

УДК 538.945:621.317.445

## МАГНИТОМЕТРИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И МЕТОДЫ ТОНКИХ МАГНИТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

© 2020 г. Ю. В. Масленников<sup>1,2,3,\*</sup>, В. Ю. Слободчиков<sup>2</sup>, В. А. Крымов<sup>2</sup>,  
А. Д. Суходровский<sup>2,4</sup>, Ю. В. Гуляев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн имени Н.В. Пушкова  
Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт радиотехники и электроники имени В.А. Котельникова Российской академии наук, Москва, Россия  
<sup>3</sup>Общество с ограниченной ответственностью “Научно-производственное объединение КРИОТОН”, Москва, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
“Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана  
(национальный исследовательский университет)”, Москва, Россия

\*E-mail: cryoton@inbox.ru

Поступила в редакцию 18.06.2020 г.

После доработки 10.07.2020 г.

Принята к публикации 27.07.2020 г.

Методы тонких магнитных измерений и соответствующая магнитометрическая аппаратура имеют широкие перспективы практического использования в исследованиях электромагнитных процессов, протекающих в биообъектах. Анализ магнитной составляющей электромагнитной активности различных органов человека с применением сверхпроводниковых квантовых магнитометров может быть успешно использован для развития новых медицинских технологий ранней диагностики и высокоэффективного лечения сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний.

DOI: 10.31857/S0367676520110198

### ВВЕДЕНИЕ

Электромагнитные процессы, протекающие в различных органах биообъектов, играют определяющую роль в обеспечении их жизнедеятельности. Изучение закономерностей электрических событий в организме человека позволяет формировать оценки электрофизиологического состояния различных систем организма — мозга, сердца, мышц и др. В настоящее время наиболее частой причиной ранней инвалидности и смерти являются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. В России на их долю приходится более 70% всех смертных случаев. Высокоточная диагностика и раннее выявление этих социально значимых заболеваний является чрезвычайно актуальной медицинской и научно-технической задачей, что нашло свое отражение, в частности, в национальном проекте “Здравоохранение” на 2020–2024 годы [1, 2]. Одним из перспективных направлений решения сформулированной задачи является применение в клинической практике методов тонких магнитных измерений высокочув-

ствительной магнитометрической аппаратуры — магнитокардиографии в кардиологии и систем контроля транспорта лекарств на магнитных наночастицах в онкологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Электромагнитная активность биообъектов  
и способы ее регистрации*

В современной медицинской практике широко и активно используются аппаратура и методы анализа электрической составляющей электромагнитных процессов в организме человека [3]. Характерные значения разностей электрических потенциалов на поверхности тела человека, генерируемых электрической активностью мозга и сердца человека, находятся в диапазоне от единиц микроВольт до нескольких десятков миллиВольт. На основе результатов анализа распределения электрических потенциалов по поверхности тела человека развиты такие широко используемые ме-

дицинские методы диагностики, как электрокардиография, электроэнцефалография, и соответствующая диагностическая аппаратура – электрокардиографы, электроэнцефалографы и другие приборы.

В свою очередь, в ряде исследований было показано, что магнитная составляющая процесса также содержит дополнительную по отношению к электрической информации, имеющую высокую диагностическую значимость [4]. Экспериментально установлено, что амплитуды магнитных полей, генерируемых в различных органах человека и измеренных вне его тела, находятся в диапазоне от  $10^{-14}$  Тл (вызванные ответы мозга на внешнюю стимуляцию) до  $10^{-10}$  Тл (R-пик магнитокардиосигнала). Для регистрации столь слабых сигналов необходимо использовать магнитометрические системы, уровень собственных шумов (чувствительность) которых был бы по крайней мере на порядок ниже минимального из приведенных значений, т.е. имел величину порядка  $10^{-15}$  Тл в единичной полосе частот. На сегодняшний день подобными характеристиками обладают лишь сверхпроводниковые магнитометры на основе СКВИДов (сверхпроводниковых квантовых интерференционных датчиков) [5] и атомные магнитометры с лазерной накачкой [6, 7]. Оба типа магнитометров имеют ряд специфических особенностей как с точки зрения их функционирования, так и с точки зрения возможных клинических применений.

СКВИД-магнитометры имеют более долгую историю своего развития и внедрения в медицинскую практику. Их исключительно высокая чувствительность позволяет исследовать электрическую активность сердца и мозга человека, определять местоположение магнитных наномаркеров в теле биообъектов, и таким образом существенно расширить возможности традиционных методов медицинской диагностики.

Среди наиболее значимых применений сверхвысокочувствительных магнитометрических систем в медицине необходимо отметить следующие: а) магнитокардиография – для высокоточной ранней диагностики и эффективной терапии сердечно-сосудистых заболеваний; б) контроль транспорта лекарств на магнитных наномаркерах – для диагностики и лечения онкологических заболеваний; в) магнитоэнцефалография – для диагностики электрофизиологии мозга и нарушений его состояния; г) магнитно-резонансная томография в слабых магнитных полях – для обнаружения и локализации патологических источников электрической активности в анатомической структуре различных органов биообъектов. К настоящему времени на основе СКВИД-магнитометров уже создан, испытан и используется в клиниках ряд диагностических комплексов для магнитоэн-

цефалографии, магнитокардиографии, исследования печени, показана их высокая эффективность в решении различных медицинских задач.

Имея ввиду значимость и необходимость решения проблемы ранней диагностики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, мы сфокусировали усилия на развитии СКВИД-систем для применений в области исследований магнитокардиосигналов биообъектов и изучения свойств магнитных наномаркеров, используемых в медицине. Для этого были разработаны и созданы специализированные лабораторные стенды на основе СКВИД-магнитометров и исследованы их физические характеристики.

#### *Стенд для исследования магнитокардиосигналов человека*

При создании стенда для магнитокардиографии за основу был взят МКГ-комплекс “МАГ-СКАН-09” [8], и проведена его глубокая модернизация. В комплексе были усовершенствованы конструкции его основных элементов – криогенного зонда, блоков электроники, стойки подвеса стеклопластикового криостата. СКВИД-система стенда содержала девять каналов регистрации магнитокардиосигналов (МКС) и референтный XYZ-магнитометр, сигналы которого использовались в системе электронного подавления помех. Приемные трансформаторы магнитного потока каналов регистрации МКС выполнены в форме осесимметричных градиентометров второго порядка ( $\partial^2 B_z / \partial z^2$ ) типа “1 : 2 : 1” с диаметром приемных витков около 20 мм и размером базы 55 мм, изготовленных из сверхпроводящего провода NbTi на цилиндрических графитовых основаниях. Приемные градиентометры подключались ко входным катушкам СКВИД-датчиков, помещенных в сверхпроводниковые экраны из ниобия. Референтный XYZ-магнитометр содержал три отдельных СКВИДа, имевших значения коэффициента преобразования измеряемого магнитного поля в магнитный поток в СКВИДе порядка  $400 \text{ нТл} / \Phi_0$ , и расположенных на гранях куба с размером ребра 12 мм. Девять градиентометрических каналов регистрации МКС были объединены в общий конструктивный модуль охлаждаемой части измерительного зонда, и размещены в узлах квадратной сетки ( $3 \times 3$ ) с шагом 4 см между центрами приемных витков градиентометров. Референтный XYZ-магнитометр располагался в области между градиентометрами и СКВИД-датчиками “сигнальных” каналов, и таким образом, находится на значительном удалении от потенциальных объектов исследования. Для поддержания рабочей температуры СКВИДов и трансформаторов магнитного потока (4.2 К) использовался стеклопластиковый немагнитный

криостат с жидким гелием объемом порядка 11 л. Фотография стойки подвеса криостата с измерительным зондом приведена на рис. 1. Для проведения магнитокардиографического исследования обследуемый размещался на специальной кушетке из немагнитных материалов, которая обеспечивала его перемещение в плоскости ХУ под криостатом с измерительным зондом. Сетка регистрации МКС из 36 узлов ( $6 \times 6$  точек по взаимно перпендикулярным направлениям с шагом 4 см) формировалась посредством перемещения обследуемого в плоскости ХУ под криостатом в 4 пространственных позициях.

Девятиканальная регистрация магнитокардиосигнала производилась в каждой из позиций в течение 30–60 с для накопления нескольких десятков кардиоциклов. При этом устанавливалось минимальное расстояние между дном криостата и грудной клеткой обследуемого. Магнитокардиосигналы оцифровывались системой сбора данных на основе индивидуальных 24-битных АЦП и сохранялись в базе данных персонального компьютера. Для регистрации электрокардиограмм стенд был оснащен электрокардиографом ЭКГ-12. Он также использовался в ходе исследований для регистрации II-го стандартного отведения ЭКГ в качестве сигнала синхронизации измеренных магнитокардиосигналов во всех четырех позициях.

#### *Стенд для исследования магнитных наномаркеров*

Принцип работы систем контроля магнитных наномаркеров в биообъектах основывается на измерении их магнитной восприимчивости. Для исследования магнитной восприимчивости наномаркеров был разработан специализированный стенд, включавший в свой состав ряд основных элементов: магнитометрическую СКВИД-систему, систему колец Гельмгольца для задания тестового однородного магнитного поля в вертикальном и горизонтальном направлениях, и систему позиционирования и перемещения исследуемых образцов. В стенде для исследования магнитных наномаркеров была предусмотрена возможность использования как компактной СКВИД-системы с одним каналом регистрации биоманнитного сигнала, так и многоканальной СКВИД-системы из стенда для регистрации магнитокардиосигналов. Трехмерная модель разработанной установки и фотография ее практического исполнения (без СКВИД-системы) приведены на рис. 2а, 2б.

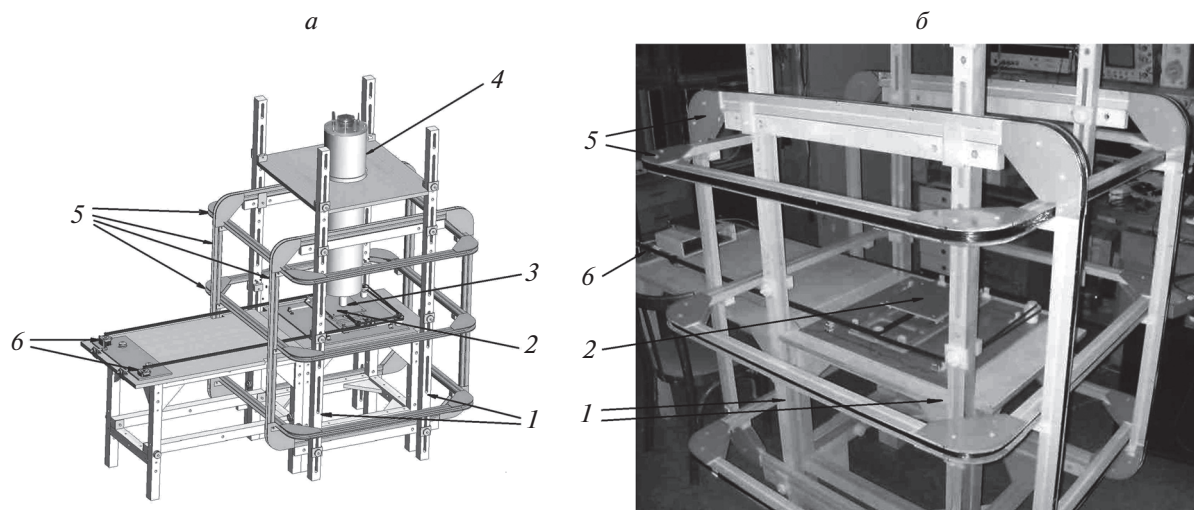
Компактная СКВИД-система включала в свой состав криогенный измерительный зонд с трансформатором магнитного потока в форме аксиального градиентометра второго порядка и СКВИД-датчиком, размещаемый в стеклопластиковом



**Рис. 1.** Фотография криостата с измерительным зондом на стойке его крепления и перемещения в стенде для исследования магнитокардиосигналов человека.

немагнитном криостате с жидким гелием, блоки регистрирующей электроники с системой подавления помех и системой сбора данных на основе 24-битных АЦП. Приемный трансформатор магнитного потока был выполнен в форме осесимметричного аксиального градиентометра второго порядка ( $\partial^2 B_z / \partial z^2$ ) типа “2 : 4 : 2” с диаметром приемных витков около 8 мм и размером базы 29 мм.

Система катушек Гельмгольца состояла из пяти катушек на квадратных каркасах, две из которых создавали магнитное поле в горизонтальном направлении  $B_x$ , и три – в вертикальном направлении  $B_z$ . Она имела объем с характерным размером порядка 1.1 метра и позволяла создавать в центральной части однородные поля подмагничивания амплитудой до 10 мТл. Система позиционирования исследуемых образцов была выполнена из немагнитных материалов и включала в свой состав предметный столик из стеклотекстолита размерами  $300 \times 300$  мм, расположенный в геометрическом центре системы катушек Гельмгольца, который с помощью двух шаговых двигателей мог перемещаться в горизонтальной плоскости в диапазоне 0–200 мм по направлениям Х и У. СКВИД-система, система катушек Гельмгольца и система пози-



**Рис. 2.** Трехмерная модель станда для исследования магнитных наномаркеров (а) и фото его практического исполнения (б): несущая стойка станда – 1; подвижный предметный столик для исследуемых образцов – 2; хвостовик криостата с приемным градиентометром – 3; криостат с измерительным зондом – 4; система катушек Гельмгольца для создания горизонтального (вертикального) поля подмагничивания – 5; шаговые двигатели – 6.

ционирования образцов размещались и фиксировались на специальной стойке из немагнитных материалов. При этом шаговые двигатели крепились вне системы катушек Гельмгольца на удалении около полутора метров от СКВИД-системы для уменьшения влияния на ее работу. В состав станда также входил персональный компьютер с пакетом программного обеспечения для управления СКВИД-магнитометром, системой позиционирования и перемещения образцов, а также регистрации и обработки данных магнитных измерений.

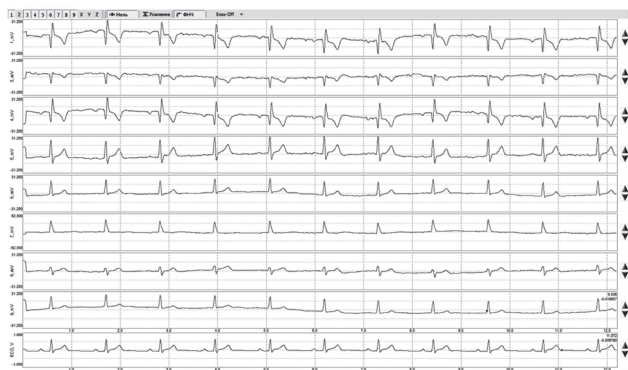
Для проведения измерений исследуемый образец (тестовый диполь, ампула с наночастицами) размещался и фиксировался на предметном столике в центре системы катушек Гельмгольца. СКВИД-система закреплялась на стойке таким образом, чтобы хвостовик криостата с приемным трансформатором магнитного потока СКВИД-магнитометра находился над центром столика с исследуемым образцом и в непосредственной близости от него. Формирование требуемой сетки измерений – количество точек измерения по направлениям  $X$  и  $Y$ , и шаг между ними – осуществлялось вручную из программы управления стандом. С помощью шаговых двигателей объект исследования последовательно перемещался в очередную точку сетки измерений, где СКВИД-система в течение 1–20 с регистрировала результирующий магнитный сигнал на частоте поля подмагничивания. Далее строилась пространственная карта распределения магнитного поля, которая являлась основой для дальнейшего анализа по локализации магнитных носителей и оценивания их концентрации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе практических испытаний стандов для градиентометров многоканальной и компактной СКВИД-систем были определены значения коэффициента преобразования внешнего магнитного поля в магнитный поток в СКВИДе –  $A$ , который составил, соответственно, около  $0.8 \text{ нТл}/\Phi_0$  для градиентометров с диаметром приемных витков  $\sim 20 \text{ мм}$ , и около  $2 \text{ нТл}/\Phi_0$  для градиентометра с диаметром приемных витков  $\sim 8 \text{ мм}$ . Измеренные значения уровня собственных шумов  $\delta\Phi_n$  использованных СКВИД-датчиков находились в диапазоне  $4\text{--}5 \text{ мк}\Phi_0/\text{Гц}^{1/2}$ . Таким образом эквивалентный уровень предельной чувствительности “сигнальных” каналов обоих СКВИД-систем  $\delta B_n = A \cdot \delta\Phi_n$  может быть оценен значениями порядка 5 и 10  $\text{фТл}/\text{Гц}^{1/2}$  соответственно.

Стенды испытывались в лабораторных условиях без какой-либо дополнительной магнитной экранировки. При этом эквивалентный уровень регистрируемого внешнего шума на выходе СКВИД-электроники находился в диапазоне  $40\text{--}60 \text{ фТл}/\text{Гц}^{1/2}$ , зависел от времени суток, и был приемлем для проведения экспериментальных исследований в течение всего рабочего дня.

На станде для исследования магнитокардиосигналов были проведены тестовые обследования группы из шести добровольцев. Для каждого обследуемого было выполнено по несколько процедур исследований, чтобы оценить качество МКС, регистрируемых без дополнительной магнитной экранировки в условиях обычной лаборатории, и воспроизводимость получаемых результатов. Характерный вид регистрируемых магнитокардио-



**Рис. 3.** Вид регистрируемых МКС и второго отведения ЭКГ на экране монитора в одном из четырех положений обследуемого добровольца относительно криостата с измерительным зондом.

сигналов на экране монитора для одном из 4 положений обследуемого относительно криостата с измерительным зондом представлен на рис. 3. Тестовые испытания во всех случаях продемонстрировали уровни отношения “сигнал–шум” регистрируемых МКС, достаточные для обеспечения высокого качества их последующей обработки и анализа. Сравнение записей МКС в ходе повторов процедуры обследования для каждого из добровольцев показало отсутствие сколь-нибудь значимых отличий между ними.

В ходе испытаний стенда для исследования магнитных наномаркеров были проведены измерения сигналов, генерируемых тестовым диполем, представлявшим собой виток диаметром 5 мм из тонкого медного провода, в который с выхода низкочастотного генератора подавался гармонический сигнал на частотах 8–80 Гц. Была проверена работоспособность шаговых двигателей системы позиционирования предметного столика для исследуемых образцов и влияние их работы на шумовые характеристики СКВИД-системы. Экспериментально было установлено, что шаговые двигатели не оказывали сколь-нибудь заметного влияния на шумовые характеристики СКВИД-системы, а точность установки столика с образцом (тестовым диполем) в различные точки сетки измерений составляла около 1 мм.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базе СКВИД-систем гелиевого уровня охлаждения были разработаны, созданы и испытаны в лабораторных условиях стенды для исследования магнитокардиосигналов биообъектов и свойств магнитных наномаркеров для биомедицинских применений, исследованы их характеристики. Одно- и многоканальные СКВИД-системы стендов продемонстрировали устойчивую работоспособность в лабораторных условиях без дополнительной магнитной экранировки. Практические испытания стендов показали возможность регистрации магнитокардиосигналов человека и сигналов тестовых магнитных диполей с высокими значениями отношения “сигнал–шум”. На следующем этапе работы предполагается провести серии магнитокардиографических обследований подобранных групп добровольцев в клинических условиях, и экспериментальных исследований свойств различных образцов магнитных наномаркеров, используемых в медицине.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-02087-мк).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz/>.
2. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/onko/>.
3. Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. Функциональная диагностика. Национальное руководство. Москва: Геостар-Медиа, 2019. 784 с.
4. Andrä W., Nowak H. Magnetism in medicine. A handbook. WILEY-VCH Verlag, 2007. 631 p.
5. Weinstock H. SQUID sensors: fundamentals, fabrication and applications. NATO ASI Series. Ser. E. Appl. Sci. 1995. V. 329. 703 p.
6. Sheng D., Li S., Dural N. et al. // Phys. Rev. Lett. 2013. V.110. Art. № 160802.
7. Boto E., Meyer S.S., Shah V. et al. // NeuroImage. 2017. V. 149. P. 404.
8. Масленников Ю.В. // Радиотех. и электр. 2011. Т. 56. № 8. С. 986; Maslennikov Yu.V. // J. Com. Tech. Electr. 2011. V. 56. № 8. P. 991.