

## Применение СКВИДов для регистрации биомагнитных сигналов

И.Д. Войтович, М.А. Примин, В.Н. Сосницкий

*Институт кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины  
пр. Академика Глушкова, 40, г. Киев, 03680, Украина  
E-mail: d220@meta.ua*

Статья поступила в редакцию 14 октября 2011 г.

На основе низкотемпературных СКВИДов созданы сверхчувствительные магнитометрические системы для исследований в кардиологии (магнитокардиография) и для изучения распределения магнитных наночастиц в биологических объектах. Особенностью данных СКВИД магнитометрических систем является их помехозащищенность, позволяющая производить исследования в неэкранированных помещениях. Подтверждена высокая воспроизводимость результатов исследований. С помощью магнитокардиографических систем разработана новая скрининговая информационная технология ранней диагностики заболеваний сердца. Магнитное отображение токов действия сердца является идеальным способом тестирования уровня локальной электрической гетерогенности миокарда. Показано, что магнитокардиография имеет значительный потенциал как для базовой науки анализа биосигналов сердца, так и для клинической кардиологической практики. Описана СКВИД магнитометрическая система для измерения магнитных сигналов, излучаемых органами лабораторных животных. Разработана информационная технология по автоматической регистрации и преобразованию магнитометрических данных, приведены измеренные величины сигналов над печенью крысы при введении внутривенно наночастиц окислов железа и растворов свинца.

На основі низькотемпературних СКВІДів створено надчутливі магнітометричні системи для досліджень в кардіології (магнітокардіографія) та для вивчення розподілу магнітних наночастинок у біологічних об'єктах. Особливістю даних СКВІД магнітометричних систем є їх завадозахищенність, що дозволяє робити дослідження в неекраниваних приміщеннях. Підтверджено високу відтворюваність результатів досліджень. За допомогою магнітокардіографічних систем розроблено нову скринінгову інформаційну технологію ранньої діагностики захворювань серця. Магнітне відображення струмів дії серця є ідеальним способом тестування рівня локальної електричної гетерогенності міокарду. Показано, що магнітокардіографія має значний потенціал як для базової науки аналізу біосигналів серця, так і для клінічної кардіологічної практики. Описано СКВІД магнітометричну систему для виміру магнітних сигналів, що випромінюються органами лабораторних тварин. Розроблено інформаційну технологію з автоматичної реєстрації та перетворення магнітометричних даних, приведено величини сигналів, які виміряно над печінкою шурів при введенні внутрішньовенно наночастинок оксидів заліза і розчинів свинцю.

PACS: 85.25.Dq Сверхпроводящие квантовые интерференционные датчики (СКВИДы);  
87.15.-v Биомолекулы: структура и физические свойства.

Ключевые слова: СКВИД магнитометр, биомагнетизм, магнитокардиография, экспресс-диагностика, наночастицы.

### Введение

Жизнедеятельность живых организмов сопровождается излучением магнитных полей. Их источниками являются: движение ионов вследствие электрической активности клеточных мембран; магнитные материалы, которые принимают участие в биологических процессах, имеют разную магнитную восприимчивость и

поэтому по-разному искажают приложенные внешние магнитные поля; ферромагнитные и парамагнитные частицы, которые проникают тем или иным способом или целенаправленно вводятся внутрь организма. Источник биомагнитных полей, которые возникают за счет движения ионных токов, вызывает не только магнитные поля, но и распределение электрических потенциалов на поверхности тела. Регистрация этих по-

тенциалов уже давно используется в исследованиях и клинической практике. Это, прежде всего, электрокардиография и электроэнцефалография. Но, как будет показано дальше, регистрация биомагнитных сигналов существенно дополняет регистрацию электрических потенциалов. Их комбинация дает наиболее полную информацию об исследуемых процессах. Независимо от вида источника все биомагнитные сигналы весьма слабые, намного слабее окружающих магнитных полей, которые могут превышать их по амплитуде на 12 порядков. Измерение биомагнитных сигналов стало возможным только после изобретения СКВИДов, которые имеют рекордно высокую чувствительность к магнитному полю (до  $10^{-15}$  Тл).

Неинвазивные медицинские исследования, проводимые путем регистрации магнитных сигналов, излучаемых органами тела, называют биомагнитными [1], в отличие от магнитобиологических исследований, изучающих влияние сильных магнитных полей на биологические процессы.

Измерение биомагнитных сигналов вызывает значительный интерес с точки зрения разработки новых методов диагностики в медицине в связи со следующими преимуществами СКВИД магнитометрии [2]: бесконтактные измерения, в том числе через одежду или повязку; абсолютная безопасность и безвредность; получение более надежной информации об электрических процессах в органах (поскольку магнитная неоднородность тканей тела значительно ниже, чем электрическая), возможность измерения магнитных сигналов в любых точках и составления пространственных карт магнитных сигналов, высокая точность локализации источников магнитных сигналов и возможность определения их параметров и искажений. Индукция магнитного поля как вектор характеризуется не только абсолютной величиной, но и направлением, которое также может давать дополнительную полезную информацию. Благодаря всем этим достоинствам и преимуществам биомагнитометрия способна обеспечить такой информацией об организме, которую невозможно получить никакими другими методами. В последние десятилетия именно биомагнетизм оказался движущей силой развития измерительной СКВИД техники. А усовершенствованные СКВИД системы, в свою очередь, дали возможность получить новые результаты в биомагнетизме, открыть новые перспективы их применения.

Но реализация измерений с помощью сверхчувствительных СКВИД сенсоров является непростой проблемой. Она связана с решением ряда задач по преодолению шумов, фильтрации, многоканальному вводу в компьютер, обработке больших массивов сигналов, их отображению, интерпретации результатов измерений и т.п. Все эти задачи присущи любой СКВИД системе, но каждая система имеет и свои особенности.

В настоящей работе описаны две СКВИД магнитометрические системы, одна из которых используется для магнитокардиографических исследований, а другая — для регистрации магнитных сигналов, излучаемых биологическими объектами. Обсуждаются также результаты биомагнитных исследований, полученные с помощью этих систем, и ожидаемые перспективы их практического использования.

## 1. Магнитокардиография

На протяжении последнего десятилетия распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) приобрела характер эпидемии. Поэтому возникла острая потребность в скрининговых технологиях выявления групп пациентов с повышенным риском будущих катастроф. Реальные успехи на пути решения скрининговых задач оценки риска и профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов со структурными сердечными заболеваниями или с первичными электрическими нарушениями в большой мере зависят от тех медицинских технологий, которые могут быть использованы в той или иной клинике. Только объединение ранней высокочувствительной инструментальной диагностики нарушений и эффективной медикаментозной профилактики болезней сердечно-сосудистой системы может дать ощутимый эффект в борьбе за предупреждение прогрессирования болезни и ее осложнений — инфаркта миокарда и ВСС. Одним из наиболее опасных осложнений ИБС является развитие электрической нестабильности, которая клинически проявляется в виде аритмий и блокадах проведения импульса в середине миокарда. Именно ишемия миокарда, его поражение, постинфарктное ремоделирование сердца с последующим развитием хронической сердечной недостаточности являются наиболее частыми причинами нарастания электрической нестабильности миокарда и ВСС. Таким образом, актуальной научной задачей современной кардиологии является поиск закономерностей реакции сигнальных систем миокарда на ишемическое поражение как наиболее частое из стереотипных биоэлектрических проявлений, которые являются сущностью данной реакции.

Проблемы электрической специализации сердца изучаются уже больше 100 лет, но каким образом специализация достигается за счет функционирования ионных каналов, изучалось только на протяжении последних 15 лет. Эффективная работа сердца обеспечивается тесной взаимосвязью двух сигнальных систем — электрической и химической. Локальным инструментом такого взаимодействия служат ионы, которые, с одной стороны, являются носителями определенных свойств химических элементов, а с другой, — переносчиками электрических зарядов. Потоки этих зарядов через ионные каналы формируют так называемые токи

действия. Поскольку широкое распространение и клиническая значимость коронарной болезни сердца ни у кого не вызывают сомнений, использование модельных представлений электрической нестабильности возбужденного миокарда при хронической ишемии, на наш взгляд, является весьма целесообразным.

Нарушение биоэлектрической активности миокарда неизбежно приводит к его механическим сбоям. Электрическая стабильность миокарда и его сократительная способность являются интегральными характеристиками, которые определяют функционирование сердца как саморегулирующейся системы. Эффективная насосная функция сердца может быть обеспечена только оптимальной пространственно-временной организацией потока ионов и, в конечном итоге, процесса возбуждения. Именно нарушение пространственно-временного процесса сокращения миокарда является обобщенным механизмом нарушения сердечного ритма. Наиболее известным и таким, что хорошо распознается, примером нарушений пространственно-временной организации являются разнообразные блокады проведения. А источники дополнительных автоколебаний, которые возникают при патологических изменениях тех или иных участков миокарда, могут приводить к тяжелым аритмиям. В клинических условиях единственным доступным в данное время методом анализа электрической нестабильности миокарда, которая приводит к развитию угрожающих жизни аритмий, является оценка продолжительности интервала QT и величины его дисперсии на основе ЭКГ данных. Однако есть несколько ограничений, которые не позволяют по этим данным дать заключение [3].

Измеряя потенциальные сигналы, врач имеет дело с комбинированным потенциалом действия, а не с показателями электрофизиологического состояния отдельных участков миокарда. Это существенно ограничивает возможности диагностики с использованием электропотенциального картирования. Однако на помощь пришел метод магнитного картирования. Объединение магнитного картирования с решением так называемой обратной задачи, которая в общем понимании заключается в оценке характеристик электрических источников внутри миокарда по картам индукции магнитного поля, создаваемого этими источниками, дало возможность разработать новый диагностический метод — магнитокардиографию (МКГ). Физическим базисом для использования МКГ технологий в диагностике изменений электрофизиологии миокарда является закон Био–Савара–Лапласа:

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{\mathbf{j}(\mathbf{r}_0) \times (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|^3} dV,$$

где  $\mathbf{B}$  — вектор магнитной индукции,  $\mathbf{j}$  — вектор плотности токов,  $\mathbf{r}$  — радиус-вектор,  $\mathbf{r}_0$  — радиус-вектор точки с элементом тока,  $\mu_0$  — магнитная постоянная. С

физиологической точки зрения как раз плотность тока и определяет особенности функционирования сердца как двухступенчатого преобразователя энергии — химической в электрическую, а потом электрической — в механическую. Таким образом, на первой стадии происходит направленное перемещение ионов через ионные каналы клеточных мембран, и возникает определенное распределение плотности тока, вызванное причинами не электрической природы (и, как следствие, не подчиняющееся закону Ома), а в большинстве случаев под действием градиента концентраций. Поскольку закон Био–Савара–Лапласа отображает связь плотности тока с созданным им магнитным полем, то при решении обратной задачи по карте магнитного поля можно восстановить картину распределения плотности источников тока в миокарде. Алгоритм решения обратной задачи, который мы используем, требует предварительного выделения наиболее вероятной плоскости с максимальной плотностью тока, где расположен эквивалентный диполь, что исключает неоднозначность ее решения. В дальнейшем при использовании соответствующего математического аппарата проводится реконструкция токов с проекцией результатов на фронтальную плоскость. В конечном итоге мы получаем 2D карту векторов плотности токов во фронтальной плоскости [4].

За счет использования высокочувствительных детекторов на основе СКВИДов и технологии измерения магнитного поля сердца мы получаем уникальную возможность визуализировать картину изменений плотности токов внутри миокарда, которые составляют основу его электрической активности. Электрофизиологическое поведение сердца может изменяться в процессе заболевания и лечения. Эти изменения обусловлены разной активностью индивидуальных ионных потоков и увеличением плотности активных ионных каналов. Процессы де- и реполяризации обусловлены изменениями потока ионов, которые создают электрические и магнитные поля вокруг сердца. Эти магнитные поля весьма чувствительны к проявлениям анизотропии электрических свойств тканей сердца. Поэтому магнитное отображение кардиологических токов действия является идеальной технологией тестирования изменений гетерогенности электрических свойств миокарда в результате возникновения функциональных нарушений или патологических структурных изменений.

Начало биомагнитных исследований в Институте кибернетики АН УССР было положено в конце 80-х годов специальным постановлением Комиссии по новой технике при Совете Министров УССР. Технология МКГ картирования развивалась на стыке целого ряда фундаментальных направлений, таких как физика низких температур и тонких пленок, электродинамика, электрофизиология и экспериментальная кардиология с привлечением наиболее современных достижений в области информационных технологий, математики,

математического и физического моделирования, обработки сигналов, программирования и т.п. [2]. Результаты этих разработок и общих с зарубежными партнерами исследований послужили основой для создания при финансовой поддержке частного инвестора отечественного варианта нового поколения МКГ приборов — кардиомагнитного сканера, на котором были проведены клинические исследования и который прошел государственную сертификацию.

В настоящее время существует немало биомагнитных лабораторий, которые проводят исследования магнитных полей человека с помощью СКВИД магнитометрических систем. Чтобы понизить влияние неизбежных помех, которые могут превышать полезные сигналы, как уже отмечалось, в тысячи раз, такие системы в большинстве лабораторий Западных стран используют в комплекте с очень дорогими экранированными камерами. Этот фактор многие годы служил основным препятствием на пути широкого внедрения магнитокардиографии в клиническую практику. Поэтому наши усилия были направлены на разработку МКГ системы, пригодной для работы в обычной клинике без экранированной камеры, в условиях наличия помех промышленного города (силовые линии 50 Гц, электротранспорт, мобильная связь, помехи от различного электронного оборудования и др.).

Процесс регистрации магнитокардиограмм многократно описывался в целом ряде публикаций. Пациент находится на лежаке, который может перемещаться в горизонтальной плоскости по двум координатам в соответствии с заданной программой позиционирования. Максимально близко к грудной клетке, но не касаясь ее, располагается хвостовик криостата со сверхчувствительными СКВИД детекторами. Регистрируемые сигналы проходят через электронный блок и после многоступенчатой обработки поступают в компьютер.

Вместе с регистрацией магнитокардиограмм записывается сигнал II отведения ЭКГ, который при дальнейшей обработке используется исключительно для синхронизации магнитокардиограмм.

Конструктивно электроника МКГ системы сконструирована в виде двух функциональных блоков. Блок первичной электроники находится непосредственно на измерительных зондах, размещенных в криостате. Этот блок обеспечивает рабочие режимы питания СКВИДов, первичную обработку сигналов от всех каналов, измерение уровня жидкого гелия, накопление с помощью собственного микроконтроллера измеряемых сигналов и их передачу в блок управления и обработки. Второй функциональный блок электроники, который выполняет функции управления записью и обработки сигналов, находится в отдельном настольном модуле.

Необходимость перемещения пациента в зоне высокой чувствительности СКВИД детекторов предъявляет ряд специфических требований к системе позициони-

рования. Наиболее предпочтительным вариантом сканирования является фиксированное положение криостата с измерительными зондами и перемещение лежака с пациентом относительно криостата по двум координатам в соответствии с алгоритмом, заданным программой измерения.

Механическое перемещение элементов системы позиционирования пациента (СПП) обеспечивают два линейных реверсивных редукторных двигателя на основе асинхронного электрического привода и винтового механизма. Для контроля координат СПП используются датчики линейного перемещения на основе инкрементных оптических энкодеров. На воспроизводимость результатов МКГ исследования оказывает большое влияние точность привязки измерительной сетки к положению сердца пациента. Поэтому особое внимание было уделено именно исходному позиционированию пациента с возможностью его коррекции, а также точности перемещения, которая составляет  $\pm 1$  мм. Подробно система позиционирования и криоэлектронный блок описаны в [5].

По традиционной процедуре регистрация МКГ сигналов проводится в 36 пространственных точках с шагом 4 см над грудной клеткой обследуемого. На основе полученных 36-ти синхронных усредненных МКГ кривых с помощью алгоритмов двумерной интерполяции строятся мгновенные эквииндукционные карты распределения магнитного поля. С помощью алгоритма «решение обратной задачи» эквииндуктивные карты распределения магнитного поля преобразуются в одномоментные карты распределения векторов плотности токов (ВПТ). Разработанная нами МКГ информационная технология дает возможность анализировать состояние электрофизиологии миокарда путем последовательного решения трех информационных задач:

- визуализация электрически активного электрофизиологического субстрата в целом по сердцу в терминах 2D распределения векторов плотности токов действия для каждого момента кардиоцикла;

- выявление участков электрофизиологического субстрата с аномальным распределением плотности токов в разные моменты кардиоцикла;

- анализ динамики изменений во времени и пространстве выбранных нами геометрических и электрических параметров этих аномальных участков.

В процессе разработки алгоритма анализа карт распределения векторов плотности токов с целью выделения специфических маркеров нарушения электрических параметров электрофизиологического субстрата и следующей интерпретацией данных МКГ картирования в терминах электрофизиологии были сформулированы два ключевых положения.

Во-первых, при анализе карт измеренного магнитного поля и карт векторов плотности токов исследователи на протяжении десятилетия искали ответ на ключевой

вопрос: какой электрофизиологический феномен отображает эффект изменения направления вектора магнитного поля и, соответственно, векторов плотности тока при увеличении нагрузки на сердце, даже без какой-либо патологии [6]. В 2004 г. Сосницким с соавторами [7] впервые была высказана гипотеза о том, что направление максимального вектора плотности тока отображает направление волокон миокарда, в которых в анализируемый момент времени наблюдается максимальная электрическая активность. Изменение направления векторов плотности тока в условиях внешнего влияния вследствие работы адаптивного механизма или вследствие развития патологии позволяет утверждать, что зона максимальной электрической активности переместилась с одного миокардиального пласта волокон в другой. Результаты наших дальнейших экспериментальных исследований на физическом фантоме с моделированием линейных и циркуляторных источников электрической активности и клинические исследования подтвердили правильность этой гипотезы.

Во-вторых, по нашему мнению, всеобъемлющим маркером изменения пространственно-временной организации возбуждения миокарда является динамика изменений глобальной плотности тока действия на протяжении кардиоцикла [8], которую можно рассчитать на основе распределения векторов плотности тока после решения обратной задачи. Результаты исследований этой динамики позволяют нам использовать уникальные возможности метода магнитного картирования для анализа токоструктурного взаимодействия внутри миокарда. Особенно следует отметить, что анализ динамики изменений глобальной плотности тока действия дает нам возможность анализировать электрическую нестабильность миокарда без вышеперечисленных ограничений, которые возникают при использовании ЭКГ.

На уровне решения третьей информационной задачи анализ каждой одномоментной карты выполняется по параметрам, которые характеризуют максимальный по величине ВПТ (угол направления и местонахождение), а также взаимное размещение групп векторов, которые имеют величины не менее 60–70% от величины максимального вектора (наличие циркуляторной структуры или отдельных зон аномальной электрической активности). Кроме анализа одномоментных карт векторов плотности тока выполняется также анализ динамики изменений параметров ВПТ на протяжении избранных для анализа временных интервалов кардиоцикла с шагом 10 мс.

Как иллюстрацию преимуществ магнитокардиографии можно рассмотреть один из целого ряда возможных алгоритмов диагностики ИБС. Изменения процессов деполяризации и реполяризации, связанные с обратимыми метаболическими нарушениями в жизнеспособном миокарде, не всегда регистрируются

поверхностной ЭКГ. Поэтому МКГ как неинвазивная методика, при проведении которой отсутствует необходимость в нагрузке, дает информацию об электрофизиологических процессах в чувствительном к ишемии миокарде и представляет собой перспективное направление современной кардиологии. Для выявления ишемии при МКГ исследовании можно использовать анализ набора карт векторов плотности тока на протяжении сегмента ST. Этот интервал условно разделяют на два подинтервала (ST–Tарех и Tарех–Tend), в каждом из которых оцениваются по три показателя (угол направления вектора максимальной плотности тока (ВПТ), смещение ВПТ, девиация направления максимального ВПТ).

Наиболее специфичным и чувствительным для выявления ишемии и оценки прогноза заболевания оказался интервал ST–Tарех — 60 мс от точки  $J$  к вершине зубца  $T$ , который характеризует региональную электрическую гетерогенность миокарда в «окне ишемии». Есть все основания считать, что в реальных клинических ситуациях обобщенный показатель гетерогенности реполяризации может быть или причиной, или сопутствующим маркером, или следствием патологического состояния миокарда. У больных с доказанной ИБС пространственные и временные изменения векторов плотности токов в указанном интервале отличаются от таких у здоровых и прогрессируют пропорционально тяжести заболевания. Так, суммарная девиация вектора плотности тока по ST–Tарех составляет в среднем 2,5 у здоровых. У больных с острым инфарктом миокарда и положительным стресс-тестом она увеличивается до 10 и более [9].

Еще одним маркером ишемического нарушения электрофизиологии миокарда может служить угол  $\Delta-R T_{арех}$  между направлениями векторов плотности тока для моментов времени, соответствующих вершинам зубцов  $R$  и  $T$ .

Показатель  $\alpha-T_{арех}$  отвечает направлению распространения плотности токов, т.е. основной ориентации электрической активности сердца во время реполяризации.  $\Delta-R T_{арех}$  равен разности углов направлений распространения токов во время де- и реполяризации и отражает электрофизиологические процессы во время возбуждения в соответствии с классической концепцией «желудочкового градиента». Известно, что в норме процессы деполяризации и реполяризации являются гомогенными, протекают детерминированно и синхронизированно, обеспечивая координированное сокращение и релаксацию кардиомиоцитов. Десинхронизация де- и реполяризации может наблюдаться в условиях ишемии, повреждения миокарда и, возможно, при условиях неадекватной тканевой перфузии миокарда. Показатель  $\Delta-R T_{арех}$ , наиболее вероятно, отображает именно такой процесс. Об этом свидетельствует рост уровня  $\Delta-R T_{арех}$  в исследуемых группах в

зависимости от наличия ишемии и некроза миокарда. При изучении магнитокардиографических показателей оказалось, что наиболее выраженные нарушения электрофизиологических свойств миокарда регистрировались у больных с острым инфарктом миокарда, у которых при физической нагрузке ишемические изменения регистрировались на ЭКГ. Было установлено, что показатель  $\Delta-RT_{арех}$  отражает именно негомогенность свойств пораженных тканей и увеличивается в зависимости от наличия и выраженности ишемии миокарда. Показатель  $\Delta-RT_{арех}$  составляет 10–30 градусов у здоровых, он наибольший именно у вышеупомянутой группы больных (90,76±10,65 градусов). У больных с острым инфарктом миокарда и отрицательным стресстестом он составляет 51,56±12,35 градусов, а у пациентов с ИБС без инфаркта в анамнезе — 43,00±4,51 градуса. Таким образом, все четыре сравниваемые группы достоверно отличались по показателю  $\Delta-RT_{арех}$ . Было также выявлено, что максимальная чувствительность (70%) и специфичность (82%) присущи  $\Delta-RT_{арех} \geq 65$  градусов [10].

Разработаны и другие алгоритмы анализа данных МКГ исследований, например, с конкретной целью анализа механизмов нарушений ритма желудочков [11,12], что может быть использовано для стратификации риска будущих сердечных катастроф. Наши модельные исследования на физическом фантоме [13] продемонстрировали возможности технологии в визуализации циркуляторного характера возбуждения, который и может быть основным фактором в формировании возбуждения по механизму re-entry.

## 2. Измерение магнитных сигналов, создаваемых лабораторными животными

Создание измерительной платформы на базе СКВИД магнитометра послужило основой для разработки серии специальных магнитометрических систем для исследования биологических объектов (мелких животных), которые могут выполнять роль физических моделей в медицине. Методы и подходы для лечения и диагностики на основе высокодисперсных магнитных материалов известны и активно исследуются. Они связаны в основном с применением ЯМР томографии. Например, в исследованиях мозга нанодисперсные окислы железа использовали для визуализации разрушения барьера кровь–мозг, для совершенствования детектирования опухолей. Иммунизация антител на поверхности наночастиц может значительно повысить их выборочное родство к определенным органам, опухолям или клеткам, что вместе со способностью к концентрации в магнитном поле предоставляет уникальную возможность выявления опухолей, сосудистых тромбов и кровоизлияния. Но недостатком использования контрастирующих агентов в ЯМР томографии является то, что эффект

контрастирования зависит от концентрации частиц и их агрегатного состояния. Исследования, выполненные к настоящему времени, позволяют предположить, что альтернативой ЯМР томографии в этой области может стать сверхчувствительная СКВИД магнитометрия. Создание прототипа такой системы выполнено для исследования мелких животных (кролей, крыс) в Институте кибернетики им. В.М. Глушкова НАНУ [14].

Принцип работы системы заключается в следующем. Подобранные лекарства иммобилизуют на поверхности нанодисперсных магнитных носителей и в необходимом количестве вводят внутривенно. В зоне патологии с помощью специального устройства создается высокоградиентное магнитное поле, которое удерживает в ней лекарства необходимое время. Сверхчувствительный СКВИД магнитометр, периодически измеряя магнитное поле объекта, регистрирует пространственную картину распределения магнитных носителей и, следовательно, связанных с ними лекарств в зоне патологии. Специальное математическое обеспечение дает возможность восстановить картину распределения магнитных носителей в организме в динамике. Создание в будущем для лечения людей такой системы, которая могла бы транспортировать лекарства исключительно в зону патологии и концентрировать их в этой зоне необходимое время, является важной задачей. Это предоставило бы уникальную возможность повысить эффективность лечения при снижении до минимума дозы индивидуально подобранных препаратов.

Известно, что свинец это глобальный и исключительно антропогенный загрязнитель окружающей среды с тысячелетней историей [15]. Начиная с конца прошлого века во многих странах мира проводятся мероприятия, направленные на уменьшение нагрузки свинца на организм человека. Результаты исследований, выполненные во многих странах, продемонстрировали связь между низкоуровневым экологическим воздействием свинца и последующим развитием артериальной гипертонии, артериосклероза, ишемической болезни сердца [16]. Риск развития патологии сердечнососудистой системы у взрослого населения объясняют эффектом кумуляции экспозиции свинца даже в низких дозах [17]. Поэтому следующей важной задачей исследования в медицине является изучение распределения наночастиц железа в органах и тканях мелких животных с учетом дозы свинца, способа его введения и постэкспозиционного периода. Это важно для предварительной оценки нарушения метаболизма железа и возможного его перемещения в печень при введении биологическим объектам свинца (в виде наночастиц и в растворе ацетата свинца) и кадмия в виде наночастиц, который также вызывает тяжелые последствия.

Как в первом, так и во втором случае существенной наукоёмкой компонентой, определяющей возможность и успех прикладного использования таких технических

систем, является создание информационной технологии для интерпретации результатов магнитометрических измерений, которая требует теоретического обоснования и создания новых математических моделей и методов восстановления пространственно-временной картины источников поля. В данном разделе статьи рассмотрены основные особенности как магнитометрической системы, так и информационной технологии, приведены результаты тестирования работы магнитометрической системы при исследовании физических моделей с наночастицами.

#### *Магнитометрическая система. Алгоритм измерений*

Принцип работы магнитометрической системы контроля основывается на измерении магнитной восприимчивости магнитных носителей, которые находятся внутри животного. Для измерения магнитной восприимчивости антенна СКВИД магнитометра размещается в центре катушек Гельмгольца, которые создают переменное магнитное поле. Перемещая объект исследования в центре катушек намагничивания, СКВИД магнитометр регистрирует магнитный сигнал, пространственная карта распределения которого является основой для локализации магнитных носителей и оценки их концентрации. Система намагничивания состоит из двух взаимно перпендикулярных пар катушек на квадратных каркасах с взаимно перпендикулярными направлениями создаваемого магнитного поля ( $B_x$ ,  $B_y$ ). Основой измерительного канала системы является осесимметричный СКВИД градиометр второго порядка  $d^2Bz/dz^2$ . Внешний вид магнитометрической системы показан на рис. 1.

Известно, что расположение источников биомагнитного сигнала в исследуемом объекте можно определить, измеряя и анализируя создаваемое ими магнитное поле в воздухе. При интерпретации данных такого рода приходится рассматривать и решать обратную задачу магнитостатики, а именно: получить и исследовать распределение источников сигнала по измеренному распределению магнитного поля. Важной задачей реальных исследований, связанных с регистрацией и анализом магнитного поля, является задача пространственного разрешения как по магнитному полю, так и по пространственному разрешению источников биомагнитного сигнала, найденных после решения обратной задачи. Ясно, что эти задачи взаимосвязаны, их корректное решение влияет на интерпретацию данных исследований и в значительной степени определяется конструктивными параметрами трансформаторов магнитного потока измерительных каналов, геометрическими размерами плоскости измерений и расстояниями между точками наблюдения в этой плоскости.

После анализа результатов численного моделирования, а также учитывая условия согласования индуктивностей входной катушки магнитометра и трансформатора потока (антенны градиометра), технологические особенности и ограничения, при изготовлении опытного образца магнитометрической системы для исследования мелких животных были приняты следующие решения:

- в качестве трансформатора магнитного потока измерительного канала принята осесимметричная конструкция градиометра второго порядка со схемой включения витков — «2 – 4 + 2»;
- диаметр витков трансформатора потока — 8 мм;
- расстояние между витками («полубаза») — 30 мм;

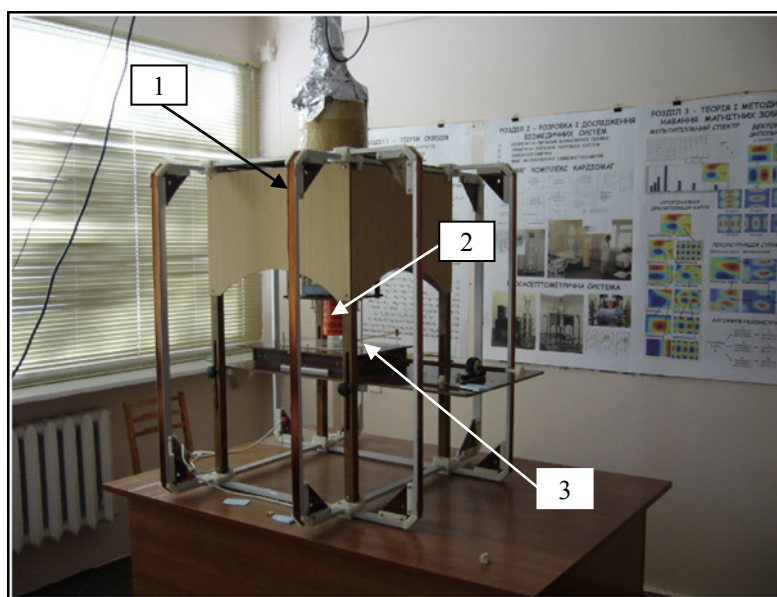


Рис. 1. Магнитометрическая система для исследования мелких животных: 1 — катушки подмагничивания; 2 — хвостовик криостата СКВИД магнитометра; 3 — подвижная платформа с объектом исследований.

— размеры сетки измерений совпадают с границами квадрата со стороной 60 мм по взаимно перпендикулярным направлениям, а количество точек (и позиций) измерения равно 36 (6×6 с шагом 12 мм) для одноканальной магнитометрической системы (рис. 2).

*Алгоритм обработки магнитных сигналов*

Магнитометрические исследования включают две последовательные стадии: 1 — ввод сигналов, сохранение результатов измерений в базе данных и их цифровая предобработка; 2 — выделение интервала времени для исследования и пространственно-временной анализ магнитного сигнала и его источников.

Особенности обработки магнитометрических данных мелких животных (МЖ) обусловлены в основном тем, что алгоритм измерений магнитного сигнала объектов имеет ряд отличий (измерения выполняются с подмагничиванием), а измерительная система размещается на небольших расстояниях над источником сигнала. Как показали исследования, измеренное магнитное поле МЖ обладает намного большей пространственной концентрацией в границах плоскости измерений, чем, например, поле сердца человека. Максимальные же амплитуды напряженности поля, создаваемые магнитными носителями, вводимыми в тело МЖ, значительно меньше по сравнению с магнитным полем органов человека. С одной стороны, это повышает требования к чувствительности магнитометрической системы, работающей в нашем случае в неэкранированном помещении, а с другой, — к методам обработки регистрируемых сигналов.

Основной задачей первого этапа исследований магнитного поля МЖ, кроме непосредственного ввода и сохранения данных измерений, является выделение и очистка сигналов от помех. При этом пакет начальной

обработки магнитных сигналов включает в себя три логически разделяемых программных блока: блок ввода данных из измерительной системы в компьютер; база данных магнитометрических исследований; предобработка сигналов.

После цифровой фильтрации и усреднения магнитометрических записей (после выполнения предобработки) становится доступным исследование и оценка магнитного сигнала МЖ. Эту задачу выполняет пакет программ магнитометрической системы, который включает: блок программ исследования усредненных магнитометрических сигналов в заданных точках плоскости измерений; блок программ решения обратной задачи магнитостатики для дипольной модели источника поля. На втором этапе выполняется также визуализация и анализ пространственных распределений измеренного магнитного поля и его источников, а также оценка временной динамики их изменений. На рис. 3 показана в графическом виде последовательность обработки магнитного сигнала исследуемого объекта.

*Экспериментальные исследования*

Для измерения магнитного сигнала объект исследования располагают в центре катушек Гельмгольца, которые запитаны переменным электрическим током определенной частоты. Перемещая объект исследований в области центра катушек намагничивания, в заданных пространственных позициях (рис. 2) с помощью СКВИД магнитометра регистрируют магнитный сигнал. Измеренное таким образом пространственное распределение величин параметров магнитного поля является основой для локализации в теле МЖ магнитных носителей [18].

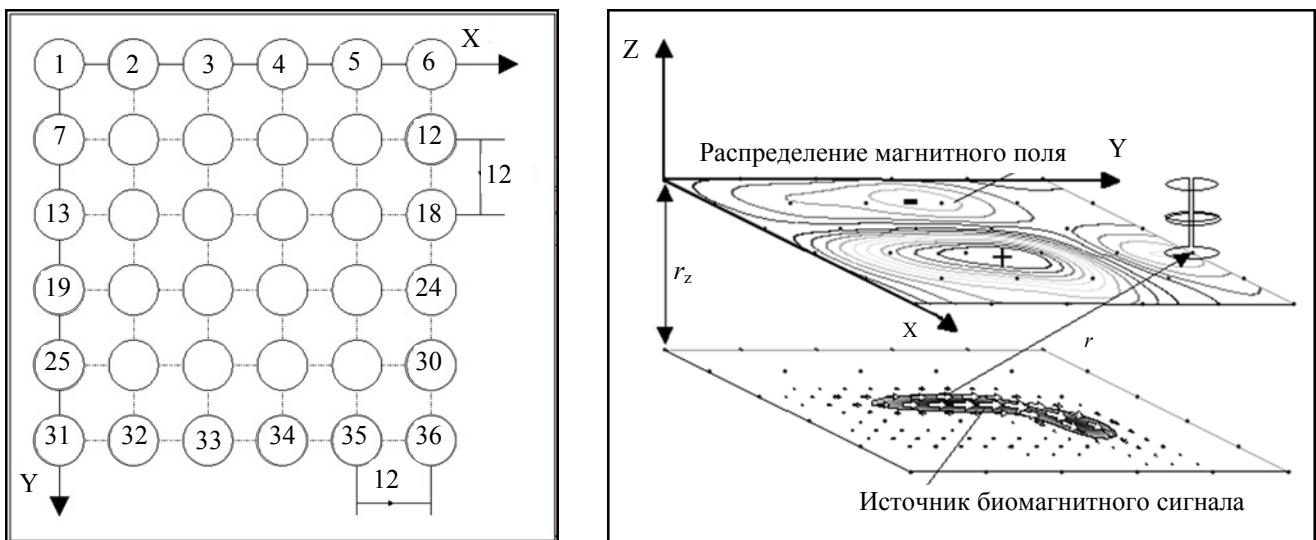


Рис. 2. Схема расположения точек измерения в плоскости (а) и положение плоскости в пространстве в принятой системе координат (б).



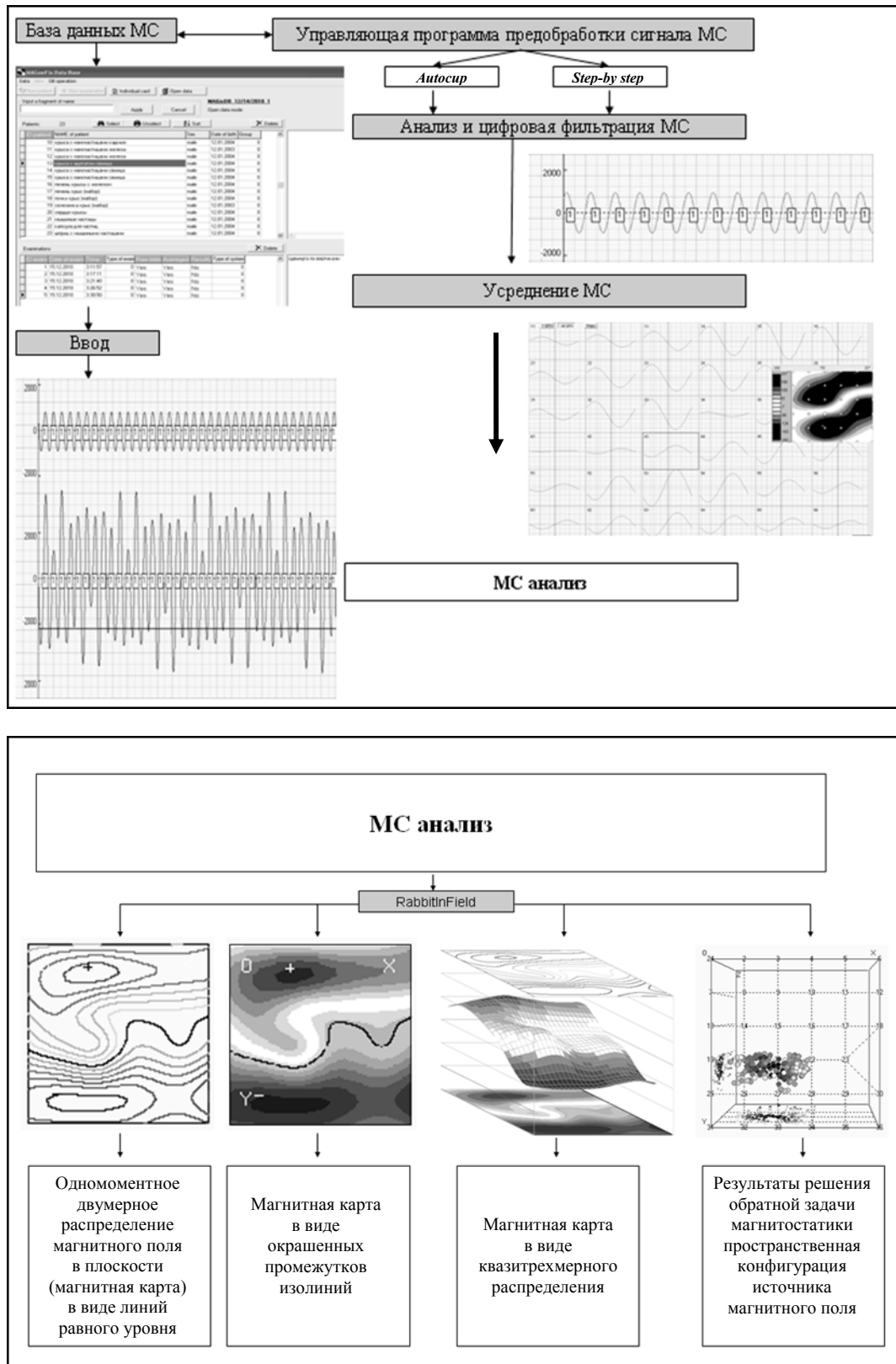


Рис. 3. Последовательность регистрации, обработки и анализа магнитного сигнала (МС).

В качестве примера приведем часть результатов по регистрации и преобразованию данных магнитометрических измерений.

*Пример 1.* В этом эксперименте требовалось оценить возможность регистрации магнитного сигнала в месте выполнения измерений — иначе говоря, зарегистриро-

вать внешние магнитные шумы в неэкранированном помещении, где установлена измерительная система. Таких измерений было выполнено более 30. На рис. 4 приведены усредненные результаты измерений шумового сигнала, которые были приняты в качестве достоверных и используются далее как референтный сигнал.

Для пространственного анализа магнитного поля был выбран 21-й момент времени таким образом, чтобы первый и последний из них соответствовали максимальному/минимальному значению магнитного поля. Темно-серая палитра цветов на картах распределения поля в границах плоскости измерений соответствует отрицательным значениям регистрируемого сигнала, а светло-серая — положительным. На рисунке видно, насколько шумовой сигнал неупорядочен, и его амплитудные значения благодаря градиометрической антенне значительно меньше по сравнению с приведенными ниже сигналами от магнитных наночастиц и исследуемых животных.

*Пример 2.* На следующем этапе исследований были выполнены калибровочные измерения путем регистрации и анализа магнитного поля от наночастиц  $Fe_3O_4$ , которые находились в 9% растворе NaCl с концентрацией 0,06 мг/0,1 мл, предназначенном для последующей инъекции крысам. Объект исследования при измерениях располагался на подвижной платформе измерительной системы (рис. 1). Часть результатов в виде карт распределения магнитного поля показана на рис. 5.

*Пример 3.* На этом этапе исследований требовалось оценить возможность регистрации и пространственного анализа магнитного поля в воздухе над заданными ор-

ганами биологических объектов. В качестве биологического объекта (физических моделей) использовались лабораторные крысы.

Для иллюстрации часть данных измерений в виде пространственных распределений величин параметров магнитного поля приведены на рис. 6. Как и в предыдущем примере магнитные карты имеют регулярный характер с хорошо выраженной границей между областями положительных и отрицательных сигналов. Решение обратной задачи показало, что координаты источника магнитных сигналов соответствуют положению печени животного.

#### Численные оценки и выводы

В рамках этой серии исследований было выполнено более 200 измерений. Анализ данных показал, что введение соответствующих наноматериалов и последующее подмагничивание соответствующего объекта привело к появлению магнитного сигнала, который зарегистрирован в точках плоскости измерений СКВИД магнитометрической системой. Для оценивания уровня сигнала данного объекта исследований относительно «контрольного» проведена численная оценка сигнала для каждой пространственной карты распределения магнитного поля в виде  $E_m = \sum B_z^2$ . В этом выражении  $B_z$  — величина выходного сигнала магнитометра (пропорциональна составляющей  $B_z$  магнитного поля объекта), а суммирование ведется по всем точкам плоскости измерений, в которых эта величина известна (в нашем случае  $31 \times 31$  точек). Изменение  $E_m$  в графическом виде у разных физических моделей (крыс) для

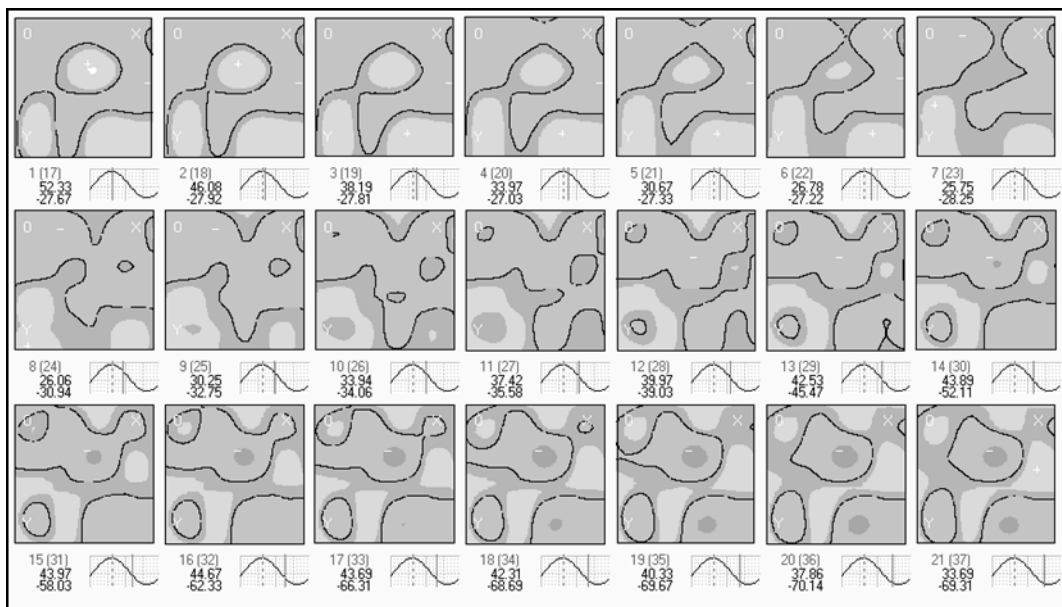


Рис. 4. Магнитные карты для 21-го момента времени в режиме измерения без объекта исследований (магнитный шум в месте выполнения измерений).

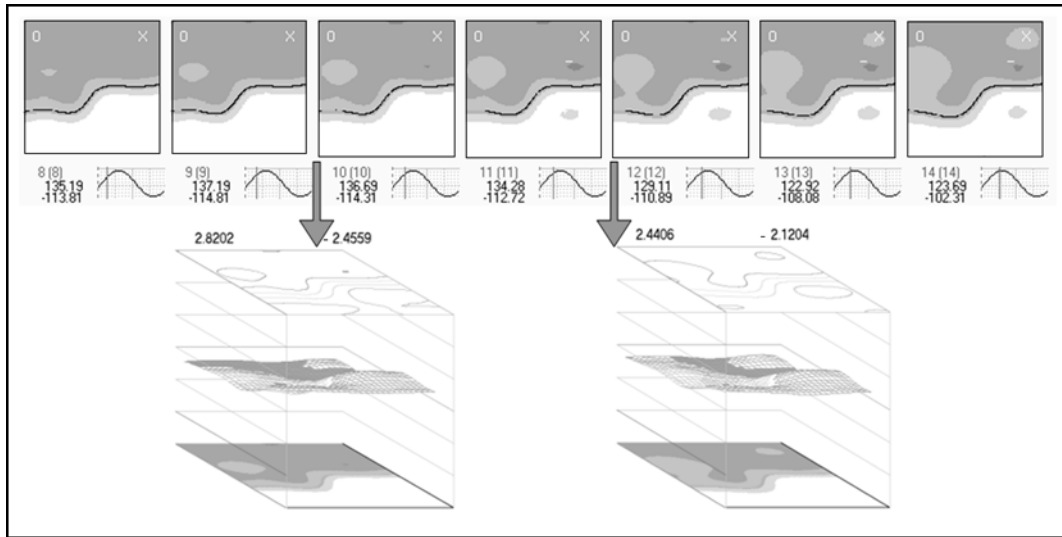


Рис. 5. Пространственное распределение величин магнитного поля в заданных точках плоскости измерений частиц  $Fe_3O_4$  в объеме 9% NaCl.

одного и того же временного интервала исследований приведено на рис. 7. Для корректного сравнения графической и числовой информации найденные значения  $E_m$  были пронормированы с учетом количества точек и согласованы по времени.

Как видно на рис. 7, наибольший магнитный сигнал от печени крысы возникает при введении внутривенно ацетата свинца. По-видимому, при таком сильном отравлении в организме нарушается метаболизм железа, в ре-

зультате чего в печени животного резко повышается его концентрация [19]. В теоретических медицинских исследованиях такие предположения ранее высказывались.

### Заключение

В связи с изобретением СКВИДов, имеющих рекордно высокую чувствительность к магнитному полю, стало возможным измерять биомангнитные поля, которые излучают разные органы человека и живот-

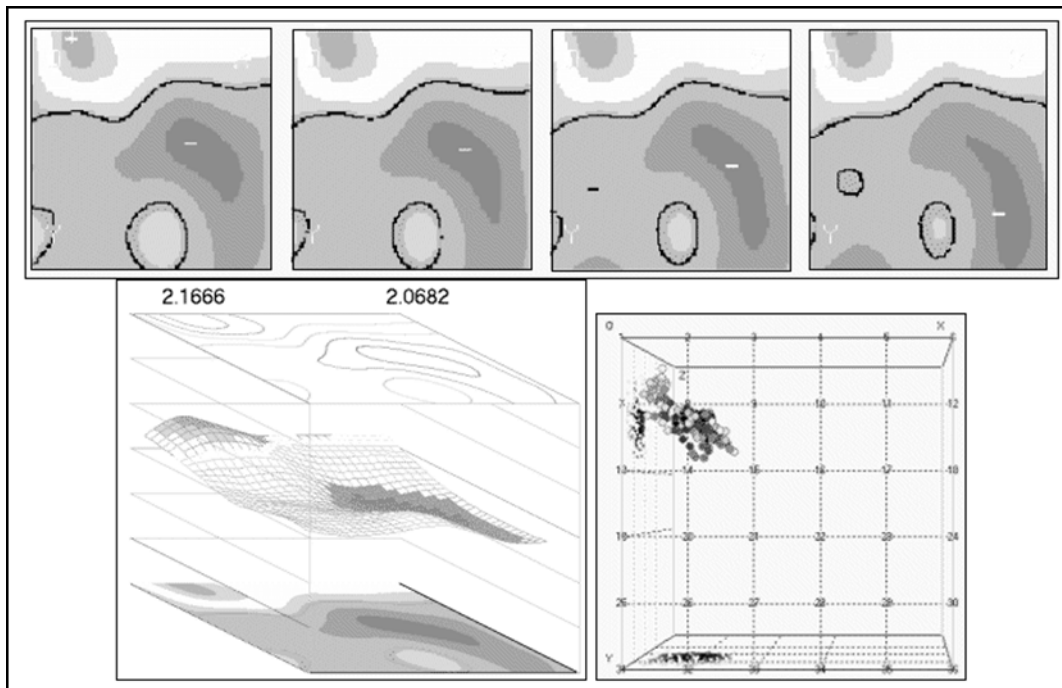


Рис. 6. Данные измерений и результаты преобразования магнитометрической информации для МЖ №1: область измерений расположена в воздухе над печенью.

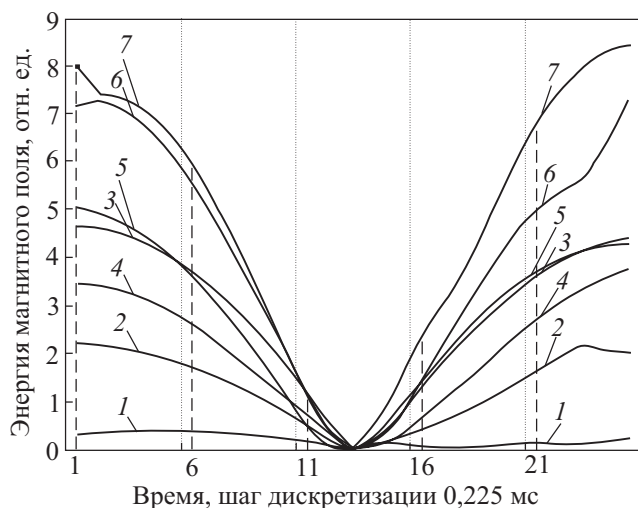


Рис. 7. Изменение магнитного сигнала над печенью крыс относительно сигнала от крысы из «контрольной» группы (1); магнитные сигналы при введении крысам разных количеств наночастиц железа (2, 3), свинца (4, 5, 6) и ацетата свинца (7).

ных. Благодаря определенным преимуществам биомагнетометрия способна обеспечить такой информацией об организме, которую невозможно получить никакими другими методами. Поэтому измерение биомагнитных сигналов вызывает значительный интерес с точки зрения разработки новых методов диагностики в медицине. Но реализация измерений с помощью сверхчувствительных СКВИД сенсоров связана с решением ряда задач преодоления шумов, фильтрации, обработки и отображения больших массивов сигналов, интерпретации результатов измерений и т.п. Все эти задачи присущи любой СКВИД системе, но каждая система имеет и свои особенности.

В мире довольно широко распространены СКВИД магнитокардиографические системы, которые измеряют и обрабатывают на компьютере магнитные сигналы, излучаемые сердцем. Такая система способна диагностировать заболевания на очень ранней стадии, что не под силу никаким другим даже наиболее современным методам. Наши практические исследования, в частности, по выявлению пациентов с ишемической болезнью сердца показали чувствительность и специфичность метода соответственно 70% и 82%.

Обычно для эффективной работы магнитокардиографических систем используют дорогие магнитоэкранированные камеры, которые сдерживают широкое клиническое внедрение магнитокардиографии. Поэтому наши усилия были направлены на создание таких систем, которые были бы способны работать в трудных условиях (силовые линии 50 Гц, флуктуации магнитного поля Земли, мобильная связь, помехи от электрического и электронного оборудования и т.п.) без применения экранированных камер. Описана разработанная нами система, которая этим требованиям

отвечает. СКВИД магнитокардиограф внедрен в двух клиниках г. Киева.

Основываясь на данных проведенных нами достаточно объемных клинических исследований, можно рекомендовать МКГ метод для широкого клинического использования. Этот полезный, прежде всего для скрининговых исследований, инструмент, может быть применен и в клинической практике, особенно в тех случаях, когда ЭКГ имеет низкую чувствительность и специфичность, для выявления и визуализации аритмогенного субстрата, для индивидуального подбора и оценки эффективности медикаментозной терапии и т.п. Есть все основания утверждать, что анализ динамики изменений и места нахождения источника электрической активности внутри миокарда с помощью магнитного картирования дает клиницистам уникальную возможность ответить на вопрос, в каком случае эти изменения можно рассматривать как активизацию адаптивного механизма, а в каком случае как проявление патологического процесса.

Вторая часть статьи посвящена измерению магнитных сигналов, создаваемых лабораторными животными. Внутривенно лабораторным крысам вводили наночастицы  $Fe_3O_4$ , которые находились в 9% растворе NaCl. Измеренные магнитные сигналы показали, что эти наночастицы сосредотачивались в основном в печени животных. Однако значительно больше магнитного материала было обнаружено в печени, когда вместо наночастиц железа вводили внутривенно ацетат свинца. По-видимому, при таком сильном отравлении большая часть собственного железа, рассредоточенного по всему организму крысы, перемещается в печень. Результаты выполненных экспериментов служат, с одной стороны, для иллюстрации работоспособности созданного оборудования и программного обеспечения, а также оценки достоверности результатов регистрации и обработки магнитометрической информации при исследовании выбранных физических моделей, а с другой, — подтверждают возможность применения СКВИД магнитометрических систем для решения практических задач в биологии и медицине.

Благодарим за финансовую поддержку компании SQUID AG (г. Эссен, Германия) и «Киевская медицинская группа», Научно-Технологический Центр в Украине (проекты НТЦУ 2187, 3074, 4719), Госинформнауки Украины (проекты М/300-2011 и ДЗ/466-2011).

1. Н. Koch, *IEEE Trans. Appl. Supercond.* **11**, 49 (2001).
2. V. Sosnytskyu and I. Voitovych, *J. Phys. (Paris) IV Colloque 3, Suppl. J. Phys. (Paris) III* **6**, 3417 (1996).
3. В.Н. Коваленко, А.Н. Пархоменко, В.И. Козловский, В.Н. Сосницкий, А.Н. Соловьян, Т.В. Гетьман, А.А. Бородай, *Нарушения сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей*, В.Н. Коваленко, О.С. Сычева (ред.), Киев (2009), с. 246.

4. S. Romanovych, F. Steinberg, V. Sosnytsky, and S. Ivanova, *Proceedings of the EMBEC99* (1999), P. 1, p. 410.
5. В.Н. Сосницький, И.Д. Войтович, П.И. Сутковой, Ю.Д. Минов, Ю.А. Фролов, *УСuМ*, № 4, 64 (2010).
6. K. Brockmeier, L. Schmitz, and J. Chaver, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **8**, 615 (1997).
7. В.Н. Сосницький, Л.А. Стаднюк, Т.В. Сосницкая, *Серце і судини*, № 4, 73 (2004).
8. Т.В. Sosnytska, *Лікарська справа*, № 1–2, 29 (2011).
9. О.М. Пархоменко, О.С. Гур'єва, А.В. Шумаков, О.І. Іркин, С.М. Кожухов, О.А. Скаржевський, В.М. Сосницький, *Український кардіологічний журнал*, № 2, 60 (2006).
10. V.N. Sosnytskyu, O.S. Gurjeva, and A.N. Parkhomenko, *International Congress, Ser. 1300*, Elsevier (2007), p. 520.
11. В.Н. Коваленко, А.Н. Соловьян, В.Н. Сосницький, А.А. Бородай, *Український кардіологічний журнал*, № 2, 8 (2008).
12. T. Sosnytska, A. Boroday, and V. Sosnytskyu, *Eur. Heart J.* **29**, 169 (2008).
13. T. Sosnytska, P. Sutkovyy, V. Sosnytskyu, and E. Koronovska, in: *Advances in Biomagnetism, BIOMAG2010, IFMBE Proceedings*, S. Supek and A. Sušac (eds.) (2010), Vol. 28, p. 417.
14. И.Д. Войтович, В.Е. Васильев, И.В. Недайвода, М.А. Примин, *УСuМ*, № 4, 67 (2009).
15. S. Hernberg. *Am. J. Ind. Med.* **38**, No. 3, 244 (2000).
16. T.S. Nawrot and J.A. Staessen, *Circulation* **114**(13), Sept. 26, 1347 (2006).
17. Yawen Cheng, Joel Schwartz, David Sparrow, Antonio Aro, Scott T. Weiss, and Howard Hu, *Am. J. Epidemiol.* **153**, 164 (2001).
18. M. Primin, and I. Nedayvoda, *Int. J. Appl. Elektromagn. Mech.*, No. 2, 65 (2009).
19. И.Д. Войтович, И.П. Лубянова, М.А. Примин, И.В. Недайвода и др., *Укр. журн. з проблем медицини*, №3, 27 (2011).

## Application of SQUIDs for registration of biomagnetic signals

I.D. Voitovych, M.A. Primin, and V.N. Sosnytskyu

Supersensitive magnetometric systems based on low-temperature SQUIDs have been designed to conduct research in cardiology (magnetocardiography) and to examine distribution of magnetic nanoparticles in biologic objects. Such SQUID magnetometric systems are distinguished by their noise immunity enabling research in nonscreened rooms. High repeatability of research outcomes has been confirmed. The use of magnetocardiographic systems have permitted a new screening information technology to be developed to diagnose heart diseases at early stages. Magnetic imaging of heart's action currents is an ideal way to test local electrical heterogeneity of myocardium. It is shown that magnetocardiography has a significant potential for both basic science of analysis of heart's bio-signals and clinical cardiological practice. A SQUID magnetometric system measuring magnetic signals radiated by the organs of laboratory animals is described. An information technology registering and transforming automatically magnetometric data has been developed; the measurements of signals over rats' livers while injecting intravenously the nanoparticles of iron oxides and lead solutions are presented.

PACS: 85.25.Dq Superconducting quantum interference devices (SQUIDs);

**87.15.-v** Biomolecules: structure and physical properties.

Keywords: SQUID magnetometer, biomagnetism, magnetocardiography, express-diagnostic, nanoparticles.