

Інформаційні технології в медицині та біології

УДК 53.072.4+53.087.4

DOI: 10.30748/soi.2019.159.09

В.О. Баранец¹, О.М. Дацок², Н.М. Кізілова¹

¹ Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків

² Харківський національний технічний університет радіоелектроніки, Харків

СИСТЕМА АВТОМАТИЧНОЇ РЕГІСТРАЦІЇ, ЗБЕРІГАННЯ ТА АНАЛІЗУ СЕДИМЕНТАЦІЙНИХ КРИВИХ ДЛЯ БІОМЕДИЧНИХ ТА ТЕХНІЧНИХ ЗАСТОСУВАНЬ

Розглядається система автоматичної реєстрації, зберігання, обробки та аналізу кривих седиментації частинок в технічних або біологічних суспензіях для оцінки їх суспензійної стабільності. Комплекс включає центрифугу для створення неоднорідного поля сил, яка прискорює процес осідання до 10–20 хвилин замість 2–3 годин та забезпечує автоматичну реєстрацію кривих осідання за допомогою оптичних сенсорів. Розроблені математична модель рідини як трифазної суспензії та комп'ютерний код для обробки кривих і обчислення індексів, що характеризують її стан. Виявлені статистично значущі показники, які можна використати в системах прийняття рішень на основі штучного інтелекту.

Ключові слова: діагностична інформація, мікрочастинки, наночастинки, агрегація, седиментація, математичне моделювання.

Вступ

Зараз спостерігається активне розвинення мікро- і нанотехнологій, які дозволяють проводити маніпуляції з окремими молекулами і клітинами, створювати штучні матеріали з потрібними властивостями, використовувати для цілей медичної діагностики лабораторії на чіпах та дисках [1]. Це потребує нових вимог до метрології, проведення експериментів і тестів для визначення властивостей суспензій мікро- та наночастинок (мікрорідин та нанорідин) або армованих мікро- та нановолокнами композитних матеріалів, а також розбудови нових математичних моделей поведінки речовин у мікро/нано об'ємах для виявлення важливої діагностичної інформації, наприклад, у вигляді реологічних коефіцієнтів зразку матеріалу або інших [2].

Біологічні речовини, які використовуються в медицині для клінічної діагностики захворювань, являють собою суспензії мікрочастинок (кров, лімфа, тканинна рідина, ліквор, синовія та ін.), так само як і суспензії бактерій, які використовуються в мікробіологічних реакторах для виготовлення ліків, біопалив та різних важливих речовин. Мікрооб'єми крові та інших тканин використовуються для детальної діагностики на мікрочіпах (microarray analysis). Суспензії твердих наночастинок та нанотрубок є високоефективними нанорідинами для охолодження або нагріву завдяки унікально високим коефіцієнтам теплопереносу та теплоємності [1]. З

використанням таких мікро- та нанорідин їх властивості поступово погіршуються (“старіння” суспензій), щ потребує постійного моніторингу та оцінки стану суспензій. Для оцінки суспензійної стабільності використовується седиментаційний тест, який є дешевим та простим у проведенні.

Так, в медицині використовується тест ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) [3]. При проведенні тесту порція мікрорідини (артеріальної або венозної крові) розміщується в вертикальному капілярі (трубка Панченкова, діаметр 1 мм, довжина 10 см) протягом 1 год. За цей час еритроцити осідають в полі сили ваги і в верхній частині трубки утворюється прозорий стовпчик чистої плазми крові, висота якого у здорової людини не перевищує 10–15 мм [3]. Однак більше корисної медичної інформації можна отримати від седиментаційних кривих (СК), які реєструються автоматично шляхом розпізнавання границі між непрозорою та прозорою частинами капіляру протягом 3–4 годин осідання [4]. Тривалість тесту можна скоротити, якщо проводити його в похилених трубках (ефект Бойкота) [5] або в центрифугі [4]. До останнього часу не існувало комплексних систем, які дозволяли б автоматичну реєстрацію СК, тривале зберігання отриманої інформації, статистичну та математичну обробку кривих з виявленням діагностично важливих індексів та їх інтерпретації з метою ранньої діагностики захворювань, оцінки стану людини, успішності проведеної терапії або реабілітації та ін. Деякі вимоги до таких апаратно-програмних комплексів наведені в [6].

Метою даної статті є аналіз роботи раніше розробленого авторами комплексу для його подальшого удосконалення та підвищення ефективності роботи, а також опрацювання стандартів реєстрації СК, форматів зберігання інформації та методів аналізу діагностичної інформації.

Виклад основного матеріалу

Будова системи реєстрації СК та обробки інформації

Система, що розглядається, складається з центрифуги, яка має блок автоматичної реєстрації СК, аналого-цифровий перетворювач (АЦП), базу даних для зберігання даних, програмне забезпечення для чисельних розрахунків та інтерпретації параметрів СК та блок прийняття рішень із застосуванням штучного інтелекту (рис. 1).

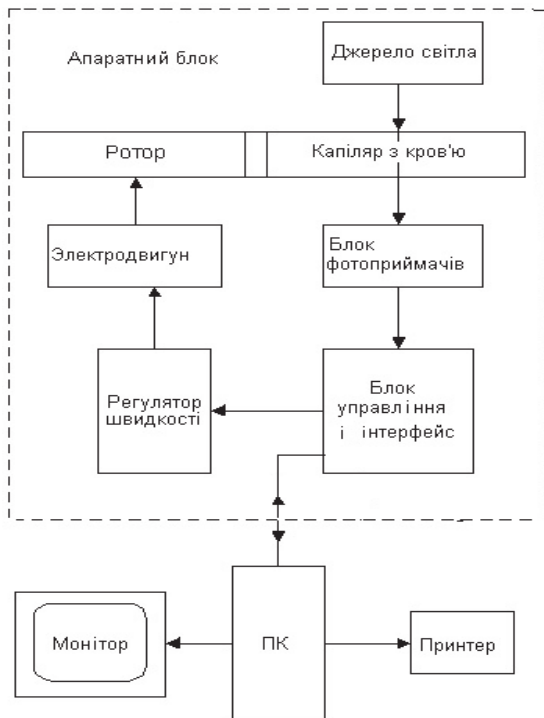


Рис. 1. Компоненти апаратного блоку та системи обробки і виводу діагностичної інформації

Спеціально сконструйована центрифуга [4] має металевий диск з прорізами для 12 капілярів Панченкова, в які поміщається досліджувана суспензія. Диск центрифуги розміщений на роторі електромотора, а вздовж однієї з прорізів з двох сторін розміщені лінійка світлодіодів і лінійка фотоприймачів відповідно. Диск обертається із заданою кутовою частотою і протягом обертання кожен з капілярів проходить між двома лінійками. При цьому інтенсивність світла, що проходить через кожен з капілярів, вимірюється фотоприймачами, а аналоговий сигнал трансформується в цифровий за допомогою АЦП. Цифровий сигнал фільтрується, згладжується і за максимальним значенням градієнта світлопропус-

кання фіксується координата СК в кожному з капілярів. Таким чином, за кожен оборот диска реєструється положення кордону розділу рідина-агрегати на 12 СК. Метод був протестований і відповідність значень часового показника ШОЕ в капілярі Панченкова і 10-хвилинного тесту в центрифугі було підтверджено на великому масиві даних [4; 6].

Отримані СК у вигляді залежностей висоти верхнього стовпчика від часу $h(t)$ (криві 1–3 на рис. 2) заносяться в базу даних, де на кожного пацієнта зберігається загальна персональна інформація, історія хвороби, результати клінічних та біохімічних аналізів крові, а також зареєстровані раніше СК із зазначенням умов проведення тесту ШОЕ (з додаванням препаратів або ні, до або після лікування, та ін.). У разі технічних суспензій вказується склад суспензії, розмір частинок, метод обробки, фізичні властивості та ін. Оцифровані СК можуть бути осереднені за 12 капілярами, знайдені похідні першого та вищих порядків, використані методи статистичного аналізу тощо. Приклади записів інформації в розробленій базі даних наведені в [6].

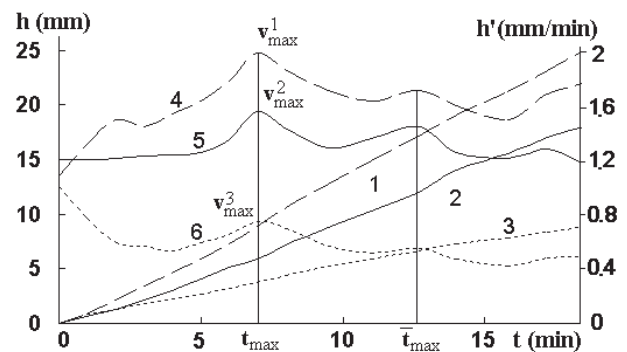


Рис. 2. Седиментаційні криві (1–3) та їх перші похідні за часом (4–6) крові без додавань (2;5) та з доданками, які прискорили (1;4) та загальмували (3;6) седиментацію; $v_{\max}^{1,2,3}$ значення максимальної швидкості в пробах 1,2,3; t_{\max} і \bar{t}_{\max} – час досягнення першого і другого піку швидкості

Для ідентифікації параметрів досліджуваної суспензії на базі СК використана раніше розроблена авторами математична модель суспензії як трифазної рідини [7], що складається з твердої фази (частинки), фази, що несе (однорідна рідина), та рідини, яка може бути захоплена агрегатами під час швидкого утворення агрегатів (заперта рідина). Система рівнянь моделі базується на рівняннях балансу маси, імпульсів і еволюції числової концентрації агрегатів та зведена до гіперболічної системі квазілінійних рівнянь в часткових похідних для масової C та об'ємної H концентрацій частинок в агрегатах, а також середнього об'єму W агрегатів. Розв'язок цієї системи отримується методом характеристик, який реалізований у вигляді програмного коду в середовищі C++ зі зручним для користувача інтерфейсом.

В результаті роботи коду отримується СК, яка описує початкове прискорення осідання за рахунок агрегації, яке змінюється на поступове гальмування за рахунок виливу дна трубки. Максимальна швидкість осідання v_{\max} може бути облічена шляхом чисельного диференціювання експериментальних СК (рис. 2). Як видно з рисунку, при швидкому осіданні в центрифугі в неоднорідному полі сили $G(x) = a + b(\omega)x$, де $a = \text{const}$, ω – частота обертання, спостерігається більш складна динаміка ніж під час повільної гравітаційної седиментації, з кількома періодами прискорення-гальмування та найменш двома піками швидкості. При цьому СК (1–3 на рис. 2) можуть відрізнятися завдяки суспензійній нестійкості, але час досягнення локальних піків швидкості осідання t_{\max} практично не змінюється.

Розроблена математична модель дозволяє отримати аналітичний вираз для часу досягнення максимальної швидкості v_{\max} у вигляді [7]:

$$t_{\max} = \frac{1}{kH_0} \left[\left(\frac{5kH_0 f(H_0)}{3[1 - \gamma(H_0, \omega, a, b)](1 - H_0)^2} + 1 \right)^{0.6} - 1 \right], (1)$$

де H_0 – доля частинок в суспензії (показник гематокриту для крові); $\gamma(H_0, \omega, a, b)$ – відома функція, яка має громіздкий вигляд; k – швидкість утворення агрегатів, яка є діагностичним показником для крові та показником “старіння” технічних суспензій.

Таким чином, вимірювані СК дають можливість розрахувати значення v_{\max} та t_{\max} (рис. 2). Доля частинок в суспензії H_0 вимірюється на початковій пробі рідини, або за об’ємом осадку в трубці після центрифугування. Розв’язок рівняння (1) дає значення діагностичного показника k , величина якого підвищується на 3–5 порядків у випадку захворювань (кров) або “старіння” (технічні рідини). В експериментах на пробах крові пацієнтів лабораторії алергології Харківського Інституту дерматології нами було показано, що при додаванні до порції крові потенційного лікарського або харчового алергену, ШОЕ істотно змінюється (прискорюється або гальмується) у порівнянні з контролем, а також з’являється розмита ділянка між зонами чистої плазми та крові, наявність якої пояснюються за допомогою математичної моделі [7].

Результати аналізу СК на великих масивах даних

На даний час в базі даних зберігається 726 СК як здорових молодих волонтерів, так і пацієнтів з різними захворюваннями, включно тести, проведені до та після призначеної терапії, у тому числі 126 СК, які були зроблені повторно у тих самих пацієнтів,

що дозволяє проводити довгостроковий аналіз медичної інформації. Кожний запис в базі даних включає наступну інформацію [6]: стать, вік, скарги, анамнез, результати клінічного та біохімічного аналізів крові (за наявністю), стандартний часовий показник ШОЕ, СК, діагноз та назначена лікарем терапія.

Для кожної з СК в базі даних були проведені чисельне диференціювання з визначенням значень t_{\max} , \bar{t}_{\max} , ... і v_{\max} , \bar{v}_{\max} , ... (за наявністю кількох локальних максимумів швидкості), а також підінтегральних площин Σ кривих $h(t)$, горизонтальних (A і B) та вертикальних (C і D) розмірів фазових кривих $h'(h)$ і $h''(h')$ відповідно. Були виділені групи здорових випробуваних (З), пацієнтів з онкологічними хворобами (О), інсультом (І), пневмонією (П) та діабетом 2-го типу з синдромом діабетичної стопи (Д). Кореляційний аналіз виявив достовірні зв’язки між значеннями вимірюваних і обчислених параметрів та наявністю і видом захворювання в кожній групі (табл. 1). Відомо, що часовий показник ШОЕ є неспецифічним показником стану організму і підвищується за будь-яких хвороб та під час вагітності [3], однак використання СК та додаткових показників $\{t_{\max}, \bar{t}_{\max}, v_{\max}, \bar{v}_{\max}, A, B, C, D\}$ може давати більш детальну діагностичну інформацію о динаміці агрегації еритроцитів при різних захворюваннях.

Таблиця 1
Статистична значущість (коефіцієнти багатовимірної кореляції) параметрів СК в різних групах пацієнтів

параметр	З	О	І	П	Д
ШОЕ	0.893	0.865	0.612	0.655	0.633
Ht	-0.277	0.233	0.018	0.004	-0.225
t_{\max}	0.924	0.915	0.693	0.667	0.632
\bar{t}_{\max}	-0.019	-0.129	-0.211	-0.399	-0.472
v_{\max}	0.624	0.692	0.887	0.542	0.413
\bar{v}_{\max}	-0.554	-0.422	-0.439	-0.621	-0.725
Σ	-0.925	-0.887	-0.825	0.603	0.171
A	-0.563	-0.423	-0.228	-0.343	0.543
B	-0.217	-0.138	-0.291	-0.122	0.454
C	-0.099	-0.241	-0.209	-0.141	-0.227
D	-0.343	-0.269	-0.226	-0.716	-0.698

Наведені в табл. 1 результати показують, що стандартний показник ШОЕ дозволяє розрізнити здорових випробуваних від пацієнтів з захворюваннями, але показник t_{\max} є кращим для розпізнавання онкологічних хвороб, v_{\max} – для геморагічного та ішемічного інсульту, Σ – для важкої пневмонії, а показники A і B – для ступеню важкості діабету. Відповідно, успіх призначеної терапії може бути визначений за змінами саме цих параметрів, специфічних до типу та стану захворювання.

Висновки

Таким чином, розроблена авторами система для автоматичного розпізнавання та реєстрації у цифровому вигляді седиментаційних кривих осідання суспензій мікро- або наночастинок біологічних або технічних суспензій може ефективно використовуватися як для детальної діагностики стану здоров'я людини за результатами осідання крові пацієнта, так і для бактеріальних суспензій, полімерних розчинів, технічних мікро- і нанорідин тощо.

Незважаючи на всесвітню поширеність стандартного тесту ШОЕ в медичній діагностиці, СК дають можливість на основі додаткового математичного та статистичного аналізу кривих та розробленої

математичної моделі проводити більш детальну діагностику захворювань та успішності проведеної терапії.

На накопиченій базі даних (726 СК здорових волонтерів та пацієнтів з 4 видами серйозних захворювань) показано, що такі додаткові показники СК як величина першого локального максимуму швидкості осідання та час її досягнення, величини Σ , A , B дають важливу додаткову інформацію, що вперше було отримано в даному дослідженні.

Наведені результати можуть надати новий вимір сучасній клінічній діагностиці. В подальших дослідженнях виявлені параметри СК будуть використані для тренування систем ШІ для достовірного розпізнавання захворювань на базі СК.

Список літератури

1. Gad-el-Hak M. MEMS Introduction and fundamentals. The MEMS Handbook / M. Gad-el-Hak. – N.-Y.: Taylor & Francis Group, 2006. – 228 p.
2. Cherevko V. Complex flows of immiscible microfluids and nanofluids with velocity slip boundary conditions / V. Cherevko, N. Kizilova // *Nanophysics, Nanomaterials, Interface Studies and Applications, Springer Proceedings in Physics*. –N.-Y.: Springer. – 2017. – Vol. 183. – P. 207-230.
3. Kushner I. The acute phase reactants and the erythrocyte sedimentation rate / I. Kushner // *Textbook of rheumatology*. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1981. – P. 668-676.
4. Дацок О.М. Анализ оседания эритроцитов в неоднородном поле сил / О.М. Дацок, Е.Н. Жолонский, Н.Н. Кизилова // *Электроника и связь*. – 2002. – № 15. – С. 145-149.
5. Cerny L.C. The sedimentation potential and the Boycott effect. / L.C. Cerny, C.L. Cerny, T.L. Cerny // *Biorheology*. – 1988. – Vol. 25, № 3. – P. 503-516.
6. Баранец В.А. Аппаратно-программный комплекс для исследования процессов оседания в технических и биологических суспензиях агрегирующих микро- и наночастиц / В.А. Баранец, Н.Н. Кизилова, О.М. Дацок // *Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, серія "Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління"*. – 2019. – Т.42. – С. 4-11. <https://doi.org/10.26565/2304-6201-2019-42-01>.
7. Баранец В.А. Дискретное моделирование агрегации и оседания микро- и наночастиц в суспензиях / В.А. Баранец, Н.Н. Кизилова // *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, сер. "Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління"*. – 2018. – Т. 40. – С. 4-14. <https://doi.org/10.26565/2304-6201-2018-40-01>.

References

1. Gad-el-Hak, M. (2006), *MEMS Introduction and fundamentals. The MEMS Handbook*, Taylor & Francis Group, NY., 228 p.
2. Cherevko, V. and Kizilova, N. (2017), Complex flows of immiscible microfluids and nanofluids with velocity slip boundary conditions, *Nanophysics, Nanomaterials, Interface Studies, and Applications, Springer Proceedings in Physics*, Vol. 183, Springer, NY, pp. 207-230.
3. Kushner, I. (1981), The acute phase reactants and the erythrocyte sedimentation rate, *Textbook of rheumatology*, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 668-676.
4. Datsok, O.M., Zholonsky Ye.N. and Kizilova, N.N. (2002), "Analiz osedaniya eritrocytov v neodnorodnom pole sil" [Analysis of the erythrocyte sedimentation in the non-uniform force field], *Electronics and Connection*, No. 15, pp. 145-149.
5. Cerny, L.C., Cerny, C.L. and Cerny, E.L. (1988), The sedimentation potential and the Boycott effect, *Biorheology*, Vol. 25, No. 3, pp. 503-516.
6. Baranets, V.A., Kizilova, N.N. and Datsok, O.M. (2019), "Apparatno-programnyi kompleks dlia issledovanoja proessov osedaniya v tehniceskikh i biologicheskikh suspensijah agregirujushchih mikro- i nanochastits" [Hard-software complex for investigation of the settling processes in technical and biological suspensions of aggregating micro- and nanoparticles], *Bulletin of V.N. Karazin Kharkov National University, ser. Mathematical modeling. Information technologies. Automated control systems*, No. 42, pp. 4-11. <https://doi.org/10.26565/2304-6201-2019-42-01>.
7. Baranets, V.A. and Kizilova, N.N. (2018), "Diskretnoje modelirovanije agregatsii i osedaniya mikro- i nanochastits suspensijah" [Discrete modeling of aggregation and sedimentation of micro- and nanoparticles in suspensions], *Bulletin of V.N. Karazin Kharkov National University, ser. Mathematical modeling. Information technologies. Automated control systems*, No. 40, pp. 4-14. <https://doi.org/10.26565/2304-6201-2018-40-01>.

Надійшла до редколегії 25.10.2019

Схвалена до друку 19.11.2019

Відомості про авторів:

Баранець Віталіна Олександрівна
інженер кафедри Харківського
національного університету ім. В.Н.Каразіна,
Харків, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-6386-3207>

Дацок Олег Михайлович
кандидат технічних наук
доцент Харківського національного
університету радіоелектроніки,
Харків, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-4489-3819>

Кізілова Наталія Миколаївна
доктор фізико-математичних наук
професор Харківського національного
університету ім. В.Н.Каразіна,
Харків, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9981-7616>

Information about the authors:

Vitalina Baranets
Engineer of Department
of V.N. Karazin Kharkiv National University,
Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6386-3207>

Oleg Datsok
Candidate of Technical Sciences
Senior Lecturer of Kharkiv National
University of Radio Electronics,
Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-4489-3819>

Natalya Kizilova
Doctor of Physics and Mathematics
Professor of V.N. Karazin
Kharkiv National University,
Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9981-7616>

СИСТЕМА АВТОМАТИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ, ХРАНЕНИЯ И АНАЛИЗА СЕДИМЕНТАЦИОННЫХ КРИВЫХ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ И ТЕХНИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

В.А. Баранец, О.Н. Дацок, Н.Н. Кизилова

Рассматривается система автоматической регистрации, хранения, обработки и анализа кривых седиментации частиц в технических или биологических суспензиях для оценки их суспензионной стабильности. Комплекс включает центрифугу для создания неоднородного поля сил, которая ускоряет процесс оседания до 10–20 минут вместо 2–3 часов и обеспечивает автоматическую регистрацию кривых оседания с помощью оптических сенсоров. Разработаны математическая модель жидкости как трехфазной суспензии и программа для обработки кривых и вычисления индексов, характеризующих состояние суспензии. Выявлены статистически значимые показатели, которые можно использовать в системах принятия решений на основе искусственного интеллекта.

Ключевые слова: *диагностическая информация, микрочастицы, наночастицы, агрегация, седиментация, математическое моделирование.*

SYSTEM OF AUTOMATIC REGISTRATION, STORAGE AND ANALYSIS OF SEDIMENTATION CURVES FOR BIOMEDICAL AND TECHNICAL APPLICATIONS

V. Baranets, O. Datsok, N. Kizilova

A new system for automatic registration, storage, processing and analysis of sedimentation curves for settling of micro/nanoparticles in technical or biological suspensions is studied/ The aim of the developed system is reasonable quantitative estimation of the aging indexes of technical suspensions, the activity level in the microbiological suspensions, or medical diagnostics of diseases on the samples of biological tissues of patients. The elaborated system includes a centrifuge to create an inhomogeneous force field that accelerates the settling process up to 10-20 minutes instead of 1-3 hours in the slow gravitation sedimentation. The sedimentation curves have been registered as the time dependencies of a height of the column of the base fluid at the top of the sedimentation tube using special optical sensors. The mathematical model of the liquid under study as a three-phase suspension of aggregating solid particles, and a computer code for curve processing and calculation of a series of indices characterizing the suspension's state are developed. The engineered system with computer processing, statistical analysis and the developed mathematical model has been successfully tested on the patients with potential medical and food allergy for some allergens. An example of using the system is given on the evaluation of the erythrocyte aggregation rate in the settling blood sample for different groups of diseases. As it was shown on the accumulated database (726 curves of healthy volunteers and patients with oncology, stroke, pneumonia and diabetes) the proposed additional indicators like the value of the first local maximum of the settling speed and the time of its attainment, magnitudes of the initial and differential phase curves provide additional information for differential diagnostics of the diseases. The determined parameters could be used for more precise diagnostics based on the artificial intelligence that is promising for more reliable differential diagnostics of severe disease and the quantitative estimation of success of their medical treatment.

Keywords: *diagnostic information, microparticles, nanoparticles, aggregation, sedimentation, mathematical modeling.*