

ОЦЕНИВАНИЕ РИСКА НЕЙРОТОКСИКАЦИИ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИИ¹

**Ткачук Р. А.¹, д.т.н., профессор; Яворский Б. И.¹, д.т.н., профессор;
Яненко А. Ф.², д.т.н., профессор;**

¹ Тернопольский национальный технический университет
им. Ивана Пулюя, Тернополь, Украина,
kaf_BT@tu.edu.te.ua

² Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт» Киев, Украина

NEUROTOXICITY RISK ASSESSMENT USING OF ELECTRORETINOGRAPHY

Tkachuk R. A.¹, Doctor of Engineering, Professor; Yavorsky B. I.², Doctor of Engineering, Professor; Yanenko O. P.², Doctor of Engineering, Professor

¹ Ternopil Ivan Puluj National Technical University, Ternopil, Ukraine,

² National Technical University of Ukraine “Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine

Введение

Интенсивное развитие технологий и производства с применением новых материалов и структур привело к появлению выбросов в окружающую среду наночастиц и комбинаций из наноструктур. Влияние на человека нанозагрязнений окружающей среды пока неизвестно и, на этом этапе, интенсивно исследуются. Возникла актуальная проблема обнаружения токсикации от попадания наночастиц в организм человека на ее начальной стадии, идентификации токсиканта, определения его количества (дозы)—оценивание риска токсикации. Установлено, что наиболее опасно нанозагрязнение на клеточном уровне (нервной системы—нейротоксикация), поскольку при таком загрязнении наночастички практически не выводятся из организма. При попадании в организм человека наночастички накапливаются в высоко чувствительных глазных тканях (сетчатке). Для оценивания риска нейротоксикации человека рекомендовано использовать электро-физиологические методы исследований, в частности электроретинографию [1]. Метод диагностики патологии глаза (глазного анализатора) получил распространение в конце 20-го века. Международная группа экспертов [1] рекомендовала использовать электроретинографию для определения степени токсикации химическими веществами организма человека по изменению формы ретинограммы. Исследование ретинограммы при нейротоксикации нано частичками известными средствами не всегда возможно из-за слабого отклика и реакции глаза на внешнее раздражение и

¹ Электронный вариант статті: <http://radap.kpi.ua/radiotechnique/article/view/1083>

меньшее влияние наночастиц на форму ретинограммы .

Постановка задачи

Для оценивания риска нейротоксикации, вызванной наночастичками, необходимо усовершенствование средств её обнаружения, измерения и регистрации [2]. Особенно актуальным является обнаружение априорно неизвестного нейротоксиканта, от чего зависит применение тех или иных методов и средств для вывода токсиканта либо его нейтрализации. В статье рассмотрены решения основных задач, возникших при усовершенствовании средств и методов электроретинографии при ее применении для оценивания риска нейротоксикации человека.

Направления усовершенствования средств ретинографии

Электроретинография применяется в практике офтальмологии давно. При этом используются международные стандарты на характеристики и параметры её средств: интенсивность $\Xi = \int_{\Theta} |\xi(t)|^2 dt$ тестовой вспышки света

(0.03 – 30) Кд·сек/м²); пороговая чувствительность усилителя порядка $s_h=10$ мкВ, усиление отобранного, вызванного вспышкой, потенциала (электроретино- сигнала $s(t)$, ЭРС) равномерное, порядка 10^4 в полосе частот (0-300) Гц; разрешающая способность — 5 мВ. После каждого тестового эксперимента при стандартной вспышке для восстановления сетчатки необходимо делать паузу порядка (0.3-0.7) часа, что увеличивает продолжительность всего эксперимента, требующего повторения тестовых вспышек, необходимого для набора ансамбля ЭРС [3].

При оценивании риска нейротоксикации возникает необходимость существенного увеличения чувствительности устройства, разрешающей способности и уменьшения времени восстановления сетчатки глаза после облучения [1, 2]. Для увеличения разрешающей способности при одновременном повышении чувствительности предложено использовать следствие закона Вебера-Фехнера — концепцию снижения интенсивности облучающего сигнала (рис. 1, а, б), что сокращает также продолжительность всего эксперимента из-за уменьшения дозы раздражения [2, 4, 5]. Однако, вследствие логарифмической зависимости

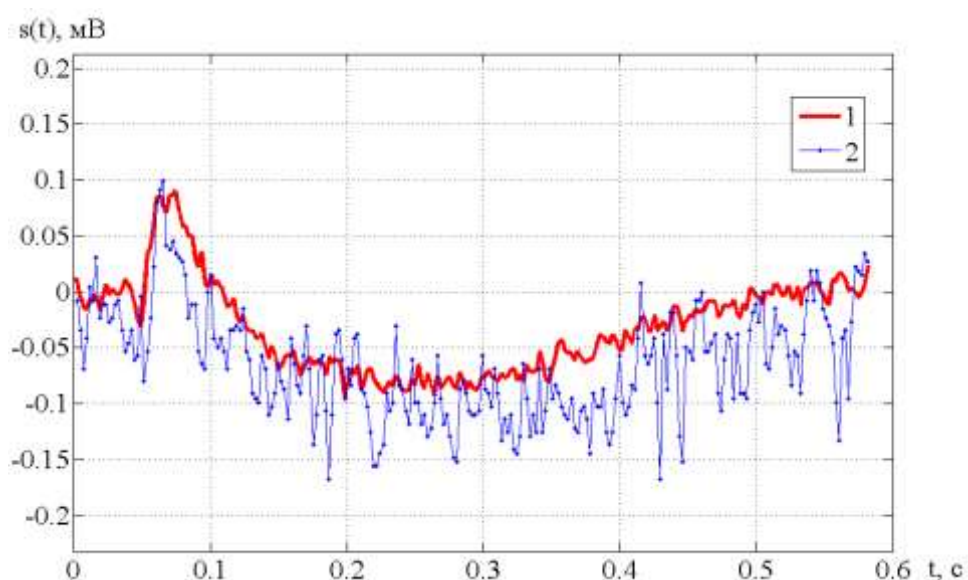
$$\int_{\Theta} \left| \frac{s}{s_h}(t) \right|^2 dt \propto \ln \frac{\Xi}{\Xi_h}$$

энергии вызванного потенциала $x(t)=s(t)+n(t)$ на сетчатке глаза от интенсивности её раздражения и независимости от него уровня шума $n(t)$,

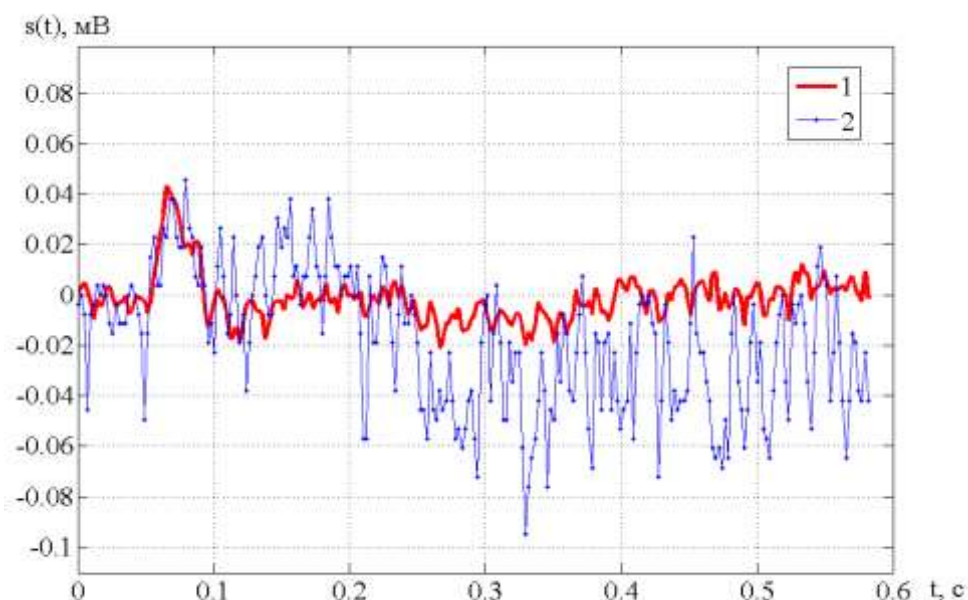
уменьшается отношение $\int_{\Theta} |S(f)|^2 df / \int_{\Theta} |N(f)|^2 df$, где N — спектральная

плотность шума, $\Theta \triangleq |0, \Theta|$ — полоса частот (рис. 2), и требуется специальная обработка полученной смеси потенциала $s(t)$ и шума $n(t)$ для восста-

новления из неё ЭРС $\hat{s}(t)$. При этом приходится учитывать повышение роли нестационарности, как шумов, так и самого ЭРС. Кроме перечисленного, потребовалось принимать специальные меры при разработке устройства раздражения сетчатки [6], конструкции электродов, АЦП и интерфейса с базовым компьютером, а также элементы искусственного интеллекта для создания эталонов ЭРС, при неизвестных априорно нарушениях его формы.



а



б

Рис. 1. ЭРС глаза кролика: а – энергия импульса раздражения сетчатки 22.63 мКд·с (2- усреднение 12-ти ЭРС, 1- с отброшенными тремя нетипичными ЭРС); б – энергия раздражения 0.037 мКд·с, отброшено три ЭРС

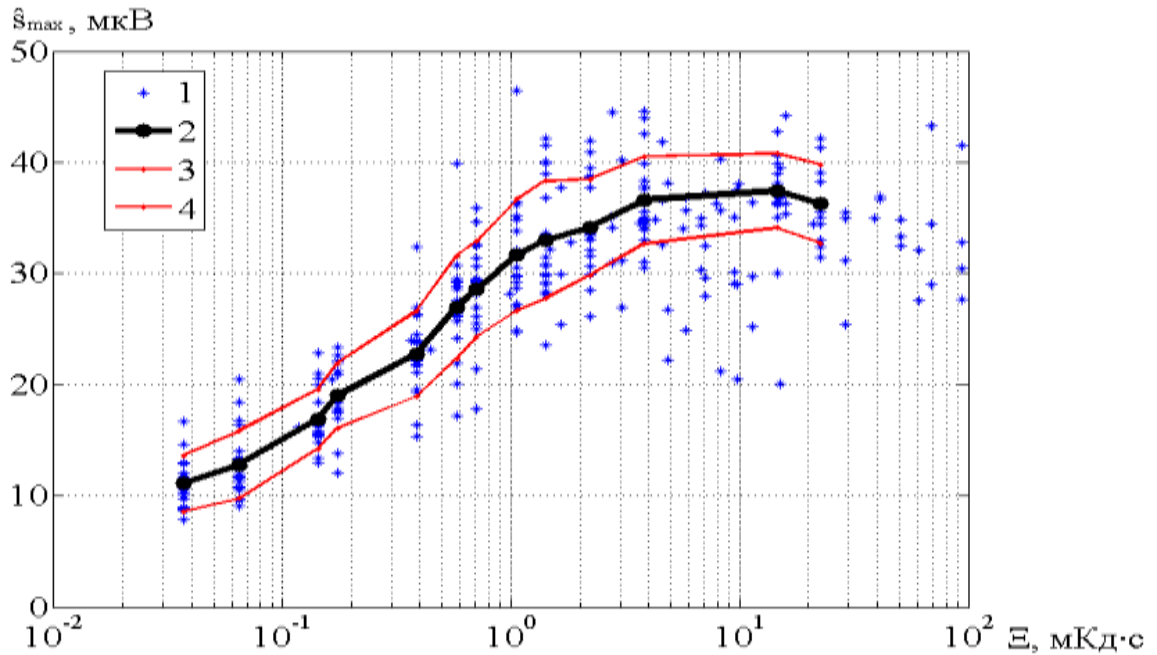


Рис. 2. Зависимость математического ожидания (2) и среднеквадратических отклонений (3, 4) амплитуд \hat{s}_{\max} (1) ЭРС от энергии E тестового раздражения (ось абсцис — логарифмическая).

При низком уровне тестового раздражения шумы (отбора, измерения и т.п.) и отклонения от нормы ЭРС считались независимыми, аддитивными, а разрешение отклонений значительно увеличенным (вследствие закона Вебера-Фехнера). В силу значительного уменьшения уровня ЭРС отношение мощности ЭРС к мощности шумов, при априорно известном ЭРС (например, в «норме»), нестационарности шума применена оптимальная калмановская фильтрация с переменными параметрами фильтра. Поскольку ЭРС является стохастическим и одновременно успокаивающе-колеблющимся с разными параметрами полуволн, то полученная последовательность его отсчетов считается гармонизованной, т.е. существует её спектральное представление [2]. Такое представление обладает максимальной компрессией информации (минимальной энтропией), что достигается представлением ЭРС в базисе Карунена-Лоэва. Тогда всю информацию содержат координаты в базисе из собственных функций корреляционного оператора (собственные числа — спектр оператора, ядром которого является автокорреляционная функция ЭРС). Дисперсии этих координат определяет их значимость.

Для оценивания достоверности ЭРС, полученного при низкой интенсивности раздражения, проведены статистические испытания (рис. 3).

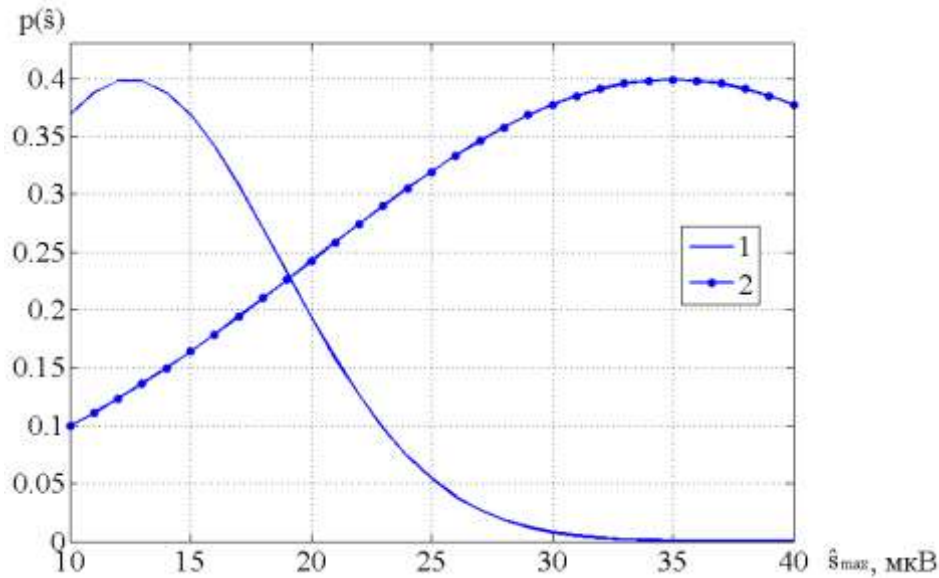


Рис. 3. Плотности вероятности значений амплитуд \hat{s}_{\max} ЭРС (рис. 2) полученных при энергиях (1) — 0.073 мКд·с и (2) — 22.7 мКд·с импульсного раздражения сетчатки глаза кролика
 Рис. 3. Плотности вероятности значений амплитуд \hat{s}_{\max} ЭРС (рис. 2) полученных при энергиях (1) — 0.073 мКд·с и (2) — 22.7 мКд·с импульсного раздражения сетчатки глаза кролика

В результате их проведения искомая достоверность представлялась оценками вероятностей P_d отличными от единицы, в зависимости от степени адекватности математической модели ЭРС, в частности, получает надлежащую оценку и метод его восстановления из шума. Это вероятности

$$P_d = 1 - \Phi\left(\frac{v - M_\gamma}{V_\gamma}\right),$$

решения принять полученный результат оценивания ЭРС (в пределах заданной точности) при заданной (из практических соображений) вероятности P_f ошибочности такого решения. Последняя вероятность определяет пороговое для принятия ЭРС значение дисперсии координат (дисперсии спектра)

$$v = \sqrt{D_0} \Phi^{-1}(P_f) + M_0,$$

где $\Phi(z) = \int_{-\infty}^z \exp(-t^2/2) dt$, M_0 , D_0 — математическое ожидание и дисперсия спектра ЭРС при стандартном тестовом возбуждении, M_γ , V_γ — математическое ожидание и дисперсия спектра оценки ЭРС при низкой интенсивности возбуждения.

Примененный подход к выбору такого принятия (решения) есть отдельным случаем критерия среднего риска. Аргументом этого критерия выбрано дисперсию спектра как метрического инварианта (для ЭРС, как гармонизированного случайного процесса, таким инвариантом является

его спектральная плотность мощности, или, в частности, средняя мощность) к сдвигу по временной оси.

Результаты статистических испытаний средней мощности для образцового (эталонного) ЭРС (или для соответствующей ему оценки) также стохастические, а дисперсия — один из моментов распределения вероятностей значений этой средней мощности.

Потенциальные ограничения информативности электроретинографической системы с применением низкоинтенсивного возбуждения определяются возможностями полученного ЭРС как носителя информации. Для определения количества информации приспособлено выражение условной энтропии. Величина энтропии определялась через распределение вероятности дисперсии спектрального представления ЭРС.

При стационарной модели оценки ЭРС выражение энтропии принимает вид

$$H(K|N) = - \sum_v p_f(v) \sum_k P(V_{v,k} | v) \log P(V_{v,k} | v),$$

где $v \in N$ определяется выражением для каждого $k \in K$ тестового испытания.

Для L стационарных компонент периодически коррелированного (нестационарного) ЭРС информативность

$$H(K|N) = - \sum_l \sum_v p_{f,l}(v) \sum_k P_l(V_{v,k} | v) \log P_l(V_{v,k} | v),$$

то есть, каждая l -я компонента, $l = \overline{1, L}$, «добавляет» информативности [2].

Проведенные натурные и статистические испытания с использованием электроретинографа (государственный сертификат на применение №1682\2003) на кафедре Биотехнических систем ТНТУ имени Ивана Пулюя подтвердили также результаты имитационного моделирования.

Заключение

Имитационное моделирование и статистические испытания системы низкоинтенсивной электроретинографии подтверждают:

1. Концепцию определяющей роли адекватности математической модели ЭРС к самому ЭРС и к задаче, решаемой с помощью такого моделирования, при повышении информативности системы.

2. Возможность обнаружения нейротоксикантов крайне малых размеров, вплоть до наночастинок, при усовершенствовании ретинографической системы, в части увеличения чувствительности и разрешения, использования нового алгоритма цифровой фильтрации и обработки ретино-сигнала, параллельно с снижением уровня облучающего сигнала.

3. Преимущество низко-интенсивных (пониженных в 10^2 – 10^3 раз) воздействий электромагнитного излучения диапазона (400-800) нм на сетчатку глаза при его активных исследованиях, как в части улучшения парамет-

ров ретинографической системы так и сокращения времени восстановления глаза после световой вспышки.

Работа выполнена в соответствии с планами фундаментальных исследований МОНМС Украины, номер госрегистрации 0111U002593.

Перечень источников

1. Environmental Health Criteria 223. Neurotoxicity Risk Assessment For Human Health: Principles And Approaches <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc223.htm> (дата обращения: 12.05.2010).
2. Ткачук Р.А., Повышение эффективности электроретинографической системы / Р.А. Ткачук, Г.Б. Цуприк, Б.И. Яворский // УСиМ. – 2013. – №4. – С. 33–40.
3. Marmor M.F. *al.* ISCEV Standart for full-field clinical electroretinography // Doc Ophthalmol 2009 118 P. 69—77
4. Hecht S. *al.* Energy, Quanta, and Vision // Journal of General Physiology 1942 July 20 P. 819—840.
5. Jianhong Shen, Yoon-Mo Jung On the Foundations of Vision Modelling// IV. Weberized Mumford-Shah Model with Bose-Einstein Photon Noise: Light Adapted Segmentation Inspired by Vision Psychology, Retinal Physiology, and Quantum Statistics.- IMA Tech. Preprint No. 1949.
6. Устройство возбуждения сетчатки глаза для фотонной электроретинографии / Р.А. Ткачук, Б.И. Яворский. СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии: сб. докл. за матер. междунар. научн.-техн. конф. КрыМиКо, 13 – 17.09.2010г. – Севастополь, 2010. – С. 1127 – 1128.

References

1. Environmental Health Criteria 223. Neurotoxicity Risk Assessment For Human Health: Principles And Approaches <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc223.htm> (дата обращения: 12.05.2010).
2. Yavorskiy B.I. Pidvyschennya efektyvnosti biotekhnichnyh sistem dlya aktyvnyh biomedychnyh doslidzhen / B.I.Yavorskiy, R.A.Tkachuk, G.B.Tsuprik // Optyko-elektronni Informatsiyno- energetychni tehnologyi. – 2012. – 2(24). – S. 86–94.
3. Marmor M.F. *al.* ISCEV Standart for full-field clinical electroretinography // Doc Ophthalmol 2009 118 P. 69—77
4. Hecht S. *al.* Energy, Quanta, and Vision // Journal of General Physiology 1942 July 20 P. 819—840.
5. Jianhong Shen, Yoon-Mo Jung On the Foundations of Vision Modelling// IV. Weberized Mumford-Shah Model with Bose-Einstein Photon Noise: Light Adapted Segmentation Inspired by Vision Psychology, Retinal Physiology, and Quantum Statistics.- IMA Tech. Preprint No. 1949.
6. Ustroystvo vobuzhdeniya setchatki glaza dlya fotonnoy elektroretinografii / R.A. Tkachuk, B.I. Yavorskiy. SVCh-tehnika i telekommunikatsionnye tehnologii: zb. dokl. za mater. mezhdunar. nauchn.-tehn. konf. KryiMiKo, 13 – 17.09.2010g. – Sevastopol, 2010. – S. 1127 – 1128.

Ткачук Р. А., Яворський Б. І., Яненко А. Ф. Проблеми оцінювання ризику нейроінтоксикації за допомогою електроретінографії Запропоновано метод удосконалення стандартних засобів електроретінографії для застосування при оцінюванні ризику нейротоксикації. На базі концепції застосування низько інтенсивного імпульсного впливу світлом на сітківку ока отримана велика роздільна здатність і менший час відновлення сітківки ока. Встановлено негативний ефект зниження інтенсивності

світлового потоку у вигляді зниження відносини енергій електроретіно - сигналу і шумів. Обґрунтовано застосування оптимальної калмановської фільтрації для оцінювання електроретіно сигналу у відібраній з ретини суміші його з шумами. Наведені основні результати імітаційного моделювання та натурних експериментів. Результати застосовані при побудові експертної системи для виявлення нейротоксикації, ідентифікації типу нанотоксиканта і оцінювання його дози в нервовій системі організму, в тому числі априорно невідомого.

Ключові слова: наночастинки, нейроинтоксикація, електроретинографія, ретинограма

Ткачук Р. А., Яворский Б. И., Яненко А. Ф. **Проблемы оценивания риска нейроинтоксикации с помощью электроретинографии** Предложен метод усовершенствования стандартных средств электроретинографии для применения при оценивании риска нейротоксикации. На базе концепции применения низко интенсивного импульсного воздействия светом на сетчатку глаза получена большая разрешающая способность и меньшее время восстановления сетчатки глаза. Установлен отрицательный эффект снижения интенсивности светового потока в виде снижения отношения энергий электроретино - сигнала и шумов. Обосновано применение оптимальной калмановской фильтрации для оценивания электроретиносигнала в отобранной из ретины смеси его с шумами. Наведены основные результаты имитационного моделирования и натурных экспериментов. Результаты применены при построении экспертной системы для обнаружения нейротоксикации, идентификации типа нанотоксиканта и оценивания его дозы в нервной системе организма, в том числе априорно неизвестного.

Ключевые слова: наночастички, нейроинтоксикация, электроретинографія, ретинограмма

Tkachuk R. A., Yavorsky B. I., Yanenko O. P. **Problems of neurotoxicity assessment with using of electroretinography.**

Introduction An actual problem of neurotoxication detection from getting nanoparticles into the human body in its initial stage, the identification of toxicant, determine its amount (dose) is considered.

Formulation of the problem Solving the basic problems which encountered during improving electroretinography means and methods in its application to risk assessment person neurotoxication are considered in this article.

Directions of retinographia improvement We propose a method to improve the standard electroretinography tools for assessment of risk of neurotoxicity. On the basis of the concept of applying low intense pulsed light exposure on to the retina leads to a large resolution and less recovery time of the retina. A negative effect of reducing the intensity of the light is obtained in the form of decrease of ratio energies of electroretino - signal to noise (ER-SNR). The application of the optimal Kalman filter to estimate the electroretinosignal in the selected from the retina its mixture with noise is presented. The main results are cited as simulation, and the field experiment. The statistical test of whether the alternative hypothesis achieves the predetermined significance level in order to be accepted in preference to the null hypothesis was applied. The formulas for entropy expressions in stationary and periodical correlated models of ERS are proposed.

Conclusion The results are used in development of an expert system for detecting of neurotoxicity, identification of nanoparticle type, and estimation of their dose in the nervous system of an organism, including at cases of a priori unknown particle.

Keywords: nanoparticle, neurotoxicity, electroretinography, retinograma