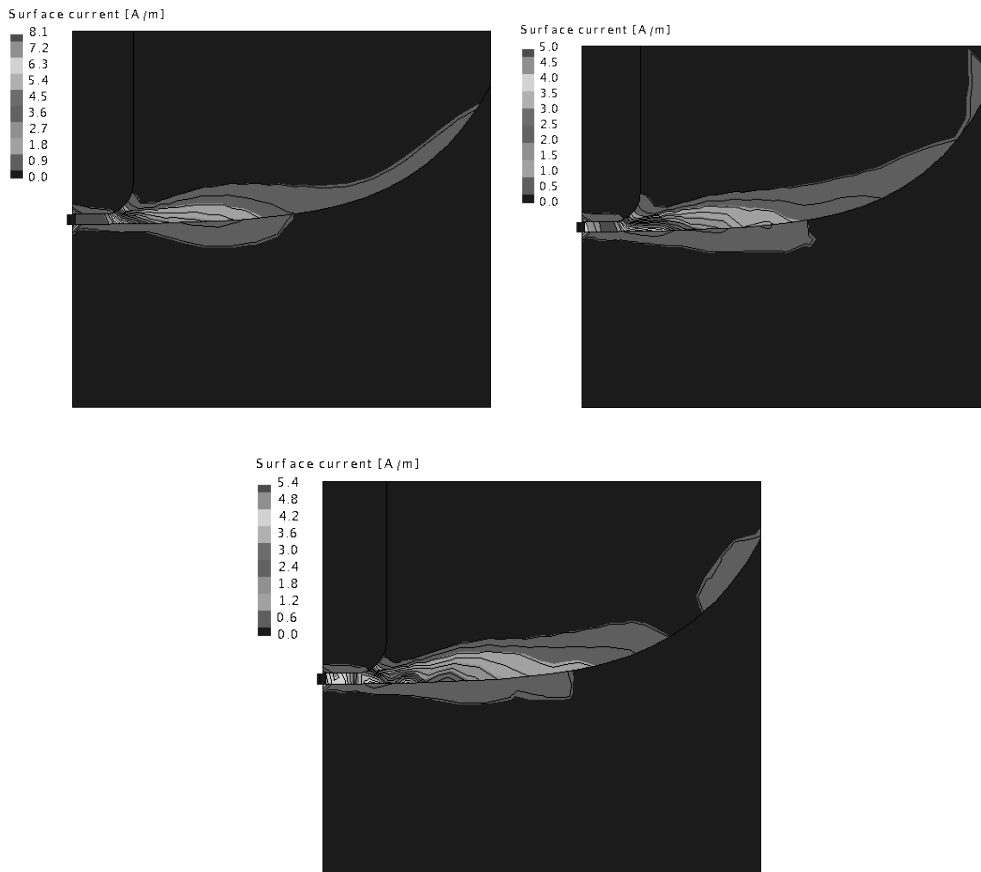


Figure 6. The current distribution of antipodal Vivaldi antenna for 1,2; 3 and 5 GHz frequencies.

Figure 7 shows the frequency dependence of voltage standing wave ratio (VSWR) of the antipodal Vivaldi antenna. As shown in the figure antenna $VSWR < 2$ at the 0,95...6,27 GHz frequency range. At 1,2...5,11 GHz frequency range antenna gain in the main radiation direction is 1,23...9 dBi (Fig. 8). Bandwidth of antenna is increased taking 5.32 GHz value.

Comb structure antipodal vivaldi antenna radiation pattern in θ and φ planes is shown in Figure 9 for 1; 2...6 GHz frequencies. As shown the beamwidth of antenna in θ plane is for those frequencies is accordingly equal: $2\theta_{0,5} = 123.4^\circ$, $2\theta_{0,5} = 91.4^\circ$, $2\theta_{0,5} = 60.6^\circ$, $2\theta_{0,5} = 43.8^\circ$, $2\theta_{0,5} = 37.6^\circ$, $2\theta_{0,5} = 38.7^\circ$. In φ plane for the same frequencies, beamwidth is: $2\varphi_{0,5} = 90.94^\circ$, $2\varphi_{0,5} = 80.4^\circ$, $2\varphi_{0,5} = 102^\circ$.

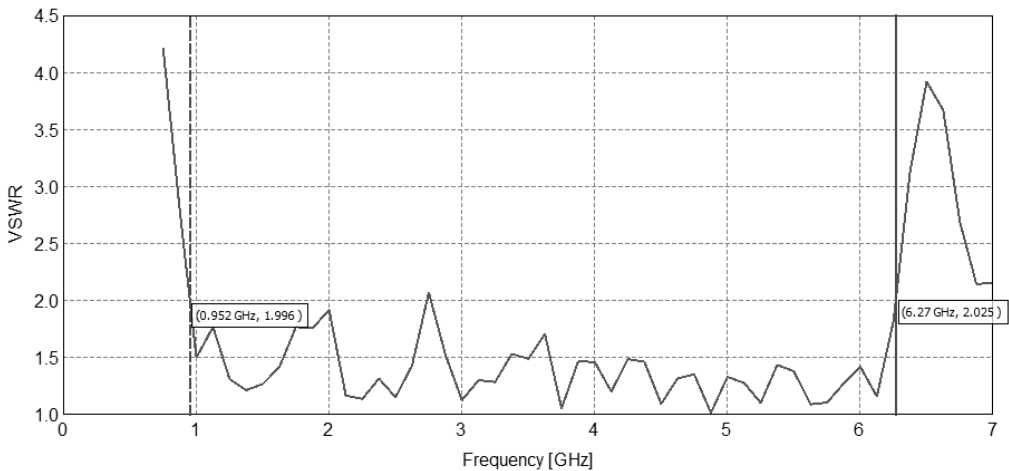


Figure 7. Frequency dependence of VSWR of the comb structure antipodal Vivaldi antenna.

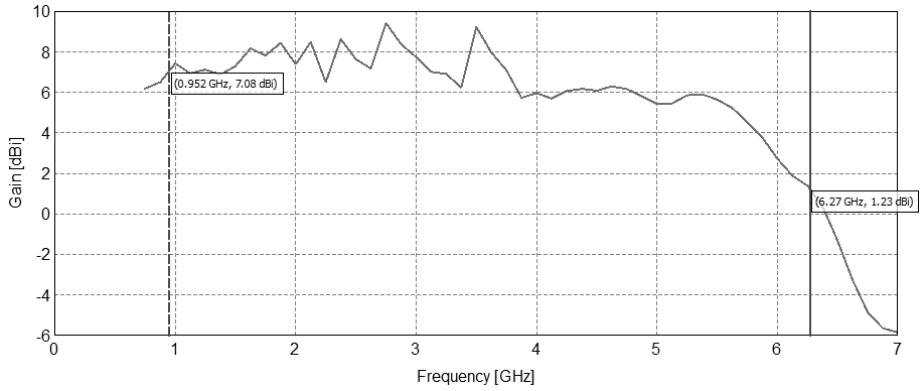


Figure 8. Comb structure Vivaldi antenna gain vs frequency at the main radiation direction.

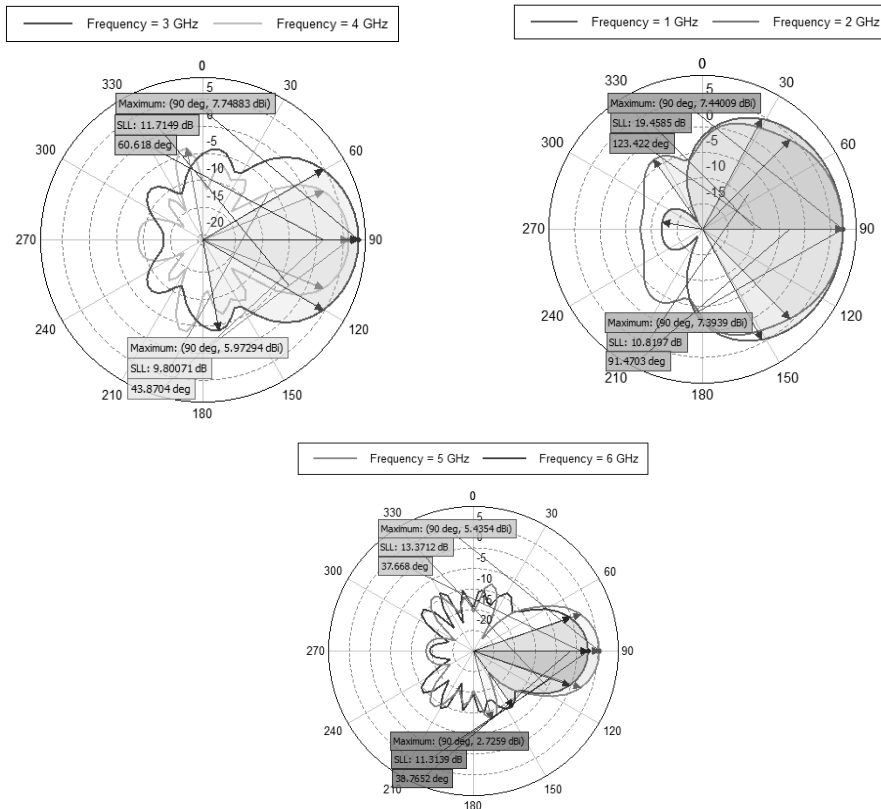


Figure 9. Radiation pattern of the comb structure antipodal Vivaldi antenna at 1,2...6 GHz frequencies in the θ plane.

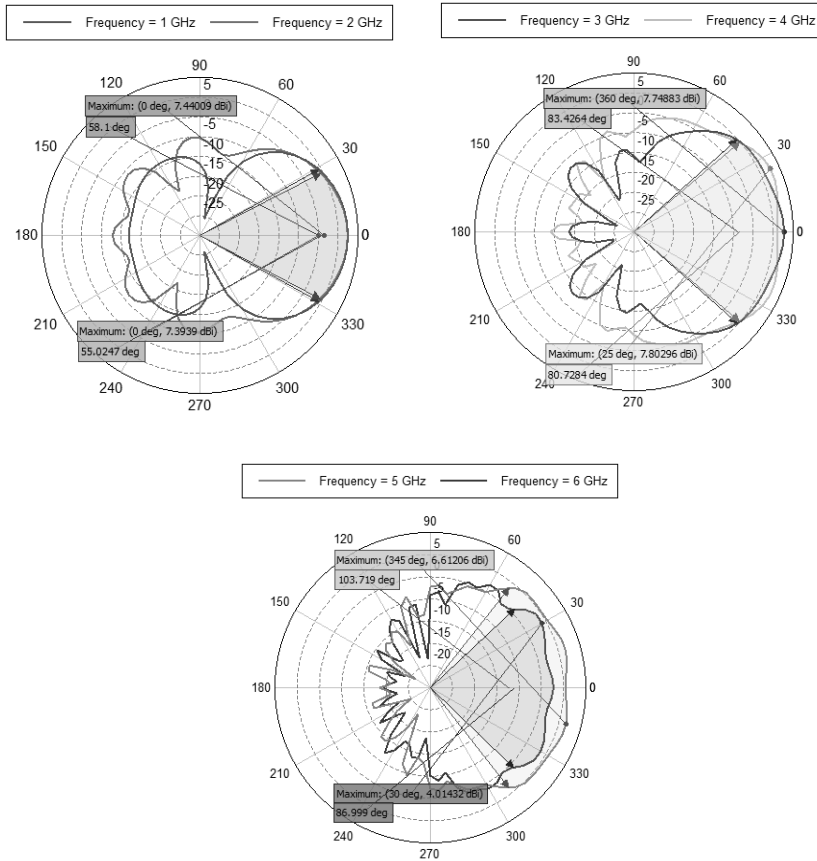


Figure 10. Radiation pattern of the comb structure antipodal Vivaldi antenna at 1, 2...6 GHz frequencies in the φ plane.

Conclusion

1. An antipodal Vivaldi antenna is studied and designed. The main characteristics of antenna are simulated. Operating frequency range of antenna is 1,2...4,9 GHz, where antenna $VSWR < 2$. At operating frequency range antenna gain in the main radiation direction is 1,8...7,81 dBi. At high frequencies antenna efficiency and gain decreases.

2. To analyze the surface current distribution of antenna structure, comb structure on the surface of antenna is developed. At 0,95...6,27 GHz

frequency range antenna $VSWR < 2$ and gain is changing in the range of 1,23...9,1 dBi.

Thus, antenna operating frequency range is increased by 1,6 GHz.

REFERENCES

1. *Amruta S. Dixit, Kumar S.* A Survey of Performance Enhancement Techniques of Antipodal Vivaldi Antenna// IEEE Access, 2020. PP. 45774–45796.
2. *James Fisher* Design and Performance Analysis of a 1-40 GHz Ultra-Wideband Antipodal Vivaldi Antenna// German Radar Symposium GRS 2000, 2010. PP.1–5.
3. *Yang Y., Wang Y., Fathy A.* Design of Compact Vivaldi Antenna Arrays for UWB SEE Through Wall Applications// Progress in Electromagnetics Research, PIER 82, 2008. PP. 401–418.
4. *Hien Chu Ba, Chen Dao Ngoc* Analysis and Design of Antipodal Vivaldi Antenna for UWB Applications// IEEE Fifth International Conference on Communications and Electronics (ICCE), 2014. PP. 391–394.
5. *Pozar David M.* Microwave Engineering, 4th edition// John Wiley & Sons, 2011. PP. 148–149.
6. *Amin M. Abbosh* Directive Antenna for Ultrawideband Medical Imaging Systems// International Journal of antennas and propagations, 2008. PP. 1–6.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ АНТИПОДАЛЬНОЙ ВИВАЛЬДИ АНТЕННЫ С УЛУЧШЕННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

А.Г. Степанян

*Национальный Политехнический университет Армении
Институт Информационных и Телекоммуникационных Технологий
и Электроники*

АННОТАЦИЯ

В данной статье речь идет о современных радиочастотных системах, которые востребованы для антенн с высоким КПД и сверхшироким рабочим диапазоном частот. Антиподальная Вивальди антенна отличается такими преиму-

ществами, как высокое усиление, меньшие потери на излучение и широкая полоса пропускания. Антиподальная Вивальди антенна исследована и рассчитана на диапазон частот 1... 5 ГГц. Для улучшения полосы пропускания и эффективности антенны предлагается гребенчатая структура. Основные характеристики разработанных антенн моделируются в программной среде FEKO.

Ключевые слова: высокая эффективность, сверх-широкополосная антенна, антиподальная Вивальди антенна, гребенчатая структура.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДУ. 615.212

Поступила: 31.09.2021г.

Сдана на рецензию: 01.10.2021г.

Подписана к печати: 07.10.2021г.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОКАННАБИНОИДНОЙ РЕЦЕПТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Г.С. Вартамян^{1,2}, М.И. Агаджанов¹, А.С. Арутюнян¹

¹*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци*

²*Российско-Армянский университет*

vgs.ysmu@gmail.com, maghajanov@gmail.com,

hasmikharutyunyan28@gmail.com

АННОТАЦИЯ

В модуляции болевой чувствительности участвует множество соединений, оказывающих свое влияние посредством взаимодействия с разнообразными рецепторами. Синтез и высвобождение этих молекул тонко регулируется со стороны нейроэндокринной системы, способной интегрировать центральные и периферические механизмы, вовлеченные в изменения болевой чувствительности.

В обзоре обсуждаются современные представления о молекулярно-биохимических механизмах функционирования эндоканнабиноидной рецепторной системы, ее роли в процессах трансдукции болевого сигнала.

Информация об особенностях индивидуальных рецепторных систем, вовлеченных в трансмиссию ноцицепции может послужить отправной точкой при создании качественно новых лекарственных средств для купирования боли.

Ключевые слова: ноцицепция, эндоканнабиноиды, опиоиды, каннабиноидный рецептор, опиоидный рецептор.

На протяжении тысячелетий боль рассматривалась как симптом, сопровождающий определенное заболевание. При этом, терапия боли была преимущественно направлена на ее купирование, а не лечение основной причины. Сравнительно недавно, со стороны научной общественности, боли, в частности, хронической был присвоен «статус» болезни.

Достижения последних двух десятилетий в области изучения молекулярно-биохимических аспектов боли позволили идентифицировать потенциальные молекулярные мишени для создания качественно новых лекарственных препаратов анальгетического действия. Однако, механизмы тонко переплетающихся функциональных связей различных факторов, вовлеченных в процессы инициации, трансмиссии и амплификации боли, их причинно-следственная взаимосвязь, возможный синергизм и реципрокные взаимоотношения еще предстоит выяснить.

Современная терапия боли, в частности, хронической, основана преимущественно на использовании опиоидов и антиконвульсантов, оказывающих непосредственное влияние на нейронные цепи в спинном и головном мозге. Эти препараты весьма эффективны, однако их использование связано с проблемами синдрома абстиненции и целым рядом побочных нежелательных воздействий [1–4].

Исследованиями последних лет было продемонстрировано сходство в фармакологических эффектах опиоидов и эндоканнабиноидов, касающееся как анальгетического действия этих соединений, так и процессов лекарственной зависимости. В попытке объяснить феномен этой функциональной связи было выдвинуто несколько гипотез,

предполагающих, в частности, перекрестную модуляцию в функционировании опиоидергической и эндоканнабиноидной систем на уровне специфических рецепторов и отдельных звеньев сигнальной трансдукции. Более того, продемонстрировано однотипное распределение эндогенных опиоидов и каннабиноидов в различных отделах ЦНС и спинного мозга [5–7].

Издревле было известно, что препараты конопли (каннабис, марихуана) уменьшают тревогу, вызывают эйфорию, снимают двигательное возбуждение. Каннабис содержит более 400 химических компонентов и продуцирует множество эффектов – как благотворных, так и вредоносных [8–12].

Наряду со множеством психотропных воздействий, каннабис оказывает выраженный анальгетический эффект. Несмотря на то, что каннабиноиды использовались для купирования боли на протяжении тысячелетий (первое упоминание об их применении для лечения малярии и обстипации в Китае относятся еще к 2700 году до н.э.), серьезного внимания со стороны медиков они удостоились лишь в 80-х годах прошлого столетия после идентификации каннабиноидных рецепторов [13,14]. Интерес к каннабиноидам особенно возрос после того, как выяснилось, что различные клетки, в том числе и нервные, в результате повреждения и воспаления продуцируют соединения, принадлежащие к семейству производных арахидоновой кислоты – эндоканнабиноиды, которые подавляют нейрогенное воспаление и сенситизацию путем активации CB1 и CB2 рецепторов, аналогичных тем Gi/o-связанным рецепторам, с которыми связывается основной компонент марихуаны Δ^9 -тетрагидроканнабинол (ТГК) [9,15], впервые выделенный профессором израильского университета Рафаэлем Мишуланом [10,16].

В 1992 году из ткани мозга выделили и охарактеризовали вещество, связывающееся с теми же рецепторами, что и растительный тетрагидроканнабинол [17]. Вещество назвали «анандамидом» (в буддистской мифологии – ученик Будды), в переводе с санскритского – «счастье», «радость», «блаженство».

Позднее было выделено другое вещество 2-арахидонилглицерин (2-АГ), наделенное аналогичными свойствами [18].

Эндогенные лиганды СВ рецепторов, анандамид и 2-арахидонилглицерол, образуются различными биохимическими путями, каждый из которых начинается с ферментативного гидролиза соответствующего фосфолипидного предшественника. В клетках нервной ткани анандамид образуется путем гидролиза *N*-арахидонилфосфатидилэтанолamina (NArPE) под влиянием фосфолипазы D, которая избирательно специфична в отношении *N*-ацилированных производных фосфатидилэтанолamina (NAPE-PLD). В макрофагах NArPE под влиянием фосфолипазы С превращается в фосфоанандамид, дальнейшее дефосфорилирование которого под действием специфической фосфатазы сопровождается образованием анандамида [19,20]. Образованный анандамид действует по аутокринному или паракринному механизму, после чего быстро деградирует под влиянием фермента гидролазы амидов жирных кислот с образованием арахидоновой кислоты и этаноламина. Альтернативный путь предполагает трансформацию анандамида под влиянием циклооксигеназы-2 в проальгезивные простагмиды (Рис. 1).

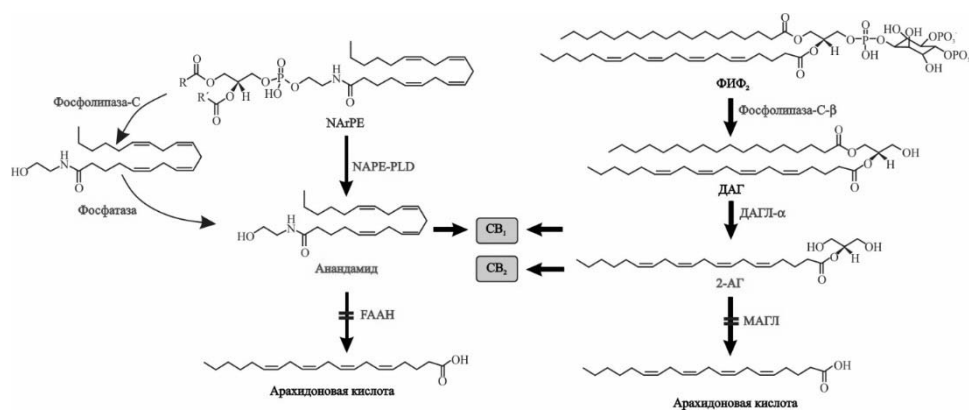


Рисунок 1. Схематическое изображение путей образования и инактивации эндогенных каннабиноидов.

2-АГ образуется в серии реакций, на первой стадии из которых под влиянием фосфолипазы С-β имеет место превращение фосфатидилинозитол – 4,5-бисфосфата (ФИФ₂) в 1,2-диацилглицерол (1,2-ДАГ), соединения, известного как вторичный мессенджер и активатор протеинкиназы С. Далее диацилглицероллипаза-α расщепляет 1,2-ДАГ с образованием 2-ацилглицерола (2-АГ) и свободной жирной кислоты.

Согласно имеющейся информации, 2-АГ участвует в регуляции ретроградного транспорта нейротрансмиттеров в процессе синаптической передачи [21]. В инактивации 2-АГ участвует моноацилглицероллипаза.

Активация СВ1 каннабиноидного рецептора подавляет боль, блокирует тактильную и термальную гиперальгезию, нивелирует сенсорную гиперчувствительность на модели нейропатической боли. Согласно имеющимся представлениям, каннабиноидные рецепторы участвуют в подавлении болевого ответа как в головном и спинном мозге, так и на периферии [22, 23]. В дальнейшем были получены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что активация СВ2 каннабиноидного рецептора подавляет острую воспалительную и нейропатическую боль [24, 25].

Агонисты каннабиноидных рецепторов оказались весьма эффективны для купирования боли [15, 26]. Спектр терапевтического потенциала агонистов каннабиноидных рецепторов в клинике достаточно широк и включает, помимо анальгетического эффекта, регуляцию функционирования иммунной системы и пищевого поведения, воспалительных процессов, пролиферации опухолевых клеток [27–29]. Ингибиторы СВ1 рецепторов, по мнению некоторых исследователей, могут найти применение в нормализации когнитивной функции и лечении шизофрении, глаукомы и рассеянного склероза.

Выраженный антиноцицептивный эффект, опосредованный СВ-1 и СВ-2 рецепторами, наблюдается под влиянием ингибиторов ферментов, гидролизующих эндоканнабиноиды, гидролазы амидов жирных кислот моноацилглицероллипазы [30–32].

СВ-1 каннабиноидные рецепторы экспрессируются преимущественно в нейронах спинного и головного мозга, однако обнаружены также в некоторых других типах клеток [33, 34]. СВ-1 рецепторы синтезируются в клеточных телах нейронов задних рогов спинного мозга, откуда транспортируются к периферическим нервным окончаниям, что позволяет им регулировать процессы инициации боли в ответ на стимуляцию агонистом. Делеция в гене СВ-1 в ноцицептивных нейронах экспериментальных животных подавляет антиноцицептивный эффект каннабиноидов как при локальном, так и системном введении [35].

СВ-2 рецепторы присутствуют в клетках иммунной системы – таких, как В-лимфоциты и макрофаги, а также в кератиноцитах и некоторых других типах клеток. Экспрессия этих рецепторов в ноцицепторах незначительна в обычных условиях, однако повышается в условиях повреждения и воспаления. Показано, что в то время, как антиноцицептивные эффекты анандамида реализуются преимущественно на уровне СВ-1 рецепторов, влияние 2-АГ осуществляется путем активации как СВ-1, так и СВ-2-рецепторов [36,37]. Важно отметить, что локальное воздействие каннабиноидов подавляет активность ноцицептивных нейронов в спинном мозге, что свидетельствует о том, что оккупация каннабиноидного рецептора за пределами ЦНС в состоянии обеспечить контроль ноцицепции [38].

Интереса заслуживает тот факт, что различные концентрации анандамида, как было показано [39], оказывают противоположное действие на активность соматосенсорных (чувствительных) нейронов: в то время, как низкие концентрации подавляют активность этих нейронов, высокие, напротив, возбуждают их. Следует отметить, что вдобавок к активации каннабиноидных рецепторов, анандамид способен к активации ванилоидных (TRPV-1) рецепторов. Однако активация их требует довольно больших доз анандамида, не соответствующих условиям *in vivo*, таким образом, физиологическое значение данного взаимодействия еще предстоит выяснить [40]. Впрочем, некоторые дру-

гие липидные медиаторы к примеру, пальмитоилэтаноламид [41], оказывают более выраженное антиноцицептивное влияние при участии тех же рецепторов.

В механизмах влияния каннабиноидов особое внимание отводится процессам фосфорилирования белков при участии соответствующих протеинкиназ [42]. Противоположные изменения в функционировании аденилатциклазной системы, с соответствующим изменением активности протеинкиназы А, продемонстрированы в условиях острого (подавление) и хронического (повышение) введения ТГК [43], причем, отмеченные сдвиги были особенно отчетливо выражены именно в тех областях мозга, где преимущественно локализованы СВ1 рецепторы (мозжечок, полосатое тело, кора мозга).

В механизмах влияния некоторых каннабиноидов, участвует гуанилатциклазный механизм сигнальной трансдукции [44], к примеру, левонантрадол, синтетический каннабиноид, используемый для нивелирования побочных эффектов онкологических заболеваний, который, как было показано, действует путем понижения активности гуанилатциклазы и концентрации с GMP [45].

Согласно работам некоторых авторов [46], влияние различных агонистов способствует конформационным преобразованиям в отдельных петлях каннабиноидного рецептора с дальнейшим вовлечением различных путей сигнальной трансдукции в механизмы влияния этих соединений. Подобная избирательность в отношении фармакологического действия различных представителей каннабиноидов, как было показано, определяется во многом изоформой G α -белка, экспрессируемого данной клеткой. Взаимодействие различных лигандов с рецепторами вызывает специфические изменения конформации, которые, при участии различных изоформ G α белков, вовлекаются в разнообразные пути сигнальной трансдукции. Именно множественные конформации белков, задействованные различными G-белками, по мнению авторов, ответственны за участие различных путей в реализации фармакологических эффектов ряда лекарственных препаратов. Взаимоотношения между агонистами и рецепторами были изучены на

пространственных комплексных равновесных моделях множественных состояний активированных рецепторов, избирательно связывающихся с различными G-белками [46, 47].

Подобные подходы представляются весьма привлекательными и перспективными для фармакологических разработок в плане изыскания новых мишеней для дизайна лекарственных препаратов.

Интерес представляют также результаты исследований, продемонстрировавших повышение активности протеинкиназы С под влиянием тетрагидроканнабинола и других агонистов каннабиноидных рецепторов в отдельных участках мозга в условиях *in vitro*, также как и данные о непосредственном влиянии протеинкиназы С на активность СВ-1 рецепторов [48].

Более того, показано, что фосфорилирование СВ-1 рецептора под влиянием протеинкиназы С снижает возбудимость и синаптическую активность нейронов, подавляет активность энергозависимых Ca^{2+} -каналов и способствует гиперполяризации мембраны путем активации K^{+} -каналов. Показано подавление антиноцицептивного эффекта ТГК в условиях ингибирования протеинкиназы С [49]. В пути сигнальной трансдукции каннабиноидов, как было показано, вовлечена фосфоинозитидная система. Описанные закономерности выявлены преимущественно в отношении СВ1 рецептора. Связано ли функционирование СВ-2 рецептора с фосфолипазой С и мобилизацией Ca^{2+} еще предстоит выяснить.

С активацией протеинкиназы С связывают также функционирование системы NF- κ B, влияющей на экспрессию ряда белков. Ингибиторы протеинкиназы С, в частности, предотвращают NF- κ B-зависимую транскрипцию [50]. Особая роль отводится протеинкиназе С в развитии диабетической нейропатии, роль которой, также как и взаимосвязь ее активности с определенными про- и антиапоптотическими факторами и функционированием транскрипционного фактора NF- κ B представлена также и нашими исследованиями [51, 52].

В отмеченных взаимоотношениях, безусловно, задействовано множество молекулярно-биохимических механизмов. Дальнейшие

исследования взаимосвязи и взаимозависимости между эндогенной каннабиноидной и опиоидной рецепторной системой весьма перспективны в плане создания новых терапевтических возможностей, в частности, предположительно, их сочетанное применение позволит наметить определенные подходы к решению проблемы наркотической зависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vardanyan R., Hruby V.* Synthesis of Best-Seller Drugs. USA: Elsevier, 2016.
2. *Park H., Moon D.* Pharmacologic management of chronic pain Korean J. Pain. 2010; (23): 99–108.
3. *Kamble S., Notlekar S., D'souza L., Kudrigikar V., Rao S.* Low doses of amitriptyline, pregabalin, and gabapentin are preferred for management of neuropathic pain in India: is there a need for revisiting dosing recommendations? Korean J. Pain. 201; 30 (3): PP. 183–191.
4. *Rosenblum A., Marsch L., Joseph H., Portenoy R.* Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. Exp. Clin. Psychopharm. 2008; 16 (5): PP. 405–416.
5. *Vigano D., Rubino T., Parolaro D.* Molecular and cellular basis of cannabinoid and opioid interactions. Pharmacol Biochem Behav. 2005; 81: PP. 360–68.
6. *Bushlin I., Rozenfeld R., Devi L.* Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. Curr. Opin. Pharmacol. 2010; 10 (1): PP. 80–86.
7. *Cichewicz D.* Synergistic antinociception by the cannabinoid receptor agonist anandamide and the PPAR- α receptor agonist GW7647. Life Sci. 2004; 74(11): PP. 1317–1324.
8. *An D., Peigneur S., Hendrickx L., Tytgat J.* Targeting Cannabinoid Receptors: Current Status and Prospects of Natural Products. Int. J. Mol. Sci. 2020. 21(14): P. 5064.
9. *Haspula D., Clark M.* Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular and Inflammatory Diseases. Int. J. of Molecular Sciences. 2020; 21(20): P. 7693.
10. *Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N., Schatz A., Gopher A., Almog S., Martin B., Compton D.* Identification of an endogenous 2-

- monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50: PP. 83–90.
11. Ramos J., Gonzales S., Sagredo O., Gomes-Ruiz M., Fernandez-Ruiz J. Therapeutic potential of the endocannabinoid system in the brain. *Mini Rev Med Chem.* 2005; 5 (7): PP. 609–617.
 12. Di Marzo V. Brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends. Pharmacol.Sci.* 2006; 27(3): PP. 134–40.
 13. Mechoulam R. (Editor). *Cannabinoids as Therapeutics. Milestones in Drug Therapy.* Switzerland: Birkhäuser Verlag, 2005.
 14. Guindon J., Hohmann A. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Brit. J. Pharmacol.* 2008; 153: PP. 319–334.
 15. Dhopeswarkar A., Mackie K. CB2 Cannabinoid Receptors as a Therapeutic Target-What Does the Future Hold? *Mol. Pharmacol.* 2014; 86 (4): PP. 430–437.
 16. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964; 86 (8): PP. 1646–1647.
 17. Mechoulam R., Gaoni Y. A Total Synthesis of dl- Δ^1 -Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1965; 87(14): PP. 3273–3275.
 18. Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A., Waku K. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 215: PP. 89–97.
 19. Liu J., Wang L., Harvey-White J., Osei-Hyaman D., Gong Q., Chan A., Zhou Z., Huang B., Kim H-Y, Kunos G. A biosynthetic pathway for anandamide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103: PP. 13345–13350.
 20. Ueda N., Tsuboi K., Uyama T. Metabolism of endocannabinoids and related N-acylethanolamines: canonical and alternative pathways. *FEBS J.* 2013; 280: PP. 1874–1894.
 21. Piomelli D., Sasso O. Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat. Neurosci.* 2014; 17: PP. 164–174.
 22. Iversen L., Chapman V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol.* 2002; 2: PP. 50–55.
 23. Walker J., Huang S. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol. Ther.* 2002; 95: PP. 127–35.

24. Clayton N., Marshall F., Bountra C., O'Shaughnessy C. CB-1 and CB-2 cannabinoid receptors implicated in inflammatory pain. *Pain*. 2002; 99: PP. 253–60.
25. Quartilho A., Mata H., Ibrahim M., Vanderah T., Porreca F., Makriyannis A., Malan T. Inhibition of inflammatory hyperalgesia by activation of peripheral CB2 cannabinoid receptors. *Anesthesiology*. 2003; 99: PP. 955–60.
26. Di Marzo V. Endocannabinoids: An appetite for fat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (31): PP. 12567–12568.
27. Katona I., Freund T. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med*. 2006; 14: PP. 923–930.
28. Piomelli D. More surprises lying ahead. The endocannabinoids keep us guessing. *Neuropharmacology*, 2014; 76 (part B): PP. 228–234.
29. Pisanti S., Picardi P., D'Alessandro A. The endocannabinoid signaling system in cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34: PP. 273–282.
30. Kreitzer F., Stella N. The therapeutic potential of novel cannabinoid receptors. *Pharmacol. Ther*. 2009; 122 (2): PP. 83–96.
31. Mallet C., Dubray C., Dualé C. FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2016; 54 (7): PP. 498–501.
32. Ahn K., Johnson D., Cravatt B. Fatty acid amide hydrolase as a potential therapeutic target for the treatment of pain and CNS disorders. *Expert. Opin. Drug. Discov*. 2009; 47: PP. 763–784.
33. Galiegue S., Mary S., Marchand J., Dussossoy D., Carriere D., Carayon P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *FEBS J*. 1995; 232, I.1: PP. 54–61.
34. Mackie K. Cannabinoid Receptors: Where they are and what they do? *J. Neuroendocrinol*. 2008; 20, S.1: PP. 10–14.
35. Yao B., Mackie K. Endocannabinoid receptor pharmacology. *Curr. Top. Behav*. 2009; 1: PP. 37–63.
36. Seely K., Prather P., James L., Moran J. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol. Interv*. 2011; 11(1): PP. 36–51.
37. Hill M., Campolongo P., Yehuda R., Patol S. Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43 (1): PP. 80–102.
38. Clapper J., Moreno-Sanz G., Russo R., Guijarro A., Vacondio F., Duranti A., Tontini A., Sanchini S., Sciolino N., Spradley J., Hohmann A., Calignano A., Mor M., Tarzia G., Piomelli D. Anandamide suppresses pain initiation through a

- peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat. Neurosci.* 2010; 13: PP. 1265–1270.
39. *Pertwee R.* Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012; 367(1607): PP. 3353–63.
 40. *Ross R.* Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *British J. Pharmacol.* 2003; 140(5): PP. 790–801.
 41. *Petrosino S., Moriello A., Cerrato S., Fusco M., Puigdemont A., De Petrocellis L., Di Marzo V.* The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173 (7): PP. 1154–1162.
 42. *Howlett A., Evans D., Houston D.* Section III. The cannabinoid receptor, *Murphy L., Burke A.* Marijuana and cannabinoids: neurobiology and neurophysiology: in book *Lowinson L., Joyce H.* Substances Abuse. A comprehensive Textbook. Fourth Edition. USA: Boca Raton, CRC. 2005: PP. 335–372.
 43. *Rubino T., Vigano D., Massi P., Spinello M., Zagato E., Giagnoni G., Parolaro D.* Chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment increases cAMP levels and cAMP-dependent protein kinase activity in some rat brain regions. *Neuropharmacology.* 2000; 39: PP. 1331–1336.
 44. *Jones J., Carney S. Vrana K., Howlett A.* Cannabinoid receptor-mediated translocation of NO-sensitive guanylyl cyclase and production of cyclic GMP in neuronal cells. *Neuropharmacology.* 2008; 54: PP. 23–30.
 45. *Anders M., August J., Murad F.* (Editors). *Advances in Pharmacology.* San Diego, London: Academic Press, V. 25, 1994.
 46. *Mukhopadhyay S., Shim J., Assi A., Norford D., Howlett A.* CB(1) cannabinoid receptor-G protein association: a possible mechanism for differential signaling. *ChemPhys Lipids.* 2002; 121: PP. 91–109.
 47. *Mukhopadhyay S., Howlett A.* Chemically Distinct Ligands Promote Differential CB1 Cannabinoid Receptor-Gi Protein Interactions. *Molecular Pharmacology.* 2005; 67: PP. 2016–2024.
 48. *Garcia D., Brown S., Hille B., Mackie K.* Protein kinase C disrupts cannabinoid actions by phosphorylation of the CB1 cannabinoid receptor. *J Neurosci.* 1998; 18: PP. 2834–2841.
 49. *Kim S., Schifano M., Oleksyn D., Jordan C.T., Ryan D., Insel R., Zhao J., Chen L.* Protein kinase C-associated kinase regulates NF-κB activation through inducing IKK activation. *Int. J. Oncol.* 2014; 45 (4): PP. 1707–1714.

50. *Vardanyan G., Alaverdyan H.* Protein kinase C: from its specific molecular structure to its role in diabetic neuropathy. *Neurochemical J.* 2009; 3, I. 1: PP. 14–22.
51. *Alaverdyan H., Vardanyan G.* The effect of Protein kinase C inhibitors on the content of certain transcription factors and apoptosis modulation factors in the spinal cord of rats with diabetic neuropathy. *Neurochemical J.* 2012; 29.3: PP. 235–239.

FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ENDOCANNABINOID RECEPTOR SYSTEM

G.S. Vardanyan^{1,2}, M.I. Aghajanyan¹, H.S. Harutyunyan¹

¹*Yerevan State Medical University after M. Heratsi*

²*Russian-Armenian University*

ABSTRACT

Numerous compounds bind to and interact with various receptors, affecting modulation of pain sensitivity. The synthesis and release of these molecules is finely regulated by neuroendocrine system. It is able to integrate the central and peripheral mechanisms involved in pain perception adjustments.

This review focuses on modern molecular-biochemical mechanisms of endocannabinoid receptor system functioning, as well as on its role in noxious signal transduction.

To form a starting point for development of brand new analgesic drugs, understanding the specific properties of individual receptor systems, involved in nociceptive input transmission is essential.

Keywords: nociception, endocannabinoids, opioids, cannabinoid receptor, opioid receptor.

УДК 577.35

Поступила: 13.11.2021г.

Сдана на рецензию: 19.11.2021г.

Подписана к печати: 30.11.2021г.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ TRPC6 НА ОСНОВЕ ФАРМАКОФОРА N-N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ

***В.С. Камарян¹, Л.С. Унанян^{1,2}, Е.А. Попугаева², А.Т. Макичян¹,
Н.И. Зернов²***

¹Российско-Армянский университет

Институт биомедицины и фармации

лаборатория структурной биоинформатики

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

лаборатория молекулярной нейродегенерации

viktor.ghamaryan@rau.am, lena.popugaeva@gmail.com

АННОТАЦИЯ

В работе представлены результаты отбора потенциальных активаторов TRPC6 на основе фармакофора N-N-дизамещенных пиперазинов с использованием методологии виртуального скрининга QSPR и QSAR. Используя базы данных ChEMBL и ZINC из химического пространства $1,5 \times 10^7$ на основе коэффициентов структурно-функционального подобия, ADMET параметров были выбраны 211 кандидатов в «соединения лидеры», соответствующие всем критериям «подобия лекарства».

Ключевые слова: TRPC, QSAR, QSPR, пиперазины, болезнь Альцгеймера, ADMET.

Введение

За последние годы фармацевтические компании, наряду с классическими методами разработки лекарств, используют также возможности молекулярного моделирования и хемоинформатики для ускорения процесса поиска и верификации биоактивных соединений [1]. Для поиска и разработки соединения, имеющие терапевтическую ценность, используются несколько подходов, одним из которых является рациональное конструирование лекарственного соединения, включающие знания об активном центре белка-мишени, а также конструирование и поиск соединений на основе структурного подобия. Последний представляется набором пространственно-энергетических признаков, необходимых для обеспечения высокой аффинности при комплексообразовании с биомишенью, приводящий к изменению его биологического ответа. Использование возможностей хемоинформатики с применением различных дескрипторов, оценивающие количественные соотношения «структура-активность» (QSAR) и «структура-свойства» (QSPR) процесс отбора, схожих с фармакофором соединений, становится возможным [2].

На сегодняшний день очень много данных свидетельствуют, что Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется патологией, приводящей к синаптической дисфункции больного. Показано, что синаптическая потеря коррелирует с другими типами деменции и со снижением когнитивных функций при нормальном когнитивном старении [3]. У пациентов с БА наблюдается потеря синапсов и снижение плотности дендритных шипиков в различных областях головного мозга [4]. Было показано, что изменение в передаче внутриклеточных кальций зависимых сигналов играет важную роль в патогенезе БА [5]. Таким образом, при БА потеря синапса рассматривается как наиболее значимый индикатор когнитивной дисфункции у больного [6]. Было также показано, что N-N дизамещенные пиперазины и, в частности, 51164 могут воздействовать на Ca²⁺ зависимую сигнальную систему через TRPC, при-

водя к нормализации концентрации Ca^{2+} в нейронах, проявляя нейрорепротекторные свойства [7]. В связи с этим, является чрезвычайно актуальным поиск новых или модификация существующих терапевтических агентов на основе N-N дизамещенных пиперазинов, способных противостоять процессам в патогенезе БА, который имеет не только индивидуальный характер, но и социальную значимость. В работе приведены результаты *in silico* скрининга производных пиперазинов на основе фармакофора N-N-дизамещенных пиперазинов с использованием библиотек и баз данных.

Материалы и методы

Молекулярные модели исследуемых соединений были взяты из баз данных ZINC и ChEMBL [8, 9]. Химическое пространство поиска в базах данных составило $1,5 \times 10^7$. Выборка потенциальных лигандов осуществлялась на основе форматов SMILES. Была проведена процедура канонизации файловых форматов во избежание дублирования информации. Поиск и отбор на основе фармакофора N-N дизамещенных пиперазинов осуществлялся при помощи структурного и молекулярного подобия, включающие двумерные молекулярные отпечатки пальцев и суперпозиционного трехмерного подобия [10]. В качестве дескрипторов поиска для 2D использовалась FP2 fingerprints на основе коэффициента схожести Танимото [11]. Для 3D был выбран поиск по Electroshape, основанный на расчетах Манхеттоновской дистанции (ES5D). Процесс отбора соединений проводился с использованием ресурса Swiss Similarity, [12] Выборка на основе фармакофора проводилась в несколько этапов. Первый этап включал первоначальный поиск по вышеперечисленным критериям с индексом подобия $\sigma \geq 0,68$. Выбор данного значения обусловлен соотношением функции QSAR [13]. Вторым этапом являлось определение физико-химических свойств исследуемой выборки, что является важной оценочной функцией при определении критериев «подобия лекарства». Следующим этапом бы-

ли получены фармакокинетические параметры, в частности показатель всасываемости через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) на основе метода оценки проницаемости Эгана [14]. Оценка соответствия критериям «подобия лекарства» проводилась на основе «Правила пяти» Липинского [15]. Мониторинг биодоступности исследуемых соединений осуществлялся с учетом суммы семи основных значений, характеризующих данный параметр, на основе стандартов шкалы Abbot (ABS) [16]. Расчет соответствия «соединения лидера» проводили на основе дескриптора Angew [17].

Прогноз токсичности соединений, входящих в выборку, проводился с использованием дескрипторов, оценивающих мутагенность, канцерогенность, раздражительный эффект, гепатотоксичность и острую оральную токсичность. Определение физико-химических и фармакокинетических параметров (ADME) проводили на платформах SwissADME [18] и admet SAR [19]. Прогноз токсичности был осуществлен на основе LaSAR [20], PeoTox [21] и admet SAR [19].

Статистический анализ результатов исследования проводился на основе комплексного применения стандартных статистических методов с использованием MS Excel.

Результаты и обсуждения

Для проведения виртуального скрининга нами были выбраны несколько баз данных, что дало возможность увеличить химическое пространство выборки на основе фармакофора N-N- дизамещенных пиперазинов. Выборка осуществлялась на базе ресурсов ChEMBL Database [<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>] и Zinc Database [<https://zinc.docking.org/>]. Выбор этих баз данных обусловлен тем, что обе базы специализируются на хранении информации о коммерчески доступных малых молекулах, имеющих биологическую активность.

Поиск в ChEMBL Database осуществлялся с вовлечением платформ ChEMBL, где хранится $1,7 \times 10^5$ соединений различной природы,

у которых выявлена высокая биологическая активность (≤ 10 мк.моль) и платформы ChEMBI, куда входят химические соединения, имеющие биологический интерес, численностью $2,8 \times 10^4$. В Zinc Database выборка осуществлялась на основе платформ Zinc Drug-Like и Zinc Lead-Like общей численностью $1,4 \times 10^7$ соединений. В общем химическое пространство поиска составило $1,5 \times 10^7$. В результате, было выбрано 858 соединений, у которых индекс подобия с фармакофором составил 0,68 на уровне 2D/3D. После была проведена процедура канонизации SMILES файлов отобранных соединений путем сравнения идентичности символов с использованием метода наибольшей общей последовательности (longest common subsequence, /LCS/) [22]. В результате, было выбрано 515 соединений в конечной выборке.

Важным в прогнозе биоактивности является определение свойств соединений, соответствующих критериям «подобия лекарства». В настоящее время фармацевтическая химия интенсивно применяет методику первичного тестирования свойств соединений, опираясь также на параметрах ADMET (всасываемость, распределение, метаболизм, выведение и токсичность), рассчитанные путем полуэмпирических вычислений [23].

На основе результатов ADMET из выборки в 515 соединений были отобраны 211, которые соответствуют всем критериям «подобия лекарства». Полученные нами результаты физико-химических свойств исследуемой выборки свидетельствуют, что все соединения являются малыми молекулами, молекулярный вес которых в пределах от 250 до 390 г/моль. Было рассчитано также число потенциальных донор/акцепторов водородной связи (Рис. 1).

Были рассчитаны значения липофильности и проницаемости через кожный покров (рис. 2.), что является важным критерием при отборе соединений на основе принятых протоколов «подобия лекарства». Полученные нами значения липофильности для выборки варьируют от 1,16 до 3,22 о/в. Максимальное значение наблюдается у соединения ZINC19859225 с индексом 3,46, а минимальное у ZINC20362531

с индексом 1,14 о/в, соответственно. Принимая во внимание локализацию потенциальной мишени для отобранных соединений, крайне важно прогнозировать возможности перехода через ГЭБ и проницаемость через ЖКТ.

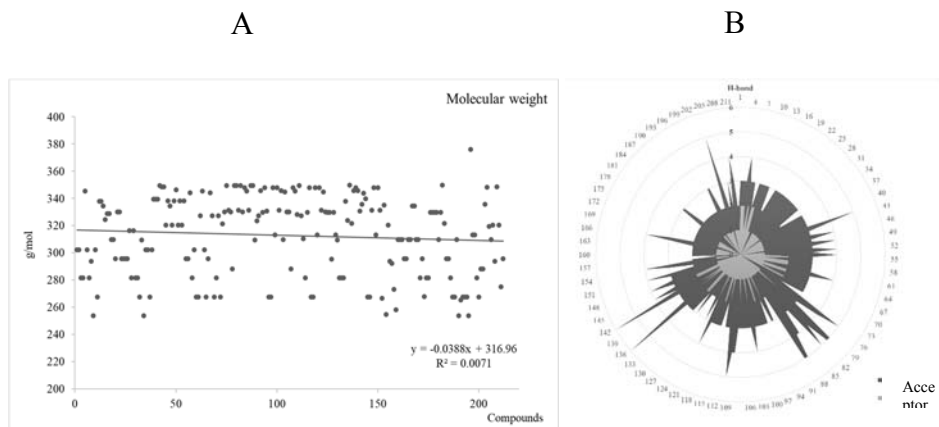


Рис. 1. Рассчитанные значения молекулярных весов (А) и число донор/акцепторов водородной связи (В) для выборки в 211 соединений.

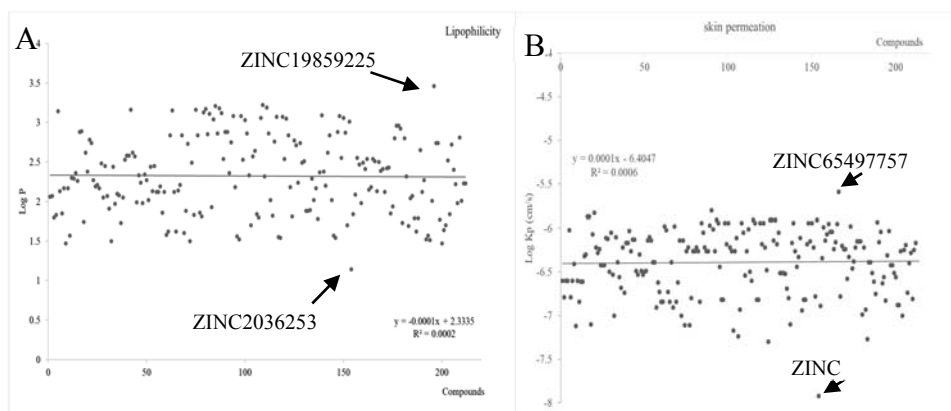


Рис.2. Рассчитанные значения липофильности (А) и проницаемости через кожный покров (В) для 212 соединений, входящих в конечную выборку.

Известно, что соединения, имеющие значения $\leq 142 \text{ \AA}^2$ топологического индекса полярной поверхности (TPSA) и липофильности (WLOGP), в пределах -2,3 до +6,8 имеют все возможности переходить через ГЭБ [24]. Нами была проведена серия *in silico* исследований и рассчитаны значения проницаемости через ГЭБ и ЖКТ. На рис. 3 представлена карта проницаемости, которая свидетельствует, что все соединения, входящие в конечную выборку, имеют положительные значения проницаемости через ГЭБ и ЖКТ. Важным в процессах доставки лекарств является «биохимический» барьер, регулирующегося за счет ферментативной активности и активного оттока, ярким примером которого является метаболизм за счет Р-гликопротеинов, которые переносят разные субстраты из тканей центральной нервной системы (ЦНС). Важна также пассивная диффузия, которая является одним из основных путей попадания лекарств в мозг из кровотока [25]. Был проведен прогноз типов проницаемости для исследуемой выборки соединений, результаты которого свидетельствуют, что 15 соединений (ZINC ID: 968310; 55565707; 13560671; 12365474; 13678541; 103230844; 20362531; 77017407; 28081240; 58120399; 71955325; 81645727; 26817456; 13760737; 19775319) могут иметь возможность пассивного прохождения через ГЭБ.

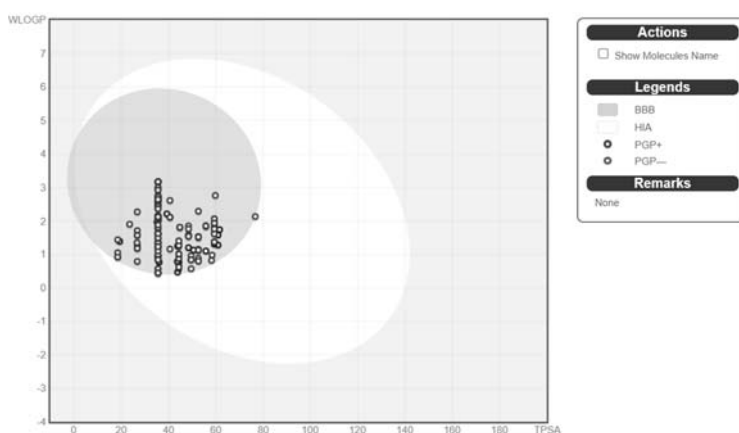


Рис. 3. Карта проницаемости через ГЭБ и ЖКТ для 212 исследуемых соединений (BBB – зона проницаемости через ГЭБ, HIA – всасывание через ЖКТ).

Необходимо отметить, что все соединения, входящие в выборку, соответствуют критериям «правила пяти» Липинского. Рассчитанные нами коэффициенты биодоступности свидетельствуют, что исследуемые N-N-дизамещенные пиперазины имеют положительные значения по биодоступности, которое в среднем, составляет $0,58 \pm 0,029$. Полученные нами результаты прогноза токсичностей свидетельствуют, что часть соединений имеют раздражительный эффект на гладкую мускулатуру, при этом оценка мутагенности, канцерогенности, тератогенности, гепатотоксичности, острой оральной токсичности имеют отрицательные значения (результаты не приведены).

Таким образом, используя методологии виртуального скрининга QSPR и QSAR из химического пространства $1,5 \times 10^7$, нами были выбраны 211 соединений на основе фармакофора N-N-дизамещенных пиперазинов. Данная выборка станет основной группой кандидатов в «соединения лидеры» для более глубокого исследования на предмет изучения модулирующего эффекта на TRPC6 в качестве потенциальных активаторов.

На основе полученных нами результатов, в настоящее время проводятся *in silico* исследования для отбора «соединений лидеров», взаимодействующих с TRPC-6, с вовлечением методик молекулярного моделирования и компьютерного анализа данных. В результате будут определены и описаны модели клеточного ответа при взаимодействии соединений, входящие в конечную выборку с TRPC6.

Данная работа проводится в рамках финансовой поддержки Минобрнауки России в рамках государственного задания по теме «Реализации комплекса мер по повышению эффективности деятельности Российско-Армянского и Белорусско-Российского университетов (ДС от 08.07.21 № 075-03-2021-050/5).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Engel T., & Gasteiger J.* (Eds.). (2018). Chemoinformatics: basic concepts and methods. John Wiley & Sons.
2. *Yang S.* (2010). Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. *Drug discovery today*, 15 (11–12), PP. 444–450.
3. *Coleman P., Federoff H., & Kurlan R.* (2004). A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology*, 63(7), PP. 1155–1162.
4. *Domínguez-Álvaro M., Montero-Crespo M., Blazquez-Llorca L. et al.* (2018). Three-dimensional analysis of synapses in the transentorhinal cortex of Alzheimer's disease patients. *Acta neuropathologica communications*, 6(1), PP. 1–15.
5. *Thibault O., Gant J. & Landfield P.* (2007). Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging cell*, 6(3), PP. 307–317.
6. *Coleman P. & Yao P.* (2003). Synaptic slaughter in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 24(8), PP. 1023–1027.
7. *Popugaeva E., Chernyuk D., Zhang et al.* (2019). Derivatives of Piperazines as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Molecular pharmacology*, 95 (4), PP. 337–348.
8. *Irwin, J. & Shoichet B.* (2005). ZINC – a free database of commercially available compounds for virtual screening. *Journal of chemical information and modeling*, 45(1), PP. 177–18.
9. *Gaulton A., Hersey A., Nowotka M., et al.* (2017). The ChEMBL database in 2017. *Nucleic acids research*, 45(D1), D945–D954.
10. *Hong L., Wan Y., & Jain A.* (1998). Fingerprint image enhancement: algorithm and performance evaluation. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 20(8), PP. 777–789.
11. *Rácz A., Bajusz D. & Héberger K.* (2018). Life beyond the Tanimoto coefficient: similarity measures for interaction fingerprints. *J Cheminform* 10, 48.
12. *Zoete V., Daina A., Bovigny C., & Michielin O.* (2016). Swiss Similarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 56 (8), PP. 1399–1404.
13. *Hvidsten T., Laegreid A., Kryshchak, A. et al.* (2009). A comprehensive analysis of the structure-function relationship in proteins based on local structure similarity. *PloS one*, 4 (7), e6266.

14. Egan W., Kenneth M. Merz & John J. Baldwin. (2009). Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 21, PP. 3867–3877.
15. Lipinski C. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46(1–3), 3.
16. Martin Y. (2005). A bioavailability score. *Journal of medicinal chemistry*, 48(9), PP. 3164–3170.
17. Teague S., Davis A., Leeson P. & Oprea T. (1999). The design of leadlike combinatorial libraries. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(24), PP. 3743–3748.
18. Daina A., Michielin O. & Zoete V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness, and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), PP. 1–13.
19. Cheng F., Li W., Zhou Y. *et al.* (2012). Admet SAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties.
20. Jun S., Xiaoling Z., Yang J. & Yinbo W. (2008). Surface-tracing-based LASAR 3-D imaging method via multiresolution approximation. *IEEE transactions on geoscience and remote sensing*, 46(11), PP. 3719–3730.
21. Von Korff M., & Sander T. (2019). Molecular Complexity Calculated by Fractal Dimension. *Scientific reports*, 9(1), P. 967.
22. Nakatsu N., Kambayashi, Y. & Yajima S. (1982). A longest common subsequence algorithm suitable for similar text strings. *Acta Informatica*, 18 (2), PP. 171–179.
23. Ferreira L. & Andricopulo A. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug discovery today*, 24(5), PP. 1157–1165.
24. Attique S., Hassan M., Usman M., Atif R., Mahboob S., Al-Ghanim, K. ... & Nawaz M.Z. (2019). A molecular docking approach to evaluate the pharmacological properties of natural and synthetic treatment candidates for use against hypertension. *International journal of environmental research and public health*, 16 (6), P. 923.
25. Daina A., & Zoete V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *Chem Med Chem*, 11(11), P. 1117.

VIRTUAL SCREENING OF POTENTIAL ACTIVATORS OF TRPC6 BASED ON PHARMACOPHORE OF N-N-DISSUBSTITUTED PIPERAZINES

V. Ghamaryan¹, L. Hunanyan^{1,2}, E. Popugaeva², A. Makichyan¹, N. Zernov²

¹Russian-Armenian University, Institute of Biomedicine and Pharmacy,

Laboratory of Structural bioinformatics

²Peter the Great St Petersburg Polytechnic University,

Laboratory of Molecular Neurodegeneration

ABSTRACT

The paper presents the results of the virtual screening of potential activators of TRPC6 based on pharmacophore of N-N-disubstituted piperazines using QSPR and QSAR methodology. Using ZINC and ChEMBL databases 211 candidates of “Lead compounds” from the chemical space $1,5 \times 10^7$ are selected, based on similarity score, ADMET properties. All selected compounds meet the “drug-like” criteria.

Keywords: TRPC, QSAR, QSPR, piperazines, Alzheimer’s disease, ADMET.

УДК 57.013

Поступила: 08.12.2021г.

Сдана на рецензию: 10.12.2021г.

Подписана к печати: 21.12.2021г.

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОГЕННЫХ
НАНО-МИКРО РАЗМЕРНЫХ СТРУКТУР ТИПА
«ЯДРО-ОБОЛОЧКА» ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА (Fe₃O₄)
СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ ВОДНОГО
ЭКСТРАКТА *H. perforatum* L.**

Л.М. Фарсиян

*Российско-Армянский университет
Институт Биомедицины и Фармации
кафедра медицинской биохимии и биотехнологии*

lilit.farsiyan@rau.am

АННОТАЦИЯ

В данной статье речь идет о том, что нанотехнологии за последние несколько лет, используя огромный потенциал наночастиц, добились больших успехов в терапии и диагностике болезней. Считается, что наночастицы типа «ядро-оболочка», контролируемые магнитным полем, будут использоваться в гипертермии, химиотерапии, магнитно-резонансной томографии в качестве носителей системы доставки лекарств, т.е. тераностических инструментов с высокой биодоступностью. Результаты исследования физико-химических параметров частиц показали, что полученные нами структуры, синтезированные биогенным путем, принадлежат к кластеру Fe₃O₄ и являются наномикро размерными структурами типа «ядро-оболочка», обладающими суперпарамагнитными свойствами, следовательно, могут применяться как тераностические агенты.

Ключевые слова: нанобиотехнология, нано-микро-размерные «ядро-оболочка» структуры, суперпарамагниты, водный экстракт *H. perforatum* L.

Введение

Разработка и получение многофункциональных наномикроразмерных носителей могут объединить процессы диагностики и терапии – тераностики, которая является новой стратегией, развивающейся в наномедицине [1]. В настоящее время мир сталкивается с множеством проблем здравоохранения, решение которых требует применения новых стратегий, основанных в процессе профилактики и терапии заболеваний на методологических и научных исследованиях. Такой стратегией эффективного лечения заболеваний, которая может быть направлена на развитие персонализированной медицины, является мультимодальная тераностика. Она сочетает в себе возможности молекулярной диагностики, визуализации, возможности терапии для выявления патологических очагов, что позволяет избежать негативных побочных эффектов применяемых препаратов во время лечения [2].

Многие исследователи активно синтезируют различные наночастицы (НЧ) из-за их уникальных физических и химических свойств, «квантовых размерных эффектов», которые возникают в результате уменьшения физического размера макроскопического тела, состоящего из нескольких сотен или нескольких тысяч атомов.

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на физико-химические свойства малых частиц, является увеличение в них относительной доли «поверхностных» атомов, что, в свою очередь, изменяет характер взаимодействия между атомами внутри частицы и может привести к радикальному изменению физических свойств. Изменяя размер, форму, состав и структуру НЧ, можно управлять магнитными свойствами материалов, которые определяются многими факторами, включая тип кристаллической решетки, морфологию частиц со

сложной структурой. Однако не всегда возможно контролировать все эти факторы, предсказанные при проектировании в процессе синтеза НЧ [3].

В биомедицинских целях предпочтительно использовать НЧ, которые демонстрируют суперпарамагнитное поведение при комнатной температуре [4] и стабильность в водной и физиологической среде. Стабильность коллоидной системы зависит от поверхностного заряда частиц и их химического состава, а размер должен быть настолько малым, чтобы они не выпадали в осадок из-за гравитационных сил [5]. Для использования *in vivo* или *in vitro* НЧ должны иметь структуру «ядро-оболочка», а также разработаны и синтезированы с покрытием из биосовместимых полимеров. Эти комплексы предотвращают изменение структуры НЧ, образование агрегатов, биодеградацию под воздействием биологической системы.

Магнитные наноматериалы используются в системах хранения информации, новых постоянных магнитах, системах магнитного охлаждения, в качестве магнитных датчиков, для адресной доставки лекарственных средств, диагностики и терапии (например, магнитно-резонансная томография и магнитная гипертермия) и т.д. [6,7, 8]. Все это объясняет большой интерес специалистов различных областей к подобным системам. Каждое возможное применение магнитных НЧ требует разных свойств.

Все вышеперечисленные свойства присущи НЧ оксидов железа, в связи с чем изучение их физических и биологических свойств находится в центре внимания многих исследований [9]. Среди всех видов оксидов железа наибольшее применение находят γ -Fe₂O₃ (маггемит) и Fe₃O₄ (магнетит), т.к. они обладают наиболее высокой магнитной восприимчивостью. По сравнению с другими металлическими НЧ – такими, как Ni и Co, которые также имеют магнитные свойства, НЧ оксидов железа являются менее токсичными, биосовместимыми, химически и физически более стабильными, экономически выгодными при производстве, и легче поддаются контролю внешним магнитным

полем, что делает их хорошими кандидатами для дальнейших исследований [10]. Все эти преимущества заключают в себе метод биогенного синтеза, который, к тому же, является экологически безопасным методом конгрегации частиц, позволяющим избежать дополнительного использования токсичных стабилизаторов. Для проведения биогенного синтеза НЧ к растениям-кандидатам предъявляется ряд требований, главный из которых – высокий антирадикальный потенциал.

С другой стороны, наночастицы оксидов железа находят повсеместное применение в медицине и, следовательно, к ним предъявляются такие требования, как высокие биосовместимость и биодоступность. Результаты наших предыдущих исследований показали, что водный экстракт *H.perforatum* имеет высокую антирадикальную активность, обеспечивает большой выход НЧ, а также не обладает цитотоксической (по отношению к *E. coli* DSM 1116 и *S. aureus* MDC 5233) и гемолитической (на эритроцитах здоровых доноров) активностями, что делает его хорошим кандидатом для дальнейших биомедицинских исследований и, применения в качестве регулируемого носителя лекарственных препаратов [11, 12].

Биологические свойства НЧ определяются их физико-химическими параметрами – такими, как размер, дзета-потенциал, поверхностное покрытие, гидродинамический размер и т.д.

Целью настоящей работы является изучение физико-химических параметров нами синтезированных зеленых нано-микро-размерных структур типа «ядро-оболочка», стабилизированных с помощью водного экстракта *H. perforatum*.

Материалы и методы

Растительный экстракт получили из цветков и листьев *H. perforatum* L. (зверобой продырявленный) из коллекции лаборатории Аналитической биохимии и биотехнологии, собранных в Тавушском марзе. Высушенная теплым воздухом при $55 \pm 1^\circ\text{C}$ растительную массу

(70 мг/мл) последовательно экстрагировали хлороформом или дихлорметаном в течение 3 ч. на качалке при комнатной температуре с целью освобождения от пигментов и липидных соединений. После экстракции цветки и листья сушили в вакуумном роторном испарителе для освобождения от хлороформа. Дальнейшую экстракцию проводили в дистиллированной воде 15 мин., подвергали ультразвуковому воздействию при 75 Вт (Ultrasonic Homogenizer, Sonic-150W, MRC, Израиль) в холодных условиях, после чего 24 ч. инкубировали на качалке в темновых условиях (60–70 об/мин). Для очистки экстрактов от твердых компонентов после инкубации взвесь отфильтровывали при помощи фильтровальной бумаги и центрифугировали 15 мин. при 3000 об/мин. на центрифуге Jouan GR412.

Растительный экстракт добавляли к раствору солей железа в соотношении 1:1. Переход железа из соли в состав наночастиц подтверждался изменением цвета раствора от желтого до темно-коричневого. Синтез наночастиц происходит при комнатной температуре и завершается за несколько минут.

Характеризация структурных особенностей образца проводилась методами сканирующей электронной микроскопии (SEM, Carl Zeiss EVO10), рентгеноструктурного анализа (XRD, ДРОН-3.0) с использованием излучения Cu Ka. Для определения характеристик поверхности частиц анализировались инфракрасные спектры пропускания с преобразованием Фурье (FTIR), регистрировались с помощью Фурье-спектрометра Bruker Tensor 27 (Германия). Измерения проводились в диапазоне длин волн от 0 до 4000 нм. Все спектры были записаны при комнатной температуре. Магнитные характеристики композитов изучали с помощью магнитометра с вибрирующим образцом (Cryogenic LTD, Лондон, Великобритания) в магнитных полях до 1 Тл при комнатной температуре прибор Zeta Sizer Nano-ZS (Malvern, Великобритания).

Результаты и обсуждения

Основываясь на результатах наших предыдущих исследований [11, 12], из различных водно-этанольных экстрактов для дальнейших исследований был отобран водный экстракт *H. perforatum*, так как синтез НЧ на основе данного экстракта был эффективным – с высоким выходом, и НЧ не обладали цитотоксичностью по отношению к грамм- и грамм+ бактериям (*E. coli* DSM 1116 и *S. aureus* MDC 5233), а также не проявляли гемолитическую активность по отношению к эритроцитам здоровых доноров.

Результаты XRD-анализа показали присутствие пиков, характерных для чистого магнетита, а наблюдаемое уширение пиков характерно для наноразмерных частиц (Рис.1).

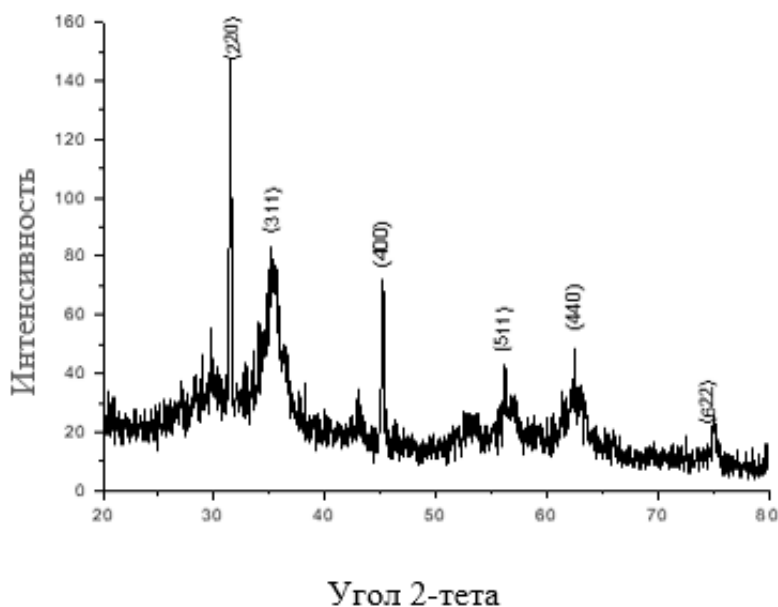


Рис. 1. XRD-спектр nano-микроразмерных структур.

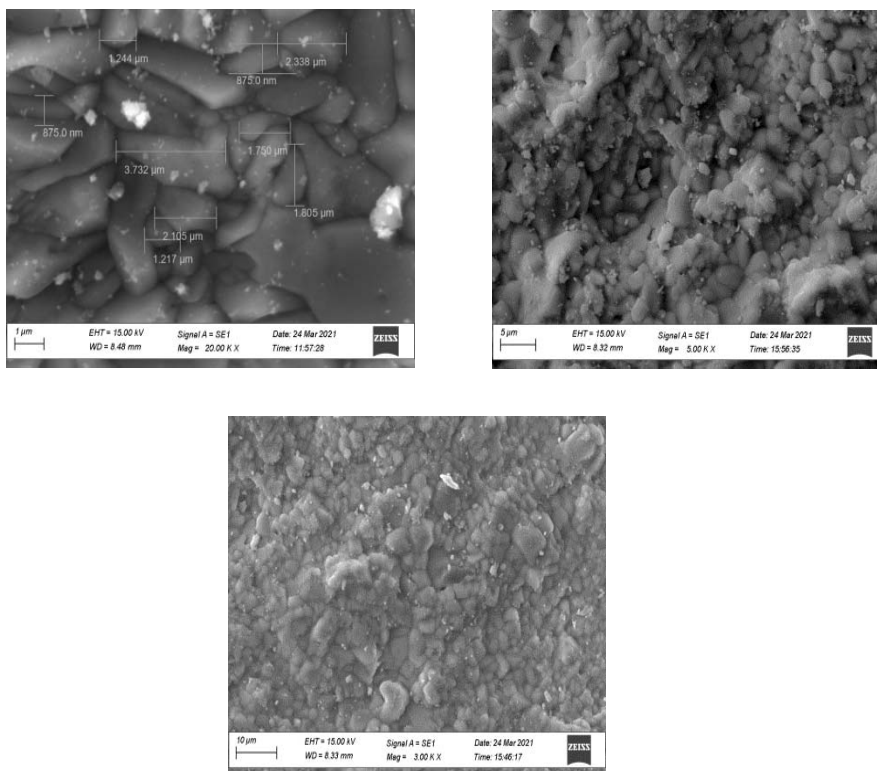


Рис. 2. СЭМ-изображения структур при различном увеличении (20000, 5000 и 3000 раз).

Предположительно, наноразмерные частицы магнетита могут быть покрыты органической оболочкой, образующейся в результате синтеза и формирующей капсулы, показанные на СЭМ-изображении (Рис. 2), где различимы частицы со средними размерами не менее 1 мкм.

Для изучения физических свойств синтезированных НЧ была приготовлена суспензия концентрацией 3 мг/мл с использованием погружного ультразвука, частицы были диспергированы, после чего был измерен гидродинамический размер и дзета-потенциал (ζ) (Табл. 1,

Рис. 3). Замеры гидродинамический размер проводились без разведения и при разведении в 10, 40, 100 раз. Дзета-потенциал измеряли при разведении в 40 и 100 раз, в более концентрированных золях величина не показательна.

Табл. 1

**Результаты измерения гидродинамического размера
и дзета-потенциала частиц.**

Разбавление	Диаметр, (нм)	ζ , (мВ)	Проводимость, мСм/см
Без разведения	1508±105.56	*	*
10	721.3±36,06	*	*
40	1180±106.2	10.9	0.0737
100	735.6±44.36	9.04	0.0214

* замер не проводился.

Гидродинамический размер частиц составляет 750–1500 нм, что хорошо согласуется с СЭМ-изображениями, а отличный от нуля дзета-потенциал указывает на стабильность частиц в водном растворе.

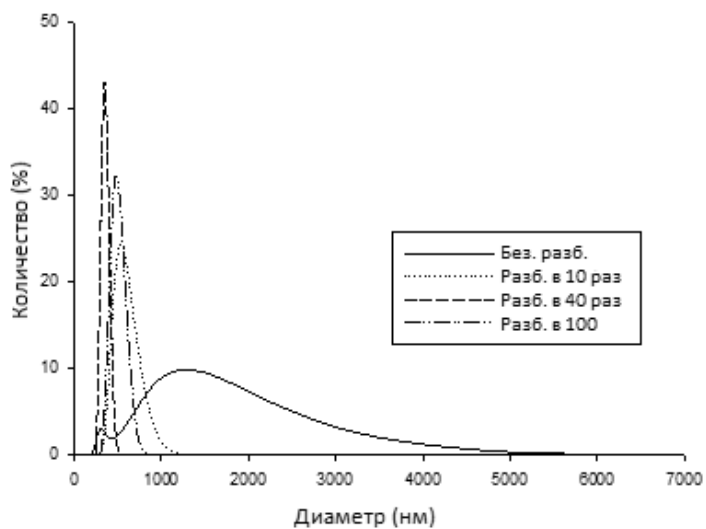


Рис. 3. Гидродинамический размер nano-микроразмерных структур без разведения и при разведении в 10, 40, 100 раз.

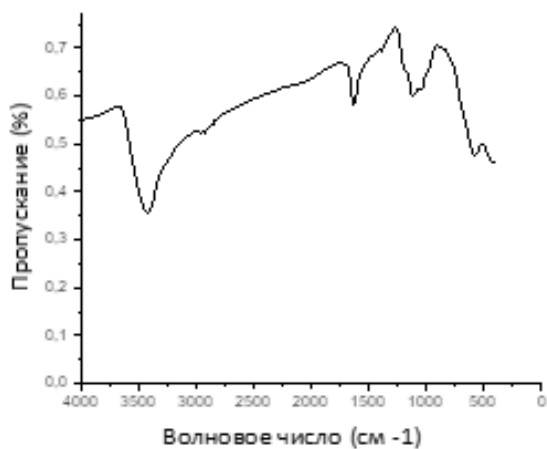


Рис. 4. ИК-спектр образца.

В инфракрасном-спектре (ИК) (Рис. 4) также присутствуют характерные для шпинели интенсивные полосы поглощения при 3450 см^{-1} и 1633 см^{-1} , относящиеся к валентным и деформационным колебаниям О-Н связи в структуре шпинели. Пик при 578 см^{-1} соответствует валентным колебаниям связи Fe-O. В ИК-спектрах присутствуют колебания, характерные для $-\text{NH}_2$ группы в составе органических соединений: $1150\text{--}1050\text{ см}^{-1}$, а также указанные пики 3450 см^{-1} и 1633 см^{-1} .

Петли гистерезиса (Рис. 5) носят характерный для магнетита вид. Образец имеет суперпарамагнитные свойства, коэрцитивность $3,4\text{ Э}$, остаточная намагничённость $0,0275\text{ см}^3/\text{г}$. Необходимо отметить, что, характерные значения намагничённости насыщения для наночастиц чистого магнетита составляют $50\text{--}60\text{ см}^3/\text{г}$, тем временем, рассматриваемый образец имеет намагничённость насыщения не более $20\text{ см}^3/\text{г}$, что свидетельствует о наличии большого количества немагнитной фазы (например, органической оболочки) в составе образца.

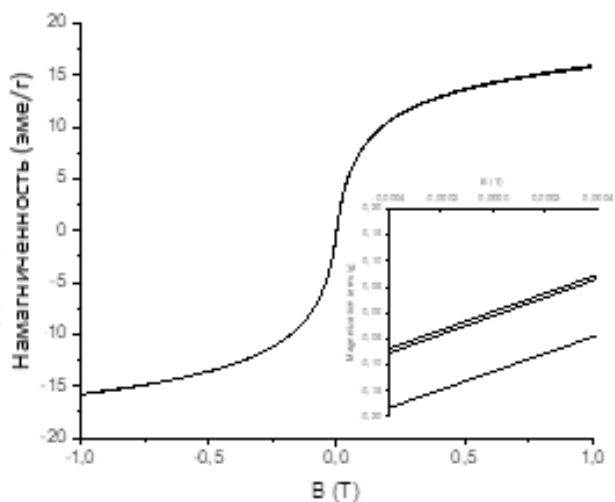


Рис. 5. Петля гистерезиса nano-микроразмерных структур.

Заключение

Таким образом, из полученных нами результатов можно сделать вывод, что исследуемые нано-микроразмерные структуры имеют природу магнетита (Fe_3O_4), обладают супер парамагнитными свойствами, являются стабильными в водном растворе, не проявляли гемолитической активности по отношению к эритроцитам здоровых доноров, а также не обладали антибактериальной активностью к исследованным *E. coli* DSM 1116 и *S. aureus* MDC 5233. Данные структуры могут стать хорошими кандидатами для дальнейших *in vivo* исследований, как теронистические агенты, а благодаря их физическим свойствам, могут также применяться для дальнейшей магнитной гипертермии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОНКС РА в рамках научного проекта «Дизайн нано- и микро размерных структур типа “ядро-оболочка” для применения в терапии заболеваний» 21APP-1F010.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Muthu M., Leong D., Mei L., Feng S.* Nanotheranostics application and further development of nanomedicine strategies for advanced theranostics. *Theranostics*, 4(6), 2014. P. 660.
2. *Chandrasekharan P., Tay Z., Hensley D., Zhou X., Fung B., Colson C., Lu Y., Fellows B., Huynh Q., Saayujya C., Yu E., Orendorff R., Zheng B., Goodwill P., Rinaldi C., Conolly S.* Using magnetic particle imaging systems to localize and guide magnetic hyperthermia treatment: tracers, hardware, and future medical applications. *Theranostics* 10(7), 2020. PP. 2965–2981, doi:10.7150/thno.40858.
3. *Srajer G., Lewis L., Bader S., Epstein A., Fadley C. et al.* Advances in nanomagnetism via X-ray techniques. *Journal of magnetism and magnetic materials* 307, 2006. PP. 1–31.
4. *Ignatovich Z., Novik K., Abakshonok A., Koroleva E., Beklemisheva A., Panina L., Kaniukov E., Anisovich M., Shumskaya A.* One-Step Synthesis of Magnetic

- Nanocomposite with Embedded Biologically Active Substance. *Molecules*, 26(4), 2021. P. 937.
5. *Ersoy H., Rybicki F.* Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 26(5), 2007. PP.1190–1197.
 6. *Yew Y., Shameli K., Miyake M., Khairudin N., Mohamad S., Naiki T., Lee K.* Green biosynthesis of superparamagnetic magnetite Fe₃O₄ nanoparticles and biomedical applications in targeted anticancer drug delivery system. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 2020. PP. 2287–2308.
 7. *Pessan J., Paula A., Vieira M., Maria T., De Lima T., Carlos A., Delbem B.* Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity and Toxicity. *Antibiotics*, 7(2), 2018. P. 46.
 8. *Chavali M., Nikolova M.* Metal oxide nanoparticles and their applications in nanotechnology. *SN applied sciences*, 1(6), 2019. PP. 1–30.
 9. *Thakral C., Alhariri J., Abraham J.* Long-term retention of gadolinium in tissues from nephrogenic systemic fibrosis patient after multiple gadolinium-enhanced MRI scans: case report and implications. *Contrast media & molecular imaging*, 2(4), 2007, PP.199–205.
 10. *Wu W., Wu Z., Yu T., Jiang C., Kim W.* Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Science and technology of advanced materials*, 2015. PP.1–43.
 11. *Фарсиян Л., Оганесян А.* Зеленый синтез наночастиц оксидов железа // *Материалы VI международной научной интернет-конференции «Физико-Химическая Биология»*, 2018. СС. 43–45.
 12. *Фарсиян Л., Оганесян А.* Синтез зеленых наночастиц оксидов железа и исследование их цитотоксичности // *Вестник Российско-Армянского университета, сер.: физико-математические и естественные науки, № 1*, 2019. СС. 73–80.

**PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF IRON OXIDES (Fe₃O₄)
“CORE-SHELL” TYPE BIOGENIC NANO-MICRO-SIZED STRUCTURES
SYNTHESIZED WITH *H. perforatum* L. AQUAEOUS EXTRACT**

L. Farsiyan

*Russian-Armenian University, Institute of Biomedicine and Pharmacy,
department of Medical biochemistry and biotechnology*

ABSTRACT

Over the past few years, nanotechnology, using the enormous potential of nanoparticles, has made great strides in the treatment and diagnostics of diseases. It is believed, that nanoparticles of the “core-shell” type, controlled by a magnetic field, will be used in hyperthermia, chemotherapy, magnetic resonance imaging as carriers of drug delivery systems – theranostatic instruments with high bioavailability.

The results of the particles physicochemical parameters study showed, that the structures obtained by us, belong to the Fe₃O₄ cluster, are nano-micro-sized structures of the “core-shell” type, have superparamagnetic properties, and, therefore, can be used as theranostic agents.

Keywords: nanobiotechnology, nano-micro-sized “core-shell” type structures, superparamagnetic, *H. perforatum* L. aqueous extract.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Агаджанов М.И.** доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Ереванского государственного медицинского университета
- Арутюнян А.С.** преподаватель кафедры биохимии Ереванского государственного медицинского университета
- Вартанян Г.С.** доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии Ереванского государственного медицинского университета, профессор кафедры медицинской биохимии и биотехнологии РАУ
- Григорян Т.А.** аспирант первого года обучения Института информационных и телекоммуникационных технологий и электроники Национального политехнического университета Армении
- Зернов Н.И.** аспирант по направленности «Молекулярная биология» Санкт-Петербургского политехнического университета имени Петра Великого, инженер-исследователь лаборатории молекулярной нейродегенерации
- Камарян В.С.** аспирант первого года обучения по направленности «Математическая биология, биоинформатика», научный сотрудник лаборатории структурной биоинформатики РАУ
- Макичян А.Т.** аспирант третьего года обучения по направленности «Органическая химия», научный сотрудник лаборатории структурной биоинформатики РАУ
- Попугаева Е.А.** д.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербургского политехнического университета имени Петра Великого

- Степанян А.Г.** магистрант второго курса Института информационных и телекоммуникационных технологий и электроники Национального политехнического университета Армении
- Тадевосян С.Р.** аспирант третьего года обучения по специальности «Системы, сети и устройства телекоммуникаций»
- Фарсиян Л.М.** аспирант четвертого года обучения по направленности «Биохимия» РАУ
- Хачатрян Т.Б.** магистрант Национального политехнического университета Армении, инженер по программному обеспечению ЗАО «Синописис Армения»
- Унанян Л.С.** к.б.н., руководитель лаборатории структурной биоинформатики РАУ

СОДЕРЖАНИЕ

Математика и информатика

Т. Khachatryan. Depth Estimation AI Inferencing Benchmark on Jetson Xavier NX	5
--	---

Физико-технические науки

С.Р. Тадевоян. Разработка инструментария в программной среде LabVIEW для коллиматорного метода антенных измерений в диапазоне миллиметровых волн	18
Т.А. Grigoryan. Automatic Signal Type Recognition via Neural Network	27
А. Stepanyan. Design of Antipodal Vivaldi Antenna with Improved Characteristics	36

Биологические науки

Г.С. Варганян, М.И. Агаджанов, А.С. Арутюнян. Особенности функционирования эндоканнабиноидной рецепторной системы	48
В.С. Камарян, Л.С. Унанян, Е.А. Попугаева, А.Т. Макичян, Н.И. Зернов. Виртуальный скрининг потенциальных активаторов трс6 на основе фармакофора n-p-дизамещенных пиперазинов	61
Л.М. Фарсиян. Физико-химические свойства биогенных наномикро размерных структур типа «ядро-оболочка» оксидов железа (Fe ₃ O ₄), синтезированных на основе водного экстракта <i>H. perforatum</i> L.	72

*Главный редактор РНИ – М.Э. Авакян
Корректор – М.Р. Асланян
Компьютерная верстка – А.Г. Антонян*

Адрес Редакции научных изданий
Российско-Армянского
университета:

*0051, г. Ереван, ул. Овсепя Эмина, 123
тел/факс: (+374 12) 77-57-75 (внутр. 8130)
e-mail: redaction.rau@gmail.com*

Заказ № 12
Подписано к печати 12.12.2021г.
Формат 70x100¹/₁₆. Бумага офсетная № 1.
Объем 5.5 усл. п.л. Тираж 100 экз.