

## *Список литературы:*

1. Miller L.W., Guglin M., Rogers J. Cost of ventricular assist devices: Can we afford the progress? // Circulation. 2013. Vol. 127. № 6. PP. 743-748.
2. Mulloy D.P., Bhamidipati C.M., Stone M.L., Ailawadi G., Kron I.L., Kern J.A. Orthotopic heart transplant versus left ventricular assist device: A national comparison of cost and survival// The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013. Vol. 145. № 2. PP. 566-574.
3. Petukhov D.S., Selishchev S.V., Telyshev D.V. Development of left ventricular assist devices as the most effective acute heart failure therapy // Biomedical Engineering. 2015. Vol. 48. № 6. PP. 328-330.
4. Selishchev S.V., Telyshev D.V. Optimisation of the Sputnik-VAD design // The International Journal of Artificial Organs. 2016. Vol. 39. № 8. PP. 407-414.
5. Telyshev D.V., Denisov M.V., Selishchev S.V. The effect of rotor geometry on the H-Q curves of the Sputnik implantable pediatric rotary blood pump // Biomedical Engineering. 2017. Vol. 50. № 6. PP. 420-424.
6. Denisov M.V., Selishchev S.V., Telyshev D.V., Frolova E.A. Development of medical and technical requirements and simulation of the flow-pressure characteristics of the Sputnik pediatric rotary blood pump // Biomedical Engineering. 2017. Vol. 50. № 5. PP. 296-299.
7. Telyshev D., Denisov M., Pugovkin A., Selishchev S., Nesterenko I. The progress in the novel pediatric rotary blood pump Sputnik development // Artificial Organs. 2018. Vol. 42. № 4. PP. 432-443.
8. Stepanoff A.J. Centrifugal and axial flow pumps. – J. Wiley, 1948. 428 p.
9. Fraser K.H., Zhang T., Taskin M.E., Griffith B.P., Wu Z.J. A Quantitative Comparison of Mechanical Blood Damage Parameters in Rotary Ventricular Assist Devices: Shear Stress, Exposure Time and Hemolysis Index / J. Biomech. Eng. 2012. Vol. 134 (8).
10. Bludszuweit C. Model for a General Mechanical Blood Damage Prediction / Artif. Organs. 1995. Vol. 19 (7). PP. 583-589.
11. Sohrabi S., Liu Y. A cellular model of shear-induced hemolysis // Artificial Organs. 2017. Vol. 41. № 9. PP. 1-12.
12. Versteeg H.K., Malalasekera W. An introduction to computational fluid dynamics: The finite volume method. –2nd ed. Harlow, UK: Pearson Education Limited, 2007.

Максим Валерьевич Денисов,

инженер,

ФГАОУ ВО «НИУ «Московский

институт электронной техники»,

г. Москва, г. Зеленоград,

Мариан Вальтер,

д-р техн. наук, профессор,

Стеффен Леонард,

д-р мед. наук, д-р техн. наук, профессор,

Рейнско-Вестфальский технический

университет Аахена,

г. Аахен, Германия,

Дмитрий Викторович Тельшиев,

канд. техн. наук, доцент,

Институт биомедицинских систем,

ФГАОУ ВО «НИУ «Московский

институт электронной техники»,

г. Москва, г. Зеленоград,

e-mail: denisov@bms.zone

**Ю.И. Неронов**

## **ЯМР-релаксометр для оценки возрастной потери мышечной ткани**

### **Аннотация**

Описан ЯМР-релаксометр настольного типа, который позволяет определять времена спин-спиновой релаксации протонов живых тканей. Времена спин-спиновой релаксации протонов зависят от среднестатистического числа парамагнитных центров в исследуемой среде и, в частности, отражают различие интенсивности процессов метаболизма клеточных структур мышечной ткани и жировой ткани. Этот метод позволяет регистрировать возрастные изменения (саркопению), связанные с замещением мышечного волокна соединительной тканью. Подобные релаксометры комфортны в использовании и являются перспективными для оценки жировой инфильтрации мышечных тканей.

### **Введение**

Использование атомов радиоактивного углерода-14 и наблюдение за их движением позволили выявить, что в живом организме направленность реакций метаболизма обеспечивает периодическое обновление клеточных структур. Клетки скелетной мышечной ткани характеризуются как «долгожители», и срок их обновления оценивают в 15 лет. Особенностью стволовых клеток-предшественников этой ткани является то, что они могут реализовать как мышечный, так и жировой тип. Причем возрастным изменениям сопутствует тенденция к большей частоте жирового перерождения клеток-предшественников и соответственно к появлению жировой инфильтрации мышечной ткани.

Саркопения (возрастная потеря мышечной ткани [1]-[4]) может проходить без заметных изменений как формы, так и веса тела. Статистические данные свидетельствуют о том, что

с увеличением продолжительности жизни населения саркопения оказывается в числе первых пяти причин, которые, как правило, приводят к летальному исходу для пожилых людей.

В настоящее время для контроля соотношения мышечной и жировой ткани используют, как правило, биоэлектрический импедансный анализ (БИА). Однако электрические импульсы, используемые в методиках БИА, проходят через живые ткани по пути наименьшего сопротивления, и, в зависимости от насыщенности живых тканей водой, они могут обходить жировые отложения и занижать данные о наличии жира. Погрешность определения жировой массы методом БИА оценивают в 8...9 %. Но и такая погрешность нуждается в перепроверке, поскольку, например, режим потребления воды является источником систематических погрешностей.

Методы ЯМР позволяют независимо регистрировать сигналы от протонов воды и протонов жира. Чтобы контролировать и минимизировать развитие саркопении [5], представляет

интерес разработка на основе ЯМР простых и широкодоступных приборов, которые могут оценивать потерю мышечной ткани.

### Особенности проявления живых тканей в методах ЯМР

В рассматриваемой работе мы оценивали диагностические возможности прибора, в котором был использован постоянный магнит настольного типа с полем 0,128 Тл, имеющим расстоянием между полюсными наконечниками 0,1 м. Такой магнит и импульсная ЯМР-техника [6]-[9] позволяют получать томографические изображения тканей руки участника эксперимента (рис. 1a). Сигналы ЯМР от протонов воды и жира в поле 0,128 Тл не разрешены на частотной шкале. Если использовать поле в 2,1 Тл [10]-[12], то для этих же тканей регистрируют два сигнала (рис. 1б): сигнал от протонов  $\text{H}_2\text{O}$  и сигнал от протонов  $\text{CH}_2$ -групп. Протоны  $\text{CH}_2$ -групп входят в состав липидных соединений жировой ткани.

Время спин-спиновой релаксации ( $T_2$ ) протонов чистой воды  $\approx 2$  с. В живых тканях присутствуют активные метаболиты, имеющие неспаренные электроны, которые уменьшают время релаксации протонов в десятки раз.

Из-за наличия активных метаболитов основной механизм скорости спин-спиновой релаксации протонов качественно описывается следующим выражением:

$$1 / T_2 \approx [(4\pi^2\gamma^2\eta) / kT]\Sigma[\mu_i]^2, \quad (1)$$

где  $\gamma$  – гиromагнитное отношение протона;  $\eta$  – вязкость среды;  $kT$  – постоянная Больцмана и температура;  $\Sigma[\mu_i]^2$  – сумма квадратов  $\mu_i$  ( $\mu_i$  – эффективные магнитные моменты молекулярных структур или ионов, имеющих неспаренные электроны). Носителями эффективных магнитных моментов неспаренных электронов живой ткани являются кислород и его активные формы, свободные радикалы, ионы и ионные соединения с атомами металлов, такими как ионы железа, меди и т. д. Второе суммирование входит в выражение (1) для учета ограниченного времени жизни  $i$ -го метаболита, имеющего  $\mu_i$ .

Интенсивность метаболизма клеток мышечной ткани превышает метаболизм клеток жира в несколько раз. Более высокая концентрация активных метаболитов во внутреклеточной воде мышечных клеточных структур по сравнению с клетками жировой ткани является причиной неравенства скоростей протонной релаксации:

$$1 / T_2 \text{ (мышечная ткань)} > 1 / T_2 \text{ (ткань жира).} \quad (2)$$

Это неравенство может быть использовано для определения весовых долей клеточных структур мышечной и жировой ткани.

### Описание ЯМР-релаксометра

ЯМР-сигналы спинового эха регистрировались при помощи резонансной индуктивности поверхностного типа [13]. Она

изготовлена в виде кольцевой намотки, содержащей 20 проводников (диаметр кольца  $\approx 27$  мм) и имеющей изгиб для оптимального полуохвата мышечной ткани участника эксперимента. Резонансная индуктивность была отделена от области исследования электростатическим экраном, который был изготовлен из тонких проводников, заземленных с одного конца.

В приборе использовался процессор, который обеспечивает формирование импульсов возбуждения, оцифровку ЯМР эхо-сигналов и выполняет числовую обработку данных. Сигналы возбуждались двумя импульсами 90- $t$ -180 (метод Хана). Программное обеспечение включает в себя Фурье-преобразование ЯМР эхо-сигналов, накопление данных об уменьшении амплитуд сигналов, вычисление как времени релаксации, так и погрешности результатов.

При запуске программы последовательно увеличивается временной интервал  $t$  на 2 мс между 90- и 180-градусным импульсами. При этом интервал времени от первого импульса до сигнала спинового эха увеличивается на 4 мс от 16 до 172 мс. Цикл набора данных содержал 40 ЯМР-эхосигналов, интервал времени между повторным запуском пары импульсов составлял 1 с. Данные об уменьшении амплитуд ЯМР-сигналов и результаты математической обработки периодически отражались на мониторе через каждые 40 с.

Для оценки погрешности релаксометра был использован калибровочный образец, заполненный раствором воды с добавлением препарата «Магневист». Этот препарат содержит паарамагнитные атомы гадолиния Gd. Концентрация атомов Gd калибровочного образца была подобрана так, чтобы время релаксации восстановления протонной намагниченности раствора было близко к аналогичным параметрам живых тканей.

На рис. 2 вертикальными линиями представлены данные об уменьшении сорока амплитуд ЯМР эхо-сигналов. На рис. 2а представлены данные для раствора воды с гадолинием, где протоны молекул воды являются химически эквивалентными. В этом случае уменьшение амплитуд достаточно хорошо описывается функциональной зависимостью, имеющей одну экспоненту:

$$A(t_i) = A_0 \cdot \exp(-t_i / T_{20}). \quad (3)$$

Погрешность соответствия этой функции экспериментальным амплитудам вычисляли по соотношению

$$dA / A = 100 \cdot \{\sum[(A(t_i) - A_i) / A_i]^2\} / (N - 1), \quad (4)$$

где  $A_i$  – амплитуды сигналов ( $i = 1 \dots 40$ ), и суммирование идет по сорока данным. Для ампулы с раствором гадолиния было определено  $T_{20} = 57$  мс. Причем экспериментальные данные имели соответствие функциональной зависимости (3) на уровне  $dA / A \approx 1\%$ . Эта погрешность включает в себя влияние внешнего электромагнитного фона и наличие вариаций температуры раствора за время регистрации данных.

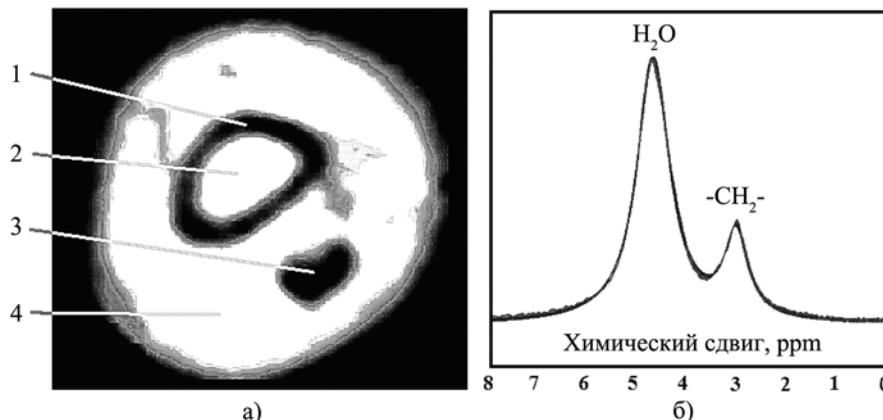


Рис. 1. Томографическое изображение и ЯМР-спектр тканей medium digit: а) сечение среднего пальца ( $B = 0,127$  Тл); б) спектральное представление этих же тканей ( $B = 2,1$  Тл); 1 – костная ткань; 2 – ткань костного мозга; 3 – сухожилие; 4 – соединительная ткань

На рис. 2б, в представлены данные об уменьшении амплитуд сигналов, регистрируемых от мышечной ткани участников эксперимента разного возраста. Эксперименты показывают, что в этих случаях уменьшение амплитуд сигналов можно достаточно хорошо описывать посредством выражения, которое содержит две экспоненты:

$$A(t_i) = A_0 [W_a \cdot \exp(-t_i / T_{2a}) + W_b \cdot \exp(-t_i / T_{2b})], \quad (5)$$

где параметры  $T_{2a}$  и  $T_{2b}$  соответствуют временем спин-спиновой релаксации для тканей, имеющих разную концентрацию активных метаболитов;  $W_a$ ,  $W_b$  – соответствуют весовым долям тех протонов, которые участвуют в формировании ЯМР-сигналов.

При использовании соотношения (4) среднеквадратические отклонения для амплитуд сигналов от мышечной ткани, как правило, оказывались равными  $dA / A \approx 0,5 \dots 0,8 \%$ , в зависимости от уровня шумового фона. Методом минимизации суммы квадратичных отклонений  $\sum[A(t_i) - A]^2$  с учетом нормировки ( $A_0 = 100 \%$ ;  $W_a + W_b = 1$ ) определялись три параметра:  $T_{2a}$ ,  $T_{2b}$  и  $W_a$ .

Параметры  $T_{2a}$ ,  $T_{2b}$  и  $W_a$  определялись для мышечных тканей, расположенных в четырех местах руки для двух групп участников эксперимента. Соответственно в зоне регистрации (в центре магнита) последовательно размещались следующие ткани: muscular abductor pollicis brevis; muscular abductor digiti minimi; muscular brachioradialis; muscular humero triceps (латине).

### Обсуждение результатов

Сигналы ЯМР формируются от протонов тех молекул, которые не являются активными метаболитами и не меняют своей структуры за интервал времени более чем  $\approx 0,01$  с. Если молекулы участвуют в химических реакциях, то происходит потеря спиновой ориентации ее протонов в магнитном поле, но при трансляционных перемещениях молекул ориентация протонов сохраняется.

Определяемые данные  $T_{2a}$ ,  $T_{2b}$  и  $W_a$  являются усредненными из-за высокой подвижности молекул воды. Согласно известному соотношению  $\langle r^2 \rangle = 6Dt$  (уравнение Эйнштейна-Смолуховского для трехмерного диффузионного перемещения молекул), за интервал времени от первого импульса возбуждения до формирования сигнала спинового эха молекулы воды перемещаются на десятки микрон, что соизмеримо с размером отдельных клеток мышечной ткани. Диффузные перемещения

молекул оказываются причиной того, что сравнительно простое соотношение (5) хорошо описывает данные, регистрируемые от живых тканей.

В первом приближении более короткое время спин-спиновой релаксации  $T_{2a} \approx 31$  мс следует отнести к протонам молекул воды, входящих в состав клеточных структур с активным метаболизмом. Это в основном мышечные волокна. Оценки для  $T_{2a}$  (табл. 1) фактически не отличаются в пределах  $\approx 3 \%$  для участников эксперимента разного возраста.

Более длительное время спин-спиновой релаксации  $T_{2b}$  имеет больший разброс данных (табл. 1) и характеризует те участки мышечной ткани, в которых активных парамагнитных центров в 3...4 раза меньше ( $T_{2b} / T_{2a} \approx 120 / 31 \approx 3,8$ ). Соответственно,  $T_{2b}$  и весовые параметры  $W_b$  следует относить к протонам молекул воды, входящей в состав более рыхлой соединительной ткани, а также к протонам  $-\text{CH}_2-$ -групп липидных соединений клеток жира.

Определяемые данным методом параметры  $T_{2a}$  и  $T_{2b}$  имеют зависимость от суточных вариаций интенсивности процессов метаболизма. Эти изменения ( $\approx 6 \%$ ) связаны с режимом питания и физической активностью участника эксперимента. Однако на весовых параметрах  $W_a$  и  $W_b$  такие суточные вариации проявлялись меньше ( $\approx 3 \%$ ).

Данные, представленные в табл. 1, были зарегистрированы в середине рабочего дня и в состоянии, типичном для офисного работника. К участию в эксперименте привлекались студенты и преподаватели, для которых был характерен типичный образ жизни. Сопоставление данных (табл. 1) показывает, что уменьшение мышечной ткани у группы преподавателей (средний возраст 75 лет) по сравнению с группой студентов (средний возраст 22 года) оказалось в пределах от 14 до 23 %.

Описанный ЯМР-релаксометр является комфортным для практического использования, и, при улучшении ряда технических параметров подобных приборов, данный способ может быть востребованным как для контроля потери мышечной ткани, так и для оценки других патологических отклонений.

### Список литературы:

- Ундицов В.М., Ундицов И.М., Серова Л.Д. Возрастные изменения мышечной системы / В кн.: Руководство по гериатрии. Под ред. акад. В.Н. Шабалина. – М.: Изд-во «Цитадель Трейд», 2005. С. 486-499.

Таблица 1

**Времена спин-спиновой релаксации протонов, регистрируемых от четырех типов мышечных тканей (наименования на латыни) для двух групп участников эксперимента разного возраста**

Возраст участника эксперимента	(22 ± 3) года			(75 ± 5) лет			$W_{a1} / W_{a2}$
	Тип ткани	$T_{2a}$ , мс	$T_{2b}$ , мс	$W_{a1}$ , %	$T_{2a}$ , мс	$T_{2b}$ , мс	$W_{a2}$ , %
Abductor pollicis brevis	31,3 (2)	137 (3)	88 (1)	31,8 (6)	106 (3)	76 (1)	1,16
Abductor digiti minimi	30,5 (3)	127 (3)	72 (2)	31,6 (3)	113 (2)	63 (2)	1,14
Brachioradialis	30,2 (1)	126 (3)	70 (2)	30,9 (4)	119 (2)	57 (1)	1,23
Triceps brachii	30,3 (2)	125 (2)	62 (1)	29,8 (2)	123 (2)	52 (1)	1,19

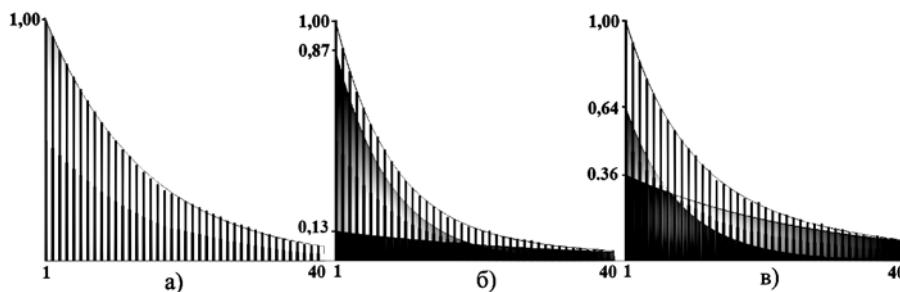


Рис. 2. Сравнение данных об уменьшении амплитуд сигналов. Амплитуды сигналов представлены вертикальными линиями, зарегистрированными от трех объектов: а) от ампулы с раствором препарата «Магневист» ( $T_{20} = 57$  мс); б) от мышечной ткани студента 22 лет ( $T_{2a} = 31$  мс,  $T_{2b} = 125$  мс,  $W_{a1} = 87 \%$ ); в) от мышечной ткани преподавателя 76 лет ( $T_{2a} = 31$  мс,  $T_{2b} = 115$  мс,  $W_{a2} = 64 \%$ ).

2. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis // Age and Ageing. 2010. Vol. 39. PP. 412-423.
3. Lang T., Streep T., Cawthon P. et al. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention and assessment // Osteoporos Int. 2010. Vol. 21. PP. 543-559.
4. Burton L.A., Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia // Clinical Interventions in Aging. 2010. Vol. 5. PP. 217-228.
5. Ундицов В.М., Ундицов И.М., Серова Л.Д. Саркопея – новая медицинская нозология / Под ред. С.В. Хрущева // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. 2009. № 4 (31). С. 7-16.
6. Тютин Л.А., Неронов Ю.И. Метод магнитно-резонансного изображения и устройство для его наблюдения / Патент РФ на изобретение № 2063702. 1996.
7. Неронов Ю.И., Иванов В.К. Разработка мини-ЯМР-томографа для учебных и научно-исследовательских целей // Научное приборостроение. 2006. Т. 16. № 2. С. 105-112.
8. Неронов Ю.И. Магнитный резонанс в томографии и в спектральных исследованиях тканей живого организма. – СПб.: Издательство Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики, 2007. С. 124.
9. Неронов Ю.И. Модуль управления ЯМР-томографом // Известия высших учебных заведений. Приборостроение. 2008. Т. 51. № 10. С. 47-51.
10. Neronov Y.I., Aleksandrov V.S. Measurement of the nuclear magnetic moment of tritium to nine-digit accuracy // Journal of Experimental and Theoretical Physics Letters (JETP Letters). 2011. Vol. 94. № 6. PP. 418-421.
11. Neronov Yu.I., Seregin N.N. Precision determination of the difference in shielding by protons in water and hydrogen and an estimate of the absolute shielding by protons in water // Metrologia. 2014. Vol. 51. № 1. PP. 54-60.
12. Kosenkov D.D., Neronov Yu. I., Zolotov A. N. Registration of NMR signals in magnetic fields of 0.13 and 2.1 T for estimation of the age-related changes in living tissues / Magnetic Resonance and its Applications. Spinus-2019, Abstracts book. Saint-Petersburg State University, 16-International Conference, Department of Nuclear Physics Research Methods. 2019. PP. 88-90.
13. Zolotov A.N., Neronov Yu.I., Kosenkov D.D. Some capabilities of the NMR relaxometer for evaluation of the age-related changes in muscle tissue / Magnetic Resonance and its Applications. Spinus-2019, Abstracts book. Saint-Petersburg State University, 16-International Conference, Department of Nuclear Physics Research Methods. 2019. PP. 289-291.

Юрий Ильич Неронов,  
академик,  
Метрологическая академия РФ,  
д-р физ.-мат. наук, гл. научный сотрудник,  
Всероссийский научно-исследовательский  
институт метрологии им. Д.И. Менделеева,  
профессор,  
Санкт-Петербургский национальный  
университет информационных технологий,  
механики и оптики,  
г. С.-Петербург,  
e-mail: yineronov@mail.ru

А.А. Григорьева, А.А. Булавская, Д.А. Белоусов,  
И.А. Милойчикова, Ю.М. Черепенников, С.Г. Стучебров

## Применение полимерных компенсаторов, изготовленных при помощи трехмерной печати, для модуляции параметров медицинского электронного пучка

### Аннотация

Представлены результаты экспериментального исследования возможности формирования электронного пучка пластиковым компенсатором, изготовленным при помощи технологий трехмерной печати. Описан процесс выбора формы и размеров компенсатора в соответствии с поставленной задачей. Показана эффективность применения пластикового компенсатора для модуляции глубинного распределения дозы с целью защиты критических органов от облучения.

### Введение

Основной задачей планирования и проведения процедур лучевой терапии является обеспечение максимального облучения опухолевой ткани и при этом минимизация воздействия ионизирующего излучения на здоровые ткани [1]. Одним из наиболее эффективных подходов к решению данной задачи является формирование пучка облучения индивидуально для каждого пациента. Для обеспечения формирования глубинных распределений доз электронных пучков в клинической практике могут применяться болюсы или компенсаторы [1]-[3]. Болюсы изготавливаются из тканеэквивалентных материалов и располагаются в непосредственном контакте с поверхностью тела пациента. Такие изделия позволяют компенсировать нехватку поглощающего вещества в заданном направлении, например в случае облучения передней грудной стенки. Прилегающая к пациенту сторона болюса повторяет контуры его тела, а сторона, обращенная к пучку, имеет плоскую форму. Обычно применение болюсов ведет к повышению поверхности

ной дозы, что может привести к нежелательному эффекту [1], [2], [4], [5]. Компенсаторы позволяют добиться такого же распределения дозы в объеме мишени, что и болюсы, при этом не повышая радиационную нагрузку на кожу. Такие изделия располагаются на расстоянии от тела пациента и изготавливаются из материалов с различными коэффициентами поглощения излучения [1].

Для изготовления формирующих устройств в работах [6], [7] авторами было предложено использовать аддитивные технологии, которые находят все более широкое применение в медицине благодаря их динамичному развитию и повышению точности и качества изготовления изделий [8]-[10]. Скорость и простота трехмерной печати обеспечивают преимущества перед методами, в основе которых лежит использование металлических элементов, формирующих поле облучения [11]. Применение таких изделий позволит оперативно и качественно решать клинические задачи и повысить эффективность методов лечения, использующих электронные пучки. Ряд недавних исследований, проведенных на клинических фантомах, пока-