

УДК 615.841

СИНТЕЗ СТРУКТУРЫ МАГНИТНОГО ПОЛЯ С МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОСТРАНСТВЕННО-НЕОДНОРОДНЫМ РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ДОСТАВКИ МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ЧАСТИЦ В ОПУХОЛЬ

Николов Н. А., Лошицкий П. П., Сияк Е. Г.

Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт»,
г. Киев, Украина

E-mail: nikolka@ukr.net

С целью регулирования пространственной неоднородности постоянного магнитного поля на заданном расстоянии от локализатора предложено размещать магниты на диамагнитных штырях, которые позволяют удалять или приближать их от рабочей поверхности локализатора. Наиболее эффективная пространственная неоднородность поля реализуется, если локализатор представлен матрицей магнитов, пространственный период между которыми порядка 5 мм. На основе метода Монте-Карло разработан алгоритм синтеза структуры постоянного пространственно-неоднородного магнитного поля на расстояниях соизмеримых с геометрическими размерами локализатора (a). Компьютерное моделирование показывает, что предложенный метод синтеза поля позволяет на расстояниях $0,3-1,0a$ существенно увеличить пространственную неоднородность, по сравнению со случаем, когда постоянные магниты расположены в одной плоскости.

Ключевые слова: пространственная неоднородность, магнитное поле, опухоль, синтез поля.

Введение

Исследования последних лет показали, что для повышения эффективности доставки и удержания магниточувствительных комплексов в патологическую область целесообразно использовать градиентные магнитные поля поскольку максимальная сила взаимодействия частицы с источником магнитного поля пропорциональна не напряженности, а градиенту поля [1,2]:

$$\mathbf{F}_m = \mathbf{m}_p \nabla |\mathbf{B}_0|,$$

где \mathbf{F}_m – магнитная сила, \mathbf{m}_p – магнитный момент частицы, \mathbf{B}_0 – магнитная индукция внешнего пространственно-неоднородного поля.

Наряду с целым спектром механизмов взаимодействия магнитных полей с биологическими системами [3,4], в том числе и со злокачественными опухолями, важнейшим эффектом является изменение гемодинамики облучаемых тканей, которое приводит к увеличению эффективной перфузии опухоли, ее оксигенации, способствует доставке химиопрепарата в очаг поражения [5,6,7]. Так, при использовании аппарата «Магнитерм» для лечения злокачественных опухолей в экспериментальных и клинических условиях были получены убедительные данные о существенном изменении перфузии облучаемых тканей. Более выраженные эффекты изменения гемодинамики наблюдались при облучении пространственно-неоднородным полем [8].

Наиболее удобным способом создания постоянных градиентных и пространственно-неоднородных магнитных полей в эксперименте является использование конусообразных постоянных магнитов или магнитных матриц с пространственно-распределенным полем (рис. 1) [9,10].

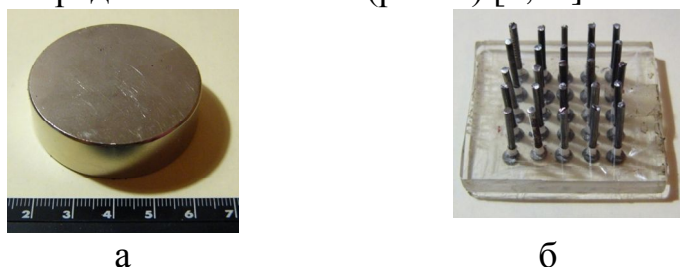


Рис. 1. Магнитные локализаторы: а – плоский постоянный магнит (M_0); б – матрица с пространственным периодом 5 мм (M_5)

При этом основная сложность заключается в том, что подобные магнитные аппликаторы-локализаторы создают пространственную неоднородность поля в непосредственной близости от своей поверхности, что не позволяет воздействовать на относительно глубоко расположенные ткани.

Целью данной работы является разработка алгоритма синтеза пространственной структуры поля для получения максимальной пространственной неоднородности на заданном расстоянии от магнитного локализатора .

Магнитный локализатор

При экспериментальных исследованиях действия магниточувствительных противоопухолевых препаратов на злокачественные опухоли животных наилучшие терапевтические результаты были получены с магнитодипольным локализатором при использовании магнитной матрицы с пространственным периодом 5 ± 1 мм (M_5). Данная матрица, показанная на рис.1б, помещалась на плоский постоянный магнит.

Пространственная неоднородность поля магнитного локализатора (МЛ) определяется пространственным периодом магнитопроводников.

Пространственное распределение магнитного поля от локализатора, измеренное устройством «Теслометр универсальный 43205/1» на основе датчика Холла, показано на рис. 2, где z – расстояние до локализатора, точка ($x=0$; $y=0$; $z=0$) – геометрический центр локализатора. Максимальная погрешность измерения магнитной индукции в эксперименте составила 10 %.

Рис. 2 свидетельствует, что для круглого плоского магнита M_0 напряженность магнитного поля существенно медленнее уменьшается при увеличении расстояния z по сравнению с M_5 . В то же время M_5 на расстояниях от локализатора менее 0,5 см дает существенно большую неоднородность.

Количественная оценка пространственной неоднородности поля

Для количественной оценки пространственной неоднородности в контексте

прикладної задачі взаємодія поля с біологічними тканинами придерживались следующего определения [11]: пространственная неоднородность определяется количеством областей, где распределение поля физического фактора можно считать относительно равномерным, приходящимся на облучаемый объем, их геометрическими размерами и характерным градиентом между ними.

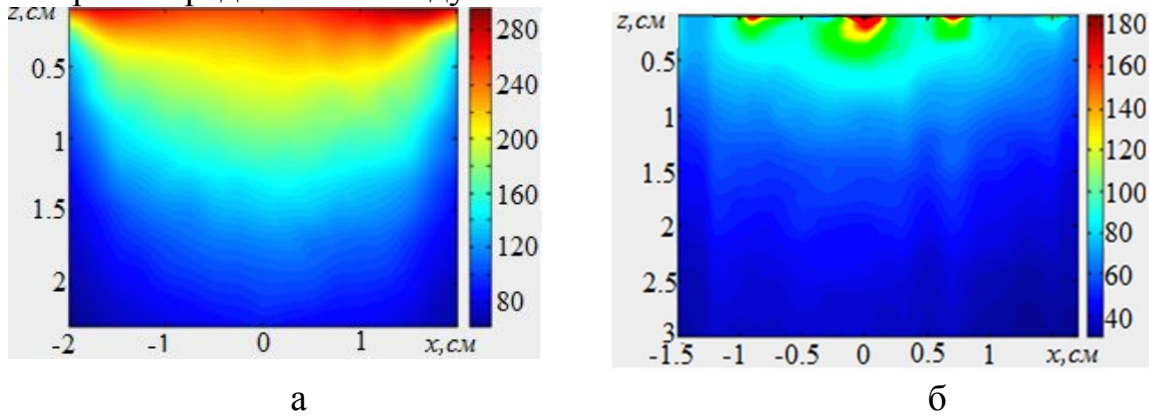


Рис. 2. Распределение постоянного магнитного поля МЛ в плоскости (xz), перпендикулярной плоскости магнита, вдоль главной оси: а – M_0 ; б – M_5 ; абсолютные значения цветовой гаммы соответствуют мТл

Исходя из данного определения и необходимости рассчитывать неоднородность поля на некотором расстоянии от локализаторов, рассматривается плоская задача: расчет пространственной неоднородности магнитного поля в плоскости параллельной рабочей поверхности МЛ.

Алгоритм оценки спектра неоднородности поля в плоскости (изображения) представлен в работе [11], где параметр пространственной неоднородности поля имеет вид:

$$\Psi(S_j) = \frac{1}{N_L} \sum_{i=\Delta L}^1 N_p(S_j) \Delta U_{\Sigma}(S_j) \sqrt{1 - \frac{(S_{\Sigma S_j} - S_0/2)^2}{(S_0/2)^2}}, \quad (1)$$

где Ψ – параметр неоднородности, $N_p(S)$ – количество паттернов с площадью S , ΔU – средняя амплитуда (перепад) паттернов с площадью S по отношению к уровню бинаризации поля (изображение) L , S_0 – полезная площадь облучения, $S_{\Sigma S}$ – суммарная площадь паттернов при уровне бинаризации L .

Поскольку параметр неоднородности поля $\Psi(S_j)$ представляет собой спектр от площади паттернов, для более обобщенной оценки в данной работе рассчитывали интегральную неоднородность:

$$\Psi_f = \sum_{j=1}^{m=S_0/\Delta S} \Psi(S_j). \quad (2)$$

Непосредственный расчет распределения магнитостатического поля на различном расстоянии от МЛ осуществлялся на основе закона Био-Савара-Лапласа. При этом отдельный магнитный диполь заменялся витком с током. Графическое представление результатов компьютерного моделирования

представлено на рис. 3, где a – ребро квадратной матрицы МЛ, полезная площадь облучения $S_0 = a \times a$, T – пространственный период магнитных диполей, k – масштабный коэффициент, z – расстояние до аппликатора.

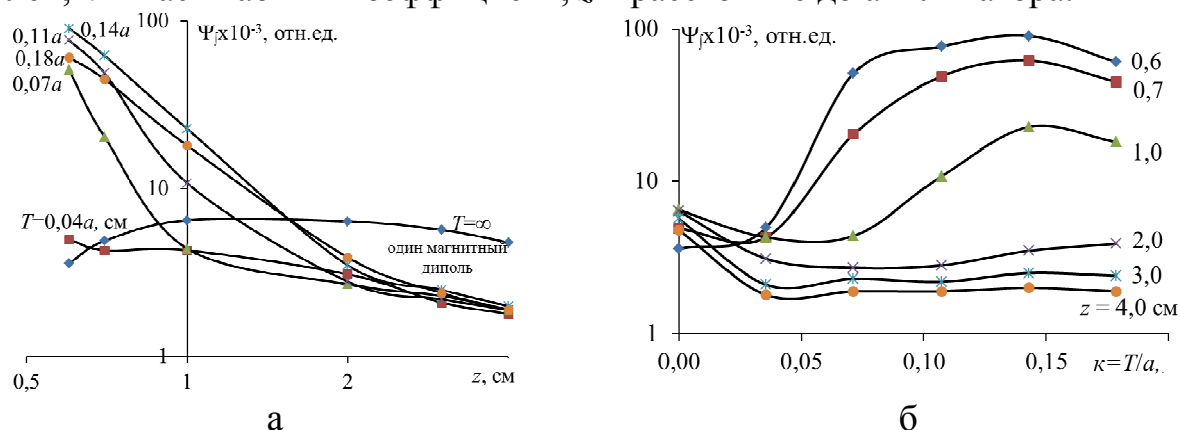


Рис. 3. Интегральное значение пространственной неоднородности (Ψ_j) магнитоэстатического поля МЛ логарифмическом масштабе в зависимости от: а – расстояния до МЛ z ; б – относительного пространственного периода магнитных диполей T

Анализ данных рис. 3 в целом подтверждает данные, полученные по результатам физических измерений МЛ M_0 , M_5 , и показывает, что:

- на расстояниях более, чем 2 см от аппликаторов, пространственная неоднородность магнитного поля для всех видов локализаторов становится фактически одинаковой;
- на расстояниях менее 2 см от аппликаторов пространственная неоднородность поля уменьшается по мере удаления от локализаторов квазилинейно в двойном логарифмическом масштабе;
- интегральный параметр пространственной неоднородности поля в зависимости от пространственного периода магнитных диполей имеет точку максимума в окрестности точки $T_0=0,14a$ (рис. 3 б).

МЛ с возможностью регулирования пространственной неоднородности поля на заданном расстоянии от него

Недостатком МЛ является существенное уменьшение максимальной напряженности магнитного поля по сравнению с напряженностью исходного плоского магнита, а так же градиентов поля. Для нивелирования данных недостатков в данной работе вместо одного плоского постоянного магнита и магнитопроводников предложено использовать постоянные неодимовые магниты диаметром меньшим, чем расстояние между ними. Схематическое расположение магнитов представлено на рис. 4. При этом магниты располагаются на диамагнитных стержнях, которые позволяют его отводить на заданное расстояние от рабочей поверхности локализатора в область отрицательных z . Это позволяет увеличивать эффективный пространственный

период между магнитами и, тем самым, регулировать неоднородность поля на фиксированном расстоянии от локализаторов.

Чтобы избежать неоднозначности обозначим отрицательную область z для

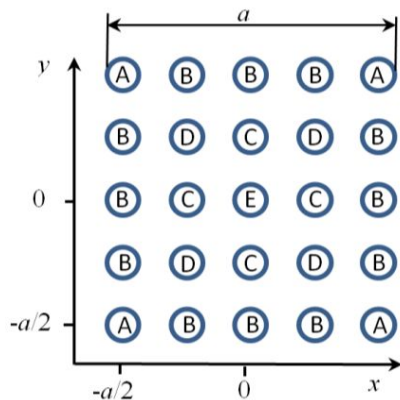


Рис. 4. Схематическое расположение постоянных магнитов в фронтальной плоскости МЛ

магнитов через r , r_i – расстояние от рабочей поверхности МЛ до отдельной группы магнитов. Здесь следует обратить внимание на очевидное положение, что для минимизации уменьшения неоднородности поля с увеличением расстояния от локализаторов средний пространственный период между магнитами должен увеличиваться. Вопрос заключается в том, какие магниты следует исключать из матрицы или уменьшать их влияние на общее распределение поля на

заданном расстоянии? Для ответа на этот вопрос отдельные магниты, исходя из зеркальной симметрии, были разбиты на группы А, В, С, D и E (рис. 4). Вариация расположения данных групп по отношению к рабочей поверхности МЛ позволяет добиться наиболее эффективной неоднородности.

Алгоритм синтеза распределения магнитного поля с максимальной пространственной неоднородностью на заданном расстоянии

Для решения задачи синтеза пространственной структуры поля на некотором расстоянии z от МЛ функция цели имеет вид: $\Psi_j \rightarrow \max$. Разработанный алгоритм определяет расстояние (r_i) от рабочей поверхности аппликатора i -той группы магнитов, основан на методе Монте-Карло и в общем случае показан на рис. 5.

Сделаем несколько замечаний:

Первое - в общем случае количество групп магнитов может быть любым и в пределе стремится к количеству отдельных магнитов. Однако, поскольку представленный алгоритм основан на методе Монте-Карло и подразумевает на первых итерациях случайную вариацию r_i для каждой i -той группы, крайне целесообразно минимизировать число групп (n). Для рассматриваемого МЛ $n=5$.

Второе – на 5-том этапе алгоритма, поскольку полученные исходные зависимости случайной вариации носят сложный характер, допускается кусочная аппроксимация функции $r_i(-z)$. Особенно это рационально на первых итерациях, когда $N=n$, а так же при $N=1$ или 2. В последнем случае кусочно-полиномиальная аппроксимация объясняется достаточно большой крутизной полученных кривых, и полиномы 1-4 степени не достаточно точно описывают поведение функции во всем диапазоне расстояний от 0 до $-a$. При

использовании кусочно-полиномиальной аппроксимации целесообразна экспертная оценка поддиапазонов аппроксимации.



Рис. 5. Алгоритм определения расстояний r_i групп магнитов до рабочей поверхности МЛ с целью синтеза структуры магнитного поля с максимальной пространственной неоднородностью

При численном (компьютерном) моделировании можно использовать полиномы более высоких степеней, однако в связи с выраженными нелинейностями небольшие изменения значений коэффициентов полинома будут приводить к существенным искажениям конечного результата. Заметим, обеспечение высокой точности позиционирования взаимного положения в пространстве магнита будет требовать решения сложной механической задачи. В связи с чем, в данном алгоритме предложено использовать полиномы не более 4 степени.

На рис. 6 представлен результат использования приведенного выше алгоритма, для МЛ с пространственным периодом магнитов в плоскости xu 5 мм или $a/5$. Полученные данные показывают, что на расстояниях от поверхности исследуемого МЛ менее $0,25a$, изменение расположения групп магнитов не дает прироста пространственной неоднородности поля. По мере

удаления от МЛ в диапазоне $(0,2 \div 0,6)a$ метод Монте-Карло и предложенный алгоритм дают соизмеримые результаты, при которых наблюдается существенное увеличение неоднородности поля (более 4 раз) по сравнению с исходным состоянием магнитов, для которых $r_i=0$ ($i=1..n$). При расстояниях более $0,6a$ только случайная вариация r_i ($i=1..n$) перестает давать устойчивые положительные результаты, тогда как, применяя кусочно-полиномиальную аппроксимацию и последовательное исключение групп магнитов из вариации r , можно поддерживать пространственную неоднородность поля до расстояний $1,0a$. На расстояниях более $1,0a$ предложенный алгоритм не дает положительных результатов.

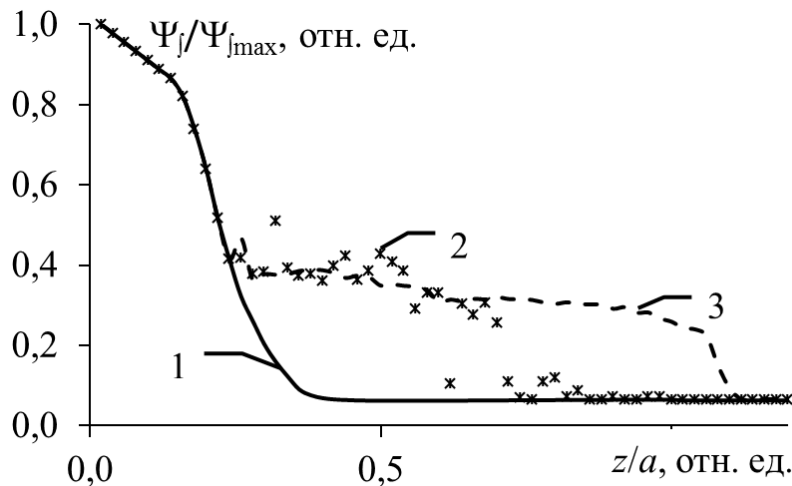


Рис. 6. Изменение пространственной неоднородности магнитного поля в зависимости от расстояния от поверхности МЛ: 1 – для всех $r_i=0$, 2 – после применения метода Монте-Карло (без этапа 5 на рис. 5); 3 – после использования алгоритма на рис. 5

Работу представленного алгоритма иллюстрируют рис. 7 и 8. После первых двух итераций, когда $N=5$ и 4 , результаты расчета показали, что r_C и r_D с вероятностью более $0,4$ вне зависимости от z принимают нулевые или близкие к нулю значения. Поэтому принимается решение $r_C = r_D = 0$.

На третьей итерации (рис. 7 а), после применения метода Монте-Карло и вычисления наиболее эффективных расстояний для оставшихся трех групп магнитов, наиболее предсказуемо ведет себя группа Е. Поэтому на отрезке $z/a=(0,26, 0,66)$ экспериментальная функция $r_E(z/a)$, обеспечивающая максимальную пространственную неоднородность поля в данных условиях, была заменена полиномом 3-й степени.

Во время четвертой итерации (рис. 7 б) стохастической вариации расстояний магнитов от рабочей поверхности МЛ подвергается только две группы А и В. При аппроксимации экспериментальных кривых полиномами 2-4 степени наименьшее среднеквадратическое отклонение полученных точек от

модельної кривою були отримані для $r_A(z/a)$. При цьому, слід підкреслити, що на поведінку регресійних кривих найбільш важливий внесок в розрахунок коефіцієнтів рівняння полінома роблять крайні точки. В зв'язі з цим, при апроксимації представлених даних при $z < 0,26a$ і $z > a$, рекомендується жорстке умову $r=0$. Після комп'ютерного і експертного аналізу, функція апроксимації $r_A(z/a)$ мала вигляд, показаний на рис. 7 в.

Результат випадкової варіації відстаней r_B , при певних відстанях груп магнітів А, С, D і E в відповідності з функціями апроксимації, представлений на рис. 7в. Графічний вигляд функції апроксимації $r_B(z/a)$ представлений на рис. 7г.

Ілюстрація розподілу магнітного поля вздовж заданої прямої при різних відстанях від робочої поверхні МЛ без і з використанням представленого алгоритму (рис.5) приведена на рис. 8. Отримані дані свідчать, що для підтримки просторової неоднорідності магнітного поля при віддаленні від МЛ розподіл поля суттєво змінюється, однак його неоднорідність все ж стає більш вираженою, ніж без реалізації алгоритму синтезу просторової неоднорідності.

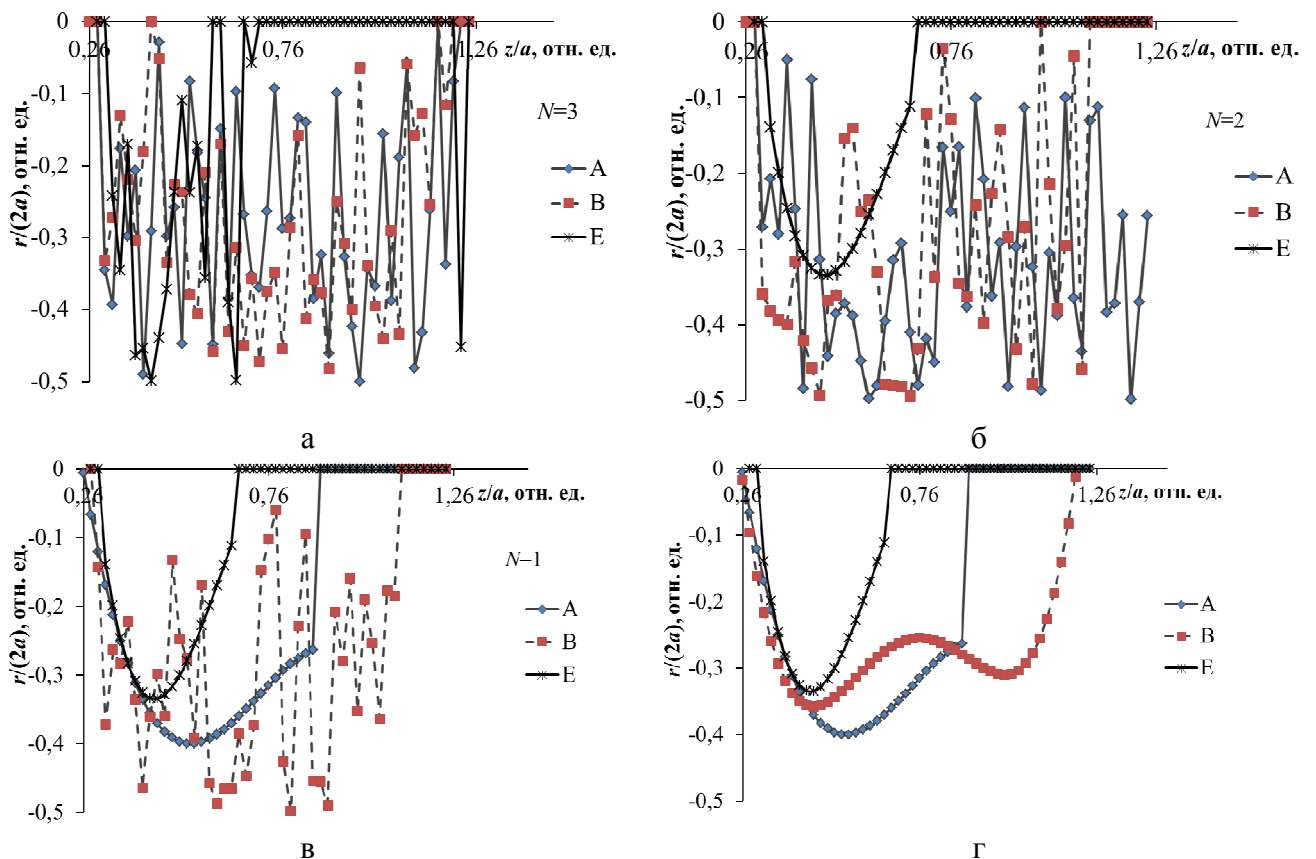


Рис. 7. Результати ітеративного процесу пошуку функціональних залежностей відстаней груп магнітів від робочої поверхні МЛ, забезпечують максимальну неоднорідність поля для заданих z : а – на 3-й ітерації, б – 4-й ітерації, в – 5-й ітерації, г – кінцевий вигляд функцій для r_A, r_B, r_E

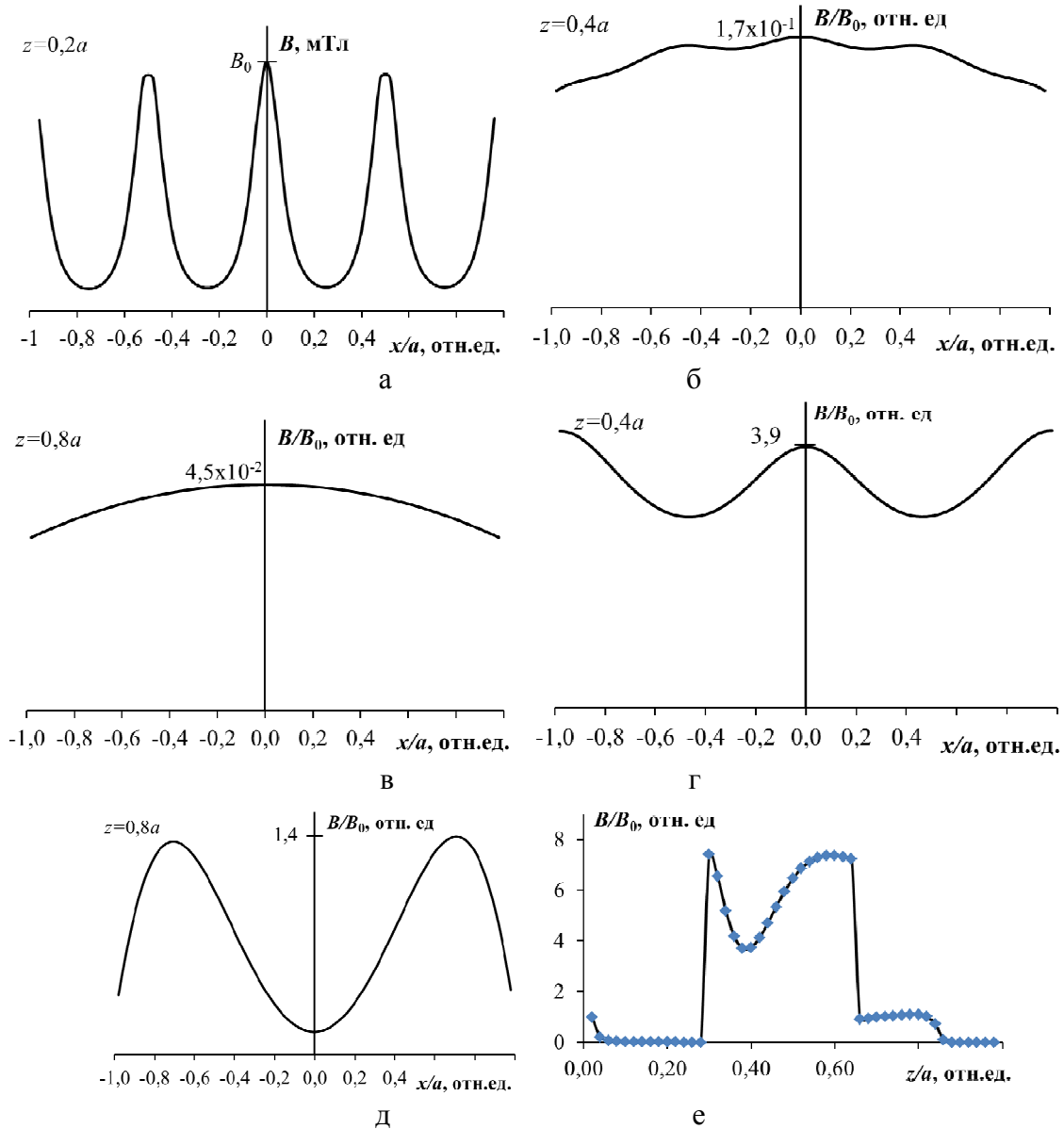


Рис. 8. Качественное распределение модуля магнитной индукции вдоль линии профиля ($y=0, z=\text{const}$) при различных расстояниях от рабочей поверхности МЛ: а – в – для $r_i=0$ ($i=A, B, C, D, E$); г, д – для r_i , вычисленных на основе алгоритма на рис. 5, е – изменение магнитной индукции в зависимости от расстояния до МЛ при реализации алгоритма

Так же обращает на себя внимание тот факт, что при минимизации влияния на пространственное распределение магнитного поля отдельных групп магнитов максимальная напряженность поля может существенно, в несколько раз, увеличиваться (рис. 8е) по сравнению с исходным состоянием (рис. 8а). Нелинейная зависимость на рис. 8е объясняется неточностями аппроксимации данных после выполнения метода Монте-Карло и качественными перестройками структуры магнитного поля на расстоянии z от МЛ.

При увеличении расстояния от МЛ выше некоторого критического значения, в нашем модельном случае это $z > a$, напряженность поля начинает уменьшаться, и пространственное распределение поля стремится к тому, которое показано на рис. 8в. Однако, следует подчеркнуть, что амплитуда поля и градиент в соответствии с алгоритмом в [11] неоднозначно характеризуют пространственную неоднородность.

Для обеспечения максимальной неоднородности поля на заданном расстоянии от локализатора (см. рис. 8а,г,д) можно выделить три качественно различных пространственных распределений магнитной индукции. Компьютерный анализ данных показал, что пространственное распределение поля при $r_i=0$ ($i=A, B, C, D, E$) дает максимальную неоднородность для $z < 0,3a$, «трехгорбое» распределение (рис. 8г), которое можно сформировать при $r_{A,C,D}=0$ и $r_{B,E}=-a/2$ – для $0,3a < z < 0,66a$, «двухгорбое» распределение (рис. 7д), при $r_A=-0,15a$, $r_B=-0,5a$, $r_{C,D,E}=0$ – для $0,66a < z < 0,95a$, что иллюстрирует рис.9. Данное наблюдение позволяет регулировать величины r_i , не прибегая к вычислениям полиномов, а осуществлять настройку дискретно. При этом изменение параметра неоднородности поля Ψ в зависимости от z имеет вид кривой 3 на рис. 6.

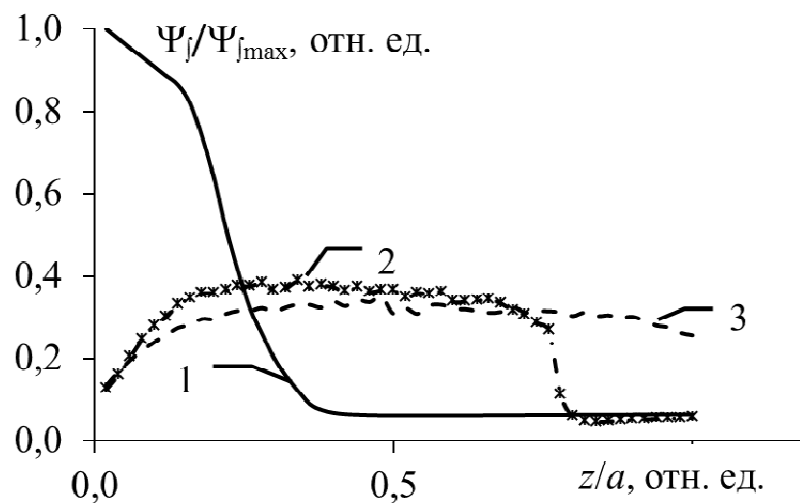


Рис. 9. Изменение пространственной неоднородности магнитного поля в зависимости от расстояния от поверхности аппликатора: 1 – $r_i=0$; 2 – $r_{A,C,D}=0$ и $r_{B,E}=-a/2$; 3 – $r_A=-0,15a$, $r_B=-0,5a$, $r_{C,D,E}=0$

Рассматриваемый в работе магнитный локализатор, предназначен для воздействия приповерхностных опухолей, которые располагаются не более 5 см от поверхности. При более большой глубине расположения патологического участка, даже при создании достаточной неоднородности поля в нем, в приповерхностной области градиенты поля будут существенно превышать перепады напряженности в опухоли. В этом случае большая часть магниточувствительных препаратов будет локализоваться в проекции

магнитного аппликатора, но не в области цели. Поэтому, для опухолей, которые расположены на глубине 5 см и более от поверхности кожи целесообразна разработка иных подходов и магнитных локализаторов.

Выводы

1. Для повышения целевой доставки магниточувствительных препаратов в патологический участок, в том числе опухоль, предложено использовать магнитный локализатор, генерирующий пространственно-неоднородное магнитное поле. Наиболее эффективная пространственная неоднородность поля реализуется, если локализатор представлен матрицей магнитов, пространственный период между которыми порядка 5 мм.
2. С целью регулирования пространственной неоднородности постоянного магнитного поля на заданном расстоянии от локализатора магниты целесообразно разместить на диамагнитных штырях, которые позволяют удалять или приближать их от рабочей поверхности локализатора.
3. На основе метода Монте-Карло разработан алгоритм синтеза структуры постоянного пространственно-неоднородного магнитного поля на расстояниях, соизмеримых с геометрическими размерами локализатора (a). Компьютерное моделирование показывает, что предложенный метод синтеза поля позволяет на расстояниях $(0,3-1,0)a$ существенно увеличить пространственную неоднородность по сравнению с расположением постоянных магнитов в одной плоскости.

Литература

1. Анализ силового воздействия высокоградиентного магнитного поля на магнитные наночастицы в потоке жидкости / А.В. Кириленко, В.Ф. Чехун, А.Д. Подольцев [и др.] // Доповіді Національної академії наук України. – 2010. – № 9. – С. 162–172.
2. Magnetic nanoparticle-based approaches to locally target therapy and enhance tissue regeneration in vivo / Richard Sensenig, Yulia Sapir, Cristin MacDonald, Smadar Cohen, Boris Polyak // Nanomedicine (Lond). – 2012. – P. 1425–1442.
3. Влияние магнитного поля на показатели крови / Г.В. Бондарь, В.В. Шевченко, П.И. Поляков, Т.А. Рюмшина // Труды IX Международной крымской конференции «Космос и биосфера». – 2011. – С. 168–172.
4. Бинги В.Н. // Магнитобиология: эксперименты и модели / В.Н. Бинги. – М.: «МИЛТА», 2002. – С. 592.
5. Ніколов М.О. Експериментальна оцінка зміни кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в карциносаркомі Уокер-256 під впливом просторово-неоднорідного електромагнітного поля / М.О. Ніколов // Український радіологічний журнал. Матеріали IV з'їзду Українського товариства фахівців з ядерної медицини. – 2011 р., Одеса. – Т. XIX, вип. 3. – С. 312–315.
6. Лошицкий П.П. Использование магнитотермии при лечении злокачественных новообразований. I / П.П. Лошицкий, Н.А. Николов // Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. – 2015. – Т. 58, № 2. – С. 3–16.

7. Лошицкий П.П. Использование магнитотермии при лечении злокачественных новообразований. II / П.П. Лошицкий, Н.А. Николов // Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. – 2015. – Т. 58, № 3. – С. 16–25.
8. Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос: монография // В.Э. Орел, И.Б. Щепотин, И.И. Смоланкаи [и др.] – Тернополь: ТГМУ, 2012. – 448 с.
9. Magnetic Nanotherapeutics of Guerin / V.E. Orel, N.A. Nikolov, A.Y. Rykhalskiy, N.N. Dzyatkovskya, [and al.] // Proceedings of the IEEE XXXIII International Scientific Conference “Electronics and Nanotechnology” (ELNANO-2013). – 2013. – P. 241–245.
10. Antitumor effect of magnetic nanocomplex initiated by inhomogeneous constant magnetic field and alternating electromagnetic field on carcinosarcoma Walker 256 / V.E. Orel, N.A. Nikolov, A.V. Romanov, [et al.] // Electronics and nanotechnology. Proceedings of the XXXII international scientific Conference ELNANO). – 2012.– P. 164-165.
11. Николов Н.А. Количественный критерий пространственной неоднородности электромагнитного поля в ближней зоне рамочного излучателя / Н.А. Николов // Кибернетика и системный анализ. – 2013. – № 2. – С. 170 – 177.

*Надійшла до редакції
02 листопада 2015 року*

© Николов Н. А., Лошицкий П. П., Синяк Е. Г., 2015

УДК 621: 616.858-008.6-079.4

МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ВИЯВЛЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ОЗНАК ПАРКІНСОНІЗМУ

Клочко Т.Р., Скицюк В.І., Коваленко Ю.О.

*Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут»,
м. Київ, Україна*

E-mail: klotchko@psf.ntu-kpi.kiev.ua

У статті йдеться про актуальні проблеми визначення ознак паркінсонізму на тлі інших, здебільшого споріднених специфічних захворювань, для раннього діагностування та лікування.

Наведено існуючі наразі апаратурні методи виявлення доклінічних ознак паркінсонізму, їх особливості. Поставлено на меті задачу створення методологічних закономірностей, на основі яких будуть обґрунтовані нові принципи апаратурного діагностування паркінсонізму, зокрема захворювання Паркінсона.

Ключові слова: методологія, доклінічні ознаки, паркінсонізм.

Вступ. Постановка проблеми

У сучасній медичній практиці досить актуальною є проблема контролю виникнення та розвитку паркінсонізму, зокрема хвороби Паркінсона, що призводить до повного розладу функцій організму та врешті до повної втрати працездатності. Ознаки цих хвороб виявляються, на жаль, і у працездатному віці. Подібні патології в молодому віці вказують на те, що людині необхідно уникати тих видів технологічних дій, які будуть прискорювати процеси розвитку захворювання.