

DOI: 10.33295/1992-576X-2020-5-30

УДК: 616.314.17-008.1-031.81-022.7:579.861.2-07:519.876.5:53

A.V. Гончаренко¹, В.Г. Бургонський², С.І. Миколайчук²

Проблеми ідентифікації пародонтопатогенної мікрофлори та можливість їх вирішення за допомогою математичного моделювання ефективного діелектричного відгуку на прикладі *S. aureus* (референсного штаму)

¹Інститут фізики напівпровідників імені В.Є. Лашкарьова НАН України, Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Мета даного дослідження полягала у створенні багатопараметричної математичної моделі, що описує діелектричний відгук суспензій золотистого стафілокока для використання її в подальшому з метою інтерпретації діелектричних спектрів та визначення параметрів пародонтопатогенної мікрофлори, що дало б змогу оптимізувати діагностичні процеси в пародонтології.

Матеріали та методи. Виконане дослідження було основане на застосуванні аналітичного спектрального подання Бергмана-Мілтона для ефективного діелектричного відгуку, узагальненого на випадок включень (бактерій), що можуть бути модельовані як сфериоди з оболонками. Розроблене програмне забезпечення з використанням пакета прикладних програм Matlab дозволило визначити ефективну діелектричну проникність і діелектричні втрати як функцію матеріальних і геометричних параметрів бактеріальної суспензії. Матеріальні параметри та розміри включень (бактерії *Staphylococcus aureus* – *S. Aureus*) було взято з літературних джерел, геометричні параметри, що характеризують форму, розглядались як варійовані змінні моделі. З метою ілюстрації застосування методу, було використано функцію спектральної густини найпростішого виду – однорідний розподіл сфероїдальних форм з медіаною, що відповідає сферичної формі.

Результати. Були розраховані спектри дійсної та уявної частини ефективної діелектричної функції ε_{eff} водних суспензій *S. Aureus* у діапазоні частот 1–10⁴ Кгц при різних значеннях параметра несферичності, що характеризує флуктуації форми бактерій навколо сферичної. Показано, що флуктуації форми здатні суттєво вплинути на $Re \varepsilon_{eff}$ лише на низьких частотах, де вони підвищують $Re \varepsilon_{eff}$. На високих частотах флуктуації форми лише несуттєво знижують $Re \varepsilon_{eff}$. Уявна частина ефективної діелектричної проникності (діелектричні втрати) демонструє слабку залежність від параметра несферичності у всьому діапазоні частот. Інші розрахунки свідчать, що зростання електропровідності плазмової мембрани, що характеризує загиблі бактерії *S. Aureus*, супроводжується помітним зниженням $Re \varepsilon_{eff}$ на частотах, нижчих за 1 Мгц.

Висновок. На прикладі *S. Aureus* ми продемонстрували застосування узагальненої спектральної моделі ефективного діелектричного відгуку для інтерпретації діелектричних спектрів патогенних мікроорганізмів. Простота і аналітичність моделі роблять її зручним і перспективним інструментом для біофізичних і медичних досліджень. Узагальнена спектральна модель може бути використана як для розв'язання прямої задачі, тобто визначення впливу матеріальних та геометричних параметрів бактерій на діелектричні спектри, так і оберненої задачі, тобто знаходження параметрів моделі шляхом обробки діелектричних спектрів, отриманих в результаті експерименту.

Ключові слова: імпедансна спектроскопія, пародонтит, пародонтопатогени, математичне моделювання, спектральна модель Бергмана-Мілтона, діелектричний відгук суспензій бактерій, *S. Aureus*.

Вступ

Генералізовані захворювання пародонта є однією з найрозвинутих стоматологічних патологій, посідаючи друге місце після каріесу зубів [3]. За даними статистичних досліджень, у 2015 році у світі

537506 осіб страждали тим чи іншим захворюванням пародонта, що на 25,4 % більше, ніж у 2005 році [1]. Таким чином, ми бачимо, що, незважаючи на розвиток медицини, проблема уражень пародонта не тільки не подолана, а й **загострюється**.

Як відомо, основною причиною пародонтальних уражень є група мікроорганізмів, які мають тропність до сполучної тканини, зокрема пародонта. Представників даних бактерій відносно виділяють в окрему підгрупу, яку прийнято називати пародонтопатогенами. Пародонтопатогени – різні за структурою та розмірами бактеріальні клітини, однак спільним для них є те, що майже всі вони є облігатними грамнегативними анаеробами [5].

Ця особливість привносить складнощі в їх дослідження: звичайним бактеріологічним чи бактеріоскопічним методом їх важко вивчати, оскільки вони не ростуть і гинуть при наявності атмосферного повітря. Крім того, у лабораторіях необхідна наявність анаеростатів, які дорогі та **малопоширені**. Досить надійним і швидким методом оцінки осіменіння тканин пародонта патогенними мікроорганізмами є застосування **PCR (полімеразна ланцюкова реакція)**, що дає можливість виявити кількісні показники наявності ДНК збудників. Однак і дана методика не набула розповсюдженого застосування через високу вартість і потребу в наявності спеціально підготовлених фахівців [6].

Окрім пародонтопатогенних мікроорганізмів часто при захворюваннях пародонта виявляються й супутні мікроорганізми, які прийнято називати умовно патогенними. За даними досліджень у цілому, 33 % зразків клітин пацієнтів з пародонтитом містять **щонайменше** один умовно патогений вид у порівнянні із 15 % зразків здорових людей. *E. faecalis* був найбільш поширеним видом, виявленим в епітеліальних клітинах порожнини рота (виявлений у 20,6 % пацієнтів з пародонтитом, $P = 0,03$ у порівнянні зі здоровими людьми). Кількісна **PCR** у реальному часі показала, що високі рівні *P. aeruginosa* та *S. aureus* були присутні як у групах хворих з пародонтитом, так і у групах здорових людей. Однак частка цих видів була значно вище в епітеліальних клітинах суб'єктів з пародонтитом у порівнянні зі здоровими людьми ($P = 0,016$ для *P. aeruginosa* та $P = 0,047$ для *S. aureus*) [2].

Таким чином, простежується кореляція між ступенем ураження пародонта та наявністю у хворих умовно патогенних штамів мікроорганізмів, зокрема *S. aureus*. Оскільки золотистий стафілокок є факультативним анаеробним мікроорганізмом, його культивування та дослідження не викликають значних труднощів, і даний мікроорганізм є одним з найбільш вивчених людством поряд з *E. coli*. З іншого боку, з цим патогеном прямо пов'язані протетичні (ортопедичні) інфекції, фурункули й такі серйозні інфекційні захворювання, як менінгіт, пневмонія й сепсис, тому проблема швидкої та надійної ідентифікації *S. aureus* виходить далеко за рамки лікування пародонта [7]. Ураховуючи важливість і відносну вивченість даної бактерії, ми бачимо потенціал у створенні математичної моделі,

що описує діелектричний відгук сусpenзії золотистого стафілокока для використання її в подальшому з метою інтерпретації діелектричних спектрів пародонтопатогенної мікрофлори, що дало би змогу оптимізувати діагностичні процеси в пародонтології.

У сучасній клінічній практиці час, необхідний для ідентифікації бактеріальних зразків, відповідальних за інфекцію, може складати 2–3 дні [8]. Передові технології, такі як MALDI-TOFMS і PCR, дозволяють зменшити час детектування бактерій до менше 1 години [9]. Усі ці методики однак є доволі складними і дорогими, тому наразі вони не отримали значного поширення. Натомість, однією з найбільш зручних, швидких і недорогих методик вивчення бактерій і біоклітин вважається імпедансна спектроскопія [10]. Ця техніка заснована на вимірюванні електрохімічного імпедансу (діелектричних спектрів) у широкому частотному інтервалі з їх подальшою інтерпретацією, що дозволяє отримати корисну інформацію про біологічні тканини чи бактеріальні сусpenзії. Наріжним каменем імпедансної спектроскопії є наявність належної математичної моделі, що, взагалі кажучи, може бути досить складною і містити велику кількість параметрів. У цій роботі ми розвиваємо оригінальний підхід до моделювання ефективного діелектричного відгуку сусpenзії бактерій або без'ядерних клітин, що за певних умов дозволяє його аналітично описати в термінах їх форми та матеріальних параметрів.

Спектральна модель ефективного діелектричного відгуку та її узагальнення

Стартовою позицією нашого розгляду є інтегральна форма спектрального подання для ефективної діелектричної функції довільної двокомпонентної суміші, що має вигляд [11]:

$$\varepsilon_{\text{eff}} = \varepsilon_0 \left[1 + f_1 \int_0^1 g(x) p(x) dx \right], \quad (1),$$

де $g(x)$ – функція спектральної густини $p(x) = (s+x)^{-1}$, f_1 – об'ємна частка компонента 1, $s = \varepsilon_0 / (\varepsilon_1 - \varepsilon_0)$ і $\varepsilon_0, \varepsilon_1$ – комплексні діелектричні проникності компонентів 0 і 1 відповідно (для визначеності, у подальшому компонент 0 буде розглядатись як оточуюче (позаклітинне) середовище для компонента 1, який, у свою чергу, буде розглядатись як включення). Рівняння (1) доповнюється правилами сум $\int_0^1 g(x) dx = 1$ і $\int_0^1 x g(x) dx = f_0 / 3$.

Зауважимо, що $p(x)$ у рівнянні (1) є не чим іншим, як безрозмірною нормованою на об'єм поляризованістю деякого сфероїда з діелектричною проникністю 1 і фактором деполяризації, що відповідає напрямку електричного поля вздовж його осі симетрії. Інакше кажучи, визначення ефективної діелектричної функції сусpenзії частинок-включень довільної форми можна звести до визначення ефективної

діелектричної функції суспензії сфероїдів, що розподіляються за формою з функцією розподілу $g(x)$.

Розглянемо тепер суспензію сфероїдів з оболонкою. У цьому випадку рівняння (1) можна узагальнити шляхом підстановки замість $p(x)$ безрозмірної поляризовності сфероїда з оболонкою $p^*(x)$ [12]:

$$\varepsilon_{\text{eff}} = \varepsilon_0 \left[1 + f \int_0^1 g(x) p^*(x) dx \right], \quad (2),$$

де $f = f_1 + f_2$, f_1 і f_2 – об'ємні частки оболонки і внутрішньої частини (ядра) сфероїдів. Для визначення $p^*(x)$ необхідно ввести еквівалентну діелектричну проникність сфероїда з оболонкою, і тоді

$$p^*(x) = \left\{ \left[\varepsilon_e(x) / \varepsilon_0 - 1 \right]^{-1} + x \right\}^{-1}, \quad (3).$$

Значення ε_e задається таким чином, що якщо діелектрична проникність оточуючого середовища $\varepsilon_0 = \varepsilon_e$, електричне поле та потенціал у будь-якій точці середовища в дипольному наближенні залишаються незбуреними при внесенні сфероїда з оболонкою.

Еквівалентну діелектричну проникність сфероїда з оболонкою можна визначити аналітично шляхом розділення змінних у рівнянні Лапласа у сфероїдальній системі координат. Для сфероїда з однією оболонкою результат можна записати у вигляді:

$$\varepsilon_e = \varepsilon_1 \left(1 - \frac{q}{qL_1 - L_2 - s_{12}} \right), \quad (4),$$

де L_1 і L_2 – фактории деполяризації зовнішнього (оболонки) і внутрішнього конфокальних сфероїдів, $q = V_2/V_1$, V_1 і V_2 – об'єми відповідних сфероїдів, і $s_{12} = \varepsilon_1 / (\varepsilon_2 - \varepsilon_1)$. У випадку тонкої оболонки можна прийняти, що $L \equiv x = L_1 \cong L_2$.

Важливою особливістю цієї моделі є те, що її можна узагальнити на випадок декількох оболонок шляхом використання для визначення еквівалентної діелектричної проникності ітераційної схеми розрахунку. Тоді, маючи N оболонок, отримаємо систему N ітераційних рівнянь виду:

$$\varepsilon_e = \varepsilon_1 \left[1 + \frac{q_2}{L(1-q_2) + \varepsilon_1 / (\varepsilon_{2e} - \varepsilon_1)} \right], \quad (5-a),$$

$$\varepsilon_{2e} = \varepsilon_2 \left[1 + \frac{q_3}{L(1-q_3) + \varepsilon_2 / (\varepsilon_{3e} - \varepsilon_2)} \right], \quad (5-b)$$

і нарешті

$$\varepsilon_{Ne} = \varepsilon_N \left[1 + \frac{q_{N+1}}{L(1-q_{N+1}) + \varepsilon_N / (\varepsilon_{N+1} - \varepsilon_N)} \right], \quad (5-c),$$

де q_i – об'ємні частки відповідних внутрішніх сфероїдів.

Таким чином, представлений формалізм дозволяє визначити в дипольному наближенні ефективну діелектричну проникність суспензії сфероїдів з оболонкою, якщо задана функція спектральної густини (розподіл за формою) $g(x)$.

Ілюстрація застосування моделі: результати й обговорення

У праці [12] було розглянуто деякі частинні випадки функції спектральної густини і продемонстровано застосування цього підходу для моделювання діелектричних властивостей суспензій червоних і білих кров'яних тілець, а також дріжджових клітин на етапі ділення. Слід зауважити, що в усіх розглянутих випадках оболонка вважалась однорідною. Таке наближення однак виглядає невиправданим, якщо ми маємо справу з бактеріями.

Бактерії мають два типи організації клітинної стінки, які відповідно до структуральної будови можуть затримувати у своєму складі барвники різної природи. Саме на цій їх особливості побудований метод фарбування мікроорганізмів за Грамом, який дає змогу розділити всі бактерії на дві великі групи – грампозитивні та грамнегативні. Грампозитивні фарбується відповідно в темно-синій, грамнегативні в червоний колір. Основна різниця між грампозитивними та грамнегативними бактеріями полягає в тому, що грампозитивні бактерії мають товстий пептидоглікановий шар у своїй клітинній стінці (20–80 нм), тоді як грамнегативні бактерії мають тонкий шар пептидоглікану (2–3 нм). Крім пептидогліканового шару грамнегативні бактерії мають зовнішню мембрну, яка відсутня у грампозитивних бактерій. Також грамнегативні бактерії мають перiplазматичний простір і два шари клітинної стінки, тоді як грампозитивні бактерії не мають перiplазматичного простору – вони мають єдину шарувату жорстку й рівну клітинну стінку. *S. aureus* належить до грампозитивних бактерій, що необхідно враховувати при математичному моделюванні.

Електричні параметри бактерій *S. aureus* було досліджено в кількох працях [13, 14]. У подальшому ми використовуємо такі оцінки, отримані шляхом аналізу їх спектрів діелектрофорезу [13]: для цитоплазми $\varepsilon_3 = 70$, $\sigma_3 = 0.8 \text{ S/m}$; для плазмової мембрани $\varepsilon_2 = 16$, $\sigma_2 = 1.5 \times 10^{-6} \text{ S/m}$; для клітинної стінки $\varepsilon_1 = 60$, $\sigma_1 = 0.01 \text{ S/m}$. В якості міжклітинного середовища використано деіонізовану воду з $\varepsilon_0 = 80$, $\sigma_0 = 2.5 \times 10^{-3} \text{ S/m}$. Для розміру бактерії було взято значення $d = 0.88 \text{ мкм}$, товщина плазмової мембрани – 8 нм і товщина клітинної стінки – 20 нм. Для об'ємної частки бактерій у всіх розрахунках було використано значення $f = 0.1$.

Щоб задати функцію спектральної густини, ми вважаємо, що форма бактерій флюктує навколо сферичної з рівнотимовірною функцією розподілу:

$$g(x) = \begin{cases} \Delta^{-1}, & \text{if } \frac{1}{3}f_0(1-\Delta) < x < \frac{1}{3}f_0(1-\Delta) + \Delta \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}, \quad (6),$$

де параметр несферичності Δ задає ширину функції розподілу.

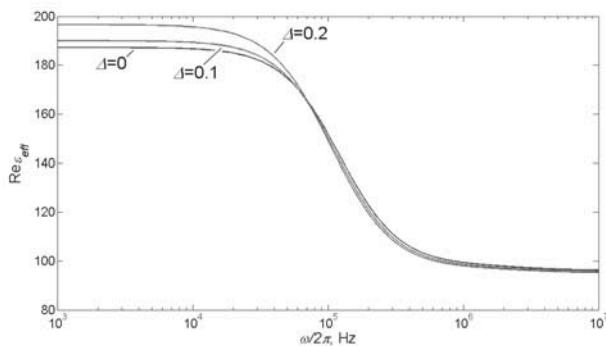


Рис. 1. Діелектрична проникність водної суспензії *S. aureus* при різних значеннях параметра несферичності Δ .

На рис. 1 – частотна залежність дійсної частини ефективної діелектричної проникності суспензії *S. aureus* при трьох різних значеннях параметра несферичності Δ . Ці результати свідчать про те, що (1) флюктуації форми навколо сферичної здатні суттєво вплинути на $\text{Re } \epsilon_{\text{eff}}$ лише на низьких частотах, де вони підвищують $\text{Re } \epsilon_{\text{eff}}$; (2) на високих частотах флюктуації форми лише несуттєво знижують $\text{Re } \epsilon_{\text{eff}}$; (3) на певній частоті (у нашому випадку – близько 80 Кгц) флюктуації форми практично не впливають на $\text{Re } \epsilon_{\text{eff}}$.

Зауважимо, що уявна частина ефективної діелектричної проникності (діелектричні втрати), не показана тут, демонструє слабку залежність від параметра несферичності в усьому діапазоні частот. Наступний рисунок демонструє вплив несферичності на діаграми Коула-Коула (див. рис. 2). Як можна бачити, основні зміни в діаграмах Коула-Коула, викликані флюктуаціями форми, пов’язані зі зміною $\text{Re } \epsilon_{\text{eff}}$ на низьких частотах.

Нарешті, на рис. 3 показуємо, як на діелектричні спектри *S. aureus* впливає електропровідність мембрани σ_2 . Цей розрахунок становить інтерес з тих міркувань, що, як було показано раніше [14], електропровідність плазмової мембрани загиблих бактерій *S. aureus* може різко зростати порівняно з живими. Тому вимірювання діелектричних спектрів у режимі реального часу могло би дати корисну інформацію, зокрема про вплив на *S. aureus* антибіотиків.

Отримані результати свідчать, що зростання електропровідності плазмової мембрани супроводжується помітним зниженням $\text{Re } \epsilon_{\text{eff}}$ на частотах нижче 1 Мгц.

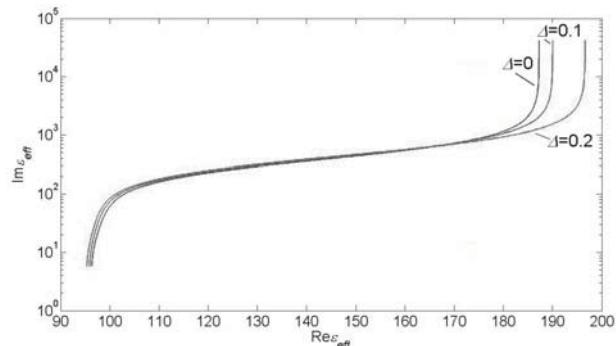


Рис. 2. Діаграми Коула-Коула водної суспензії *S. aureus* при різних значеннях параметра несферичності Δ .

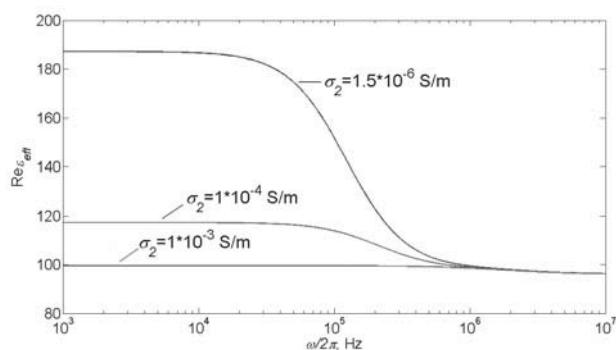


Рис. 3. Вплив електропровідності плазмової мембрани *S. aureus* на $\text{Re } \epsilon_{\text{eff}}$ при $\Delta = 0$.

Заключні зауваження

У цій статті на прикладі *S. aureus*, ми продемонстрували застосування узагальненої спектральної моделі ефективного діелектричного відгуку для інтерпретації діелектричних спектрів суспензій патогенних мікроорганізмів. Відносна простота та аналітичність моделі роблять її зручним інструментом у біофізичних і медичних дослідженнях. Важливою особливістю моделі є те, що вона дозволяє розділити геометричні й матеріальні параметри досліджуваних об’єктів. Водночас ми бачимо значний потенціал для розвитку та вдосконалення цієї моделі. Критично важливим елементом моделі є функція спектральної густини. Узагалі кажучи, цю функцію можна параметризувати або визначити із застосуванням числових методів. Знаючи, як виглядає функція $g(x)$ для окремих класів мікроорганізмів, що характеризуються складною формою, ми могли би значно розширити межі застосування узагальненої спектральної моделі. Ми розглядаємо це як дорогоцікаве для наступних досліджень.

ПОСИЛАННЯ

1. GBD 2015. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England), 388 (10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

2. Quantitative detection of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa* in human oral epithelial cells from subjects with periodontitis and periodontal health Andrea V. Colombo, Graziela M. Barbosa, Daniela Higashi, Giorgio di Michelis, Paulo H Rodrigues 1 and Maria Regina L Simionato. *Journal of Medical Microbiology* (2013), 62, 1592–1600; <https://doi.org/10.1099/jmm.0.055830-0>
3. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Nazir MA. *International Journal of Health Sciences*. 2017; 11 (2): 72–80
4. Analysis of transcription of the *Staphylococcus aureus* aerobic class I^b and anaerobic class III ribonucleotide reductase genes in response to oxygen. Masalha M, Borovok I, Schreiber R, Aharowitz Y, Cohen G. *Journal of Bacteriology*. 183 (24): 7260–72. doi:10.1128/JB.183.24.7260-7272.2001
5. Rychard Dzh Lamont, Robert A Berne, Merylyn S Lantts. *Mykrobyologiya i immunologiya dlia stomatologov*. Pod red prof VK Leonteva. Moskva, 2010, 502 p. [In Russian]
6. Burgonskyi V, Mykolaichuk S. Photoactivated Disinfection and Backscattered Indicatrix Use for Follow-Up and Diagnostics of Generalized Periodontal Disease. *Materials of 7 EUROPEAN DIVISION CONGRESS OF THE WFLD*, 20–22 June 2019, Parma, Italy
7. Madigan MT, Martinko J, Stahl D, Clark D. *Brock Biology of Microorganisms*, 13-th ed. Benjamin Cummings, San Francisco, 2012
8. Bissonnette L, Bergeron MG. POC Tests in Microbial Diagnostics. In: Sails A, Tang Y-W (Eds), *Methods in Microbiology*. Elsevier, 2015, pp. 87–110
9. Hulme J. Recent advances in the detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *BioChip J*. 11, 89–100 (2017)
10. Flores-Cosio G, Herrera-Lopez EJ, Arellano-Plaza, Gschadler-Mathis A, Kirchmayr M, Amaya-Delgado L. Application of dielectric spectroscopy to unravel the physiological state of microorganisms: current state, prospects and limits. *Appl Microbiol Biotechnol*. 104, 6101–6113 (2020)
11. Dmytryuk NL, Goncharenko AV, Venger EF. *Optics of Small Particles and Composite Media*. Kyiv, Naukova Dumka, 2009
12. Goncharenko AV and Chang YC. Effective dielectric properties of biological cells: Generalization of the spectral density function approach. *J. Phys. Chem. B*, 113, 9924–9931 (2009)
13. Sanchis A, Brown AP, Sancho M, Martinez G, Sebastian JL, Munoz S, Miranda JM. Dielectric characterization of bacterial cells using dielectrophoresis. *Bioelectromagnetics* 28, 393–401 (2007).
14. Chen Q, Cao Z, Yuan YJ. Study on non-bioparticles and *Staphylococcus aureus* by dielectrophoresis. *RSC Adv.* 10, 2598–2614 (2020).

Проблемы идентификации пародонтопатогенной микрофлоры и возможность их решения с помощью математического моделирования эффективного диэлектрического отклика на примере *S. aureus* (референсного штамма)

А.В. Гончаренко, В.Г. Бургонский, С.И. Миколайчук

Цель данного исследования заключалась в создании многомерной математической модели, описывающей диэлектрический отзыв супензий золотистого стафилококка для использования ее в дальнейшем с целью интерпретации диэлектрических спектров и определения параметров пародонтопатогенной микрофлоры, что позволило бы оптимизировать диагностические процессы в пародонтологии.

Материалы и методы. Проведенное исследование было основано на применении аналитического спектрального представления Бергмана-Милтона для эффективного диэлектрического отклика, обобщенного на случай включений (бактерий), которые могут быть моделированы как сфероиды с оболочками. Разработанное программное обеспечение с использованием пакета прикладных программ Matlab позволило определить эффективную диэлектрическую проницаемость и диэлектрические потери как функцию материальных и геометрических параметров бактериальной супензии. Материальные параметры и размеры включений (бактерии *Staphylococcus aureus* – *S. Aureus*) были взяты из литературных источников, геометрические параметры, характеризующие форму, рассматривались как варьируемые переменные модели. С целью иллюстрации применения метода было использовано функцию спектральной плотности простейшего вида – однородное распределение сфероидальных форм с медианой, соответствующей сферической форме.

Результаты. Были рассчитаны спектры действительной и мнимой части эффективной диэлектрической функции ϵ_{eff} водных супензий *S. Aureus* в диапазоне частот 1–10⁴ КГц при различных значениях параметра несферичности, характеризующего флуктуации формы бактерий вокруг сферической. Показано, что флуктуации формы способны существенно повлиять на Re ϵ_{eff} только на низких частотах, где они повышают Re ϵ_{eff} . На высоких частотах флуктуации формы только несущественно снижают Re ϵ_{eff} . Мнимая часть эффективной диэлектрической проницаемости (диэлектрические потери) демонстрирует слабую зависимость от параметра несферичности во всем диапазоне частот. Другие расчеты показывают, что рост электропроводности плазменной мембранны, характеризующий погибшие бактерии *S. Aureus*, сопровождается заметным снижением Re ϵ_{eff} на частотах, ниже 1 МГц.

Вывод. На примере *S. Aureus* мы продемонстрировали применение обобщенной спектральной модели эффективного диэлектрического отклика для интерпретации диэлектрических спектров патогенных микроорганизмов. Простота и аналитичность модели делают ее удобным и перспективным инструментом для биофизических и медицинских исследований. Обобщенная спектральная модель может быть использована как для решения прямой задачи, то есть определение влияния материальных и геометрических параметров бактерий на диэлектрические спектры, так и обратной задачи, то есть нахождения параметров модели путем обработки диэлектрических спектров, полученных в результате эксперимента.

Ключевые слова: импедансная спектроскопия, пародонтит, пародонтопатогены, математическое моделирование, спектральная модель Бергмана-Милтона, диэлектрический отзыв супензий бактерий, *S. Aureus*.

Problems of identifying periodontopathogenic bacterial flora and potential solutions to them by mathematical modeling of an effective dielectric response using the example of *S. aureus* (reference strain)

A. Goncharenko, V. Burgonskyi, S. Mykolaichuk

The aim of the study was to create a multiparametric mathematical model describing the dielectric response of *Staphylococcus aureus* suspensions for its further use to interpret dielectric spectra and identify the parameters of periodontopathogenic bacterial flora, that would optimize diagnostic processes in periodontology.

Materials and methods. The study was based on the use of the Bergman-Milton analytical spectral representation for the effective dielectric response, generalized to the case of inclusions (bacteria), which can be modeled as core-shell-spheroids. The developed software using the Matlab numerical computing environment allowed us to determine the effective dielectric conductivity and dielectric losses as a function of material and geometrical parameters of the bacterial suspension. The material parameters and the inclusion sizes (*Staphylococcus aureus* – *S. Aureus* bacteria) were taken from literature sources; geometrical parameters characterizing the bacteria shape were considered as model variables. To illustrate the application of the method, the spectral density function of the simplest kind, such as a homogeneous distribution of spheroidal shapes with a median corresponding to the spherical shape, was used.

Results. The spectra of the real and imaginary part of the effective dielectric function ϵ_{eff} of *S. Aureus* aqueous suspensions in the frequency range of 1–10⁴ KHz at different values of a nonsphericity parameter, characterizing the fluctuations of the bacterial shape around the spherical one, were calculated. It is shown that shape fluctuations can significantly affect Re ϵ_{eff} only at low frequencies, where they increase Re ϵ_{eff} . At high frequencies, the shape fluctuations only slightly reduce Re ϵ_{eff} . The imaginary part of the effective dielectric function (dielectric losses) shows a weak dependence on the nonsphericity parameter with in the entire frequency range. Other calculations indicate that the increase in the electrical conductivity of the plasma membrane, which characterizes *S. Aureus* dead bacteria, is accompanied by a marked decrease in Re ϵ_{eff} at frequencies below 1 MHz.

Conclusion. By the example of *S. Aureus*, we demonstrated the use of a generalized spectral model of the effective dielectric response for the interpretation of the dielectric spectra of pathogenic microorganisms. The simplicity and analyticity of the model make it a convenient and promising tool for biophysical and medical studies. The generalized spectral model can be used to solve the direct problem, namely to determine the influence of material and geometrical parameters of bacteria on their dielectric spectra, as well as to solve the inverse problem, which consists in finding the model parameters by processing the experimental dielectric spectra.

Key words: impedance spectroscopy, periodontitis, periodontopathogens, mathematical modeling, the Bergman-Milton spectral representation, dielectric response of bacterial suspensions, *S. Aureus*.

Гончаренко Анатолій Володимирович – канд. фіз.-мат. наук,
старший науковий співробітник Інституту фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України.

Адреса: 03028, Київ, проспект Науки, 41.

Тел.: (068)3094867. **E-mail:** avg@isp.kiev.ua.

Бургонський Валерій Георгійович – кандидат мед. наук,
доцент кафедри стоматології Інституту стоматології НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: 03150, м. Київ, вул. Пимоненка, 10а.

Тел.: (067)9964062. **E-mail:** burhonskyy@gmail.com.

Миколайчук Святослав Ігорович – аспірант кафедри стоматології Інституту стоматології НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса домашня: Київська область, Києво-Святошинський р-н., с. Софіївська Борщагівка 08131, вул. Соборна 103/10 кв. 78.

Тел.: (068)9469257. **E-mail:** 9mars@ukr.net