

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ И УЛЬТРАЗВУКА НА БИОСИСТЕМЫ

1. Введение

Воздействие только магнитного поля (МП) или только ультразвука (УЗ) на биосистемы (БС) изучается и применяется в медицине уже многие десятилетия [1 – 4]. Используемые параметры МП различаются по величине, пространственной однородности, направлению относительно биологического объекта, временным характеристикам. В частности, величина индукции постоянного МП (ПМП) достигает 1 – 3 Тесла. Применяются ПМП с высокой пространственной однородностью и, наоборот, с высокой степенью неоднородности, т.е. с высоким градиентом. Векторный характер ПМП позволяет создавать системы его генерации и измерения во всех трех координатных направлениях. Широко применяются, кроме ПМП, также переменное и импульсное МП.

Частотный диапазон переменного МП простирается от инфранизких частот (0,01 – 10 Гц) до сверхвысоких частот (СВЧ) и даже до частот света и рентгена. МП с различными параметрами используется в диагностических и лечебных целях. УЗ используется в диагностике заболеваний, их терапии и в хирургии. Излучаемая мощность медицинских генераторов УЗ находится в диапазоне $10^{-5} - 10^5$ Вт / м², а частота излучения в диапазоне $2 \cdot 10^4 - 10^9$ Гц. В частности, до недавнего времени наиболее распространенным методом бесконтактной диагностики свойств биологической среды была магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ – это способ получения томографических медицинских изображений для исследования внутренних органов и тканей с использованием явления ядерного магнитного резонанса. Способ основан на измерении электромагнитного отклика атомных ядер, чаще всего ядер атомов водорода, а именно – на возбуждении их определенным сочетанием радиоволн высокой частоты (300 – 500 МГц) в постоянном магнитном поле высокой напряженности. МРТ-устройство позволяет изучать организм человека на основе насыщенности тканей организма водородом и особенностей их магнитных свойств, связанных с нахождением в окружении разных атомов и молекул. Современные МРТ-устройства имеют мощные источники сильного магнитного поля. В качестве таких источников применяются электромагниты (обычно до 1-3 Тл, в некоторых случаях до 9,4 Тл). К сожалению, МРТ-устройства сложны, имеют высокую стоимость, имеют опасную для человека величину постоянного магнитного поля и малодоступны для массового применения. Как будет показано ниже, существуют другие перспективные методы бесконтактной диагностики биологических тканей. Одним из таких методов является совместное воздействие на биологическую ткань постоянного магнитного поля умеренной величины (не более 1Т) и ультразвука.

Применение как ПМП, так и УЗ в биомедицинских технологиях характеризуются такими общими для них преимуществами по сравнению с высокочастотным электромагнитным полем и инвазивным применением электрического тока, как безопасность воздействия, бесконтактность (дистанционность) и большая глубина проникновения в биосистему.

Известны, например, медицинские системы для дистанционного управления хирургическим инструментом с помощью силового постоянного магнитного поля около 2 Тл, создаваемого сверхпроводящими катушками [5 – 8].

Актуальность темы. Совместное воздействие ПМП и УЗ на БС начало изучаться в последние 10 – 15 лет. В настоящее время можно выделить два основных направления исследований в этой области биотехнологий:

1) транспорт и пространственное распределение магнитных наночастиц в БС для обеспечения адресной доставки лекарств и повышения эффективности лечения,

2) магнитогидродинамический эффект (МГДЭ) в БС при его использовании для неинвазивного и безвредного обнаружения патологических образований.

Постановка задачи – выяснить возможности реализации совместного воздействия УЗ и ПМП для определения концентрации магнитных наночастиц (МНЧ) в БС и неоднородностей акустического сопротивления БС.

Цель работы – анализ современных публикаций и перспективных предложений в области совместного воздействия УЗ и ПМП на БС.

2. Совместное действие МП и УЗ для обнаружения магнитных наночастиц в БС

2.1. Свойства наночастиц в биосистеме

В настоящее время изучается транспорт и биологическое действие наночастиц как естественного биологического, так и искусственного происхождения. К первым, в частности, относятся эритроциты крови и липосомы (рис.1) [9].

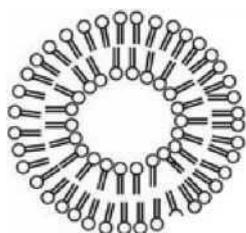


Рис. 1. Схематичное строение липосомы, состоящей из одного бислоя фосфолипидов [9]

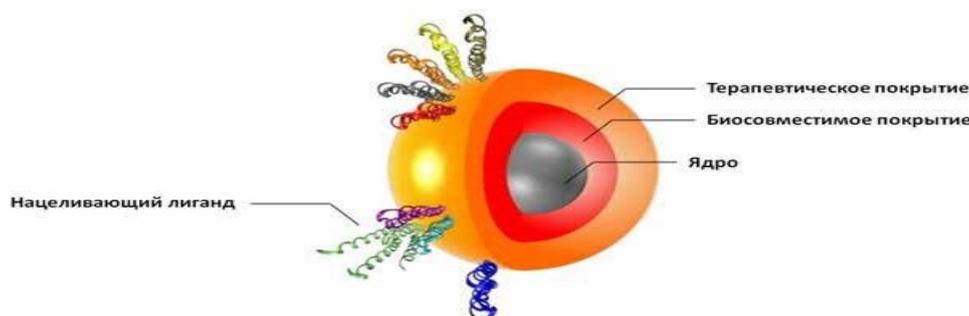


Рис. 2. Схема многослойной наночастицы оксида железа, содержащей терапевтический агент [12]

Ко вторым относятся магнитные и немагнитные наночастицы. В частности, к немагнитным относятся наночастицы серебра, меди и некоторых других химических элементов [10, 11]. Магнитные наночастицы (МНЧ) используются для биологических исследований в двух разновидностях: без покрытий и с покрытиями. В последнем случае (рис. 2) покрытия состоят из оболочки лекарственного (терапевтического) средства и защитной оболочки [12, 13]. МНЧ без покрытия обладают сами по себе лечебными свойствами [14, 15]. Основное количество используемых МНЧ содержит в качестве магнитной основы окисел железа Fe_3O_4 , называемый магнетитом. Это наиболее распространенное в природе соединение железа. В биомедицинской практике работ с МНЧ широкое распространение это соединение получило благодаря практически отсутствующим вредным воздействиям на человеческий организм. Размер применяемых МНЧ составляет от десятков нанометра ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м} = 10 \text{ ангстрем}$) до сотен нанометров. Эти размеры сопоставимы с молекулярными размерами БС и клеточных органелл. Считается допустимым, чтобы концентрация МНЧ в исследуемой БС не превышала по объему 5 %. При использовании МНЧ во внешнем магнитном поле важную роль играет их удельная намагниченность J . Она характеризуется величиной магнитного момента M каждой из МНЧ. Магнитный момент одной МНЧ:

$$M = V \times J \quad (1)$$

где V – объем частицы. Величина J зависит от материала МНЧ и ее магнитного состояния. Во многих случаях получают МНЧ в магнитном состоянии, называемом однодоменным. Во внешнем однородном ПМП вектор магнитного момента ориентируется вдоль поля подобно магнитной стрелки компаса. Наибольшие значения намагниченности могут достигать значения индукции насыщения выбранного материала МНЧ и составлять около 1 Тесла. В неоднородном ПМП МНЧ подвержены силовому воздействию, что позволяет осуществлять их перемещение в требуемом направлении, в частности внутри кровеносных сосудов.

2.2. Технология получения МНЧ

В настоящее время для изготовления МНЧ используются в основном два способа – способ диспергирования и способ конденсации [16, 17]. Одним из наилучших вариантов получения МНЧ на основе магнетита является его химическая конденсация. В его основе лежит реакция



Растворы $\text{FeCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ и $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (10 % массовой концентрации каждый) смешивали при 70°C и при постоянном перемешивании к ним добавляли в избытке 10 % раствор гидроксида натрия. Для получения высокодисперсного осадка необходимо было ограничить рост частиц, что и достигалось интенсивным перемешиванием растворов. Эта реакция проводилась при соотношении растворов солей $\text{Fe}^{3+} / \text{Fe}^{2+} = 2 / 1$ с тем, чтобы получить магнетит требуемого состава (31 % FeO – вюстит и 69 % $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – магемит). Замена гидроксида натрия (NaOH) на гидроксид аммония (NH_4OH , 25 %-й) позволила создать более мягкие условия соосаждения солей, что способствовало образованию в ходе реакции осадка $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ с определенным соотношением оксидов:



Образующийся в ходе реакции хлорид аммония удаляли из осадка многократной промывкой дистиллированной водой, что предотвращало коагуляцию частиц магнетита и обеспечивало в дальнейшем взаимодействие молекул стабилизатора с частицами магнетита. Кроме того, использование гидроксида аммония позволило проводить реакцию соосаждения при температуре $25 - 40^\circ \text{C}$. Характерной особенностью процесса является требование полуторного избытка основания (по объему или концентрации) – только в этом случае происходило полное осаждение образующихся частиц магнетита. Таким образом, суть метода химического осаждения высокодисперсного магнетита заключалась в быстрой нейтрализации при постоянном перемешивании солей двух- и трехвалентного железа избытком водного раствора аммиака. Образующийся в ходе реакции осадок состоял из частиц магнетита размерами от 2 до 20 нм при среднем размере около 7 нм. Магнитные свойства частиц были близки к магнитным свойствам монокристаллов магнетита $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ (намагниченность насыщения достигает 400 кА/м или 0,5Т в единицах магнитной индукции). Поверхность частиц обладает хорошей адсорбционной способностью, что является важным для обеспечения их стабилизации.

2.3. Физические основы обнаружения МНЧ в биосистеме с помощью магнитоакустического томографа

Магнитоакустический томограф (МАТ) является новым устройством для дистанционной визуализации пространственных неоднородностей в БС [18 – 20]. Его функционирование основано на совместном воздействии на БС постоянного и импульсного МП, в результате которого возникают ультразвуковые колебания БС. Эти колебания регистрируются УЗ детекторами и несут информацию об акустически чувствительных неоднородностях БС. Величина постоянного МП достигает 1 Тесла, а импульсного поля – десятков гаусс. Длительность импульсов обычно составляет 1 микросекунду (10^{-6} с). При подаче импульса МП в исследуемом участке БС возникает импульс вихревого тока, т.к. БС обладает электропроводностью. В ре-

зультате взаимодействия этого тока с постоянным МП также импульсно возникает сила Лоренца, действующая на БС. В результате такого механического “толчка” в среде, имеющей определенную упругость и вязкость, возникают затухающие колебания, имеющие определенный спектр частот. Этот спектр зависит от акустических свойств БС, в частности от распределения ее плотности и электропроводности. С помощью детекторов УЗ, расположенных в водной среде на периферии исследуемого биологического объекта, этот спектр регистрируется и обрабатывается по специальным программам, зависящим от цели исследования.

Одним из объектов исследований с помощью МАТ являются неоднородности в виде совокупности магнитных наночастиц в БС [19]. Неоднородности в пространственном распределении МНЧ в биологической среде вызывают изменение спектра акустических колебаний, регистрируемых аппаратурой МАТ. Эти изменения позволяют судить о распределении концентрации МНЧ в исследуемой БС (рис. 3).

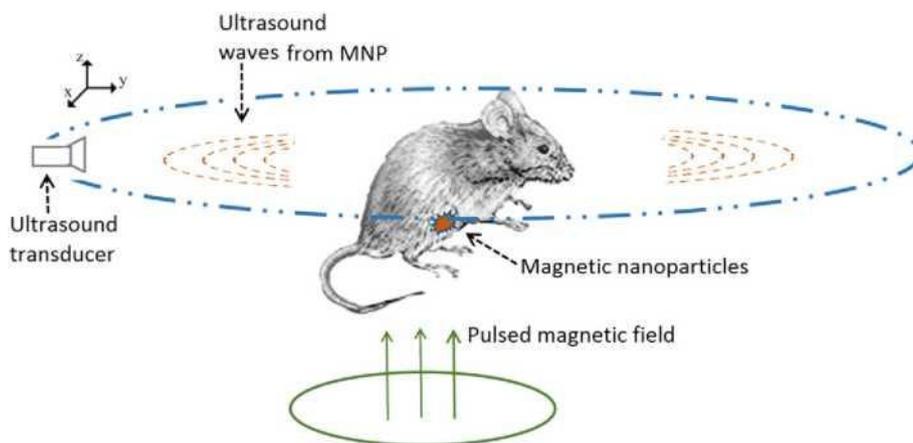


Рис. 3. Схематическое изображение регистрации магнитных наночастиц методом магнито-акустической томографии с короткими импульсами магнитного поля [21]

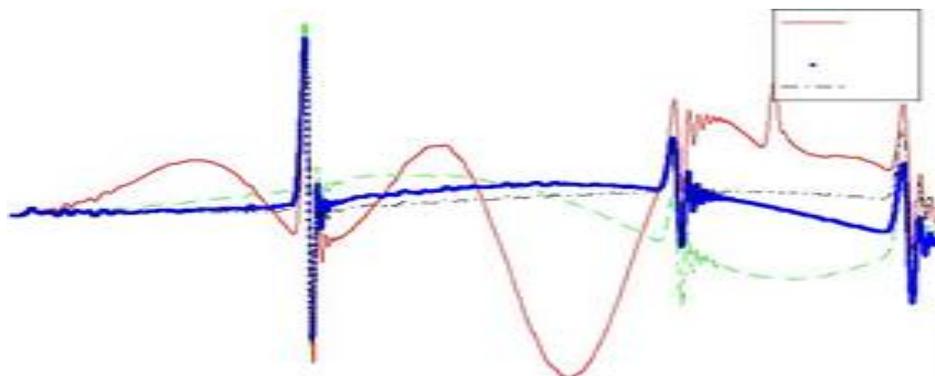


Рис. 4. Вид импульсов УЗ в МАТ-томографе [21]

Физические и конструктивные особенности МАТ позволяют надеяться на меньшую его стоимость и большую доступность в сравнении с аппаратурой ядерного магнитного резонанса (ЯМР), которая сейчас вынужденно используется для обнаружения МНЧ в БС. Вынужденное использование ЯМР до сих пор было вызвано отсутствием альтернативных безопасных методов обнаружения скоплений МНЧ.

2.4. О возможности осуществления альтернативного акустомагнитного метода (АММ) обнаружения МНЧ

Одним из возможных, по нашему мнению, и более простых в сравнении с МАТ, методов определения концентрации МНЧ в БС может стать метод возбуждения в ней механических

колебаний с помощью генератора фокусируемого УЗ [22]. Эти колебания в предлагаемом методе будут происходить вместе с колебаниями находящихся в ней МНЧ. При наложении на БС постоянного МП магнитные моменты МНЧ будут ориентированы в одном направлении и синфазно колебаться с частотой УЗ. Колебания многих магнитных частиц вызывают появление вторичного переменного МП в окружающем пространстве. Их суммарное магнитное поле может регистрироваться магнитометром в виде индукционной катушки, находящейся поблизости от исследуемого участка БС. При использовании этого акустомагнитного метода (АММ) фокусируемый УЗ может сканировать биологический объект и в итоге – обеспечить получение его томографических изображений (рис. 5).

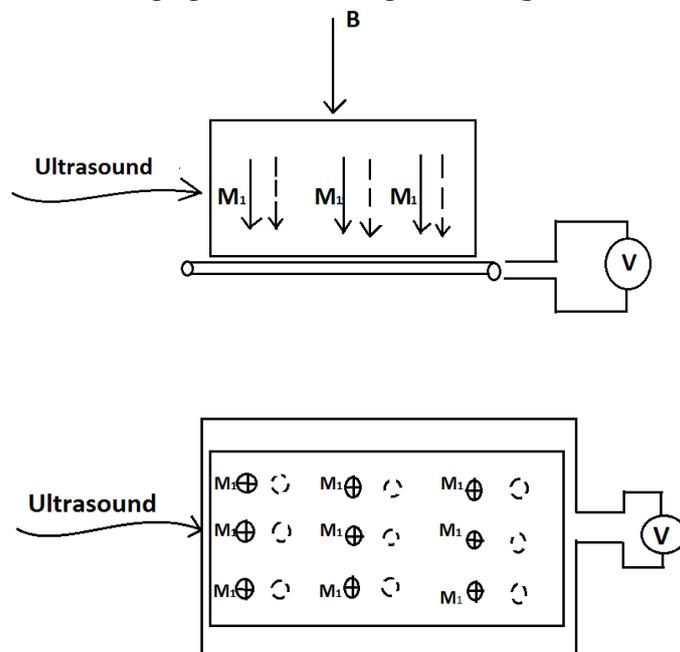


Рис. 5. Схема акустомагнитного метода обнаружения МНЧ (вид исследуемого участка БС сбоку и ниже – вид сверху). Сплошными и штриховыми линиями показано изменение положения магнитных моментов (M_1) частиц под действием УЗ

3. Использование магнитогидродинамического эффекта (МГДЭ) для неинвазивного изучения свойств биосистемы

3.1. Условия осуществления МГДЭ в биосистеме

Физическими условиями осуществления МГДЭ в биосистеме является ее перемещение с определенной скоростью v в области действия на нее постоянного магнитного поля B , направленного перпендикулярно вектору скорости [23]:

$$E = v \times B \quad (4)$$

где E – вектор напряженности электрического поля, возникающего в БС под влиянием МГДЭ. При использовании УЗ перемещение БС происходит колебательным образом с частотой УЗ.

Как известно из физики, УЗ малых и средних частот в материальной среде (газ, жидкость, твердое тело) распространяется в направлении излучения в основном в виде плоских волн расширения и сжатия. Длина волны УЗ излучения определяется формулой

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (5)$$

где c – скорость звука в среде, f – частота УЗ.

Плотность БС близка к плотности воды, где скорость звука составляет около 1500 м/с. Каждая частица среды перемещается на расстояние x вдоль направления излучения по гармоническому закону:

$$x = A \cdot \sin(2\pi ft), \quad (6)$$

где A и t – амплитуда колебаний частиц и время.

Колебательная скорость частиц

$$v = \frac{dx}{dt} = 2A\pi ft \cos(\pi ft) . \quad (7)$$

Амплитуда колебательной скорости

$$v_m = 2\pi fA . \quad (8)$$

Величина v_m может быть найдена из известных соотношений теории акустики:

$$I_s = \frac{Pv_m}{2} = \frac{P^2}{2c\rho} \quad (9)$$

где I_s – интенсивность УЗ, P – звуковое давление на частицы среды, ρ есть плотность среды.

Из (9) следует, что максимальная величина v может быть определена с помощью формулы [24]:

$$v_{\max} = \frac{P}{c\rho} \quad (10)$$

где P – звуковое давление на частицы среды, ρ – плотность среды, c – скорость звуковой волны в среде. Величина $(c\rho)$ имеет название удельного акустического сопротивления среды. Из формулы (10) следует, что при заданной скорости v для получения наибольшего значения E требуется увеличивать постоянное магнитное поле. В то же время это поле не должно быть опасным для человека. Обычно ограничиваются величиной ПМП на уровне $B = 1$ Тесла.

Из соотношений (9) и (10) следует

$$v_m = \left[\frac{2I_s}{c\rho} \right]^{0,5} . \quad (11)$$

Из (8) и (11) для A получаем:

$$A = \frac{[2I_s/(c\rho)]^{0,5}}{2\pi f} . \quad (12)$$

Из формулы (4) для E и формулы (11) для v_m получаем формулу для максимальной амплитуды E_m напряженности электрического поля в среде:

$$E_m = \left[\frac{2I_s}{c\rho} \right]^{0,5} \cdot B . \quad (13)$$

Измерение величины напряженности электрического поля обычно выполняется с помощью измерения разности потенциалов на двух электрических зондах. Эти зонды располагают в исследуемой среде в области распространения акустической волны.

Размер участка БС вдоль направления акустической волны должен быть меньше половины длины волны, чтобы обеспечить перемещения всего участка БС с частотой УЗ. Это обеспечивается выбором частоты USR. Например, для участка с размером в 1 см длину волны можно выбрать равной 6 см. При этом частота USR равна 25 кГц.

Амплитуда переменного напряжения на зондах определяется по формуле

$$U_m = E_m l = \left[\frac{2I_s}{c\rho} \right]^{0,5} B \cdot l \quad (14)$$

Формула (14) позволяет вычислить величину E_m по измеренному значению U_m и известному значению (l) расстояния (базы) между зондами.

3.2. Физические параметры биосистемы, подлежащие измерению, и цель использования МГДЭ в медицине

Как видно из формулы (10), основными материальными параметрами БС, от которых зависит измеряемая величина E , являются плотность БС и скорость распространения звука в ней. Определенный интерес представляет произведение этих величин, которое носит название акустического сопротивления среды. Таким образом, измеряя E в различных участках БС, можно получить информацию о распределении и величине указанных параметров.

Сопоставляя полученные результаты измерений с заранее полученными данными о здоровых участках БС и участках с патологией, можно использовать метод МГДЭ для диагностики состояния пациента.

3.3. Методика измерения параметров биосистемы (БС)

Для определения пространственного распределения значений акустического сопротивления в БС может быть использовано сканирование различных ее участков фокусированным УЗ. Это сканирование позволяет измерить величину электрического поля в различных участках БС. На этапе физического моделирования МГДЭ в имитационных образцах, имеющих плотность и электропроводность БС, величина электрического поля может быть определена с помощью двух или нескольких пар электрических зондов. Зонды вводятся в среду на заданном расстоянии (l) друг от друга. Такой способ измерения является инвазивным. Схема инвазивного наблюдения МГД – эффекта в БС показана на рис. 6.

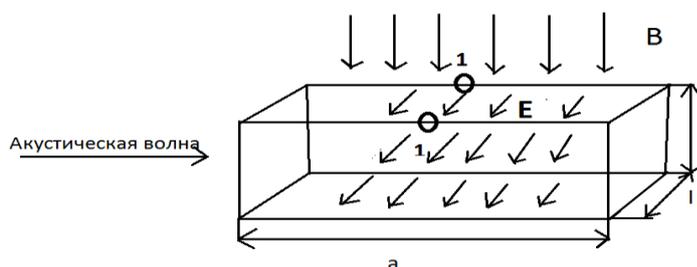


Рис. 6. Схема измерения МГД – эффекта на участке БС с размерами a , l , b (1-1 – точки установки электрических зондов для измерения разности потенциалов на расстоянии l друг от друга; E – напряженность электрического поля, B – индукция внешнего постоянного магнитного поля)

Для определения величины E с помощью вольтметра или чувствительного осциллографа измеряется переменное напряжение V на зондах:

$$E = \frac{V}{l} \quad (15)$$

В медицинской практике применения МГДЭ желательно проводить неинвазивные измерения величины возбуждаемого электрического поля с помощью зондов, расположенных, в частности, на поверхности кожи пациента. Для определения этой возможности необходимо изучить пространственное распределение этого поля на разных расстояниях от исследуемого участка БС.

Перспективное устройство для проведения экспериментов показано на рис. 7.

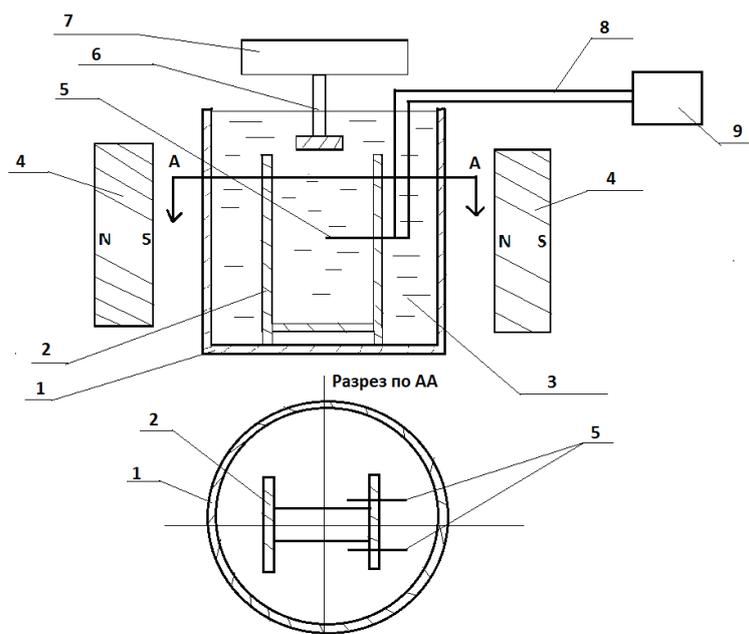


Рис. 7. Схема измерительного устройства: 1 – медный стакан; 2 – пластины для крепления электрических зондов; 3 – раствор NaCl; 4 – постоянный магнит; 5 – электрические зонды; 6 – звукопровод источника УЗИ; 7 – генератор УЗИ; 8 – провода от зондов к вольтметру; 9 – селективный микровольтметр

4. Выводы

В настоящее время интенсивно развиваются биотехнологии направленного транспорта наночастиц в биологической среде и изучения свойств этой среды бесконтактными методами. Важное место среди этих технологий может занять совместное использование постоянного магнитного поля и ультразвука. С помощью этих физических воздействий могут решаться задачи определения пространственного распределения магнитных наночастиц в биологической среде и изучения ее свойства. Одним из важных новых достижений в этой области стала разработка магнитоакустического томографа. Настоящий обзор содержит обоснование перспективного направления разработок в области подобных биотехнологий с применением акустомагнитного метода.

Перспективными работами в области изучения совместного действия УЗ и ПМП на биологическую среду являются экспериментальные модельные исследования МГД-эффекта и поведения МНЧ в ультразвуковом и магнитном полях.

Список литературы:

1. Кизилова Н. Н. Агрегация в магнитном поле. Современные проблемы биомеханики. Реология крови и микроциркуляция. – 1994. – №9. – С.118–135.
2. И.Е.Тарапов. Ученый. Учитель. Человек ; под ред. А.В. Ефименко. – Харьков : Новое слово, 2011. – 438с.
3. Резников И. И. Федорова В.Н., Фаустов Е.В. Физические основы использования ультразвука в медицине : учеб. пособие / Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И. Пирогова. – Москва, 2015. – 97с.
4. Олейник В. П. Основы взаимодействия физических полей с биологическими объектами. – Харьков : Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского «ХАИ», 2006. – 61 с.
5. Elamir Abu Abaida Ali Osman, Oleg Grigorovitch Avrunin, Mustafa O. Ali, P.Chandra Sekhar / An Attempt of Determining the Force Characteristics of Fields in Magnetic Stereotactic System / International Journal of Engineering Science and Innovative Technology (IJESIT). – 2012. – Vol. 1. – Iss. 2. – P. 266-270.
6. Аврунин О.Г. Определение закона движения хирургического инструмента в системах магнитного стереотаксиса // АСУ и приборы автоматики. – 2000. – № 113. – С.18–23.
7. Аврунин О.Г., Тымкович М.Ю., Фарук Х. Определение степени инвазивности хирургического доступа при компьютерном планировании оперативных вмешательств // Бионика интеллекта. – 2013. – №2 (81). – С. 101–104.

8. Аврунін О.Г., Безшапочний С.Б., Бодянский С.В., Семенець В.В., Філатов В.О. Інтелектуальні технології моделювання хірургічних втручань. – Харків : ХНУРЕ, 2018. – 224 с.
9. Ивонин А. Г., Пименов В. А., Оборин Д. А. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми научного центра УрО РАН. –Сыктывкар, 2012. – №1(9). – С.46-55.
10. Kamzin A.C., Takahashi M., Maenosono S. Исследования свойств наночастиц Ag/Feso/Ag типа ядро/оболочка/оболочка // Физика твердого тела. – 2017. – Т. 59, вып.10. – С.1999-2005.
11. Туранская С. П., Четыркин А. Д., Дубровин И. В. и др. Синтез, свойства и применение в экспериментальной медицине и биологии магниточувствительных нанокомпозитов, содержащих благородные металлы // Поверхность. – 2011. – №3. – С. 343–366.
12. Семкина А. С. Векторные магнитные наночастицы оксида железа, загруженные доксорубицином, в диагностике и терапии экспериментальных опухолей : дис. / Российский национальный исследовательский медицинский университет им. И.И. Пирогова. – Москва, 2016. – 129с.
13. Ичкитидзе Л.П., Н.Ю. Шичкин, А. О. Голубева. Магнитные частицы для векторной доставки лекарственных препаратов / Национальный исследовательский университет “ МИЭТ” // Сборник тезисов 6-й ежегодной конференции НОР. Зеленоград. Москва.
14. Туранская С.П., Кусяк А.П., Туров В.В., Горбик П.П. Взаимодействие магнитных наночастиц с клетками. Медико-биологические проблемы поверхности // Поверхность. – 2013. – №5. – С. 227–246.
15. Никифоров В. Н. Биомедицинские применения магнитных наночастиц, Наука и технологии в промышленности. – 2011. – №1. – С.90-99.
16. Губин С. П., Кокшаров Ю. А., Хомутов Г. Б., Юрков Г. Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи химии. – 2005. – №74(6). – С. 539-568.
17. Байбурткий Ф. С. Магнитные жидкости: способы получения и области применения / Институт биохимической физики им.Н.М. Эмануэля, РАН, г. Москва.
18. Wang Shigang, Zhang Shunqi, Ma Ren, Yin Tao, A study of acoustic source generation mechanism of Magnetoacoustic Tomography // Computerized Medical Imaging and Graphics.– 2014 – №38. – 42–48.
19. Y. Xu. Magnetoacoustic tomography with magnetic induction (MAT-MI) / Physics in Medicine and Biology. – 2005. – №50. – 5175–5187.
20. Ammari H., Boulmier S., Pierre Millien. A mathematical and numerical framework for magnetoacoustic tomography with magnetic induction // Differential equations. – 2015. – № 259. – P. 5379 – 5405.
21. Leo Mariappan, Qi Shao, Chunlan Jiang. Magneto acoustic tomography with short pulsed magnetic field for in-vivo imaging of magnetic iron oxide nanoparticles, Nanomedicine // Nanotechnology, Biology, and Medicine. – 2016. – №12. – P. 689–699.
22. Avrunin O. G., Bondarenko I. S. Possibilities of joint application acoustic radiation and a direct magnetic field for biological research // ICBEM and RGC conference in Aachen. – 2018. – P. 66-67.
23. Роза Р. Магнитогидродинамическое преобразование энергии. – Москва, 1970.
24. Эльпинер И. Е. Ультразвук, физико-химическое и биологическое действие, – Москва : Гос. изд.-во физ.-мат. лит., 1963. – 420с.

*Харьковский национальный
университет радиоэлектроники*

Поступила в редколлегию 02.09.2018