

М.С. Балеев, Л.А. Матвеев

**МОНИТОРИНГ АНГИО- и ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИИ В
ДЕИННЕРВИРОВАННОЙ СТЕНКЕ ТОНКОЙ КИШКИ С ПОМОЩЬЮ
МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ОПТИЧЕСКИХ ДАННЫХ КОГЕРЕНТНОЙ
ТОМОГРАФИИ**

*Научные руководители: д-р мед. наук, доцент М.Г. Рябков,
канд. биол. наук Е.Б. Киселева*

*НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород,
Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики
Российской академии наук (ИПФ РАН), Нижний Новгород*

M.S. Baleev, L.A. Matveev

**MONITORING OF ANGIO- AND LYMPHOCIRCULATION IN THE
DEINNERVATED WALL OF THE SMALL INTESTINE USING MULTIMODAL
OPTICAL DATA OF COHERENT TOMOGRAPHY**

*Tutors: MD, associate professor M.G. Ryabkov,
PhD in biol. sciences E.B. Kiseleva*

*Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod
Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences
(IPF RAS), Nizhny Novgorod,*

Резюме. В статье демонстрируется возможность применения оптической когерентной томографической в режиме ангиографии (ОКТА) и оптической когерентной томографии в режиме лимфангиография (ОКТЛ) для исследования изменений интрамурального кровотока и лимфотока тонкой кишки при ее симпатической деиннервации. Лимфо- и кровообращение в стенке тонкой кишки оценивали до и после травмы симпатической нервной системы.

Ключевые слова: ангиография, оптическая когерентная томографическая, лимфангиография, кишечник, обработка сигналов, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды.

Resume. The article demonstrates the possibility of using optical coherence tomography in the angiography mode (OCTA) and optical coherence tomography in the lymphangiography mode (OCTL) to study changes in the intramural blood flow and lymph flow of the small intestine during its sympathetic deinnervation. Lymph and blood circulation in the wall of the small intestine was assessed before and after trauma to the sympathetic nervous system.

Keywords: angiography, optical coherence tomography, lymphangiography, intestine, signal processing, blood vessels, lymphatic vessels.

Актуальность. Лимфатическая система кишечника остается плохо изученной темой, как в фундаментальных, так и в клинических исследованиях. Лимфатическая система играет важную роль в транспортировке липидов, антигенов, антигенпрезентирующих клеток, жирорастворимых витаминов, обеспечивает биодоступность пероральных препаратов, выполняет иммунные и барьерные функции, дренирует лишнюю жидкость из интерстициальной ткани в системный кровоток [1-4]. Визуализация лимфатических сосудистых сетей в режиме реального времени, несомненно, облегчила бы анализ состояния лимфатической системы и

позволила бы количественно сравнить лимфатические сосуды при патологических состояниях и в норме. Существует несколько подходов к оценке лимфатических сосудов *in vivo* [5-7]. Однако, данные методы либо имеют плохую пространственную разрешенность, либо страдают от процедур введения контрастного вещества с потенциальной химической или радиационной токсичностью. Для многих исследований введение контрастного вещества является не допустимым, поскольку оно зачастую искажает реальную картину, что в конечном счете может привести к неправильной интерпретации результатов. Безконтрастный метод лимфангиографии высокого разрешения – когерентная томографическая лимфангиография (ОКТЛ), как модальность ОКТ была предложена около 12 лет назад [7]. На В-сканах хорошо видны лимфатические сосуды. области с низким коэффициентом рассеяния¹⁰. Данная работа посвящена адаптации ОСТЛ в сочетании с оптической когерентной томографией и ангиографией. (ОСТА) к промежуточной стенке, чтобы избежать возникновения артефактов ОСТЛ.

Цель: изучить с помощью оптической когерентной томографии изменения интрамуральной ангио- и лимфоциркуляции тонкой кишки на экспериментальной модели спинальной травмы с симпатической деиннервацией кишечника.

Задачи:

1. Изучить точность оптической когерентной томографии в изучении микроциркуляторного русла стенки деиннервированной кишки.
2. Доказать эффективность данного метода.
3. Выявить недостатки.
4. Предложить варианты их исключения.

Материалы и методы. Данное исследование было одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. (Протокол №17 от 10.11.2019). Десять кроликов-самцов (два в контрольной группе и восемь в целевой группе) весом 1,1-1,3 кг. Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986). Оперативные вмешательства проводились под общей анестезией смесью растворов 3,5% тилетамина гидрохлорид, золазепам и 2% ксилазина гидрохлорид (в объеме, пропорциональном массе тела), которые вводили внутривенно. После введения животного в анестезию выполняли срединную лапаротомию, после чего временно выводили петлю тонкой кишки длиной до 20 см в лапаротомную рану. После чего оценивали интрамуральный кровоток и лимфоток методом ОКТ со стороны серозной оболочки тонкой кишки до и после моделирования острой травмы симпатической нервной системы. Мультимодальная ОКТ-система с центральной длиной волны 1310 нм и шириной спектра 100 нм, обеспечивает осевое разрешение 10 мкм, поперечное разрешение 15 мкм и скорость сканирования 20000 А-сканов в секунду; глубина сканирования при этом составляла 1,7 мм. Ко всему прочему, ОКТ-система выстраивает 3D-блоки данных ОКТ, охватывающие область латерального сканирования 3,4 x 3,4 мм². Обработка данных ОКТ-ангиографии основана на разработанном нами алгоритме реального времени [11]. Иначе говоря, мы выполняем вычислительно эффективную фильтрацию верхних частот на основе временных

спекл-вариаций, вызванных движением крови в областях сканирования с достаточно высоким заранее выбранным отношением сигнал/шум. Толщина сосуда рассчитывалась как удвоенное расстояние между границей бинарного изображения сосуда и его скелетом. Количественная оценка ОКТА-изображений заключалась в подсчете общей длины перфузируемых сосудов («L», мкм) и длины сосудов малого (20-60 мкм) и большого диаметра. В отличие от кровеносных сосудов лимфатические сосуды представляют собой оптически прозрачные включения внутри ткани, которые не могут быть обнаружены методом ОКТА из-за очень низкого отношения сигнал/шум. Прикладная обработка лимфатических сосудов происходит на основе оценки коэффициента затухания [3]. Однако для обработки данных лимфатических сосудов кишечника мы добавили детекцию участков ткани с маскированием амплитуды. Лимфатические сосуды являются интерстициальными структурами, не вызывающими сигнала. Таким образом, визуализация лимфатических сосудов была получена из коэффициента затухания с разрешением по глубине.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении доли капилляров и мелких сосудов (диаметром 20-60 мкм): до травмы 0,17 [0,16; 0,18], после травмы стало 0,13 [0,11; 0,14] ($p = 0,001$), тогда как крупные сосуды уменьшаются с 0,55 [0,32; 0,62] до травмы до 0,39 [0,34; 0,42] после травмы ($p = 0,018$). При этом среднее значение лимфатических плотности сосудов до и после денервации не претерпевает существенных изменений из-за высокой дисперсии этого параметра внутри группы. При этом медиана плотности лимфатических сосудов снижается с 1,56% до 0,95%. Поэтому оценить статистическую значимость трудно из-за значительного неустойчивого распределения данных.

Выводы:

1. Оптическая когерентная томография в режиме ангио- и лимфангиографию позволяет оценить состояние микроциркуляторного русла в стенке тонкой кишки при ее денервации.
2. Значимость изменений плотности лимфатических сосудов трудно оценить из-за большого разброса данных.
3. Основным ограничением представленных результатов является высокая вариабельность плотности лимфатических сосудов внутри каждой группы между образцами.
4. Дальнейшее исследование будет основано на более строгом контроле эксперимента для уменьшения вариаций внутри групп.

Литература

1. Alitalo, K. The Lymphatic Vasculature in Disease. *Nat. Med.* 2011, 17, 1371–1380.
2. Campisi, C.C., Ryan, M., Boccardo, F., Campisi, C. "Fibro-Lipo-Lymph-Aspiration With a Lymph Vessel Sparing Procedure to Treat Advanced Lymphedema After Multiple Lymphatic Venous Anastomoses: The Complete Treatment Protocol," *Ann. Plast. Surg.* 78, 184–190 (2017).
3. Ranzenberger, L.R., Pai, R.B. *Lymphoscintigraphy*; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
4. Norden, P.R., Kume, T., "The Role of Lymphatic Vascular Function in Metabolic Disorders," *Front. Physiol.* 2020, 11, 404.

5. Sirotkina, M.A., Potapov, A.L., Vagapova, N.N., Safonov, I.K., Karashtin, D.A., Matveev, L.A., Radenska-Lopovok, S.G., Ti-makova, A.A., Kuznetsov, S.S., Zagaynova, E.V., et al. "Multimodal Optical Coherence Tomography: Imaging of Blood and Lymphatic Vessels of the Vulva," *Sovrem. Tehnol. Med.* 11, 26 (2019).
6. Lu, Q., Hua, J., Kassir, M.M., Delproposto, Z., Dai, Y., Sun, J., Haacke, M., Hu, J. "Imaging Lymphatic System in Breast Cancer Patients with Magnetic Resonance Lymphangiography," *PLoS ONE* 8, e69701 (2013).
7. Sevick-Muraca, E.M., Sharma, R., Rasmussen, J.C., Marshall, M.V., Wendt, J.A., Pham, H.Q., Bonefas, E., Houston, J.P., Sam-path, L., Adams, K.E., et al. "Imaging of Lymph Flow in Breast Cancer Patients after Microdose Administration of a Near-Infrared Fluorophore: Feasibility Study," *Radiology* 246, 734–741 (2008).