

На правах рукописи



Жданов Денис Николаевич

Оптический метод и программно-аппаратное средство контроля биологической активности растворов ионного серебра при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на их основе

Специальность: 05.11.13 – Приборы и методы контроля природной среды, веществ, материалов и изделий

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Барнаул – 2007

Работа выполнена в Алтайском государственном техническом университете им. И.И. Ползунова

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор
Госьков Павел Иннокентьевич

Научный консультант: доктор медицинских наук
Беккер Владимир Николаевич

Официальные оппоненты: доктор технических наук, доцент
Горбова Галина Михайловна

кандидат технических наук, профессор
Цибиров Александр Михайлович

Ведущая организация: Институт водных и экологических проблем СО РАН

Защита состоится 08 ноября 2007 г. в 15⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д212.004.06 Алтайского государственного технического университета по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, 46, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Алтайского государственного технического университета им. И.И. Ползунова

Автореферат разослан «04» октября 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор технических наук, профессор



Пронин С.П.

Общая характеристика диссертационной работы

Актуальность проблемы. В последние годы в медицине и фармакологии возрос интерес к биологическим свойствам растворов ионного серебра, так как они обладают широким антибактериальным спектром, при этом микроорганизмы проявляют меньшую резистентность в сравнении с другими антисептическими средствами. В зависимости от концентрации серебра раствор действует на очень многие штаммы микроорганизмов, вызывает угнетение патогенной микрофлоры и ускоренное развитие полезных для организма человека и т.д. Поэтому создание лекарственных препаратов на основе ионного серебра представляется актуальной и перспективной задачей.

Так как существует проблема контроля биологической активности растворов ионного серебра в зависимости от концентрации, то все прямые исследования данных растворов для применения в антисептических целях на сегодняшний день являются предварительными, что напрямую тормозит разработку и внедрение в медицине лекарственных препаратов на основе серебра.

Благодаря деионизации активность раствора сохраняется достаточно долго в неизменном состоянии даже после сильного встряхивания и изменении внешних температурных условий. Разрушение раствора ионного серебра происходит только при попадании частиц металлов и солей в раствор, а также при воздействии магнитных, электрических и электромагнитных полей. Поэтому разработка и использование электрических методов контроля биологической активности растворов ионного серебра невозможна.

Неэлектрические методы и средства, пригодные для контроля биологической активности водных растворов ионного серебра, проработаны метрологически и методически недостаточно и поэтому в настоящее время реализованы слабо. Из всех известных неэлектрических методов наиболее подходящим для контроля биологической активности водных растворов ионного серебра является метод, основанный на контроле процессов прорастания зерен пшеницы.

Этот метод, впервые метрологически и методически хорошо проработанный в кандидатской диссертации Кондрашовой А.Г., реализуется следующим образом: вода делится на контрольную и исследуемые части, после исследуемую часть воды подвергают ионизации ионами серебра, после чего в обеих частях замачиваются партии зёрен пшеницы, далее измеряется показатель биологической активности путём определения количества проросших зерен пшеницы в партиях контрольной и исследуемой частей.

Это был прорыв в области контроля биологической активности растворов ионного серебра, однако активное и широкое внедрение этого метода в практику тормозило, во-первых, отсутствие приборов контроля биологической активности водных растворов ионного серебра, во-вторых, ручной счёт прорастающих зёрен пшеницы, что при масштабных и статистически достоверных исследованиях очень утомительно, трудоёмко и даёт излишне вариабельные результаты.

Поэтому насущной проблемой стала необходимость реализации данного метода с помощью технических средств, исключающих ручной визуальный подсчёт прорастающих зёрен пшеницы, существенное снижение трудоёмкости

контроля и значительное повышение его точности и производительности. Именно эта задача и решена в данной работе.

Цель работы – разработка оптического метода и программно-аппаратного средства контроля биологической активности растворов ионного серебра при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на их основе.

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования необходимо решить следующие основные **задачи**:

1. Рассмотреть свойства растворов ионного серебра и области его применения в медицинской практике, выполнить аналитический обзор существующих средств и методов контроля параметров природной среды с использованием биообъектов в качестве первичных измерительных преобразователей.

2. Разработать экспериментальную установку для контроля биологической активности растворов ионного серебра.

3. Исследовать изменение контролируемого параметра биообъекта во времени и определить рабочий диапазон и оптимальное время контроля с учётом минимизации погрешностей.

4. Разработать математическую модель оценки биологической активности растворов ионного серебра для получения максимально-адекватной интерпретации полученных результатов при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на основе ионного серебра.

5. Разработать оптический метод и программно-аппаратное средство контроля биологической активности растворов ионного серебра с учётом минимизации погрешностей и выполнить их метрологическую оценку.

6. Исследовать биологическую активность растворов ионного серебра при различных концентрациях с помощью разработанного оптического метода и средства контроля для создания и практического использования лекарственных препаратов на основе ионного серебра.

Объектами исследования являются методы и средства контроля природной среды с использованием биообъектов и растворы ионного серебра различной концентрации.

Предметом исследования является разработка оптического метода и программно-аппаратного средства контроля биологической активности растворов ионного серебра при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на их основе.

Методы исследования. Для решения поставленных задач при выполнении работы использовались как теоретические, так и экспериментальные методы исследования. Экспериментальные исследования проводились с помощью разработанного программно-аппаратного средства. Теоретические исследования проводились путем математического моделирования, применения численных методов решения задач с помощью компьютерной математической программы Mathcad Professional, статистических методов обработки экспериментальных данных программы MS Excel.

Научная новизна выполненных исследований заключается в:

1. Разработке и научном обосновании не существовавшего ранее оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра при созда-

нии и практическом использовании лекарственных препаратов на их основе, отличающегося тем, что формируют оптическое изображение матрицы, включающей 100 зёрен, выделяют изображения отдельных зёрен, а далее изображения отдельных ростков, суммарное число которых и характеризует биологическую активность раствора ионного серебра определённой концентрации.

2.Разработке программно-аппаратного средства контроля биологической активности растворов ионного серебра, с использованием в качестве ПИП биообъектов (зёрен пшеницы), обеспечивающих высокую чувствительность метода контроля, и современных технических средств (Web-камера, ПК, пр.), обеспечивающих точность обработки информации, а также автоматизацию процессов измерения и обработки данных, что обеспечивает высокую точность метода контроля.

3.Разработке количественного метода оценки биологической активности растворов ионного серебра с учётом амплитудного изменения показателя биологической активности растворов ионного серебра и стабильности проявления свойств.

4.Определении оптимального времени контроля биологической активности растворов ионного серебра по изменению скорости прорастания зёрен пшеницы.

5.Полученных экспериментальных данных, имеющих практическую ценность при создании, исследованиях и практическом использовании лекарственных препаратов на основе ионного серебра.

На защиту выносятся, созданные автором:

1.Оптический метод контроля биологической активности растворов ионного серебра.

2.Математическая модель оценки биологической активности растворов ионного серебра при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на их основе.

3.Аппаратно-программная реализация оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра по коэффициенту влияния.

Практическая значимость:

1.Предложенный оптический метод контроля биологической активности растворов ионного серебра по коэффициенту влияния в отличие от ближайшего метода-аналога (неэлектрического метода контроля биологической активности воды) в полной мере учитывает все влияющие факторы, что повышает достоверность получаемой оценки биологической активности при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на основе ионного серебра.

2.Разработанное аппаратно-программное средство контроля биологической активности растворов ионного серебра, отличающееся высокой точностью, технологической простотой, низкими трудоёмкостью и себестоимостью, а также безопасностью использования, позволяет реализовывать оптический метод контроля самым оптимальным образом.

3.Исследованы растворы ионного серебра в диапазоне концентраций от 1 до 100 мг/л и установлены концентрации, использование которых целесообразно при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на основе ионного серебра, что успешно используется медиками в офтальмологии, при лечении ЛОР-патологий, заболеваний дыхательных путей и др.

Достоверность результатов обеспечена использованием при их получении надежных и проверенных теоретических представлений и экспериментальных методов и технологий; численными расчетами, проведенными на основании полученных соотношений; оценками величин и характера вытекающих из них зависимостей с использованием надежных экспериментальных данных.

Реализация и внедрения. Разработанный оптический метод и программно-аппаратное средство контроля биологической активности растворов ионного серебра применяется в АГМУ на кафедре «Основ гигиены и экологии человека» для исследования влияния концентраций ионов серебра на биологическую активность водных растворов, используемых в терапевтических целях в рамках выполнения комплексной программы НИР «Применение ионного серебра в практическом здравоохранении» РК 227-70 и на кафедре информационных технологий АлтГТУ в рамках реализации программы «Приоритетные направления развития науки, технологий и техники в Российской Федерации», выполнении Федеральных целевых программ и создании прорывных технологий, направленных на создание фундаментальных основ принципиально новых материалов, услуг и технологий, а именно в производстве нано(био)сенсоров и нано(био)датчиков для решения проблем отдельных отраслей народного хозяйства.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на 22 научно-практических конференциях, в т.ч. на: XIII, XVII Всерос. науч.-тех. конф. «Методы и средства измерений физических величин», г. Нижний Новгород, 2005 и 2007 гг.; VII Междунар. науч.-тех. конф. «Измерение, контроль, информатизация», г. Барнаул, 2006 г.; 3-й Всерос. науч.-тех. конф. студ., асп. и молодых ученых «Наука и молодежь», г. Барнаул, 2006 г.; Междунар. науч.-тех. конф. «Виртуальные и интеллектуальные системы», г. Барнаул, 2006 г.; Междунар. науч.-тех. конф. «Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения», г. Москва, 2006 г.; 2-ом Междунар. форуме молодых учёных и студентов «Актуальные проблемы современной науки», г. Самара, 2006 г.; Междунар. науч. конф. «Информационные технологии в современном мире», г. Таганрог, 2006 г.; Междунар. науч.-прак. конф. «Современная техника и технологии в медицине, биологии и экологии», г. Новочеркасск, 2006 г.; XIX Всерос. науч.-тех. конф. «Информационные технологии в науке, проектировании и производстве», г. Нижний Новгород, 2006 г.; Всерос. науч. конф. молодых учёных «Наука. Технологии. Инновации», г. Новосибирск, 2006 г.; IX межвузовской студ. конф., г. Оренбург, 2007 г.; V Всерос. науч.-прак. конф. студ., асп. и молодых учёных «Молодежь и современные информационные технологии», г. Томск, 2007 г.; XIII Междунар. науч.-тех. конф. студ. и асп. «Радиоэлектроника, электротехника и энергетика», г. Москва, 2007 г.; XIII Междунар. науч.-прак. конф. студ. и молодых учёных «Современная техника и технологии», г. Томск, 2007 г.; 16th International Scientific Symposium «TechnoMat 2007», Bulgaria, с. Bourgas, 2007 г.; VII Междунар. науч.-прак. конф. «Моделирование. Теория, методы и средства», г. Новочеркасск, 2007 г.; VI Всерос. науч.-прак. конф. «Системы автоматизации в образовании, науке и производстве», г. Новокузнецк, 2007 г.; VI Междунар. молодежной науч.-тех. конф. «Будущее технической науки», г. Нижний Новгород, 2007 г.; Интернет-конф. «Мехатроника. Робототехника. Автоматизация», г. Москва, 2007 г.;

Всерос. науч.-прак. конф. «Актуальные проблемы науки в России», г. Кузнецк, 2007 г.; II-й Всерос. конф. с международным участием «Новые информационные технологии в медицине», г. Волгоград, 2007 г.

Публикации. По материалам выполненных в диссертации исследований опубликовано 26 печатных работ, включая 2 свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ.

Личный вклад автора включает все теоретические и экспериментальные результаты, изложенные в диссертационной работе, разработку программно-аппаратного средства и создание оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы, включающего 182 наименования, и 5 приложений на 50 листах. Основной текст работы изложен на 146 страницах машинописного текста и содержит 47 рисунков и 10 таблиц.

Содержание работы

Во введении обоснована актуальность решаемой проблемы, определены цель, задачи, объект, предмет и методы диссертационного исследования, сформулированы научная новизна, предмет защиты, практическая значимость работы, приведены итоги апробации и реализации полученных научных результатов, дана краткая характеристика работы по главам.

В первой главе рассмотрена актуальность исследования биологической активности растворов ионного серебра. Приведён краткий аналитический обзор методов и средств контроля природной среды с использованием биообъектов, показаны преимущества оптических методов контроля параметров природной среды в сравнении с другими. Сформулированы задачи диссертационного исследования.

Во второй главе представлены этапы разработки оптического метода и программно-аппаратного средства контроля биологической активности растворов ионного серебра.

Экспериментальные и теоретические исследования показали, что зёрна пшеницы лучше других культур реагирует на изменение химического состава водной среды. Вода в зерне не только составная часть, физико-химически связанная с веществом, но и активный агент, принимающий участие в биохимических процессах, постоянно совершающихся в зерне. При этом биологическая влага, образующаяся в зерне в результате биологических процессов и внесённая из вне, по-разному влияет на развитие зерна. И именно этот факт позволяет использовать зёрна пшеницы как биодатчик для контроля водной среды по изменению параметров биообъекта. Поэтому для разработки оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра в качестве первичного измерительного преобразователя использовались зёрна пшеницы. При этом контролируемым показателем являлась скорость прорастания зёрен, определяемая как число проросших зёрен в единицу времени.

Как уже отмечалось, существует неэлектрический метод контроля биологической активности воды, использование которого предлагается для контроля биологической активности растворов ионного серебра. Недостатками данного метода

контроля являются низкая точность измерения, вследствие увеличения случайной составляющей погрешности и наличия разброса результатов измерений из-за визуального принципа определения количества проросших зерен пшеницы; высокая трудоёмкость использования, связанная с длительностью получения и обработки экспериментальных данных, а также низкая достоверность получаемой оценки изменения биологической активности растворов ионного серебра, так как учитывается изменение только показателя биологической активности. Поэтому разрабатываемый метод контроля не должен иметь указанных недостатков, но обладать высокой чувствительностью к изменению влияющих факторов на биологическую активность растворов ионного серебра и низкой погрешностью.

Одним из способов решения поставленных задач является выбор рабочего диапазона и оптимального времени контроля параметра биодатчика. Общий вид прорастаемости 1 партии зёрен пшеницы во времени при нормальных условиях можно описать, используя логистическое уравнение Ферхюльста:

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{K}\right), \quad (1)$$

где $\frac{dN}{dt}$ – скорость прироста зёрен пшеницы в единицу времени,

r – константа скорости прироста количества проросших зёрен,
 N – значение прорастаемости зёрен в определённый момент времени,
 K – предельное значение ёмкости биологической системы.

Решая его, можно получить, модель изменения прорастаемости во времени:

$$N(t) = \frac{K \cdot C \cdot e^{r \cdot t}}{1 + C \cdot e^{r \cdot t}}, \quad (2)$$

где C – произвольная константа, рассчитываемая из начальных условий, когда начинаются наблюдаемые процессы изменения прорастаемости зёрен пшеницы в отдельной партии. Как правило, это происходит не ранее 4-5 часов, поэтому до этого времени значения прорастаемости в модели принимаем равными нулю.

Для нахождения точки перегиба, в которой наблюдается максимальная чувствительность биодатчика (зёрен пшеницы) от времени и происходят наиболее значимые информационные процессы, выполним двойное дифференцирование функции (2) изменения прироста зёрен пшеницы во времени, получим:

$$N(t)'' = \left(\frac{K \cdot C \cdot e^{r \cdot t}}{1 + C \cdot e^{r \cdot t}} \right)'' = \left(\frac{K \cdot C \cdot r \cdot e^{r \cdot t}}{(1 + C \cdot e^{r \cdot t})^2} \right)' = \frac{K \cdot C \cdot r^2 \cdot e^{r \cdot t} \cdot (1 - C^2 \cdot e^{2r \cdot t})}{(1 + C \cdot e^{r \cdot t})^4} \quad (3)$$

отсюда можно определить координаты точки перегиба $\left(\frac{1}{r} \cdot \ln \frac{1}{C}; \frac{K}{2} \right)$.

Аналитическое решение математической модели функции прироста проросших зёрен пшеницы 1 партии от времени прорастания существующим образом зависит от начальных условий, что затрудняет использование полученных результатов для определения рабочего диапазона контроля. Стоит также отме-

тить, что приведённая детерминистическая модель не может служить точным отражением реальных биосистем. Например, в нашем случае она не учитывает вероятностный характер процесса прорастания зёрен, например, из-за различия качества семян или изменений в среде, приводящих к случайным флуктуациям параметров модели. Кроме того, если целью экспериментов является изучение влияния какого-либо управляемого фактора, например концентрации ионов серебра, то в уравнение необходимо водить дополнительную переменную. Учет этих факторов приводит к существенному усложнению математического аппарата. Однако важные заключения относительно свойств моделей можно сделать и на основании качественного их исследования, путем исследования у поведения системы вблизи стационарных точек.

Ключевым моментом моделирования является нахождение координат точки перегиба. Так как её ордината определяется только предельным значением ёмкости, то рабочий диапазон и оптимальное время контроля будем определять исходя из условия приближения прорастаемости 1 партии зёрен пшеницы к 50%.

Для этого рассмотрим вероятностную модель прорастания зёрен пшеницы, используя эмпирические данные, выделив интервал времени, чтобы вероятность прорастания партии полностью в нём была не ниже 0,95. Оценка закона распределения вероятности прорастания зёрен пшеницы во времени по критерию Колмагорова показала, что исследуемая величина подчиняется нормальному закону. Таким образом, наибольшая вероятность прорастания партии зёрен близка к среднему значению при 20,5 ч и в данном интервале (20-21 ч) прорастаемость партии зёрен пшеницы близка к 50%.

Выделив на эмпирической кривой вероятности прорастания 1 партии зёрен пшеницы во времени линейные участки (рисунок 1) и, используя метод наименьших квадратов, находим уравнения линейной регрессии.

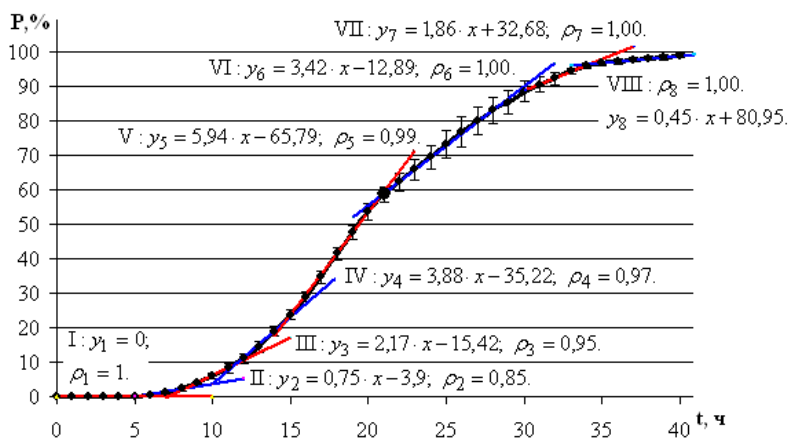


Рисунок 1 – Линейаризация эмпирической кривой вероятности прорастания партии зёрен во времени

Таким образом, из рисунка 1 видно, что эмпирическую кривую вероятности прироста зёрен пшеницы в единицу времени можно представить совокупностью линейных участков, характеризующихся определённой скоростью прироста. Расчётные коэффициенты взаимной корреляции указывают, что линейные модели прироста на отдельных участках и эмпирические данные достаточно сильно соотносятся, что позволяет использовать полученные модели прироста зёрен пшеницы во времени на практике.

Наибольшую крутизну имеет прямая y_5 , т.е. на этом участке происходит наибольший прирост зёрен в партии в единицу времени. Кроме того, продолжительность процесса во времени достаточна для проведения измерений, поэтому участок времени с 15 до 21 ч с момента прорастания зёрен следует признать наиболее информативным и оптимальным для проведения контроля и исследований. При этом экспериментальная погрешность на данном участке ниже, чем на других участках. Оптимальным временем контроля с учётом минимизации погрешности измерений выберем время 18 ч (середина диапазона контроля), чтобы наиболее адекватно интерпретировать полученные результаты с близкими свойствами изменения скорости прироста зёрен пшеницы во времени.

Проверка правильности найденной математической модели прорастаемости зёрен пшеницы во времени показала (рисунок 2), что представленный эксперимент теоретическая модель (2) с минимальной погрешностью описывает при $K = 98$, $r = 0,284$ и $C = 0,0039$.

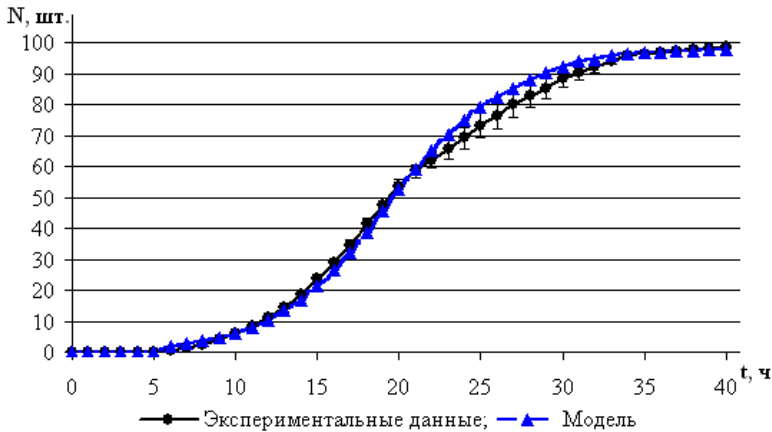


Рисунок 2 – Изменение прорастаемости партии зёрен пшеницы во времени

Как видно, предложенная модель изменения прорастаемости партии зёрен пшеницы во времени достаточно точно описывает реальный эксперимент, что подтверждает её адекватность. Расчет абсциссы точки перегиба из выражения (4), показывает, что изменение скорости прироста зёрен пшеницы во времени происходит при 19,54 ч, т.е. оптимальное время контроля необходимо выбирать до 19,5 ч, что соотносится с полученными результатами.

Таким образом, моделирование прироста зёрен пшеницы во времени позволило выделить рабочий диапазон (от 15 часов до 21 часа) и оптимальное время контроля (18 часов) параметра биодатчика для оценки показателя биологической активности растворов ионного серебра. Кроме того, при фактическом нахождении точки перегиба при 21 ч, аналитическая модель давала результат – 19,5 ч, а вероятностная – 20,5 ч, что свидетельствует о большей достоверности последней модели.

Экспериментальные и теоретические исследования привели к использованию в качестве источника получения измерительной информации Web-камеры VideoCam Slim 321С (Genius) для реализации оптического метода и программно-аппаратного средства контроля биологической активности растворов ионного серебра.

Суть разработанного оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра состоит в том, что Web-камера формирует оптическое изображение матрицы, включающей 100 зёрен, после чего выделяют по установленным критериям изображения отдельных зёрен, а далее изображения отдельных ростков, общее количество которых в матрице характеризует биологическую активность раствора ионного серебра определённой концентрации.

Разработка программно-аппаратного средства метода контроля биологической активности растворов ионного серебра с использованием биодатчиков потребовала создания дополнительных технических средств. Так для удобства счёта зёрен и уменьшения погрешности, были разработаны измерительные матрицы (рисунок 3 – а) на сто зёрен, выполненные из пенополиуретана (поролон) чёрного цвета, создающего наиболее благоприятные условия роста биодатчиков. Для проведения многократных измерений был разработан лоток (рисунок 3 – б) из оцинкованной жести для размещения 10 матриц.

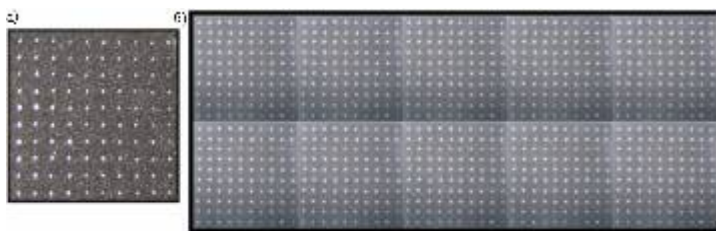


Рисунок 3 – Матрица для проращивания зерен (а) и лоток для их размещения (б)

Экспериментальная оценка влияния материалов матриц и лотка на прорастаемость зёрен пшеницы в оптическом методе контроля биологической активности растворов ионного серебра представлена на рисунке 4.

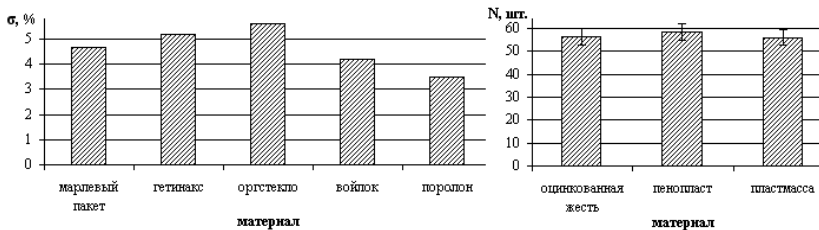


Рисунок 4 – Исследование влияния материала матрицы и лотка на прорастаемость зёрен пшеницы

Общая схема программно-аппаратного средства оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра представлена на рисунке 5, а общий вид – на рисунке 6, в состав которого входят: 1 – блок питания измерительной платформы; 2 – блок управления; 3 – пульт управления измерительной платформой; 4 – шаговый двигатель, перемещающий измерительную платформу по направляющим (8); 5 – ПК, формирующий управляющие воздействия, и обрабатывающий результаты измерений; 6 – измерительная платформа с закреплённой на устройстве подвеса Web-камерой (7), производящей съёмку и получение изображений рабочей поверхности (11); 9 – шаговый двигатель, перемещающий Web-камеру по позициям; 10 – лоток с расположенными на нём матрицами с зёрнами.

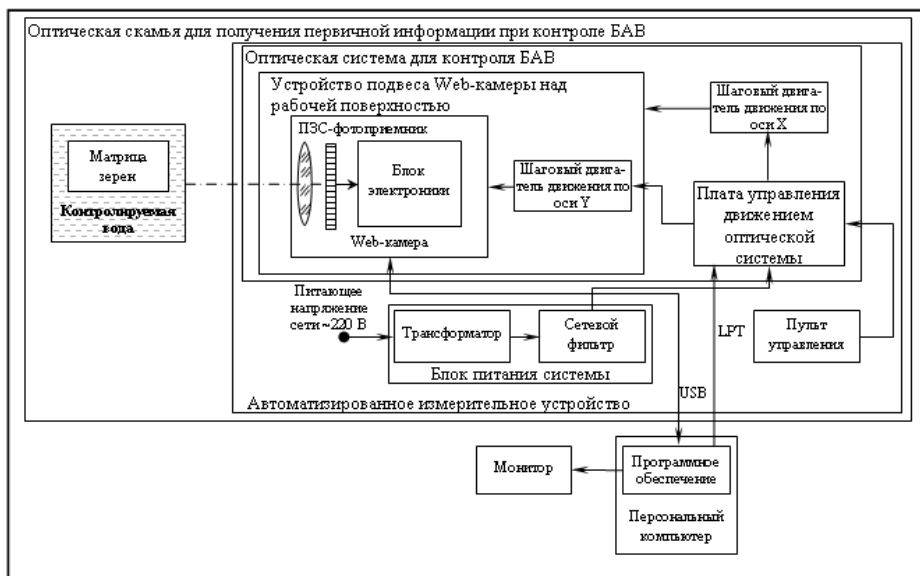


Рисунок 5 – Структурная схема программно-аппаратного средства оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра

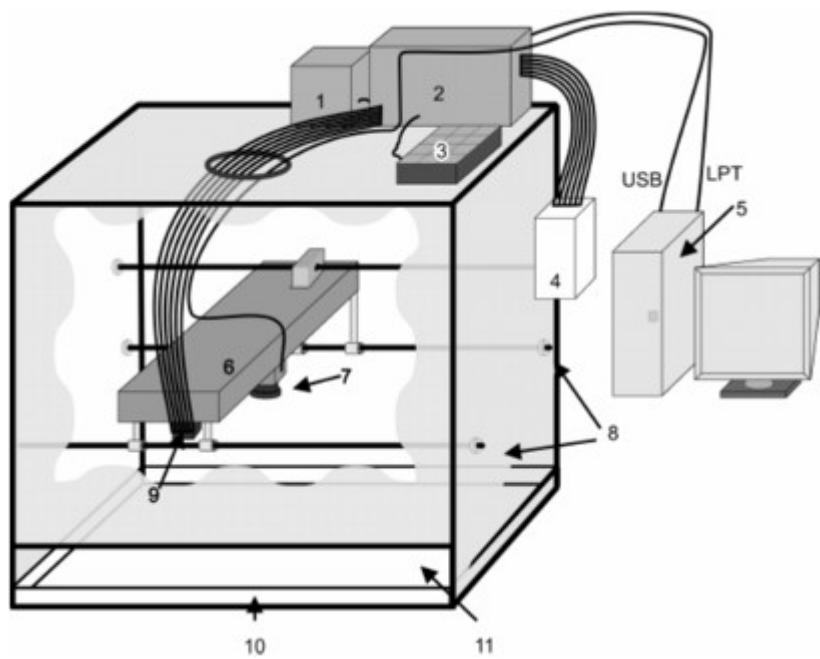
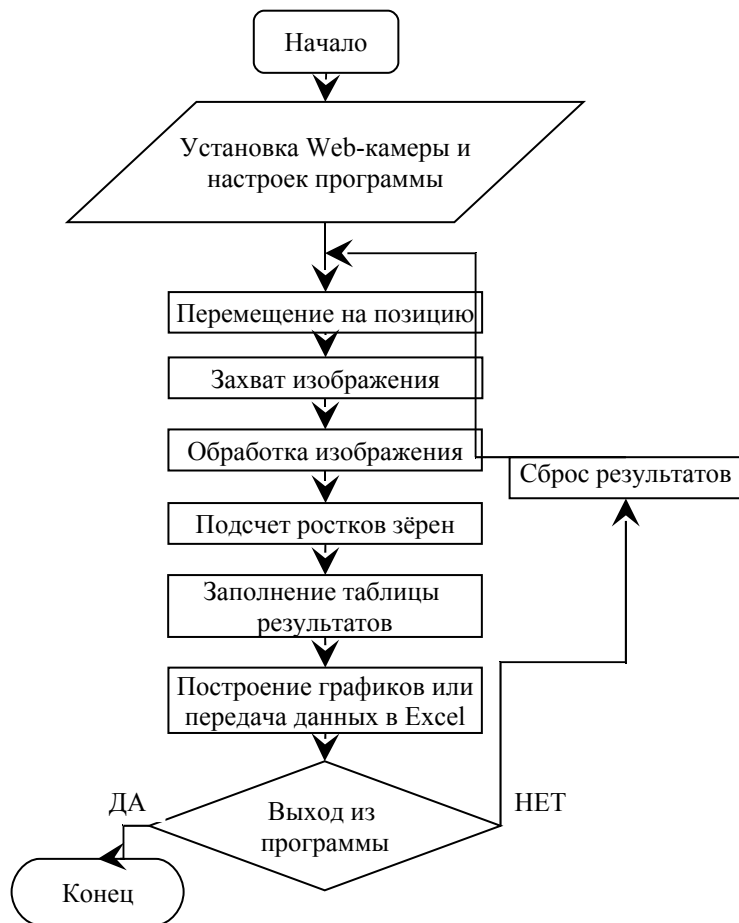


Рисунок 6 – Общий вид программно-аппаратного средства оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра

С ПК посредством программного обеспечения осуществляется управление измерительной установкой через LPT разъем, а через порт USB осуществляется управление Web-камерой и передача полученных изображений пользовательской программе для дальнейшей обработки.

Определение показателя биологической активности раствора ионного серебра основано на определении числа проросших зёрен пшеницы в единицу времени. Автоматизация процесса счёта заключена в получении качественного



изображения матрицы с зёрнами и его программного анализа. Для обеспечения точности контроля получают изображение сегмента матрицы из четырёх зёрен.

Общий алгоритм программы обработки изображения оптического метода контроля представлен на рисунке 7.

Рисунок 7 – Общий алгоритм программы

Общая схема работы программного обеспечения оптического метода контроля:

1) установка оптического устройства с помощью модуля VideoGrabber, захват изображения и съёмка с помощью одного из модулей обработки видео потоков Delphi;

2) загрузка параметров программы.

3) перемещение Web-камеры в нужную позицию посредством выполнения исполняемых файлов, содержащих в себе команды измерительной установки;

4) процедура обработки изображения включает:

1) последовательную загрузку изображений;

2) изменение размеров полученных изображений, имеющих прямоугольную форму в соответствии с выбранным разрешением, по форме рабочей области (сегмента квадратной матрицы с 4 зёрнами пшеницы);

3) очистка матрицы обработанных пикселей снимка;

4) поиск областей смежных пикселей с яркостью по каналу красного цвета (RED) больше, чем порог (SensR);

5) отсеивание помех и шума на изображении, т.е. областей содержащих ярких пикселей меньше, чем пороговое значение минимального размера зёрен (SensZ);

6) определение количества областей, в которых содержится пикселей больше, чем пороговое значение пикселей для ростка (SensP), с яркостью по каналу синего цвета (BLUE) большее, чем пороговое значение (SensB);

7) подсчет количества зерен и ростков на отдельном сегменте матрицы;

5) определение количества зерен и ростков на каждой из измерительных матриц согласно точечной принадлежности;

6) полученные значения для каждой матрицы заносятся в таблицу. Так как к одной экспериментальной точке относится несколько матриц, то обработка данных производится путём расчёта статистических показателей: среднего значения, СКО, доверительных интервалов в конкретной точке;

7) для повышения точности и исключения случайных влияющих факторов используется дифференциальная схема с контролем в каждой экспериментальной точке, поэтому производится вычисление относительных показателей оценки биологической активности растворов ионного серебра;

8) последним этапом обработки является построение эмпирических зависимостей показателей от параметра источника воздействия или экспорт данных в программную среду Microsoft Excel.

Ключевым моментом алгоритма программы является эмпирическое наблюдение, что при рассмотрении по RED каналу все зерна, проросшие и не проросшие, выглядят более контрастно по сравнению с фоном (рисунок 8). А при рассмотрении по BLUE каналу поверхность зерен значительно темнее ростков (рисунок 8). Поэтому сначала изображение обрабатывается по RED каналу и определяются области пикселей принадлежащих зернам, а затем полученные области обрабатываются по BLUE каналу и рассматриваются на предмет наличия

в них пикселей, яркость которых превышает заданный порог по BLUE каналу, при наличии таковых, они подсчитываются в каждой области и, если количество превышает заданный минимальный порог пикселей для ростка, то зерно считается поросшим (рисунок 9).

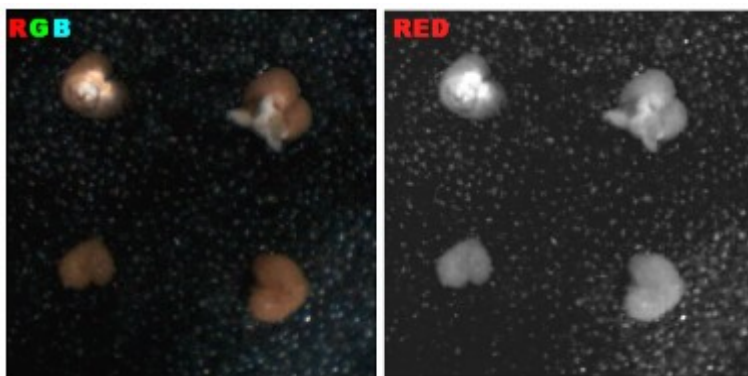


Рисунок 8 – Изображения сегмента с зернами в цвете и по RED каналу

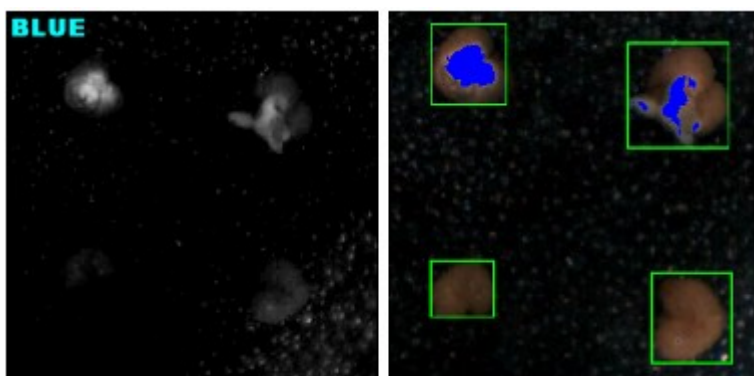


Рисунок 9 – Изображения сегмента по BLUE каналу и распознанное в цвете

При проведении экспериментальных исследований всегда основными задачами являются обработка полученных результатов и их верная интерпретация, максимально объясняющая суть процесса или явления. Предлагаемая модель оценки биологической активности растворов ионного серебра состоит в том, что по рассчитываемым показателям будет оцениваться два ключевых момента: степень воздействия влияющего фактора по изменению амплитуды контролируемого показателя (соотношение средних значений проросших зёрен в исследуемой и контрольных частях) и стабильность параметра, вызванная как внутренними процессами, так и внешними условиями, путём оценки разброса показателя при воздействии и без него. Отметим, что введение второй составляющей в оценку показателя биологической активности растворов ионного серебра, предложено

впервые как возможность более точной интерпретации получаемых результатов для задач медицины и фармакологии при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на основе серебра.

Таким образом, для качественной оценки изменения показателя биологической активности растворов ионного серебра впервые предложено рассчитывать соотношение:

$$K_{\text{влияния}} = \frac{D_{\bar{N}}}{D_{\sigma}} \text{ или } K_{\text{влияния}} = \left(\frac{D_{\bar{N}}}{D_{\sigma}} - 1 \right) \cdot 100\%, \quad (4)$$

где $K_{\text{влияния}}$ – коэффициент влияния исследуемого фактора на биологическую активность растворов ионного серебра,

$D_{\bar{N}}$ – относительное изменение показателя биологической активности растворов ионного серебра, определяемое из соотношения:

$$D_{\bar{N}} = \frac{\overline{N_{\text{исследуемая}}}}{\overline{N_{\text{контрольная}}}} \text{ или } D_{\bar{N}} = \left(\frac{\overline{N_{\text{исследуемая}}}}{\overline{N_{\text{контрольная}}}} - 1 \right) \cdot 100\%, \quad (5)$$

где $\overline{N_{\text{исследуемая}}}$ – среднее количество проросших зерен в единицу времени в исследуемой части (растворе ионного серебра), шт.,

$\overline{N_{\text{контрольная}}}$ – среднее количество проросших зерен в единицу времени в контрольной части (водной основе), шт.;

D_{σ} – относительное изменение разброса показаний при исследовании биологической активности растворов ионного серебра, определяемое из соотношения:

$$D_{\sigma} = \frac{\sigma_{\text{исследуемая}}}{\sigma_{\text{контрольная}}} \text{ или } D_{\sigma} = \left(\frac{\sigma_{\text{исследуемая}}}{\sigma_{\text{контрольная}}} - 1 \right) \cdot 100\%, \quad (6)$$

где $\sigma_{\text{исследуемая}}$ – среднее квадратическое отклонение количества проросших зерен в единицу времени в растворе ионного серебра, шт.;

$\sigma_{\text{контрольная}}$ – среднее квадратическое отклонение количества проросших зерен в единицу времени в контрольной части, шт.

При этом коэффициент влияния больше единицы означает повышение биологической активности, коэффициент влияния меньше единицы означает её понижение, а равенство коэффициента влияния единице означает неизменность биологической активности раствора ионного серебра.

Так как разрабатываемые метод и программно-аппаратное средство контроля предназначены в первую очередь для задач медицины и фармакологии при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на основе ионного серебра, то поясним необходимость использования именно такой модели.

В графическом виде модель оценки имеет вид (рисунок 10), где каждая область характеризует определённое состояние системы.

Область I характеризуется снижением показателя биологической активности и стабилизацией свойств среды при изменении исследуемого фактора. Растворы ионного серебра с подобными свойствами можно использовать в качестве средств замедляющих активность биохимических процессов биологической системы, например в лечении ВИЧ-инфекций, косметологии и др.

Область II характеризуется ростом показателя биологической активности и стабилизацией свойств среды при изменении исследуемого фактора. Растворы ионного серебра с подобными свойствами стоит использовать для разработки препаратов, стимулирующих активность биохимических процессов биосистемы, например, в офтальмологии в качестве глазных капель, в терапии для общего укрепления организма и повышения иммунитета, в лечении ожоговых ран и др.

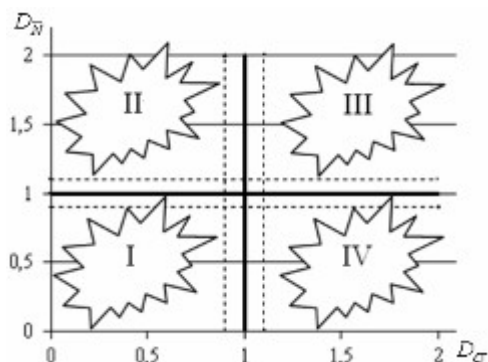


Рисунок 10 – Графическая модель оценки биологической активности растворов ионного серебра

Область III характеризуется ростом показателя биологической активности и нестабильностью свойств растворов ионного серебра при изменении исследуемого фактора. Растворы ионного серебра с подобными свойствами стоит использовать для разработки лекарственных средств, когда требуется временное действие препарата, например, при лечении ЛОР-патологий и др.

Область IV характеризуется снижением показателя биологической активности и ростом нестабильности свойств среды при изменении исследуемого фактора. Растворы ионного серебра с подобными свойствами крайне редко применяются в медицине, поэтому входные параметры получения данных растворов стоит исключать из рецептов приготовления лекарственных препаратов.

Отсюда видно, что каждая область определённым образом характеризует свойства биологической системы (раствора ионного серебра). Поскольку в медицине требуются растворы с различным проявлением свойств, например быстрый краткосрочный эффект или же медленно текущий процесс с долгосрочным проявлением нужных свойств, то предложенная модель вполне адекватно отражает суть исследуемых процессов и годится для практического применения, что несомненно является научной новизной данной работы.

В третьей главе выполнена оценка погрешности программно-аппаратного средства и метода контроля биологической активности растворов ионного серебра. Оценка погрешности по источнику возникновения показала, что наибольший вклад в погрешность измерения вносит сам объект контроля, а именно изменчивость биологических свойств зёрен пшеницы при влиянии случайных факторов. На всех остальных этапах реализации метода контроля влияние прочих факторов на результат измерения минимально, либо полностью отсутствует.

Анализ основных погрешностей метода контроля показал, что основной погрешностью является случайная составляющая, которая распределена по нормальному закону. Её снижение возможно за счет увеличения числа измерений путём математической обработки экспериментальных данных. При этом стоит отметить, что используемая дифференциальная схема контроля позволяет учитывать в ходе эксперимента все влияющие факторы, вносящие погрешности в результат измерения, и компенсировать их.

Экспериментальные исследования показали, что разработанное программно-аппаратное средство при измерениях вносит случайную составляющую погрешности не более 1%, а в целом уровень погрешности оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра не превышает 5%.

Исследование разброса показаний (θ) от среднего значения при многократных измерениях одной и той же величины (усреднённое по нескольким экспериментам СКО количества проросших зёрен в 1 партии, счёт зёрен осуществляется разными людьми) для разных методов контроля исследуемого параметра биодатчиков (зёрен пшеницы) представлено на рисунке 11. Откуда видно, что использование измерительных матриц вместо марлевых пакетов в незлектрическом методе контроля биологической активности воды, основанном на визуальном принципе счёта проросших зёрен, снижает вероятность ошибки, связанной с просчётами экспериментатора, а использование оптического метода контроля исключает появление подобных ошибок совсем.

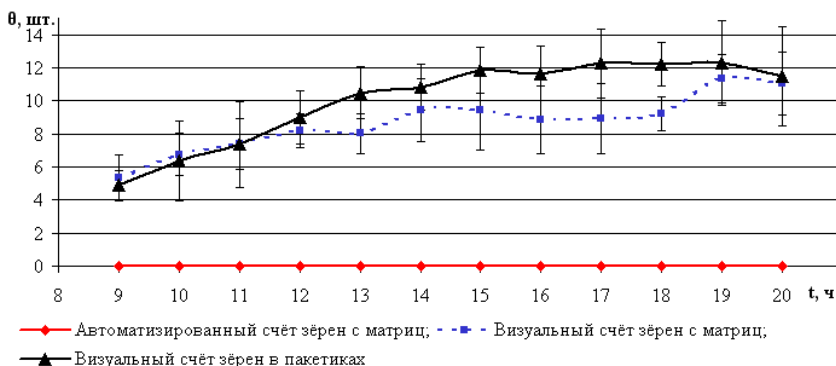


Рисунок 11 –Изменение разброса показаний во времени при многократных

измерениях прорастаемости зёрен пшеницы для разных методов контроля параметра биодатчика

Анализ экспериментальных данных показал, что изменение разброса показаний от времени контроля при визуальном контроле прорастаемости зёрен пшеницы в марлевых пакетах носит экспоненциальный характер вида:

$$\theta = P \cdot \left(1 - e^{-k \cdot (t - t_0)}\right) \text{ или } \frac{d\theta}{dt} = k \cdot (P - \theta), \quad (7)$$

где P – максимальное отклонение от среднего значения при контроле прорастаемости зёрен пшеницы в одном марлевом пакете;

k – средняя скорость изменения отклонения от среднего значения;

t_0 – начальное время проявляемого изменения контролируемого параметра.

Представленный эксперимент (рисунок 11) с минимальной погрешностью описывается при $P = 12,3$, $k = 0,28$ и $t_0 = 7$ (рисунок 12 (а)).

При визуальном контроле прорастаемости зёрен пшеницы в измерительных матрицах изменение разброса показаний от времени контроля носит линейный характер вида:

$$\theta = k \cdot t + b \text{ или } \frac{d\theta}{dt} = k, \quad (8)$$

где k – скорость изменения отклонения от среднего значения;

b – минимальный разброс показаний при многократных измерениях.

Представленный эксперимент (рисунок 11) с минимальной погрешностью описывается при $k = 0,43$ и $b = 2,6$ (рисунок 12 (б)).

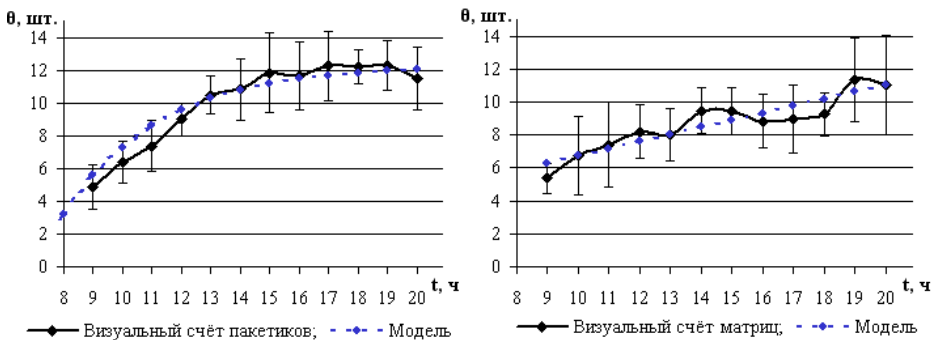


Рисунок 12 – Сравнение теоретических моделей и экспериментальных данных изменение разброса показаний во времени при многократных измерениях прорастаемости зёрен пшеницы для разных методов контроля исследуемого параметра

Кроме того, в данной главе показано, что разработанный оптический метод контроля биологической активности растворов ионного серебра имеет более низкую трудоёмкость в сравнении неэлектрическим методом контроля биологической активности воды за счёт автоматизации процессов измерения информативного параметра и обработки экспериментальных данных, а также за счёт выбора оптимального времени контроля, что расширяет область его применения.

В четвертой главе с помощью оптического метода контроля исследована биологическая активность растворов ионного серебра с концентрациями от 1 до

100 мг/л, для примера покажем на рисунках 12-14 полученные зависимости исследуемых показателей для оценки биологической активности растворов ионного серебра для концентраций от 1 до 50 мг/л.

Исследования показали, что оптический метод контроля биологической активности растворов ионного серебра позволяет фиксировать изменения биологической активности как при малых концентрациях (от 1 до 10 мг/л), так и при высоких концентрациях растворов ионного серебра (до 100 мг/л). Также можно отметить, что точечная дифференциальная схема контроля чётко фиксирует изменение биологической активности растворов ионного серебра при изменении концентрации, снижая влияние на результат случайных факторов, так как каждая концентрация раствора ионного серебра имеет своё контрольное значение.

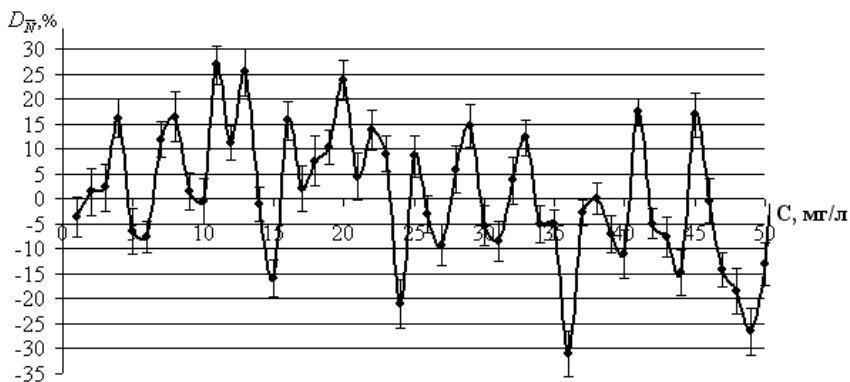


Рисунок 13 – Относительное изменение показателя биологической активности растворов ионного серебра в диапазоне концентраций от 1 до 50 мг/л

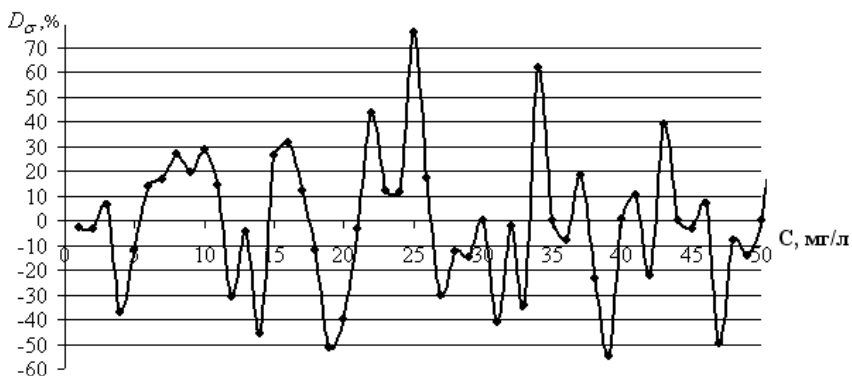


Рисунок 14 – Относительное изменение разброса показаний при исследовании биологической активности растворов ионного серебра в диапазоне концентраций от 1 до 50 мг/л

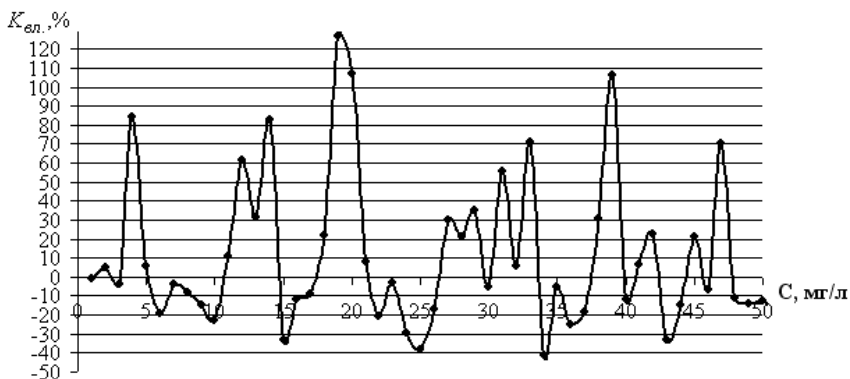


Рисунок 15 – Изменение коэффициента влияния от концентрации ионов серебра в растворе в диапазоне от 1 до 50 мг/л

На основании полученных результатов установлены концентрации растворов – 4, 12, 19, 20, 33, 57, 65 мг/л (14, 31, 39, 47, 76, 80 мг/л), характеризующиеся стабильным проявлением свойств и вызывающие рост (снижение) биологической активности. Также установлены концентрации (69, 81, 84, 95 и 98 мг/л) растворов, использование которых нежелательно для приготовления лекарственных препаратов из-за нестабильности свойств.

В заключении сформулированы выводы и результаты работы.

В приложениях приведены расчетные таблицы с численными значениями результатов экспериментов и вычислений, приложены акт внедрения и справка об использовании результатов диссертационной работы в научных исследованиях.

Основные выводы и результаты работы

1. Разработан оптический метод контроля биологической активности растворов ионного серебра, превосходящий метод-аналог (неэлектрический метод контроля биологической активности воды) по точности измерения контролируемого параметра в 1,6 раза, по средней трудоёмкости использования на 30% и достоверности получаемой оценки биологической активности растворов ионного серебра для задач медицины и фармакологии при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на их основе.

2. Разработано программно-аппаратное средство для практического использования оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра.

3. Впервые установлены с помощью аналитической и вероятностной моделей процесса прорастания зёрен пшеницы диапазон контроля информативного параметра с 15 часов до 21 часа с момента проращивания и оптимальное время контроля прорастания зёрен (18 часов) для получения адекватных результатов при использовании в качестве биодатчика зёрен пшеницы в оптическом методе контроля биологической активности растворов ионного серебра.

4. Предложена математическая модель для качественной оценки биологической активности растворов ионного серебра по коэффициенту влияния для задач медицины и фармакологии при создании и практическом использовании лекарственных препаратов на основе серебра. Данный коэффициент учитывает не только изменение показателя биологической активности, но и разброс показаний относительно среднего значения, как способ учёта стабильности проявления свойств растворов ионного серебра.

5. Разработана точечная дифференциальная схема контроля биологической активности растворов ионного серебра, позволяющая чётко фиксировать изменение контролируемого параметра от концентрации ионов серебра при вариации случайных факторов окружающей среды.

6. Установлено экспериментальным путём, что погрешность оптического метода контроля биологической активности растворов ионного серебра не превышает 5%.

7. Исследована биологическая активность растворов ионного серебра в диапазоне концентраций от 1 до 100 мг/л с помощью оптического метода контроля. Установлены концентрации с различными свойствами, использование которых возможно или нежелательно в медицинской практике.

8. На основании экспериментальных данных предложены модели изменения разброса показаний (погрешность экспериментатора) для различных методов контроля измеряемого параметра биодатчиков (зёрен пшеницы).

Основные результаты работы отражены в следующих публикациях

1. Зрюмова А.Г. Автоматизация контроля биологической активности воды / А.Г. Зрюмова, Е.А. Зрюмов, Д.Н. Жданов // Методы и средства измерений физических величин: материалы XIII Всероссийской научно-технической конференции. – Нижний Новгород: ННИМЦ «Диалог», 2005. – С. 30.

2. Госьков П.И. Автоматизированный метод контроля биологической активности воды / П.И. Госьков, А.Г. Зрюмова, Д.Н. Жданов // Измерение, контроль, информатизация «ИКИ-2006»: материалы VII Международной научно-технической конференции. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2006. – С. 142-146.

3. Жданов Д.Н. Автоматизированный метод контроля биологической активности воды с использованием Web-камеры // Наука и молодежь: материалы 3-й Всероссийской научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. / АлтГТУ им. И.И. Ползунова. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2006. – С. 42-45.

4. Жданов Д.Н. Web-камера – виртуальное средство измерения биологической активности воды // Ползуновский альманах. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2006. – №4. – С. 27-28.

5. Госьков П.И. ПК, Web-камера, биодатчики, водная среда – виртуальная связь для реального контроля / П.И. Госьков, А.Г. Зрюмова, Д.Н. Жданов // Ползуновский альманах. – Барнаул: Изд-во АлтГТУ, 2006. – №4. – С. 29-31.

6. Жданов Д.Н. Автоматизированная измерительная система для исследования водной среды путём контроля биологической активности воды // INTER-MATIS-2006: материалы Международной научно-технической конференции

«Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения» в 3 ч., 24-28 октября 2006 г., г. Москва. – М.: МИРЭА, 2006. – Ч. 2. – С. 22-25.

7. Жданов Д.Н. Контроль за изменениями в водной среде при влиянии внешних факторов с помощью биодатчиков и автоматизированной измерительной системы на основе ПК // Актуальные проблемы современной науки: труды 2-го Международного форума (7-й Международной конференции) молодых учёных и студентов в 7 ч. / Науч. ред. проф. Н.В.Носов, проф. А.С. Трунин. – Самара: СГТУ, 2006. – Ч. 4-5: Технические науки. – С. 32-34.

8. Жданов Д.Н. Система технического зрения для контроля за изменениями в водной среде // Наука. Технологии. Инновации («НТИ-2006»): материалы Всероссийской научной конференции молодых учёных в 7 ч. – Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2006. – Ч. 2. – С. 32-34.

9. Жданов Д.Н. Аппаратное и программное обеспечение измерительного комплекса для исследования влияния внешних факторов на водную среду // Информационные технологии в современном мире: материалы Международной научной конференции в 3 ч. – Таганрог: Изд-во «Антон», 2006. – Ч. 1. – С. 17-19.

10. Жданов Д.Н. Автоматизированный оптический метод контроля для диагностики водной среды // Современная техника и технологии в медицине, биологии и экологии: материалы VII Международной научно-практической конференции, 17 ноября 2006 г., г. Новочеркасск / Юж.-Рос. гос. техн. ун-т (НПИ). – Новочеркасск: ООО НПО «Темп», 2006. – С. 21-23.

11. Жданов Д.Н. Алгоритм обработки изображения и распознавания контролируемого биообъекта // Информационные технологии в науке, проектировании и производстве: материалы XIX Всероссийской научно-технической конференции в 2 ч. – Нижний Новгород: ННИМЦ «Диалог», 2006. – Ч. 1. – С. 2.

12. Жданов Д.Н. Зерно как индикатор качественного состояния водной среды / Д.Н. Жданов, Р.С. Журавлёв // Материалы IX межвузовской студенческой конференции по итогам научной работы за 2006-2007 учебный год, 14 марта 2007 г. – Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2007. – С. 80-83.

13. Жданов Д.Н. Автоматизированная биосенсорная измерительная система для исследования водной среды / Д.Н. Жданов, П.И. Госьков // Молодежь и современные информационные технологии: сборник трудов V Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, 27 февраля – 1 марта 2007 г., г. Томск. – Томск: Изд-во ТПУ, 2007. – С. 299-300.

14. Жданов Д.Н. Высокочувствительный и точный метод контроля за изменениями в водной среде / Д.Н. Жданов, П.И. Госьков // Радиоэлектроника, электротехника и энергетика: тезисы докладов тринадцатой Международной научно-технической конференции студентов и аспирантов в 3-х т., 1-2 марта 2007 г. – М.: Издательский дом МЭИ, 2007. – Т. 1. – С. 471-472.

15. Жданов Д.Н. Современное средство контроля состояния водной среды как результат синтеза автоматики и биотехнологий / Д.Н. Жданов, А.Г. Зрюмова, П.И. Госьков // Современная техника и технологии: сборник трудов XIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных в 3-х т. – Томск: Изд-во ТПУ, 2007. – Т. 1. – С. 172-174.

16. Жданов Д.Н. Использование точечной дифференциальной схемы контроля при исследовании водной среды / Д.Н. Жданов, А.А. Лихачева // Методы и средства измерений физических величин: материалы XVII Всероссийской научно-технической конференции. – Нижний Новгород: НИИМЦ «Диалог», 2007. – С. 29.

17. Жданов Д.Н. Математическая модель оценки состояния водной среды при контроле её биологической активности / Д.Н. Жданов, Р.С. Журавлёв // Моделирование. Теория, методы и средства: материалы VII Международной научно-практической конференции, г. Новочеркасск, 6 апреля 2007 г.: В 3 ч. / Юж.-Рос. гос. техн. ун-т (НПИ). – Новочеркасск: ЮРГТУ, 2007. – Ч. 1. – С. 46-47.

18. Жданов Д.Н. Средство позиционирования Web-камеры для автоматизированного метода контроля биологической активности водной среды / Д.Н. Жданов, К.Ю. Ворошилов, К.С. Ефросиничев // Системы автоматизации в образовании, науке и производстве: труды VI Всероссийской научно-практической конференции. – Новокузнецк: СибГИУ, 2007. – С. 220-222.

19. Жданов Д.Н. Биотехнологии – перспектива построения высокочувствительных приборов // Будущее технической науки: тезисы докладов VI Международной молодежной научно-технической конференции, посвященной 90-летию НГТУ (16 мая 2007 г.). – Н.Новгород: Изд-во. НГТУ им. Р.Е. Алексева, 2007. – С. 288.

20. Zhdanov D.N. Biosensor measurement system for the analysis and control of the water environment // Materials, Methods and Technology «TechnoMat 2007»: scientific articles 8th International Scientific Symposium. – Bourgas: Science Invest LTD, 2007. – P. 204-234.

21. Жданов Д.Н. Метрологическая оценка автоматизированной системы для реализации оптического метода контроля биологической активности водной среды / Д.Н. Жданов, А.В. Кельник // Мехатроника. Робототехника. Автоматизация: сборник трудов I Всероссийской научно-технической Интернет-конференции, г. Москва, май-июнь 2007. / Под общей ред. М.М. Аршанского. – М.: МГУПИ, 2007. – Вып. №2. – С. 71-77.

22. Жданов Д.Н. Метрологическая оценка оптического метода контроля биологической активности водной среды / Д.Н. Жданов, А.С. Алев, А.В. Кельник // Актуальные проблемы науки в России: материалы заочной Всероссийской научно-практической конференции. – Кузнецк: изд-во КИИиУТ, 2007. – Вып. 4. – Т. 3. – С. 18-22.

23. Жданов Д.Н. Исследование биологической активности растворов ионного серебра / Д.Н. Жданов, В.Н. Беккер, М.С. Митянина // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. – 2007. – № 3. – С. 21-22.

24. Жданов Д.Н. Автоматизированная оптическая система контроля биологической активности растворов ионного серебра / Д.Н. Жданов, П.И. Госьков // Приборы и системы. Управление, контроль, диагностика. – 2007. – №10. – С. 50-53.

25. Анализатор изображения биологического объекта (АИБ): программа для ЭВМ №2007613993 Рос. Федерация / Жданов Д.Н.; заявитель и патентообладатель

тель ГОУ ВПО «Алтайский гос. тех. ун-т им. И.И. Ползунова. – №2007613141; заявл. 30.07.07; опубл. 19.09.07.

26.Определение биологической активности водной среды по дифференциальной схеме контроля (ОБАВ): программа для ЭВМ №2007613142 Рос. Федерация / Жданов Д.Н., Черков М.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Алтайский гос. тех. ун-т им. И.И. Ползунова. – №2007612156; заявл. 30.05.07; опубл. 25.07.07.

Подписано в печать 01.10.2007 г. Формат 60×84 1/16.

Печать – ризография. Усл. п.л. 2,0.

Тираж 100 экз. Заказ /2007.

Издательство Алтайского государственного технического университета
им. И.И. Ползунова, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, 46.

Лицензия: ЛРН№020822 от 21.09.98 года, ПЛД №28-35 от 15.07.97.

Отпечатано в ЦОП АлтГТУ 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, 46.

