

КОМП'ЮТЕРНІ ЗАСОБИ, МЕРЕЖІ ТА СИСТЕМИ

*M. Primin, I. Nedayvoda,
V. Vasyliiev, Y. Minov,
P. Sutkovoj, S. Lugovskoj,
I. Lubjanova, A. Kotov*

APPLICATION OF UNCONTACT MAGNETOMETRIC METHOD FOR CHOLESTASIA INVESTIGATION IN EXPERIMENT

*Method of investigation of magnetic signals of small animals is proposed. Results of measurements and data processing are described.
Key words: nanoparticles, magnetic signal.*

*Запропоновано метод дослідження магнітних сигналів дрібних тварин. Наведено результати вимірювань та обробки даних вимірювань.
Ключові слова: наночастинки, магнітні сигнали.*

*Предложен метод исследования магнитных сигналов мелких животных. Приведены результаты измерений и обработки данных измерений.
Ключевые слова: наночастицы, магнитные сигналы.*

© М.А. Примин, И.В. Недайвода,
В.Е. Васильев, Ю.Д. Минов,
П.И. Сутковой, С.П. Луговский,
И.П. Лубянова, А.В. Котов,
2016

УДК 682.32+537.8

М.А. ПРИМИН, И.В. НЕДАЙВОДА,
В.Е. ВАСИЛЬЕВ, Ю.Д. МИНОВ,
П.И. СУТКОВОЙ, С.П. ЛУГОВСКОЙ,
И.П. ЛУБЯНОВА, А.В. КОТОВ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕСКОНТАКТНОГО МАГНИТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕСТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Введение. Одно из осложнений, угрожающее жизни пациентов – это синдром механической желтухи (МЖ). В результате механической обструкции повышается давление в желчных протоках, а прогрессирующая гипертензия тормозит секрецию желчи. Накопление желчных кислот с поверхностно-активными свойствами приводит к гибели гепатоцитов, усилению холестаза, к развитию печеночной недостаточности [1]. МЖ сопровождается тяжелыми морфологическими изменениями в печени, одновременно с увеличением времени обструкции [1, 2]. Кроме того, исследования последних лет показали, что большинство заболеваний печени сопровождаются накоплением в ее паренхиме железа [3]. Если предположить, что и в условиях прогрессирующей МЖ также печень может накапливать железо, то это может привести к изменению магнитных характеристик органа. При этом, с одной стороны, изменения магнитных характеристик печени могут быть свидетельством нарушения структурно-функциональной целостности органа, определяющаяся характером, интенсивностью и направленностью метаболических процессов, а с другой – регистрация и анализ магнитного поля исследуемого органа экспериментального животного, может дать дополнительную информацию о протекающих процессах изучаемых нарушений. Для измерения величин магнитного поля

применяют не инвазивные SQUID градиентометры (Superconducting QUantum Interference Device) [4].

Цель данной работы: изучить диагностические возможности метода бесконтактного исследования магнитного поля печени животных на экспериментальной модели МЖ, путем создания алгоритма бесконтактной регистрации и проведения анализа величин магнитных полей из пространства над проекцией печени, с помощью магнитометрической системы на подвижной платформе.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили на половозрелых крысах линии Вистар массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к питьевой воде. Животные были распределены на 2-е группы, основную ($n = 5$) и контрольную ($n = 5$). Животным основной группы под общей анестезией выполняли лапаротомию, после чего выделяли и перевязывали общий желчный проток ниже конfluence. Животные контрольной группы оставались интактными. Через две недели после операций у крыс проводили бесконтактное измерение магнитного поля над проекцией печени с последующей регистрацией и проведением анализа величин этих магнитных полей с помощью созданной магнитометрической системы на подвижной платформе. После проведения всех исследований предварительно наркотизированных животных сначала декапировали, а после забирали печень для проведения морфологических исследований. Все манипуляции с животными проводили с соблюдением основных положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которых используют для исследований и других научных целей (Страсбург, 1986) и Закона Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Регистрацию магнитных полей проводили в воздухе над печенью каждой из крыс контрольной и экспериментальной групп с помощью сверхчувствительной SQUID -магнитометрической системы (биосенсорметр) в Институте кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины [2–4]. Принцип работы магнитометрической системы основывается на измерении магнитной восприимчивости магнитных носителей, находящихся внутри объекта (в нашем случае – в печени крысы). Для измерения магнитной восприимчивости антенна SQUID -магнитометра размещается в центре катушек Гельмгольца, создающих однородное переменное магнитное поле, которое может усиливать (намагничивать) собственное магнитное поле органа объекта или исследуемого образца. Перемещая объект исследования в центре катушек намагничивания, SQUID -магнитометр регистрирует магнитный сигнал, пространственное распределение которого (магнитная карта) является основой для локализации магнитных носителей и оценивания их концентрации. Система намагничивания состоит из двух взаимно перпендикулярных пар катушек на квадратных каркасах с взаимно перпендикулярными направлениями создаваемого магнитного поля (B_x, B_y). Основой измерительного канала системы является осесимметричный SQUID -градиентометр второго порядка d^2B_z/dz^2 . Специализированное математическое и программное обеспечение дает возможность по данным измерений магнитного поля восстановить картину распределения магнитных носителей в органе исследуемого объекта в динамике. Внешний вид SQUID -магнитометрической системы показан на рис. 1.

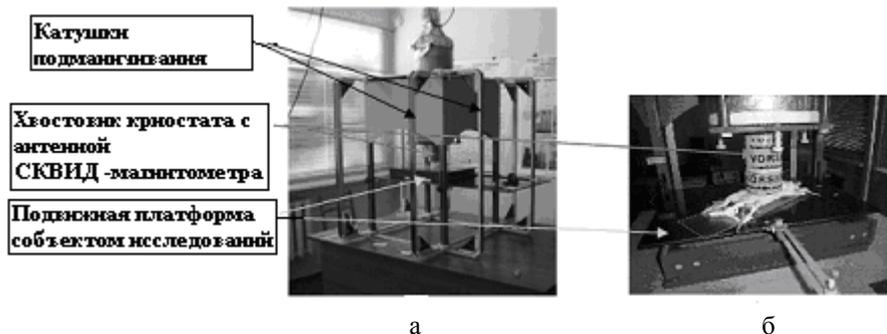


РИС. 1. а – магнитометрическая система для исследования мелких животных и б – положение объекта исследований на подвижной платформе в процессе измерений

Заметим, что исследуемые биомагнитные сигналы от органов мелких животных (в нашем случае – крыс) очень малы, намного меньше, чем помехи окружающего пространства и на 7–8 порядков меньше магнитного поля Земли. Поэтому проблема регистрации и обработки слабых магнитных сигналов мелких животных в условиях сильных магнитных шумов индустриального города является исключительно сложной и наукоемкой. В техническом плане магнитометрические системы, которые используют SQUID-сенсоры также достаточно сложные и работают при температуре жидкого гелия ($\sim -270^{\circ}\text{C}$), благодаря чему и обеспечивают наивысшую, по сравнению с известными «теплыми системами», чувствительность по магнитному полю.

Распределение источников магнитного поля в исследуемом объекте получают, измеряя и анализируя создаваемое ими магнитное поле в воздухе. Причем величины параметров магнитного поля регистрируют в точках плоскости измерений над печенью крыс, а для интерпретации данных такого рода необходимо решить, так называемую, обратную задачу – получить и исследовать распределение источников сигнала по измеренному распределению магнитного поля [5]. На рис. 2 показана схема расположения точек плоскости измерений и положение плоскости в прямоугольной системе координат.

Магнитометрические исследования включают две последовательные стадии: 1 – ввод сигналов, сохранение результатов измерений в базе данных и их цифровая обработка; 2 – выделение интервала времени для исследования и пространственно-временного анализа магнитного сигнала и его источников. Основной задачей первого этапа исследований магнитного поля мелких животных (МЖ; крыс, в нашем случае), кроме непосредственного ввода и сохранения данных измерений, является выделение и очистка сигналов от помех. При этом пакет начальной обработки магнитных сигналов включает в себя три логически разделяемых программных блока: блок ввода данных из измерительной системы в компьютер; база данных магнитометрических исследований; цифровая обработка сигналов.

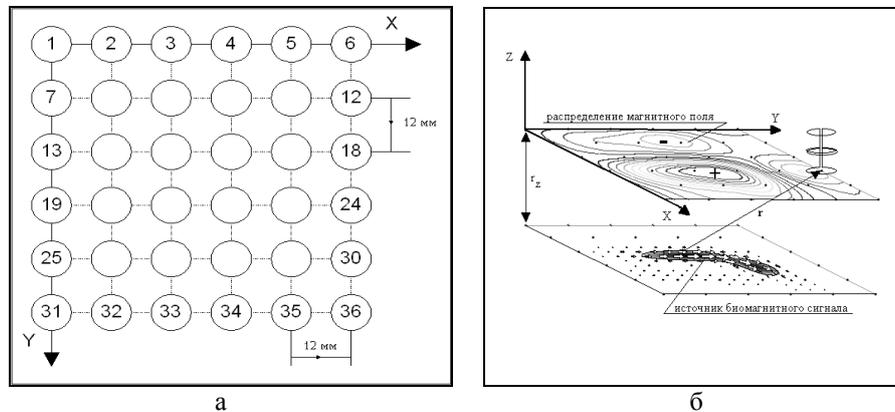


РИС. 2. а – схема расположения точек измерения в плоскости и б – положение плоскости в пространстве в принятой системе координат

После цифровой фильтрации и усреднения магнитометрических записей (после выполнения цифровой обработки) становится доступным исследование и оценивание магнитного сигнала МЖ. Эту задачу выполняет пакет программ магнитометрической системы, который включает: блок программ исследования усредненных магнитометрических сигналов в заданных точках плоскости измерений; блок программ решения обратной задачи магнитостатики для дипольной модели источника поля. На втором этапе выполняется также визуализация и анализ пространственных распределений измеренного магнитного поля и его источников, а также – оценка временной динамики их изменений. На рис. 3 показана в графическом виде последовательность обработки магнитного сигнала исследуемого объекта.

Для измерения магнитного сигнала объект исследований располагают в центре катушек Гельмгольца (катушек намагничивания рис.1), которые запитаны переменным электрическим током определенной частоты. Перемещая объект исследований в области центра катушек намагничивания, в заданных пространственных позициях (рис. 2) с помощью SQUID -градиентометра регистрируют магнитный сигнал. На рис. 4 показаны внешний вид регистрируемого сигнала при отсутствии и наличии объекта исследований (рис. 4, а и б, соответственно), а также – пространственное распределение магнитного поля для одного из моментов времени (магнитная карта; рис. 4, в). Причем на этом рисунке сине-серая палитра цветов соответствует отрицательным величинам сигнала, а красно-желтая – положительным величинам магнитного сигнала объекта.

Измеренное, таким образом, пространственное распределение величин параметров магнитного поля является основой для оценивания в органах МЖ магнитных носителей.

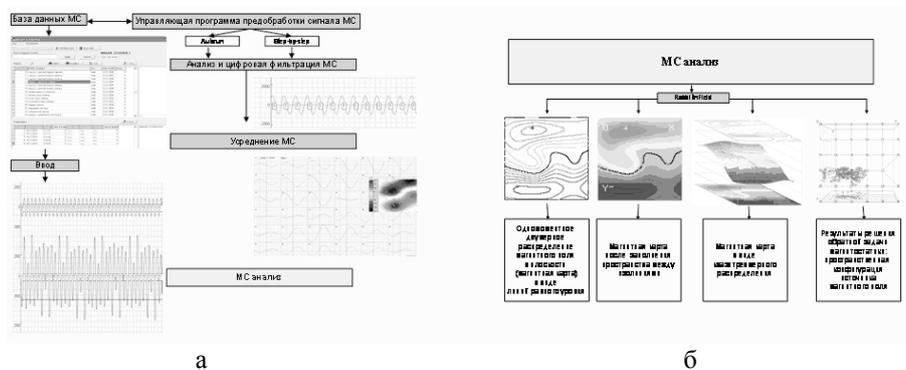


РИС. 3. Последовательность регистрации, обработки и анализа магнитного сигнала мелких животных

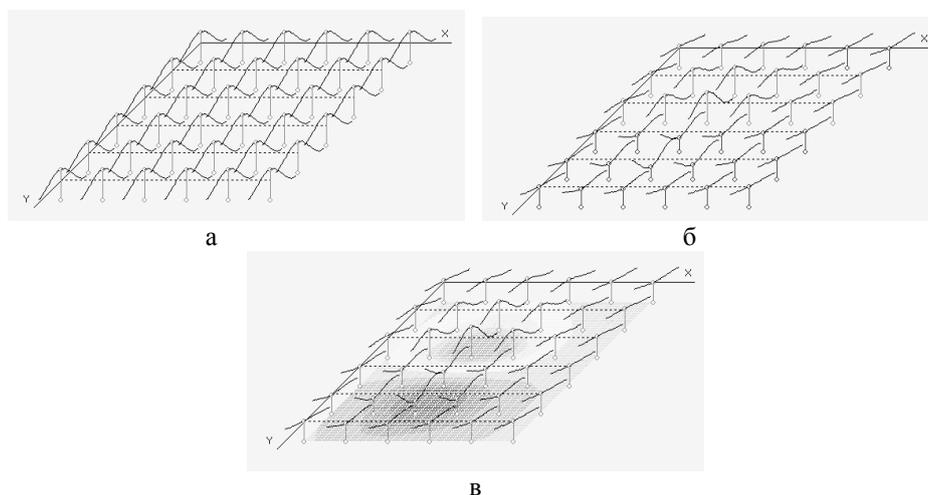


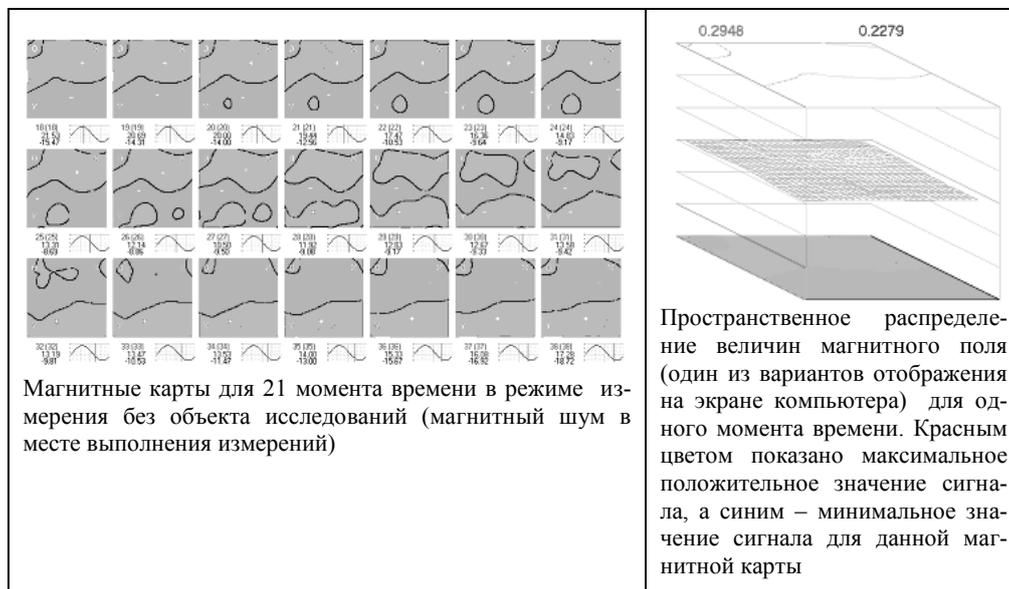
РИС. 4. Сигналы SQUID-градиентометра в 36 заданных точках плоскости измерений: а – объект исследований отсутствует; б – сигнал зарегистрирован над печенью крысы; в – распределение сигналов над печенью крысы и магнитная карта в границах области измерений для заданного момента времени (значения величин магнитного поля показаны красным цветом)

Результаты исследований и их обсуждение. У животных основной группы через 2 недели после перевязки желчного протока, диаметр которого в норме составляет 0,5-1 мм, отмечали его увеличение до 10–12 мм. При этом печень крыс увеличивалась в размерах более чем в 1,5 раза, что являлось свидетельством выраженных нарушений её метаболизма. По данным гистологического исследования печени крыс в органе были обнаружены изменения, характерные для цирроза, которые сопровождалась явлениями выраженной гиперплазии и гипертрофии желч-

ных протоков, формированием ложных долек и развитием фиброза. При этом в новообразованной фиброзной ткани отмечали накопление избытка железа.

На первом этапе исследований были выполнены измерения магнитного поля в точках плоскости измерений (без объекта исследований) для регистрации внешних магнитных шумов в неэкранированном помещении, где установлена измерительная система. В табл. 1 приведены результаты измерений шумового сигнала (после цифровой обработки и усреднения), которые были приняты в качестве референтных и используются для сравнения с другими данными измерений.

ТАБЛИЦА 1



Заметим, что для пространственного анализа магнитного поля были выбраны 21 момент времени таким образом, чтобы первый и последний моменты времени соответствовали минимальному/максимальному значению магнитного поля. Сине-серая палитра цветов на картах распределения поля в границах плоскости измерений соответствует отрицательным значениям регистрируемого сигнала, а красно-желто-зеленая – положительным значениям. Это позволяет по распределению палитры цветов судить о величине сигналов магнитного поля.

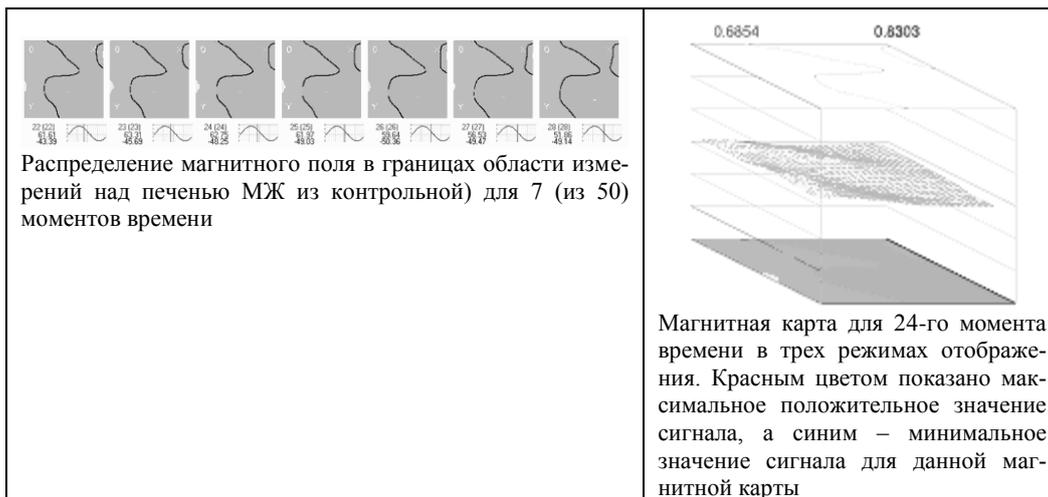
На втором этапе исследований были последовательно выполнены измерения магнитного поля над печенью крыс в заданных точках плоскости измерений по алгоритму (см. рис. 2) для животных контрольной группы.

В табл. 2 приведены результаты измерений в виде карт распределения магнитного поля для 7 моментов времени. В этом случае распределение магнитного

М.А. ПРИМИН, И.В. НЕДАЙВОДА, В.Е. ВАСИЛЬЕВ, Ю.Д. МИНОВ, П.И. СУТКОВОЙ, С.П. ЛУГОВСКОЙ, И.П. ЛУБЯНОВА, А.В. КОТОВ

поля в заданной области пространства объекта из контрольной группы соответствует «фону» и является основой для сравнения с другими вариантами исследований МЖ.

ТАБЛИЦА 2



Для количественного анализа и сравнения результатов измерений для каждого из 50 моментов времени и для каждого измерения вычислялось значение энергетической характеристики магнитного поля (сумма квадратов значений выходного сигнала SQUID-градиентометра во всех 36 точках наблюдения). Результаты вычислений этой характеристики для контрольной группы крыс, по сравнению с магнитным шумом в месте выполнения измерений показаны на рис. 5 и отображают в графическом виде диапазон возможной вариации результатов измерений магнитного сигнала в зависимости от условий его регистрации.

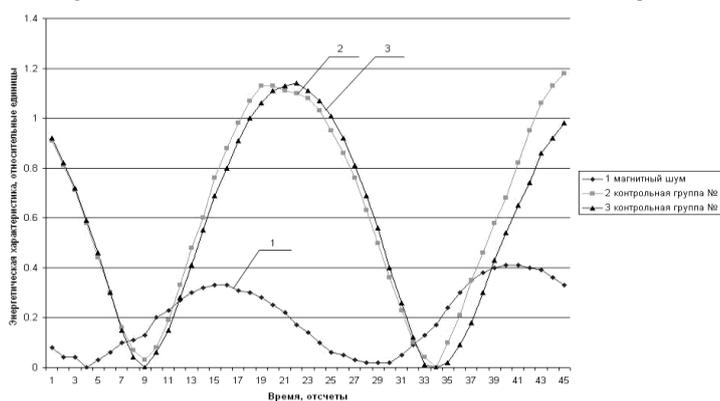
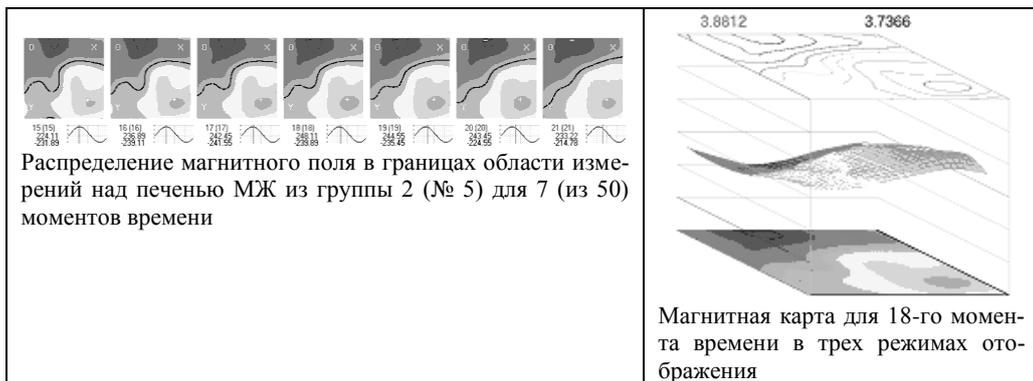


РИС. 5. Графическая зависимость параметра оценки магнитного сигнала над печенью крыс контрольной группы в пределах двух периодов подмагничивания

В следующей части эксперимента, крысам, путем хирургического вмешательства выполнили перевязку общего желчного протока, создав тем самым условия для прогрессирующего развития искусственного холестаз. Магнитные измерения для этих крыс, как и ранее, были проведены в воздухе над печенью, а алгоритм измерений соответствовал рис. 2. Часть результатов из этой серии экспериментов показана в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3



Результаты вычислений энергетической характеристики магнитного поля в границах области измерений для каждой из 50 карт магнитного поля показаны на рис. 6. Для сравнения там же приведены и результаты вычислений этой характеристики для магнитного шума и животных контрольной группы.

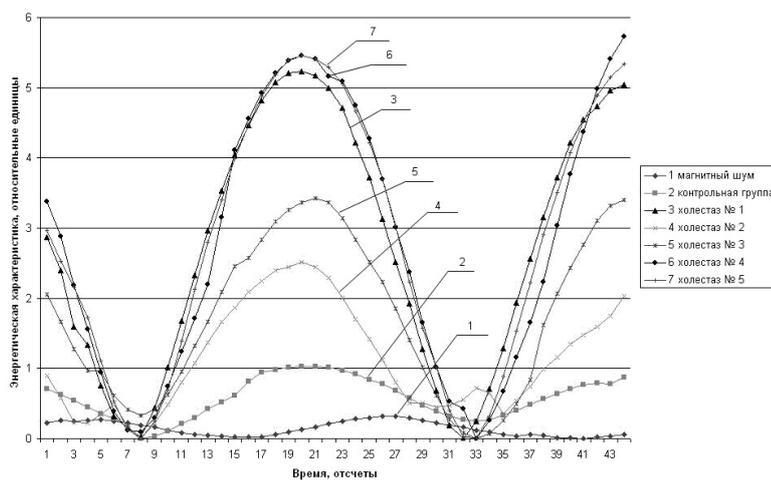


РИС. 6. Графическая зависимость параметра оценки магнитного сигнала над печенью крыс контрольной группы в пределах двух периодов подмагничивания

Как видно из рис. 6 наибольший магнитный сигнал был определен над печенью крыс, которым с помощью хирургического вмешательства были созданы условия развития холестаза. Причем, у всех животных эти сигналы были разными из чего следует предположение о взаимосвязи между уровнем магнитного сигнала и количественным содержанием компонента, усиливающего магнитный сигнал (возможно железо). Другими словами, использование магнитометрической системы у животных в условиях экспериментальной механической желтухи позволило определить значительно больший уровень сигнала от печени по сравнению с интактными животными и животными контрольной группы, что может быть подтверждением принятой гипотезы о метаболических перестройках в печени, которые приводят к накоплению в ней соединений железа, обладающих магнитными свойствами. Полученные выводы подтверждает и результаты статистической обработки всех данных измерений магнитного сигнала от печени крыс, показанной на рис. 7.

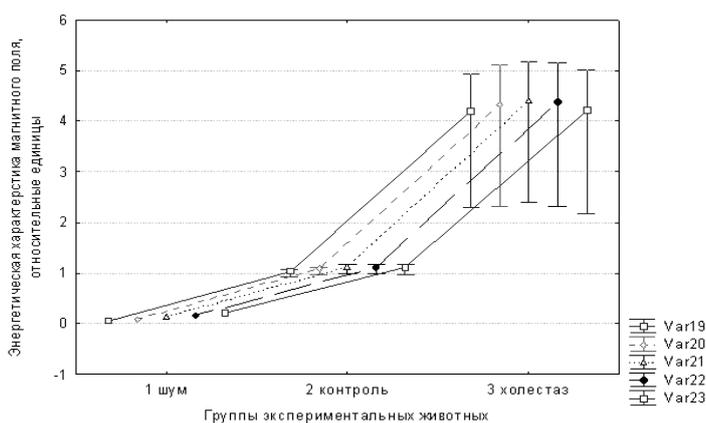


РИС. 7. Относительные изменения магнитного сигнала от печени крыс экспериментальной группы и контрольной

На этом рисунке для каждой группы маркерами показаны средние значения энергетической характеристики для моментов времени с номерами 19, 20, 21, 22, 23 (момент времени с номером 21 соответствует точке «глобального» максимума энергетической характеристики). Эти точки соединены линиями и для каждого момента времени и для каждой группы указаны максимальное и минимальное значение энергетической характеристики (вертикальные линии). Следует отметить, что магнитный сигнал над областью печени крыс при исследовании изучаемой патологии оказался достаточно выраженным и позволил регистрировать сигналы различной интенсивности, что дает основания (в дальнейшем) использовать SQUID-магнитометрические данные для количественного неинвазивного определения и возможного накопления железа в органах и тканях при моделировании разных патологий на физических моделях (МЖ).

Выводы.

1. Бесконтактный магнитометрический метод исследования, использованный на экспериментальной модели механической желтухи позволил получить из пространства над проекцией печени животных достаточно выраженные магнитные сигналы, статистически значимо ($\alpha < 0,05$) отличающиеся от подобных у экспериментальных животных без признаков желтухи.

2. Зарегистрированные на экспериментальной модели механической желтухи магнитные сигналы проявляли некоторую вариабельность у разных животных, что может быть связано с различным содержанием в их печени железа.

3. Метод бесконтактного магнитометрического исследования требует дальнейшего изучения в условиях эксперимента как способа для диагностики патологических состояний, развитие которых обусловлено нарушением обмена железа в организме.

1. Сипливый В.А., Евтушенко Д.В., Наумова О.В. Морфологические изменения печени при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, в зависимости от ее длительности. *Клінічна хірургія*. 2016. № 2. С. 20–23.
2. Даценко Б.М., Тамм Т.И., Борисенко В.Б. Коррекция печеночной дисфункции у больных при обтурационной желтухе. *Клінічна хірургія*. 2013. № 4. С. 9–12.
3. Лубянова И.П., Краснокутская Л.М., Дмитруха Н.Н., Легоступ Л.А., Войтович И.Д., Примин М.А., Недайвода И.В., Минов Ю.Д., Сутковой П.И., Будник Н.Н. Неинвазивный метод определения накопления железа в печени крыс со свинцовой интоксикацией. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2011. № 3 (27). С. 43–47.
4. Fisher R. Non-invasive assessment of tissue iron overloaded. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. R. Fisher, P.R. Harnatz (eds.). 2009. P. 215–221.
5. Voitovych I.D., Primin M.A., Sosnytsky V.N. Application of SQUIDs for registration of biomagnetic signals. *Low Temperature Physics*. 2012. V. 38, N 4. P. 311–320.
6. Войтович И.Д., Примин М.А., Недайвода И.В., Минов Ю.Д., Орел В.Э., Лубянова И.П., Щепотин И.Б. Регистрация и анализ слабых магнитных полей, созданных в воздухе физическими и биологическими объектами с наночастицами железа и других материалов. *УСМ*. 2012. № 1. С. 66–76.
7. Primin M., Nedayvoda I. Inverse problem solution algorithms in magnetocardiography: new analytical approach and some results. *International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics*. 2009. Vol. 29, N 2. P. 65–81.

Получено 05.09.2016