

Биосасептометрические исследования магнитных сигналов мелких животных – физических моделей

М.А. Примин, И.В. Недайвода, П.И. Сутковой, Ю.Д. Минов

Институт кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины, 03187, г. Киев, проспект Академика Глушкова, 40, priminma@meta.ua

M. Primin, I. Nedayvoda, P. Sutkovij, Y. Minov

BIOSUSCEPTOMETRIC STUDIES OF MAGNETIC SIGNALS OF SMALL ANIMALS – PHYSICAL MODELS

Abstract. A noncontact method for studying the magnetic signals of small animals is proposed. The magnetic signal is recorded by a magnetometric system, the measuring module of which is the second-order axial gradiometer based on a Superconducting QUantum Interferometric Device (SQUID). The magnetic flux transformer of the SQUID gradiometer and the investigated object are located in a uniform magnetic field of the rectangular Helmholtz coils system. An supersensitive SQUID magnetometer, periodically measuring the magnetic field of an object, registers the spatial configuration of the magnetic signals distribution and, thus, ferromagnetic nanoparticles (nanocarriers) and related drugs in the pathology zone. After performing digital filtering and averaging, the values of the magnetic signal are known and synchronous at each of 36 observation points (nodes of a rectangular uniform grid with a step of 12 mm). For dynamic mapping, measurement results are displayed as a set of magnetic maps. A new algorithm for analyzing the spatial structure of magnetic signals has been developed, which is based on an analysis of the distribution of the energy characteristics of the magnetic field. Its quantitative estimations of the maximum and integral (for one period of the magnetizing field) values allow us to evaluate the dynamics of changes in the structure of the magnetic signal both for each animal (rat) and within the groups, and also to compare the measurement results between groups. The results of measurements and data processing for small animals of three groups, including the control group, are presented. For each animal, two series of measurements were performed – before and after intravenous injection of iron nanoparticles in combination with a special drug. The obtained quantitative estimations clearly demonstrate the influence of the duration of exposure on the dynamics of changes in the structure of the magnetic signal, which is an important prerequisite for the development of new methods for the integral assessment of the magnetic properties of tissues and organs of small animals.

Key words: small animal, magnetic signal.

Аннотация. Предложен метод исследования магнитных сигналов мелких животных. Приведены результаты измерений и обработки данных измерений.

Ключевые слова: мелкие животные, магнитные сигналы.

Анотація. Запропоновано метод дослідження магнітних сигналів дрібних тварин. Магнітний сигнал дрібних тварин реєструють за допомогою магнітометричної системи на основі аксіального градієнтометра другого порядку на основі надпровідного квантового інтерферометричного датчика (СКВІД). Трансформатор магнітного потоку СКВІД градієнтометра та об'єкт досліджень розташовані в однорідному магнітному полі системи прямокутних котушок Гельмгольца. Надчутливий СКВІД-магнітометр, періодично вимірюючи магнітне поле об'єкта, реєструє просторову картину розподілу магнітних носіїв і, таким чином, пов'язаних з ними ліків у зоні патології. Після попередньої обробки даних (процедури цифрової фільтрації і усереднення) значення магнітного сигналу відомі і синхронні в кожній з 36 точок спостереження (вузли прямокутної рівномірної сітки з кроком 12 мм). Для динамічного картування результати вимірювань відображаються у вигляді набору магнітних карт. Розроблено новий алгоритм аналізу просторової структури магнітного сигналу, який заснований на розподілі енергетичної характеристики магнітного сигналу. Її кількісні оцінки за максимальним значенням і інтегральному (за періодом підмагнічуваного поля) значенням дозволяють оцінити динаміку змін структури магнітного сигналу як для кожної дрібної тварини (щур), так і в межах груп, а також для порівняння результатів вимірювань між групами. Наведено результати вимірювань і обробки даних вимірювань для дрібних тварин трьох груп, у тому числі і для контрольної групи. Для кожної дрібної тварини були проведені дві серії вимірювань (до і після внутрішньовенного введення наночастинок заліза в поєднанні зі спеціальними ліками). Отримані кількісні оцінки демонструють в явному вигляді вплив тривалості дії (експозиції) на динаміку змін структури магнітного сигналу, що є важливою передумовою для розробки нових способів інтегральної оцінки магнітних властивостей тканин і органів дрібних тварин.

Ключові слова: дрібні тварини, магнітні сигнали.

© М.А. ПРИМИН, И.В. НЕДАЙВОДА,
П.И. СУТКОВОЙ, Ю.Д. МИНОВ, 2019

Введение. Для лечения заболеваний, связанных с локальными нарушениями в организме человека, часто применяются препараты, которые могут вызывать побочные явления, или применение которых в большом количестве является невозможным (например, из-за их высокой удельной токсичности). Поэтому важная проблема – это создание такой инструментальной системы, которая могла бы контролировать лекарства исключительно в зоне патологии и концентрировать их в этой зоне необходимое время. Это предоставило бы уникальную возможность повысить эффективность лечения при снижении к минимуму дозы препаратов. Создание прототипа такой системы для исследования лабораторных животных выполняется сотрудниками Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины [1, 2]. Принцип работы системы заключается в следующем. Подобранные лекарства иммобилизуют на поверхности нанодисперсных магнитных носителей и в необходимом количестве вводят внутривенно. В зоне патологии с помощью специального устройства создается высокоградиентное магнитное поле, которое удерживает в ней лекарства необходимое время. Сверхчувствительный СКВИД-магнитометр, периодически измеряя магнитное поле объекта, регистрирует пространственную картину распределения магнитных носителей и, таким образом, связанных с ними лекарств в зоне патологии. Специальное математическое обеспечение дает возможность восстановить картину распределения магнитных носителей в организме в динамике.

Цель работы – разработка алгоритма пространственного анализа магнитных сигналов мелких животных, который позволяет исследовать динамику изменений сигналов во времени и получить качественные и количественные оценки изменений структуры сигнала. Приведены результаты применения алгоритма для анализа реальных измерений магнитных сигналов мелких животных.

I. Магнитометрическая система и алгоритм измерений

Принцип работы магнитометрической системы основывается на измерении магнитной восприимчивости магнитных носителей, кото-

рые находятся внутри объекта (в нашем случае – крыса).

Система намагничивания состоит из двух взаимно перпендикулярных пар катушек на квадратных каркасах с взаимно перпендикулярными направлениями создаваемого магнитного поля (B_x, B_y). В однородном переменном магнитном поле системы катушек Гельмгольца расположены антенна СКВИД магнитометра и объект исследований. Антенна СКВИД магнитометра расположена в криостате с жидким гелием в геометрическом центре системы катушек Гельмгольца. Основой измерительного канала системы является осесимметричный СКВИД-градиентометр второго порядка $\partial^2 B_z / \partial z^2$. Местоположение СКВИД градиентометра в переменном однородном магнитном поле фиксировано и не изменяется в процессе измерений. В процессе магнитометрических измерений объект располагают в воздухе последовательно в каждом из 6х6 узлов плоской прямоугольной решетки с шагом 0.12 м по обеим направлениям. В каждой из 36 точек наблюдения регистрируют значения выходного сигнала СКВИД градиентометра.

Магнитометрические исследования включают две последовательные стадии:

- ввод сигналов, сохранение результатов измерений в базе данных и их цифровая обработка;

- 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) является непосредственно ввод и сохранение результатов измерений параметров магнитного поля в 36 узлах прямоугольной решетки в плоскости измерений над печенью крыс. А также 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. На втором этапе исследований для интерпретации данных такого рода формируют пространственную карту распределения магнитного сигнала, которая является

основой для локализации магнитных носителей и оценивания их концентрации. Для этого необходимо решить, так называемую, обратную задачу – получить и исследовать распределение источников сигнала по измеренному распределению магнитного поля [3]. Принципиальная схема алгоритма измерений и описание каждого этапа регистрации и обработки данных приведены в [1].

II. Исследование динамики структуры магнитных сигналов мелких животных

Проведены две серии измерений. Первая серия включала в себя следующие измерения:

1) измерения магнитного поля в точках плоскости измерений (без объекта исследования) для регистрации внешних магнитных шумов в неэкранированном помещении, где установлена измерительная система (объект № 0);

2) измерения магнитного поля над печенью крыс в заданных точках плоскости по описанному алгоритму для животных контрольной группы (объекты № 1, 2, 3, 4);

3) измерения магнитного поля над печенью крыс в заданных точках плоскости измерений по описанному алгоритму для животных группы «исходный Уокер» (объекты № 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12);

4) измерения магнитного поля над печенью крыс в заданных точках плоскости измерений для животных группы «резистентный Уокер» (объекты № 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Отметим, что исследования проводили на половозрелых крысах линии "Уокер" массой 180 – 200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с рекомендациями [4, 5] на стандартном пищевом рационе и свободным доступом к питьевой воде. Внешний вид предметного стола, измерительной системы и объекта исследований показаны на рис. 1.

После первой серии измерений для мелких животных № 1, 2 («контрольная»), № 5, 6, 7, 8 («исходный Уокер») и № 13, 14, 15, 16 («резистентный Уокер») были внутривенно введены наночастицы железа в сочетании со специальным лекарством. Затем была проведена вторая серия измерений магнитных сигналов мелких животных по описанной схеме.

Рассмотрим алгоритм преобразования измерительной информации на примере объектов

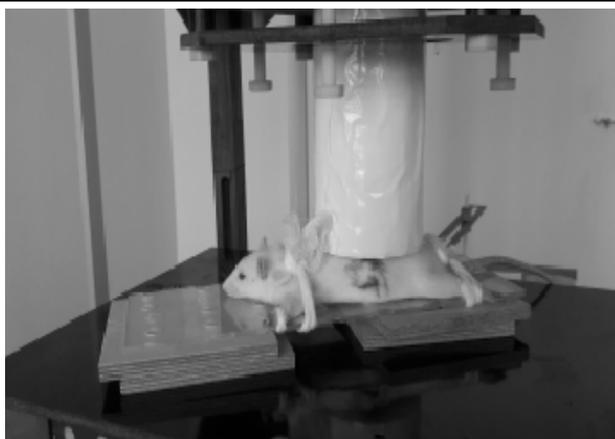


РИС. 1. Внешний вид предметного стола, измерительной системы и объекта исследований

из каждой группы: объект № 0 «магнитный шум», мелкие животные № 1 «контрольная», № 7 «исходный Уокер», № 15 «резистентный Уокер».

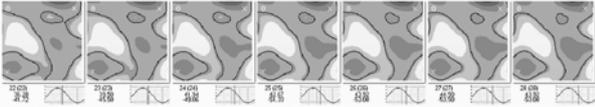
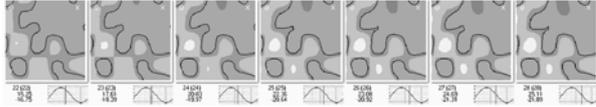
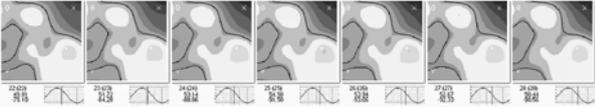
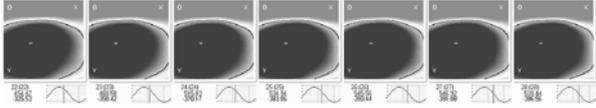
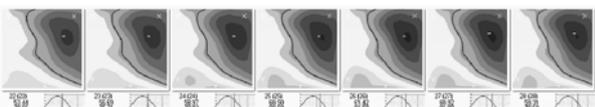
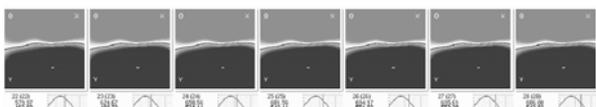
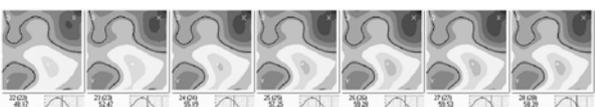
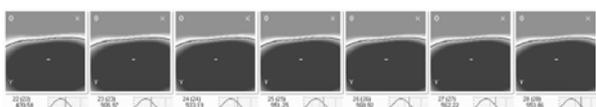
После предварительной обработки данных (процедуры цифровой фильтрации и усреднения) значения магнитного сигнала известны и синхронны в каждой из 36 точек наблюдения для каждого из N моментов времени. Поскольку частота тока запитки катушек Гельмгольца составляла 86.6 Гц, то в данном случае исследуется распределение магнитного сигнала для 50 моментов времени ($N = 50$). Распределение магнитного сигнала для каждого объекта приведено в табл. 1 в виде магнитных карт для семи моментов времени.

При этом используется режим изолиний с заполнением цветом промежутков между изолиниями: оттенками красного цвета показаны области с положительными значениями магнитного сигнала, а оттенками синего цвета показаны области с отрицательными значениями. При построении магнитных карт табл. 1 использована единая шкала значений изолиний (уровней) магнитного сигнала. Поэтому карты с более насыщенной цветовой палитрой соответствуют картам с наибольшими значениями амплитуд магнитного сигнала.

Для произвольного момента времени с номером k вычислим значение следующего параметра

$$\xi(t_k) = \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 \Psi(i, j, t_k)^2,$$

ТАБЛИЦА 1

Первая серия	Вторая серия
	
Объект № 0 «магнитный шум»	
	
МЖ № 1 «контрольная»	
	
МЖ № 7 «исходный Уокер»	
	
МЖ № 15 «резистентный Уокер»	

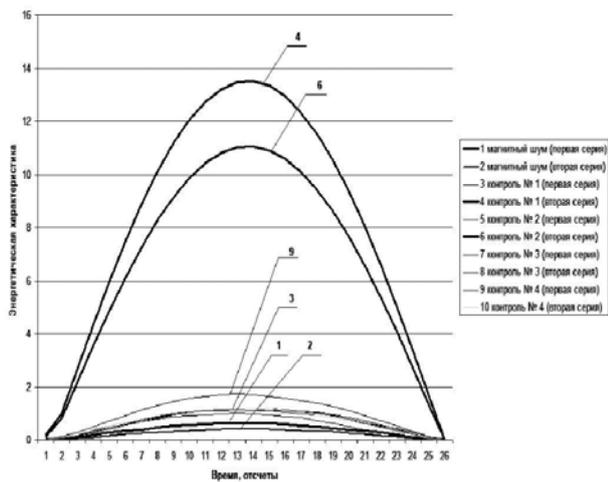
где $\psi(i, j, t_k)$ – значение выходного сигнала СКВИД градиометра в точке наблюдения (i, j) , $i, j = 1, 6$. Параметр ξ – энергетическая характеристика магнитного поля. Результаты вычислений показаны в виде графиков на рис. 2 и отображают в графическом виде диапазон возможной вариации результатов измерений в зависимости от условий регистрации сигнала

(уровень магнитного шума, влияние помех и т. д.).

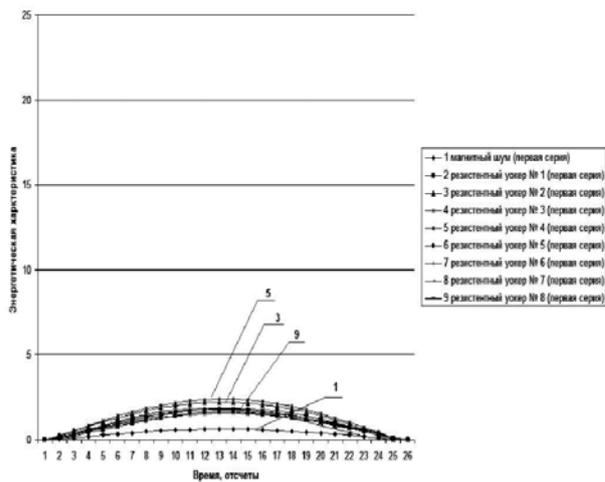
На заключительном этапе определим значения двух интегральных параметров

$$\delta = \max(\xi(t_1), \xi(t_2), \dots, \xi(t_N)),$$

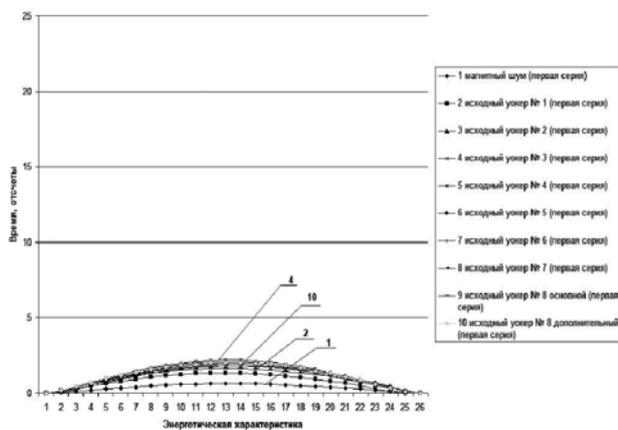
$$\Delta = \sum_{k=1}^N \xi(t_k).$$



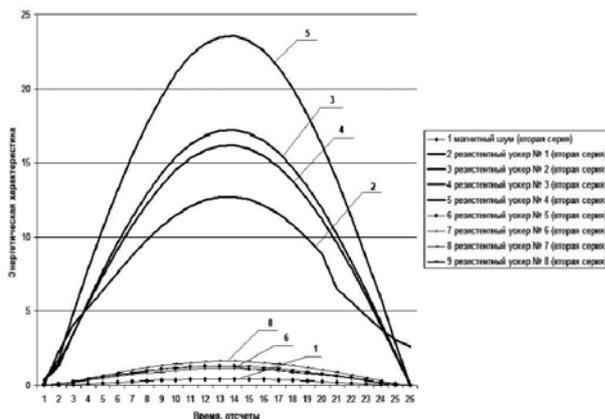
а



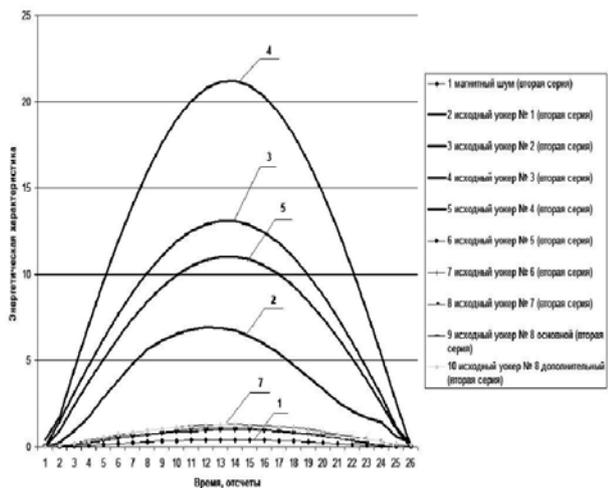
г



б



д



в

РИС. 2. Графическая зависимость параметра оценки магнитного сигнала для МЖ: а – «контрольная» группа, б – группа «исходный Уокер» – первая серия измерений, в – группа «исходный Уокер» – вторая серия измерений, г – группа «резистентный Уокер» – первая серия измерений, д – группа «резистентный Уокер» – вторая серия измерений

При этом параметр δ дает максимальное значение энергетической характеристики магнитного сигнала на всем исследуемом временном интервале, а параметр Δ дает интегральное значение энергетической характеристики для исследуемого объекта (малого животного).

Полученные значения параметров δ и Δ для исследованных магнитных сигналов мелких животных приведены в табл. 2 и 3, соответственно. Кроме того, распределение значений интегрального параметра Δ показано на рис. 3 в виде гистограммы.

ТАБЛИЦА 2

Максимальные значения энергетической характеристики магнитного сигнала (параметр δ)								
Первая серия измерений								
<i>Магнитный шум (без объекта)</i>								
№	0							
	0.64							
<i>Контрольная группа</i>								
№	1	2			3	4		
	1.18	1.15			1.11	1.72		
	1.16 ± 0.02				1.41 ± 0.43			
<i>Исходный уокер</i>								
№	5	6	7	8	9	10	11	12
	1.35	2.09	2.2	1.83	2.01	1.99	1.84	1.64
	1.86 ± 0.37				1.90 ± 0.16			
<i>Резистентный уокер</i>								
№	13	14	15	16	17	18	19	20
	1.66	2.22	1.58	2.39	1.79	1.81	1.75	1.87
	1.96 ± 0.40				1.80 ± 0.05			
Вторая серия измерений								
<i>Магнитный шум (без объекта)</i>								
№	0							
	0.40							
<i>Контрольная группа</i>								
№	1	2			3	4		
	13.51	11.05			1.00	1.18		
	12.28 ± 1.73				1.09 ± 0.12			
<i>Исходный уокер</i>								
№	5	6	7	8	9	10	11	12
	6.93	13.08	21.21	11.04	0.97	1.31	0.99	1.10
	13.06 ± 6.00				1.12 ± 0.15			
<i>Резистентный уокер</i>								
№	13	14	15	16	17	18	19	20
	12.71	17.23	16.18	23.55	1.26	1.13	1.61	1.29
	17.41 ± 4.52				1.32 ± 0.20			

ТАБЛИЦА 3

Интегральные значения энергетической характеристики магнитного сигнала (параметр Δ)								
1								
Первая серия измерений								
<i>Магнитный шум (без объекта)</i>								
№	0							
	9.55							
<i>Контрольная группа</i>								
№	1	2			3	4		
	17.41	17.46			17.93	25.91		
	17.43 ± 0.03				21.92 ± 5.64			

1								
<i>Исходный уокер</i>								
	5	6	7	8	9	10	11	12
	20.14	31.48	32.96	27.99	30.93	30.35	27.85	25.82
	28.14 ± 5.72				29.25 ± 2.34			
<i>Резистентный уокер</i>								
№	13	14	15	16	17	18	19	20
	23.95	34.20	24.37	36.91	27.91	27.93	24.99	27.64
	29.85 ± 6.67				27.11 ± 1.42			
Вторая серия измерений								
<i>Магнитный шум (без объекта)</i>								
№	0							
	5.99							
<i>Контрольная группа</i>								
№	1	2			3	4		
	211.58	172.85			14.42	17.73		
	192.21 ± 27.38				16.07 ± 2.34			
<i>Исходный уокер</i>								
№	5	6	7	8	9	10	11	12
	101.03	205.97	333.24	172.23	15.29	19.98	14.18	15.69
	203.11 ± 97.15				16.92 ± 2.62			
<i>Резистентный уокер</i>								
	13	14	15	16	17	18	19	20
	208.41	269.82	254.90	368.46	18.31	16.81	23.91	19.17
	275.39 ± 67.32				19.55 ± 3.06			

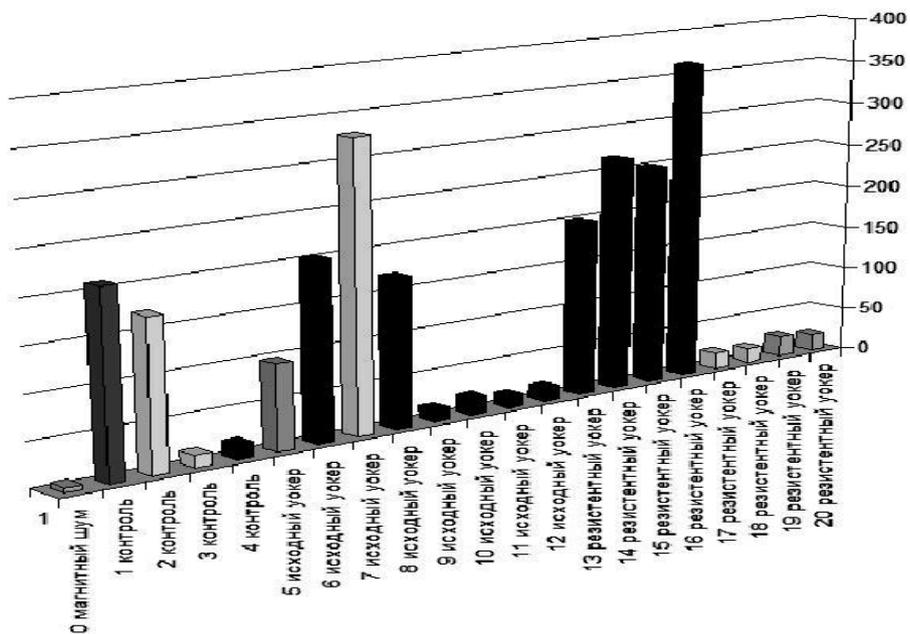


РИС. 3. Графическая зависимость интегрального параметра Δ энергетической характеристики магнитного сигнала для МЖ

Выводы. 1. Использование бесконтактного магнитомерического метода для исследования позволяет зарегистрировать достаточно выраженные магнитные сигналы, что свидетельствует об информативности разработанного алгоритма исследований.

2. Распределение энергетической характеристики магнитного сигнала и ее количественные оценки по максимальному значению и интегральному (по периоду подмагничивающего поля) значению позволяют оценить динамику изменений структуры магнитного сигнала как для каждого мелкого животного (крысы), так и в пределах групп, а также для сравнения результатов измерений между группами.

3. Полученные количественные оценки демонстрируют в явном виде влияние длительности воздействия (экспозиции) на динамику изменений структуры магнитного сигнала, что является важной предпосылкой для разработки новых способов интегральной оценки магнитных свойств тканей и органов мелких животных.

Авторы работы благодарны сотрудникам Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины за подготовленные и предоставленные для исследований биологические объекты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Войтович И.Д., Примин М.А., Недайвода И.В., Минов Ю.Д., Орел В.Э., Лубянова И.П., Щепотин И.Б.. Регистрація і аналіз слабих магнітних полей, створених в повітрі фізическими і біологіческими об'єктами с наночастинками заліза і других матеріалів. *УСiМ*. 2012. № 1. С. 66–76.

2. 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.
3. Primin M., Nedayvoda I. Inverse problem solution algorithms in magnetocardiography: new analytical approach and some results. *International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics*. 2009. V. 29, N 2. P. 65–81.
4. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. К.: Авіцена, 2002. 156 с.
5. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. *Council of Europe, Strasbourg*. 1986. 53 p.

REFERENCES

1. Vojtovich I.D., Primin M.A., Nedayvoda I.V., Minov Ju.D., Orel V.E., Lubjanova I.P., Shhepotin I.B. Registracija i analiz slabih magnitnyh polej, sozdannyh v vozduhe fizicheskimi i biologicheskimi ob'ektami s nanochasticami zheleza i drugih materialov. *USiM*. 2012. № 1. S. 66–76.
2. 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.
3. Primin M., Nedayvoda I. Inverse problem solution algorithms in magnetocardiography: new analytical approach and some results. *International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics*. 2009. V. 29, N 2. P. 65–81.
4. Kozhem'yakin Yu.M., Xromov O.S., Filonenko M.A., Sajfetdinova G.A. Naukovo-praktychni rekomendaciyi z utry'mannya laboratorny'x tvary'n ta roboty' z ny'my'. K.: Avicena, 2002. 156 s.
5. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. *Council of Europe, Strasbourg*, 1986. 53 p.

Получено 24.09.2019