

На правах рукописи



Масленников Юрий Васильевич

МАГНИТОМЕТРИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ СКВИДОВ ДЛЯ
БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова Российской академии наук и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Сушкова Людмила Тихоновна – доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых», кафедра биомедицинских и электронных средств и технологий, заведующая кафедрой;

Устинин Михаил Николаевич – доктор физико-математических наук, Институт математических проблем биологии РАН – филиал Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук», заместитель руководителя филиала по научной работе;

Кубланов Владимир Семенович – доктор технических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», кафедра радиоэлектроники информационных систем, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники», г. Москва, г. Зеленоград.

Защита состоится «15» февраля 2017 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.141.14 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого Совета по адресу 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д.5, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана и на сайте www.bmstu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью, просьба направлять по адресу: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр.1, МГТУ им. Н.Э. Баумана, ученому секретарю диссертационного совета Д 212.141.14.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Самородов Андрей
Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Диссертационная работа посвящена разработке и созданию магнитометрических систем на основе СКВИДов для биомедицинских применений. Работа выполнена в ИЗМИРАН и ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, и включает результаты исследований, выполненных в течение 1989-2015 гг.

Актуальность темы исследования. Анализ современного состояния медицинской техники, используемой для диагностики и лечения социально значимых заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических и др.), показывает, что одним из наиболее перспективных направлений развития новых технологий медицинской диагностики представляется исследование собственных магнитных полей, генерируемых сердцем, мозгом, другими органами человека [1, 2]. Практическое применение таких методов исследований, как магнитокардиография (МКГ), магнитоэнцефалография (МЭГ), контроль транспорта лекарств на магнитных наночастицах, может вывести на новый уровень качество диагностики сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических заболеваний. В этой области применение магнитометрической аппаратуры на базе сверхпроводниковых квантовых интерференционных датчиков – СКВИДов – занимает приоритетное положение, поскольку конкурентноспособных альтернатив им пока нет.

В работах различных групп ученых по исследованиям магнитных полей сердца, мозга, печени и др. были продемонстрированы достоинства получаемых с помощью СКВИД-систем медицинских результатов. Однако, эти результаты были получены, как правило, в условиях специальных магнитно-экранированных камер (МЭК), имеющих высокую стоимость и требующих определенного инженерного обеспечения. Также использованные в исследованиях СКВИД-системы имели различную конструкцию регистраторов биомagnetных сигналов и методы их анализа, поэтому вопрос сопоставимости и унификации получаемых с их помощью результатов остается открытым до настоящего времени. Последние два обстоятельства – высокая стоимость аппаратуры (стоимость только МЭК составляет сотни тысяч долларов) и отсутствие общепринятых подходов к интерпретации данных биомagnetных измерений – существенно ограничивали потенциал их внедрения в медицинскую практику.

В этой связи решение задач по разработке и созданию СКВИД-систем медицинского назначения, которые могли бы успешно функционировать в условиях обычных клиник, и развитие методов их клинического использования для ранней диагностики и эффективного лечения социально значимых заболеваний, является **актуальной темой научных исследований.**

Степень разработанности проблемы. Основным аргументом в пользу разработки новых медицинских приборов и медицинских

диагностических технологий на базе таких методов, как магнитокардиография или магнитоэнцефалография, является их чрезвычайно высокая чувствительность, позволяющая регистрировать электромагнитную активность в сердце и мозге человека на клеточном уровне. Это позволяет получить объективные оценки текущего состояния их проводящей системы и сделать прогностические оценки реакции этих органов на различного рода внешние воздействия.

Исторически наиболее продвинутым в медицинскую практику оказался метод магнитоэнцефалографии [3-5]. Миллисекундное разрешение по времени и высокое пространственное разрешение (2-3 мм) делают ее незаменимой при обнаружении и диагностике заболеваний, связанных с нарушениями функций мозга. Метод МЭГ и соответствующая аппаратура прошли медицинскую сертификацию в странах Северной Америки, Европы и Японии, и используются в медицинских центрах ряда стран, главным образом в исследовательских целях.

Наиболее социально значимым представляется внедрение в клиническую практику метода магнитокардиографии [6, 7], поскольку в развитых странах первенство по числу смертельных исходов устойчиво удерживают сердечно-сосудистые заболевания. МКГ позволяет регистрировать патологические изменения в миокарде на самой ранней стадии, когда эффективность лечения наиболее высока, а процесс развития патологии еще является обратимым.

В нашей стране большой вклад в развитие теории СКВИДов и действующих биоманнитных приборов на их основе внесли работы специалистов Института радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова РАН (А.Н. Матлашов, Ю.Е. Журавлев, М.И. Фалей, В.П. Кошелец), Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн Н.А. Пушкова РАН (А.Н. Козлов, С.А. Гудошников), Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (О.В. Снигирев), Российского научного центра «Курчатовский институт» (С.П. Наурзаков, В.Л. Введенский, В.И. Ожогин), Новосибирского электротехнического университета (Б.М. Рогачевский, С.В. Моторин, Н.В. Голышев, Я.С. Гринберг) и многих коллективов других академических и отраслевых исследовательских организаций.

Цель диссертационной работы. Целью диссертационной работы являлась разработка научно-технических и методических основ построения магнитометрических систем на основе СКВИДов для биомедицинских применений, и практическая проверка возможностей их использования для решения конкретных клинических задач, в частности, для использования в кардиодиагностике. При этом основной упор был сделан на разработку магнитометрических СКВИД-систем, устойчиво работающих без дополнительной магнитной экранировки, поскольку именно такие системы имеют реальные перспективы широкого клинического применения.

Основные задачи исследования. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- Анализ известных научных публикаций в области магнитометрических СКВИД-систем для биомедицинских применений. Выявление особенностей основных элементов и структурной компоновки таких систем, формулирование технических требований к отдельным элементам магнитометрических СКВИД-систем, включая их помехозащищенность и ресурс хранения хладагента.

- Разработка принципов построения и создания магнитометрических систем на основе СКВИДов для биомедицинских применений.

- Разработка конструкций и технологий создания немагнитных стеклопластиковых криостатов, измерительных зондов и электронных схем для магнитометрических СКВИД-систем, экспериментальная проверка их функциональности и основных характеристик.

- Разработка и создание действующих образцов магнитометрических СКВИД-систем гелиевого и азотного уровней охлаждения для биомедицинских применений. Экспериментальная проверка их функциональности и основных характеристик.

- Анализ известных способов и алгоритмов подавления внешних магнитных помех в месте выполнения измерений, определение возможных путей решения этой задачи. Разработка способов балансировки «сигнальных» градиентометров СКВИД-системы в однородном магнитном поле.

- Разработка программного обеспечения магнитометрических СКВИД-систем для биомедицинских исследований.

- Выявление основных особенностей при выполнении исследований магнитного поля сердца и мозга человека, и создании магнитометрических СКВИД-систем для регистрации их электромагнитной активности.

- Проведение экспериментальных клинических исследований по регистрации, обработке и анализу магнитокардиографической информации для групп добровольцев с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и условно здоровых добровольцев. Формулирование основных подходов к медицинской интерпретации данных МКГ-исследований.

Объектом диссертационной работы являлись магнитометрические системы на основе сверхпроводниковых квантовых интерференционных датчиков – СКВИДов.

Предмет исследований заключался в разработке и создании действующих образцов магнитометрических СКВИД-систем для применений в медицине, разработке методов регистрации, обработки и анализа магнитных сигналов, генерируемых биообъектами и их отдельными органами (сердцем, мозгом т.д.)

Научная новизна результатов работы заключается в разработке новой концепции модульного построения магнитометрических СКВИД-

систем для исследования магнитных сигналов биообъектов, создании на ее основе целого ряда действующих образцов новых биомедицинских комплексов, и методов регистрации и анализа пространственно-временной структуры сверхслабых магнитных полей, создаваемых биообъектами. Внедрение в практику подобных систем позволит получить новые научные знания об электрических процессах в живых организмах. В ходе выполнения работы было:

1. Впервые разработано семейство диагностических комплексов для анализа магнитокардиосигналов «МАГ-СКАН» на базе магнитометрических СКВИД-систем для неинвазивного исследования электрофизиологии миокарда, зарегистрированное в Росздравнадзоре РФ в качестве изделий медицинской техники - Регистрационное удостоверение № ФСР 2009 / 04298 от 16 февраля 2009 года. Практически разработаны, созданы, и экспериментально испытаны в условиях реальных клиник варианты СКВИД-систем с одним, четырьмя, семью, девятью и девятнадцатью каналами регистрации биомagnetного сигнала. Испытание систем в клинических условиях продемонстрировало их высокую помехоустойчивость и стабильную работу без специальной магнитной экранировки.

2. Разработана методика выполнения МКГ-исследований групп добровольцев с различными патологиями миокарда и сравнения результатов анализа магнитокардиосигналов с данными, полученными известными инструментальными методами кардиодиагностики. Использование магнитокардиографических комплексов и статистических методов распознавания продемонстрировало более высокий уровень чувствительности и специфичности по сравнению с известными диагностическими методами. На ряде патологий проводящей системы миокарда найденные параметры продемонстрировали уровни чувствительности и специфичности от 85 до 98 %, что существенно превышает значения, полученные традиционными методами кардиодиагностики.

3. Разработан способ изготовления стеклопластиковых труб диаметром до 500 мм, вакуумноплотных по гелию, отличающийся от известных новой технологией подготовки препрега для намотки труб, и параметрами технологических режимов их формирования. Использование разработанной технологии позволило более чем на порядок снизить газопроницаемость изготавливаемых оболочек по гелию по сравнению с известными аналогами. Сформированные таким способом оболочки использовались при создании стеклопластиковых криостатов для жидкого гелия и азота с уникальными параметрами по ресурсу хранения хладагента и уровню собственных шумов, существенно превышающими характеристики известных зарубежных и отечественных аналогов.

4. Разработана и практически реализована линейка стеклопластиковых немагнитных криостатов с предельно низкими значениями скорости испарения жидкого гелия и уровня собственных

шумов для использования в магнитометрических системах на основе СКВИДов. Так, криостаты, разработанные для использования в МКГ-комплексах серии «МАГ-СКАН», при расстоянии «тепло-холод» менее 15 мм и диаметрах горловины 150 мм, имели величину скорости испарения гелия около 1,1 литра в сутки, при диаметрах горловины до 300 мм – менее 2,6 литров в сутки. Уровень собственных шумов созданных криостатов не превышал величины 1 фТл/Гц^{1/2}. Указанные значения параметров были получены для серийных образцов и являются лучшими в мире среди стеклопластиковых криостатов с аналогичными геометрическими размерами.

5. Разработан и практически реализован ряд аксиальных градиентометров второго порядка на основе низкотемпературных СКВИДов с параметрами, оптимизированными для использования в биомагнитных СКВИД-системах. Созданные градиентометры имели уровень собственных шумов, эквивалентный величинам менее 5 фТл/Гц^{1/2}, степень небаланса менее 0.1% и, в совокупности с использованием электронных систем подавления помех, обеспечивали в неэкранированном пространстве результирующий уровень шума выходного напряжения градиентометрических каналов, эквивалентный значениям входного магнитного поля менее 50 фТл/Гц^{1/2} на частотах выше 3 Гц. Это позволило осуществлять надежную регистрацию магнитных сигналов сердца человека и малых животных в условиях обычной клиники с требуемыми значениями соотношения «сигнал-шум».

6. Разработан и практически реализован способ подавления внешних магнитных помех, использующий балансировку приемных градиентометров СКВИД-системы в однородном магнитном поле посредством подачи сигналов референтного XYZ-магнитометра в цепи обратных связей «сигнальных» градиентометров. При работе без дополнительной экранировки такая «электронная» балансировка позволила снизить уровни результирующего шума выходных сигналов градиентометрических каналов на 20÷40 дБ в зависимости от характера окружающей помеховой обстановки.

7. Определен ряд новых физических параметров источников биомагнитных сигналов в сердце человека, имеющих высокую диагностическую ценность при анализе электрофизиологического состояния и функционирования миокарда. На ряде патологий проводящей системы миокарда найденные параметры продемонстрировали уровни чувствительности и специфичности от 85 до 98 %, что существенно превышает значения, полученные традиционными методами электрокардиодиагностики.

Методология и методы исследования. Поставленные в диссертации задачи решались как экспериментальными, так и теоретическими методами.

В экспериментальных исследованиях использовалась совокупность методов и технологий, применяемых: - при создании композитных материалов

(стеклопластиков); - в сверхпроводниковой микроэлектронике; - в проектировании и создании криогенных устройств и установок; - в экспериментальной физике, связанные с определением собственных характеристик создаваемых прототипов СКВИД-систем биомедицинского назначения и их отдельных компонентов. К экспериментальным методам также относились исследования характеристик магнитометрических СКВИД-систем в целях определения концепции и оптимизации их конфигураций, обеспечивающих решение конкретных клинических задач, и методы аттестации созданных прототипов СКВИД-систем в качестве изделий медицинской техники.

Теоретические методы исследований включали расчеты и математическое оценки, основанные на использовании известных физических законов теории электричества и магнетизма, а также методы математического и статистического анализа данных магнитных измерений (в т.ч. показателей чувствительности и специфичности магнитометрических параметров) с целью определения диагностически значимых магнитокардиографических параметров для разработки новых методов кардиодиагностики.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

1. Концепция модульного построения магнитометрических систем на основе СКВИДов для биомедицинских применений, таких, как магнитокардиография, магнитоэнцефалография, контроль транспорта лекарств на магнитных наночастицах, магнитно-резонансная томография в слабых магнитных полях.

2. Семейство диагностических комплексов для анализа магнитокардиосигналов «МАГ-СКАН» на базе магнитометрических СКВИД-систем. Комплексы «МАГ-СКАН» предназначены для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний на основе результатов неинвазивного электрофизиологического исследования сердца и зарегистрированы в Росздравнадзоре РФ в качестве изделий медицинской техники.

3. Конструкции стеклопластиковых немагнитных криостатов для жидкого гелия и азота с предельно низкими значениями скорости испарения хладагента и уровня собственных шумов, для использования в биомагнитных СКВИД-системах.

4. Конструкции измерительных зондов и электронных блоков магнитометрических СКВИД-систем для биомедицинских применений, позволяющие обеспечить необходимые технические характеристики при заданных ограничениях работы без дополнительной магнитной экранировки в условиях обычной клиники за счет оптимального выбора схемотехнических решений основных узлов и распределения выполняемых функций между аппаратными и программными модулями.

5. Способ формирования стеклопластиковых оболочек, вакуумноплотных по гелию, для создания немагнитных криостатов, используемых в магнитометрических СКВИД-системах «гелиевого» и «азотного» уровня охлаждения.

6. Результаты магнитокардиографических исследований групп добровольцев с различными патологиями сердца с использованием созданных диагностических комплексов для анализа магнитокардиосигналов серии «МАГ-СКАН», позволившие выявить ряд диагностически значимых МКГ-параметров со значениями чувствительности и специфичности от 85 % до 98 %, что существенно превышает аналогичные значения, полученные традиционными методами кардиодиагностики.

7. Действующие прототипы магнитометрических СКВИД-систем на базе платформы «МАГ-СКАН» для исследований функционального состояния мозга человека и исследований магнитокардиосигналов малых животных.

Личный вклад автора. Автором были определены тема диссертации, цели и задачи исследований, способы решения поставленных задач. Основная содержательная часть диссертации базируется на исследованиях и работах, выполненных автором лично, и состоит: в постановке задач; разработке базовой концепции построения магнитометрических систем на основе СКВИДов для биомедицинских применений; в выполнении теоретических расчетов и оценок характеристик основных элементов СКВИД-систем; проведении экспериментальных исследований основных характеристик магнитометрических СКВИД-систем и их отдельных компонентов; проведении клинических МКГ-исследований групп добровольцев с использованием разработанных СКВИД-систем; в обсуждении и интерпретации полученных экспериментальных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, личный вклад автора состоял в участии в постановке задач, в разработке основных методов и средств проведения исследований, в проведении экспериментальных исследований, в обсуждении и интерпретации полученных результатов.

Теоретическая и практическая значимость диссертации. Комплекс проведенных исследований позволил: - разработать методы теоретических расчетов и оценок параметров и характеристик магнитометрических систем на основе СКВИДов; - создать линейку реально действующих медицинских приборов, внедренных в клиническую практику; - разработать методики проведения магнитокардиографических исследований и создать базы МКГ-данных, которые могут быть использованы в качестве основы для дальнейших разработок новых медицинских технологий ранней диагностики электрофизиологического состояния миокарда.

В ходе выполнения работы были разработаны, изготовлены и поставлены пользователям более десяти биомагнитных СКВИД-систем: Российский федеральный ядерный центр, г. Саров (две одноканальные системы), Forschungszentrum Jülich GmbH, г. Юлих, Германия (одноканальная система), Cryogenic Electronic Systems Corp., США (десятиканальная система), Franz-Volhard-Klinik, г. Берлин, Германия (десятиканальная система), Aston University, г. Бирмингем, Великобритания (двадцатидвухканальная система), SUPRACON AG, г.

Йена, Германия (двадцатидвухканальная и пятиканальная системы), Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. Н.А. Бакулева РАМН, г. Москва (десятиканальная система), Центральная клиническая больница РАН, г. Москва (десятиканальная система), Учебно-научный медицинский центр Российского технического университета им. Н.Э.Баумана, г. Москва (двенадцатиканальная система). Кроме того, был выполнен ряд заказов на разработку и создание СКВИД-систем для других применений, и отдельных комплектующих к ним.

В 2001-2008 годах во Franz-Volhard-Klinik, г. Берлин, в ЦКБ РАН, 1-й Градской больнице департамента здравоохранения г. Москвы и ГНИИИ военной медицины МО были выполнены предварительные клинические испытания разработанных диагностических МКГ-комплексов серии «МАГ-СКАН», собрана база данных обследований более 600 добровольцев. Обследования проводились для следующих групп добровольцев: практически здоровые добровольцы с целью определения понятия «нормы» для МКГ, группы добровольцев с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, с различными типами аритмий, с неизменной и малоизменной ЭКГ, и др.. Исследования проводились проспективно с целью определения МКГ-параметров, специфичных и диагностически значимых для конкретных типов заболеваний, и оценки воспроизводимости получаемых результатов.

По разработанным комплексам и системам имеется необходимая техническая и конструкторская документация для организации их мелкосерийного производства.

Достоверность научных выводов и положений диссертации подтверждается теоретическим обоснованием и экспериментальным подтверждением выдвинутых положений, физической обоснованностью использованных методов расчетов и измерений, сравнением и непротиворечивостью полученных результатов с результатами научных работ других авторов. Экспериментальные результаты получены с использованием верифицированных технических средств. Доказательства работоспособности созданных СКВИД-систем и методов их клинического использования были получены в ходе сравнительных исследований с привлечением независимых медицинских учреждений в нашей стране и за рубежом.

Апробация результатов работы. Основные положения и результаты диссертации докладывались многочисленных национальных и международных конференциях, таких как: международная конференция по прикладной сверхпроводимости (Applied Superconductivity Conference, ASC) в 1990, 1992, 1994, 1996, 1998, 2000, 2008 и 2010 годах; европейская конференция по прикладной сверхпроводимости (European Conference on Applied Superconductivity, EuCAS) в 1993, 1995, 1997, 1999, 2001, 2003 и 2011 годах; международная конференция по биомagnetизму (BIOMAG) в 1996, 2002 и 2012 годах; международная конференция по

сверхпроводниковой электронике (International Superconducting Electronics Conference, ISEC) в 1995, 1997 и 2011 годах; Трехсторонний Российско-Украинско-Германский Семинар по высокотемпературной сверхпроводимости в 1993, 1994 годах; 18th European Respiratory Society Annual Congress (Germany, 2008), 87th Deutsche Physiologische Gesellschaft Annual Meeting (Germany, 2008), International Congress on Electrocardiology (Russia, 2008, Poland, 2009), Конференции «Функциональная диагностика», Москва, в 2011 и 2012 годах; Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине», Москва, Троицк, в 2012 и 2014 годах, и многих других. Основные материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на заседаниях Ученых советов ИЗМИРАН и ИРЭ им. В.А.Котельникова РАН.

В 2008 году семейство диагностических комплексов для анализа магнитокардиосигналов «МАГ-СКАН» демонстрировалось на ярмарке-выставке «АТОММЕД-2008», и было отмечено Дипломом Победителя.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 44 научных статьи и доклада, из них 25 статей в рекомендуемых ВАК изданиях, получено 3 патента РФ на изобретение. Основное содержание диссертации отражено в 32 публикациях и патентах, список которых приведен в конце автореферата.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, и списка цитированной литературы из 188 наименований. Объем диссертации составляет 295 страниц машинописного текста, 96 рисунков, 13 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во Введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследований, сформулированы положения и основные результаты, выносимые на защиту, приведена общая характеристика работы, данные об апробации и реализации результатов.

В Главе 1 представлен обзор современного состояния разработок в области магнитометрических систем на основе СКВИДов, используемых для биоманитных исследований, и медицинских задач, решаемых с их использованием.

В разделе 1.1 дана краткая историческая справка об исследованиях биоэлектрических и биоманитных полей, генерируемых живыми организмами, и их неразрывной взаимосвязи. Обсуждаются преимущества и недостатки «потенциальных» и «манитных» методов исследований и соответствующей аппаратуры.

Представлены достоинства манитных методов исследований, обусловленные тем, что ткани тела человека практически не искажают манитное поле, и полной неинвазивностью процедур регистрации манитных полей обследуемых. Отмечено, что практических применений

биомагнитных методов исследований может быть множество: биомедицинские, электрофизиологические и психологические исследования, функциональная и анатомическая медицинские диагностики, включая визуализацию, неинвазивный мониторинг фармакологической терапии, предоперационная локализация, иммуноанализ и другие.

Сделан вывод о том, что наиболее подходящими инструментами для исследования магнитных полей биообъектов являются многоканальные магнитометрические системы на основе СКВИДов. Именно такая аппаратура и методы имеют реальные перспективы внедрения в клиническую практику.

В разделе 1.2 обсуждаются состав магнитометрических систем на основе СКВИДов, функциональное назначение отдельных элементов систем – СКВИД-датчиков, криогенных систем охлаждения СКВИДов (криостатов, криокулеров), а также систем подавления внешних электромагнитных помех и программного обеспечения для анализа и обработки данных магнитных измерений.

Раздел 1.3 посвящен различным аспектам подавления внешних электромагнитных помех при работе со СКВИД-системами. Отмечено, что для борьбы с ними имеется три категории способов: а) пассивное и активное магнитное и электромагнитное экранирование; б) магнитная градиентометрия; в) фильтрация, усреднение и другие, более сложные математические методы разделения сигналов от источников с различной локализацией в пространстве. Во многих случаях требуется комбинация всех трех или, по крайней мере, двух из выше перечисленных способов, чтобы получить полезный сигнал с требуемым отношением «сигнал-шум».

Обсуждаются различные типы приемных трансформаторов магнитного потока в форме градиентометров, включая «электронные» и программно формируемые, поскольку именно данный тип приемных цепей СКВИД-магнитометров имеет перспективу для практического применения при работе в незранированном пространстве.

В разделе 1.4 более подробно обсуждаются вопросы обработки биомагнитных сигналов. Отмечена важность для достижения максимальных значений «сигнал-шум» таких методов, как аналоговая и цифровая фильтрация, усреднение сигналов, различные математические алгоритмы, которые могут быть использованы для выделения полезного сигнала из помех, и для разделения сигналов от пространственно разнесенных источников, включая соседние источники в одном и том же организме.

Приведено сравнение методов решения прямой и обратной задач при проведении анализа биомагнитных сигналов и восстановлении характеристик электрических источников в живых организмах по данным магнитных измерений.

Раздел 1.5 посвящен неинвазивным методам биомагнитных исследований с использованием СКВИД-систем, имеющим потенциал для

применения в медицине. В разделе даны характеристики таким методам, как магнитоэнцефалография [3-5], магнитокардиография [6, 7], контроль транспорта лекарств с использованием суперпарамагнитных наномаркеров [8], магнитно-резонансная томография в слабых магнитных полях [9, 10], измерение магнитной восприимчивости печени [11].

Подчеркивается, что среди всех биоманитных методов магнитокардиография может дать наибольший социально-экономический эффект при внедрении в клиническую практику, поскольку она предлагает полностью неинвазивный, высокоточный и быстрый тест основных заболеваний сердца и связанных с ними рисков, включая инфаркт миокарда. МКГ также идеально подходит для массового скрининга населения и неинвазивного мониторинга медикаментозной терапии. Большинство текущих клинических исследований с использованием МКГ связано с изучением различных аспектов заболеваний коронарных артерий - ишемической болезни сердца (ИБС), исследованием природы различных аритмий и медикаментозной терапией. Поиск и клиническая проверка диагностически значимых МКГ-параметров являются основной целью этих исследований.

В разделе отмечена важность и перспективность новых направлений биомедицинских применений СКВИД-систем, таких, как системы контроля транспорта лекарств с использованием магнитных наночастиц, и системы для магнитно-резонансной томографии в слабых магнитных полях. В научной литературе появились статьи с успешными результатами работ по обнаружению онкологических новообразований с применением указанных технологий и соответствующей магнитометрической аппаратуры.

В выводах к Главе 1 дается краткое обобщение уже имеющейся информации по использованию СКВИД-магнитометров в биомедицинских исследованиях, обоснование выбранному направлению исследований и постановке задач, сформулированных во введении.

Глава 2 посвящена разработке немагнитных стеклопластиковых криостатов для жидкого гелия и азота, и исследованию их характеристик. В разделе 2.1 описаны методы изготовления стеклопластиковых оболочек для криостатов. Предложен метод формирования оболочек посредством намотки стеклоткани, предварительно пропитанной специальным связующим на основе эпоксидных смол, на горячую цилиндрическую оправку с натяжением и последующим отверждением. Данный метод позволяет достигать минимальных значений газопроницаемости материала оболочек по гелию, что позволяет конструировать криостаты, длительное время сохраняющие высокий вакуум в объеме между внутренней и наружной оболочками (Рисунок 1а). Уровень давления остаточных газов между оболочками определяет внешний теплоприток в криостат, и таким образом напрямую влияет на скорость испарения хладагента.

В разделе 2.2 обсуждаются способы изготовления и характеристики таких элементов криостатов, как «горловины» и тепловые радиационные

экраны. Приведены их теплофизические параметры, имеющие определяющее влияние на уровень собственных шумов криостата и скорость испарения хладагента.

В разделе 2.3 представлены различные конструкции стеклопластиковых криостатов для жидкого азота и жидкого гелия, практически реализованные при создании магнитометрических СКВИД-систем (Рисунок 1 б, в). Показано, что оптимальными с точки зрения упрощения процесса изготовления и достижения предельных значений по минимизации уровня собственных шумов и скорости испарения жидкого гелия, являются криостаты т.н. «шахтного» типа, когда криостат состоит из внутренней и наружной цилиндрических стеклопластиковых колб с доньшками из стеклотекстолита, вставленных одна в другую, и склеенных в верхней части с помощью стеклопластикового кольца соответствующего размера.

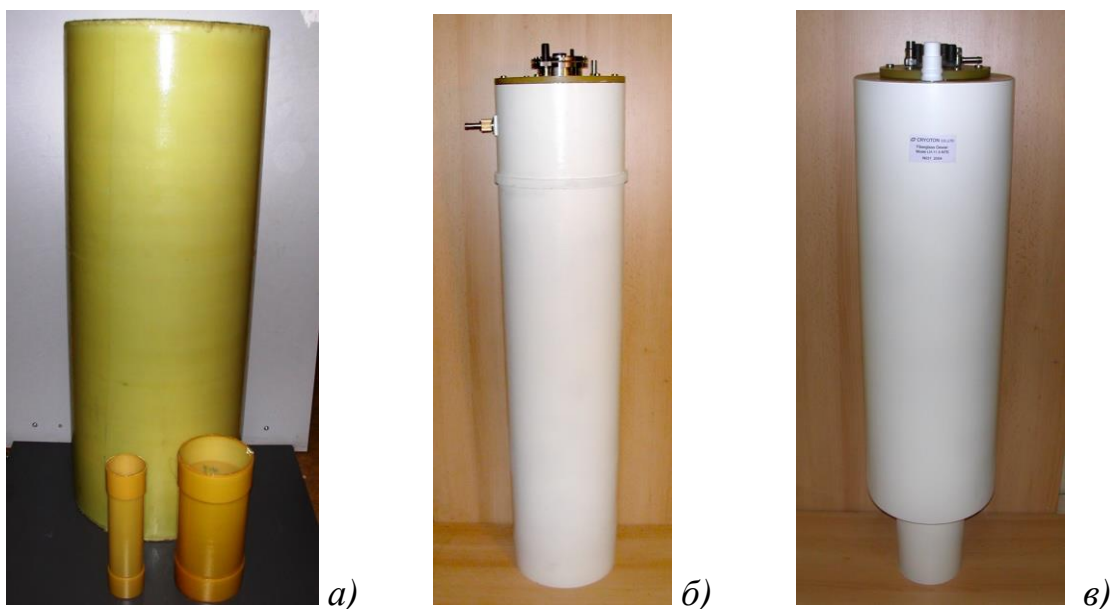


Рисунок 1. Образцы стеклопластиковых труб и горловин (а), и созданных на их основе криостатов: «шахтного» типа (б) и с внешним «хвостовиком» (в)

В разделе 2.4 представлены результаты исследования характеристик разработанных и созданных криостатов различных конструкций. Показано, для гелиевых криостатов «шахтного» типа были получены рекордные значения скорости испарения около 1 литра гелия в сутки для криостата с диаметром горловины 150 мм, и менее 2,6 литров в сутки для криостата с диаметром горловины 300 мм. Достигнутый уровень собственных шумов созданных криостатов не превышал величины $1 \text{ фТл/Гц}^{1/2}$. Полученные значения являются рекордными и открывают возможность для мелкосерийного производства стеклопластиковых криостатов с исключительно высокими эксплуатационными характеристиками.

В разделе 2.5 сформулированы выводы по результатам исследований.

Глава 3 посвящена разработке и исследованию характеристик измерительных зондов магнитометрических систем на основе СКВИДов.

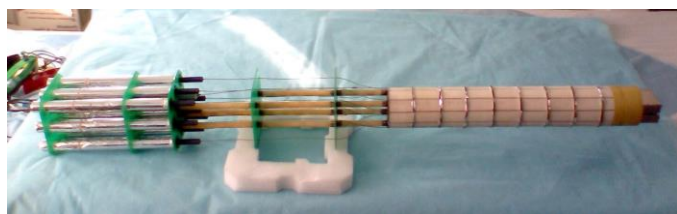
В разделе 3.1 проведен сравнительный анализ различных СКВИД-датчиков, используемых в современных биомагнитных системах, описаны основные параметры СКВИД-датчиков и их влияние на характеристики магнитометрических систем.

В разделе 3.2 обсуждаются трансформаторы магнитного потока, используемые в качестве входных цепей магнитометрических СКВИД-систем для регистрации биомагнитных сигналов, способы их изготовления и основные характеристики. Приведены параметры, определяющие уровень собственной чувствительности магнитометрической СКВИД-системы. Показано, что для работы без дополнительной экранировки, предпочтительными являются СКВИД-датчики со значениями индуктивности входной катушки $L_i \sim 0,3-0,6$ мкГн, величиной коэффициента преобразования входного тока в магнитный поток $K_{B-\Phi} \sim 0,2-0,5$ мкА/ Φ_0 (где $\Phi_0 \approx 2,07 \times 10^{-15}$ Вб – квант магнитного потока), и трансформаторы магнитного потока, выполненные в форме аксиальных градиентометров 2-го порядка с диаметрами приемных витков 15-20 мм и величиной базы порядка 30-60 мм. При этом эквивалентный уровень собственных шумов СКВИД-магнитометров не превышает величин 5-10 фТл/Гц^{1/2}, что является достаточным для решения поставленных прикладных задач.

В разделе 3.3 представлены различные конструкции измерительных зондов и схемы электронных блоков для биомагнитных СКВИД-систем «гелиевого» и «азотного» уровня охлаждения (Рисунок 2 а, б, в).



а)



б)



в)

Рисунок 2. Фотографии измерительных зондов (раздельная конструкция – а, блочная – б) и электроники (в), используемых в многоканальных вариантах биомагнитных СКВИД-систем

Приведено сравнение схемы с раздельным размещением градиентометрических каналов в сетке регистрации биомагнитного сигнала, и схемы их размещения в виде блоков из нескольких каналов. Показано, что преимуществом блочной конструкции размещения каналов регистрации биомагнитных сигналов является возможность жесткой фиксации их взаимного расположения, что является существенным при балансировке градиентометров в однородном магнитном поле для эффективной работы системы «электронного» подавления помех.

В разделе приведены результаты сравнения различных электронных схем подключения к СКВИД-датчику, сделан вывод, что модуляционная схема с отрицательной обратной связью в полной мере отвечает требованиям, предъявляемым к биомагнитным СКВИД-системам. Для высокотемпературных СКВИДов наиболее предпочтительной является вариант модуляционной схемы с переменным током смещения СКВИДа.

В разделе 3.4. представлены результаты разработок системы балансировки градиентометров в однородном магнитном поле с использованием референтного трехкомпонентного СКВИД-магнитометра. Показано, что использование такой системы позволяет улучшить отношение «сигнал-шум» более чем в 10 раз при работе в неэкранированном пространстве.

В завершающем разделе 3.5 Главы 3 сформулированы краткие выводы.

В Главе 4 представлены результаты разработки и исследования характеристик магнитометрических систем на основе СКВИДов, использованных при создании диагностических МКГ-комплексов.

В разделе 4.1 изложены результаты разработки базовой одноканальной СКВИД-системы для МКГ-применений без дополнительной экранировки. Основой системы являлись тонкопленочные СКВИДы постоянного тока гибридного типа с накладной входной катушкой, изготовленные в ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН. Интерферометр СКВИДа имел квадратный сверхпроводниковый концентратор внешним размером $D = 2,4$ мм с центральным квадратным отверстием размером $d = 0,07$ мм. Полученные СКВИДы имели значения собственной индуктивности $L_{sq} \sim 120$ пГн. Размах сигнальной характеристики СКВИДов составлял 20-30 мкВ, и уровень собственного шума по магнитному потоку Φ_N - величину менее $3.0 \text{ мкФ}_0/\text{Гц}^{1/2}$. Такие характеристики СКВИДов являлись достаточными для создания на их основе высокочувствительных магнитометров для регистрации биомагнитных сигналов человека.

В качестве трансформатора магнитного потока в измерительном зонде одноканальной СКВИД-системы был использован аксиальный градиентометр 2-го порядка с диаметром приемных петель ~ 16 мм, размером базы 55 мм и степенью баланса не хуже 0.1%. Градиентометр был оснащен элементами механической балансировки в однородном магнитном поле, которая позволяла улучшить степень его баланса более

чем на порядок. В такой конфигурации были экспериментально получены значения коэффициента преобразования входного магнитного поля B_e в магнитный поток в СКВИДе Φ_{SQ} на уровне 5-6 нТл/ Φ_0 , что при уровне собственных шумов СКВИДов $\Phi_N \sim 3 \text{ мк}\Phi_0/\text{Гц}^{1/2}$ дает значения собственной эквивалентной чувствительности градиентометра по входному магнитному полю $B_N \sim 15\text{-}18 \text{ фТл}/\text{Гц}^{1/2}$.

Были предложены конкретные технические решения для немагнитного стеклопластикового криостата МКГ-системы, СКВИД-электроники, системы электронного подавления помех, системы сбора данных магнитных измерений, и исследованы их характеристики. Полученные параметры позволили практически реализовать одноканальную биомагнитную СКВИД-систему для регистрации и анализа магнитных сигналов сердца человека.

Созданная одноканальная СКВИД-система предназначалась для регистрации магнитокардиосигналов человека, при этом использовалась квадратная сетка измерений из 36 (6×6) точек с шагом 40 мм между ними, покрывавшая площадь (20×20) см^2 над грудной клеткой обследуемого. Регистрация МКГ проводилась последовательно в каждой из 36 точек, и полное время обследования при этом составляло около получаса.

Раздел 4.2 посвящен результатам исследований по созданию 10-канальной МКГ-системы (Рисунок 3).



Рисунок 3. Фотографии одно- и десятиканальных диагностических МКГ-систем, установленных во Франс-Волард-Клиник (Берлин, Германия)

В этой системе получили свое развитие результаты разработки одноканальной МКГ-системы в части совершенствования конструкций измерительных зондов, схем электроники и программного обеспечения.

Система имела семь градиентометров 2-го порядка с диаметром приемных петель около 20 мм для регистрации МКГ-сигналов, размещенных внутри криостата объемом 5,3 литра в «гексагональной» сетке «плюс один канал в центре» на расстоянии 40 мм между центрами петель градиентометров.

В 10-канальной МКГ-системе был реализован способ т.н. «электронной» балансировки градиентометров в однородном магнитном поле с помощью дополнительного референтного XYZ-магнитометра, позволивший снизить шум на выходе каналов регистрации МКГ более, чем на порядок в условиях неэкранированного пространства. В градиентометрах МКГ-системы были также улучшены значения коэффициента преобразования входного магнитного поля B_e в магнитный поток в СКВИДе Φ_{SQ} до уровней 2-3 нТл/ Φ_0 , т.е. примерно в два раза была улучшена чувствительность магнитометрической системы. Регистрация МКГ проводилась в шести положениях обследуемого относительно криостата с градиентометрами, и время обследования составляло около 10 минут.

В разделе 4.3 представлено изложение новой концепции модульного построения СКВИД-систем для биомагнитных применений, на основе которой, в частности, была создана целая серия приборов для регистрации и анализа магнитокардиосигналов, получившая название «МАГ-СКАН». Приведены результаты разработки и исследований характеристик базовой версии 12-канального диагностического МКГ-комплекса «МАГ-СКАН-09» (Рисунок 4).

Для этого комплекса был разработан стеклопластиковый гелиевый криостат емкостью 11,3 литра с проходным диаметром горловины 150 мм, обеспечивающий размещение в нем измерительного зонда с девятью каналами регистрации МКГ, и имевший ресурс работы между заправками гелия более 8 суток. Эти характеристики являются рекордными для криостатов с подобными геометрическими размерами.

Измерительный зонд комплекса «МАГ-СКАН-09» представлял собой конструкцию, выполненную в виде моновставки, на которой были размещены девять аксиальных градиентометров второго порядка с диаметром приемных петель около 20 мм и базой 55 мм, а также референтный XYZ-магнитометр, используемый в системе «электронного» подавления помех. В «сигнальных» каналах использовались усовершенствованные, полностью тонкопленочные, СКВИД-датчики модели CE2Blue фирмы SUPRACON AG (Германия) с уровнем собственных шумов порядка $\Phi_N \sim 3-4 \text{ мк}\Phi_0/\Gamma_{\text{ц}}^{1/2}$, и значением коэффициента преобразования входного тока в магнитный поток в СКВИДе около 0,26 мкА/ Φ_0 . Использование подобных СКВИД-датчиков обеспечило значения коэффициента преобразования измеряемого магнитного поля в магнитный поток в СКВИДе на уровне 0,8 нТл/ Φ_0 , и соответствовало уровню эквивалентной чувствительности каналов регистрации МКГ по магнитному полю B_N менее 4 фТл/ $\Gamma_{\text{ц}}^{1/2}$.

Блок СКВИД-электроники комплекса включал в свой состав двенадцать независимых каналов аналоговой обработки выходного напряжения с девяти «сигнальных» и трех референтных СКВИД-датчиков. Блок имел микропроцессорное управление для настройки рабочих параметров СКВИД-датчиков, переключения дополнительных фильтров и усилителей, а также управления режимами работы СКВИД-электроники всех каналов.



Рисунок 4. Фотографии 12-канального диагностического МКГ-комплекса «МАГ-СКАН-09» с девятью каналами регистрации МКГ и референтным XYZ-магнитометром (в клинике университета г. Тюбинген, Германия)

Блок управления комплекса имел в своем составе стабилизированные источники питания всех электронных схем, систему «электронного» подавления помех и систему сбора данных, используемую для оцифровки и ввода данных магнитных измерений в компьютер. Было показано, что использование 24-битных АЦП с частотой сбора данных порядка 4 килоГерц обеспечивает регистрацию входных МКГ-сигналов во всем динамическом диапазоне их изменения без применения дополнительного масштабирования. Отмечено, что использование индивидуальных АЦП позволяет проводить регистрацию МКГ одновременно во всех каналах, и таким образом исключить временные сдвиги, возникающие при использовании для оцифровки МКГ одного АЦП с мультиплексором на входе.

Комплексы «МАГ-СКАН-09» были практически испытаны в Поликлинике №3 ЦКБ РАН, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы и клинике университета г. Тюбинген, Германия, где продемонстрировали устойчивую работу без дополнительной магнитной экранировки, обеспечивая требуемый уровень отношения «сигнал-шум» каналов регистрации МКГ.

В разделе 4.4 Главы 4 сформулированы краткие выводы о возможности успешного применения созданных магнитокардиографических комплексов на основе СКВИДов в клинической практике.

Глава 5 посвящена программному обеспечению, использованному в диагностических комплексах серии «МАГ-СКАН» для регистрации, обработки и анализа магнитокардиосигналов.

Управление комплексом и регистрация данных магнитных измерений осуществлялись с помощью программного модуля «*9MCG.exe*». Для обработки и анализа данных измерений был использован программный комплекс «SoftMAG», разработанный коллективом специалистов под руководством доктора технических наук М.А. Примина [12]. В соответствии с основными функциями регистрации, обработки и анализа магнитокардиосигналов программный комплекс реализован в виде группы независимых EXE-модулей. Каждый из этих модулей представляет собой отдельную законченную программу, реализующую одну или несколько функций и этапов обработки МКГ. Модуль «*SoftMAG.exe*» является программой-менеджером пакета, осуществляет управление всем пакетом и последовательностью выполняемых этапов первичной обработки и пространственно-временного анализа данных магнитных измерений.

В разделе 5.1 рассмотрены особенности регистрации МКГ и ЭКГ при исследованиях электрической активности миокарда. Отмечено, что в данных ЭКГ нет информации о форме элементов тока источника поля, потенциалы которого регистрируют на поверхности тела, в то время, как МКГ-данные содержат информацию о пространственной конфигурации ионных токов в сердце. Поскольку магнитное поле - величина векторная, (т.е. кроме амплитуды имеет еще и направление), и магнитные сигналы не искажены тканями человеческого тела, а разность потенциалов – величина скалярная (имеет только амплитуду), МКГ содержит дополнительную информацию, отсутствующую в стандартной ЭКГ. Таким образом, МКГ, чувствительная, главным образом, к внутри- и внеклеточным ионным токам в сердце, может давать более полную диагностическую информацию, чем известные «потенциальные» методы - электрокардиография и картирование поверхностных потенциалов тела, и может таким образом использоваться для раннего выявления нарушений электрофизиологических свойств миокарда.

В разделе 5.2. описана работа пакета начальной обработки МКГ. Программный модуль «*9MCG.exe*», осуществляет управление СКВИД-системой, регистрацию МКГ-сигналов и ввод их в персональный компьютер. Программа обеспечивает настройку рабочих параметров СВКИД-датчиков градиентометрических каналов и СКВИДов референтного XYZ-магнитометра. С ее помощью осуществляется выбор времени регистрации МКГ, включение и отключение дополнительных фильтров и усилителей в электронике комплекса, визуализация и

масштабирование МКГ и ЭКГ сигналов в процессе регистрации, оцифровка сигналов и ввод их в персональный компьютер.

Программный модуль **«MAGic.exe»** обеспечивает ведение картотеки пациентов и базы данных МКГ-исследований. Модуль производит компьютерный морфологический анализ синхронизирующих ЭКГ-записей для каждой пространственной позиции пациента относительно измерительной СКВИД-системы (для комплекса «МАГ-СКАН-09» их четыре), и определяет положения и параметры отдельных элементов всех P-QRS-T комплексов в ЭКГ. Данные анализа, как и сами ЭКГ, графически отображаются на экране, и их можно корректировать вручную с помощью мыши. Программа выполняет этап первичной обработки МКГ-сигналов, связанный с выделением полезного сигнала сердца на фоне внешних помех. Данный этап включает цифровую ФНЧ-, ФВЧ- и узкополосную фильтрацию МКГ-сигналов, а также адаптивное подавление помех с помощью сигналов референтного XYZ-магнитометра. Модуль производит усреднение кардиоциклов МКГ и ЭКГ, формирует выходной бинарный файл с усредненными P-QRS-T комплексами и выполняет процедуру интерполяции значений МКГ-сигнала между узлами сетки регистрации МКГ.

В разделе 5.3 представлены программные модули для исследования пространственно-временных характеристик магнитного поля сердца, анализа и оценки источников кардиомагнитного сигнала.

Модуль **«Projbma.exe»** является программой для работы непосредственно с файлами усредненных данных МКГ-исследований. Результаты МКГ-измерений отображаются в виде усредненного кардиоцикла в каждой из 36 точек сетки регистрации МКГ. В качестве опорного канала используются усредненные кардиокомплексы ЭКГ сигнала. Используются пять временных референтных плоскостей: текущая (T_0) – для просмотра пользователем текущих значений МКГ; изолинии (T_1 , T_2) – для выбора временного интервала, где предполагается отсутствие МКГ-сигнала; временной интервал для исследований (T_3 , T_4).

Модуль **«Spcwin.exe»** является программой пространственно-временного исследования карт распределения магнитного поля сердца и анализа гомогенности процесса реполяризации желудочковой системы сердца (интервал ST-T). Результаты МКГ-измерений отображаются в виде пространственного спектра с его численными оценками (выполняются по специальным алгоритмам); параметрами, характеризующими направление волны возбуждения; графическими и числовыми данными по анализу отношения максимального и минимального значения МКГ-сигнала в границах области измерений для заданного момента времени кардиоцикла, а также – графической и числовой информацией по анализу коэффициента корреляции между измеренным распределением магнитного поля и вычисленным дипольным распределением (для каждого момента времени).

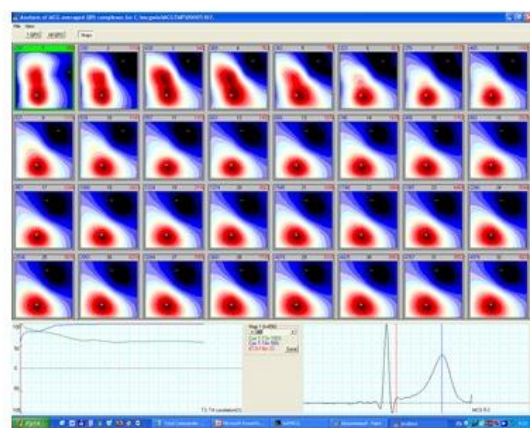
В разделе представлено описание работы модуля **«Maploc.exe»**, который является программой исследования и анализа МКГ на

произвольно выбранном временном интервале кардиоцикла и предполагает решение обратной задачи магнитостатики - определение местоположения и других параметров источника кардиомагнитного сигнала в сердце - для «точечных» (фокусных) патологий. Результаты работы программы отображаются на экране монитора компьютера в виде: карт магнитного поля, координат местоположения вектора магнитного момента дипольного источника; в виде графической и числовой информации для анализа отношения максимального и минимального значения МКГ-сигнала на заданном интервале кардиоцикла; графических и числовых данных по анализу коэффициента корреляции между измеренным распределением магнитного поля и вычисленным дипольным распределением (для каждого момента времени) и пространственной траектории; набора точек расположения эффективного дипольного источника на выбранном интервале исследований кардиоцикла.

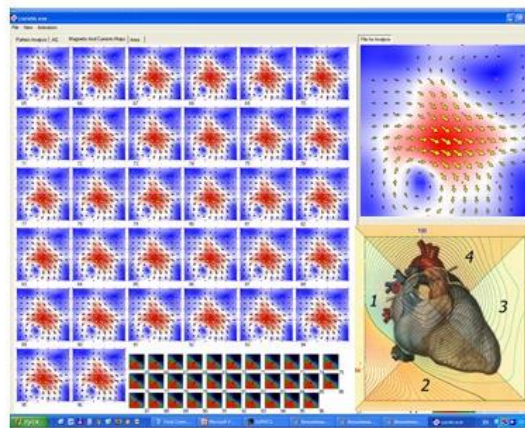
Программный модуль «*Curwin.exe*» представляет собой блок программ для исследования электрической активности миокарда на произвольно выбранном временном интервале кардиоцикла, и предполагает решение обратной задачи магнитостатики для источника магнитокардиосигнала в виде системы токов, распределенной в плоскости, параллельной плоскости измерений.

Результаты работы программ блока при исследовании и анализе данных МКГ отображаются на экране монитора компьютера в виде графической и числовой информации, а, при необходимости, числовые данные могут быть сохранены и записаны в специальные файлы диагностических параметров для использования их при решении задач классификации групп пациентов. Пошаговый режим работы блока программ позволяет выполнить анализ динамической последовательности карт распределения вектора плотности токов для каждого из заданных моментов времени кардиоцикла; оценить и выполнить анализ числовой и графической информации о пространственном распределении вектора плотности источника кардиомагнитного сигнала для характерных зон плоскости решений обратной задачи (эта плоскость параллельна плоскости измерений и является секущей для сердца); выполнить анализ и получить графическое отображение набор N усредненных векторов плотности тока, где количество векторов, их местоположение, относительная мощность и направление определяются по пространственной конфигурации токовой системы для каждого момента времени. Примеры отображения на экране монитора результатов работы программ пакета «SoftMAG» представлены на рисунке 5.

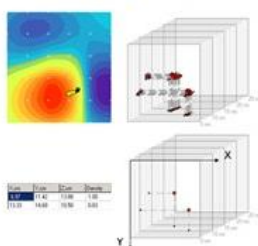
Формирование, печать и сохранение в виде файла отчета о результатах пространственно-временного анализа МКГ-сигнала обеспечивает программа «*MCGreport.exe*».



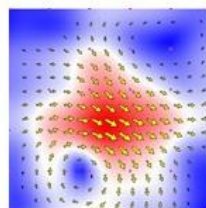
Карты распределения магнитного поля



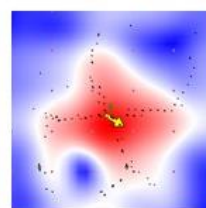
Карты распределения суммарных токов



Локализация пространственного распределения источников суммарного тока



Реконструкция планарного распределения плотности тока



Выделение вектора максимальной плотности тока

N	Level	X,cm	Y,cm	Direction
1	1.00	9.25	10.96	31.05

Определение координат вектора максимальной плотности тока и его угла «альфа» во фронтальной плоскости

Рисунок 5. Методы анализа МКГ-сигнала, реализованные в пакете программ «*SoftMAG*»

В разделе 5.3 приведены результаты клинических МКГ-исследований, выполненных с использованием 10-канальных комплексов «МАГ-СКАН-07» и 12-канальных комплексов «МАГ-СКАН-09» в Поликлинике №3 ЦКБ РАН.

Методика практического проведения МКГ-исследований взрослых добровольцев включала подготовительный этап, этапы регистрации и ввода МКГ в персональный компьютер, этап анализа и обработки МКГ-данных.

Было произведено обследование групп добровольцев с артериальной гипертонией (АГ), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), различными типами аритмий, хронической обструктивной болезнью легких и др. В контрольную группу были включены практически здоровые добровольцы. Общее количество обследованных добровольцев составило более 200 человек.

Целью исследований являлось определение МКГ-параметров, имеющих ценность для формирования диагностического заключения и дальнейшего лечения обследуемых, а также сравнение получаемых результатов с результатами обследований традиционными методами кардиодиагностики (ЭКГ, ЭхоКГ, дисперсионное картирование).

В качестве конкретного примера обсуждаются результаты исследований групп, в которые входили практически здоровые

добровольцы, пациенты с артериальной гипертонией (АГ) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС)

В группу ПИКС были приглашены пациенты поликлиники старшей возрастной группы, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) различной локализации, подтвержденный данными коронарографии. У пациентов с ПИКС исследовались реполяризационные показатели МКГ, оценивались их диагностические возможности для выявления электрической гетерогенности миокарда и сопоставлялись с данными стандартной электрокардиографии.

В исследование были включены 104 человека (41 женщина и 63 мужчины) в возрасте 45-75 лет. Из них 55 здоровых участников (30 мужчин и 25 женщин, средний возраст – $52,3 \pm 0,66$ года) и 49 пациентов с ПИКС (33 мужчины и 16 женщин, средний возраст $62,5 \pm 0,63$ года. У здоровых добровольцев в анамнезе отсутствовали указания на какие-либо перенесенные заболевания, они не предъявляли жалоб, и по результатам клинических и лабораторно-инструментальных исследований у них не было выявлено каких-либо значимых отклонений от «нормы».

Первичная классификация результатов показала различие ряда МКГ-параметров у пациентов с ПИКС по сравнению с данными контрольной группы. Для группы с ПИКС было получено решающее правило, которое включало следующие МКГ-параметры: 1) показатель направления токов (ПНТ), характеризующий гомогенность процесса реполяризации желудочков; 2) параметр синхронности и корреляций (ПСК) МКГ во всех 36 точках сетки измерений на интервале ST-T; 3) показатель средней вариабельности магнитного поля (ПСВМП) за период реполяризации желудочков. Интегральное использование всех трех параметров МКГ позволило разделить группу пациентов с ПИКС и здоровых испытуемых с чувствительностью 88% и специфичностью 96%, что существенно превышало аналогичные параметры, полученные традиционными методами кардиодиагностики.

Поскольку 40 из 49 пациентов с ПИКС имели в анамнезе и гипертоническую болезнь различной степени, была проведена сравнительная классификация данной подгруппы с АГ + ПИКС и группы с АГ. Для проведения дифференциальной диагностики использовали результаты МКГ-обследований 31 пациента с АГ.

В результате были выделены три новых параметра, значимых при разделении групп с АГ и АГ + ПИКС, а именно: а) коэффициент корреляции распределения направлений тока (ККРНТ) характеризует корреляцию зависимостей направления максимального вектора плотности тока периода реполяризации в «норме» и у пациента из группы АГ (или из группы АГ + ПИКС); б) интегральный паттерн распределения токов (ИПРТ) — пространственное распределение вектора плотности токов в центральной части карты по отношению к заданному направлению (единичный вектор направления с углом 50° по отношению к оси ОХ); в) угол направлен тока ($УНТ_{R-T}$) - характеризует угол между направлениями

максимальных значений векторов плотности токов на вершинах зубцов R и T. По данным трем показателям автоматическая классификация пациентов с АГ + ПИКС и пациентов с АГ продемонстрировала интегральные значения чувствительности 83% и специфичности 79%. Указанные значения являются достаточно высокими и превышают аналогичные при использовании традиционных электрокардиографических методов.

В разделе 5.4. сформулированы основные выводы к Главе 5.

В Главе 6 представлены результаты разработок магнитометрических систем на основе СКВИДов для применений в магнитоэнцефалографии и исследованиях малых животных.

Раздел 6.1 посвящен разработке и созданию СКВИД-систем для исследования сигналов мозга человека. Представлены характеристики 10- и 22-канальной СКВИД-систем (Рисунок 6) для исследования вызванных ответов мозга человека на зрительную и звуковую стимуляцию.



а)



б)

Рисунок 6. Фотографии 22-канальной МЭГ-системы, установленной в университете г. Бирмингем (Великобритания) (а), и комплекта электроники 22-канальной МЭГ-системы (б)

Обе системы были спроектированы на базе платформы «МАГ-СКАН», использованной в МКГ-системах, и включали в свой состав стеклопластиковый криостат, измерительный зонд (зонды), блоки электроники и программное обеспечение для управления СКВИД-системой. В МЭГ-системах была использована конструкция криостатов с внешним хвостовиком (Рисунок 1 в), для улучшения точности позиционирования измерительного зонда (зондов) относительно головы обследуемого добровольца.

В ходе создания СКВИД-систем для МЭГ были выбраны размеры приемных петель градиентометров второго порядка диаметром 15,8 мм с целью их оптимизации по чувствительности и пространственному разрешению. Градиентометры размещались в узлах гексагональной сетки «плюс один канал в центре» с шагом 30 мм между центрами соседних каналов. Таким образом, в 10-канальной системе было семь каналов регистрации МЭГ, в 22-канальной – девятнадцать. В каждой из них имелся референтный XYZ-магнитометр системы «электронного» подавления помех.

Были исследованы сигнальные и шумовые характеристики каналов регистрации магнитоэнцефалограмм. Сигнальные характеристики каналов регистрации МЭГ исследовались с использованием специально разработанной колечной системы, имевшей семь расположенных в плоскости витков из медного провода для задания тестовых сигналов и крепившейся на дно криостата. Гексагональная сетка расположения витков колечной системы полностью повторяла сетку расположения приемных петель градиентометров в криостате. В ходе исследований были для всех «сигнальных» каналов экспериментально получены значения коэффициента преобразования входного магнитного поля B_e в магнитный поток в СКВИДе Φ_{sq} порядка $K_{B-\Phi} \approx 1,8$ нТл/ Φ_0 , что при уровне собственных шумов СКВИДов $\Phi_N \approx (2,7-3,6)$ мк Φ_0 /Гц^{1/2} соответствовало значениям собственной эквивалентной чувствительности градиентометра по входному магнитному полю $B_N \approx (4,9 - 6,5)$ фТл/Гц^{1/2}.

10-канальная МЭГ-система была установлена и испытана в РНЦ «Курчатовский институт», где решались несколько практических задач, связанных с исследованием собственных характеристик СКВИД-системы, и вызванных ответов мозга на зрительную и звуковую стимуляцию.

На рисунке 7 в качестве примера представлен фрагмент многоканальной записи магнитного сигнала в области левой глазницы испытуемого при искусственно вызванном моргании с частотой 0,5 Гц. Видно, что процессы, связанные с морганием, приводят к появлению преобладающих по амплитуде низкочастотных колебаний, сравнимых с удвоенным условным периодом искусственно вызванного моргания, и, возможно, к смене режимов в альфа-ритме (отмечено на рисунке стрелками).

В ходе проведенных в РНЦ «Курчатовский институт» исследований была продемонстрирована принципиальная возможность регистрации с помощью данной 10-канальной СКВИД-системы вызванных ответов мозга на зрительную и звуковую стимуляцию без дополнительной магнитной экранировки. 22-канальная МЭГ-система была поставлена в Aston University в Бирмингеме (Великобритания), где успешно использовалась более 5 лет для решения аналогичных задач.

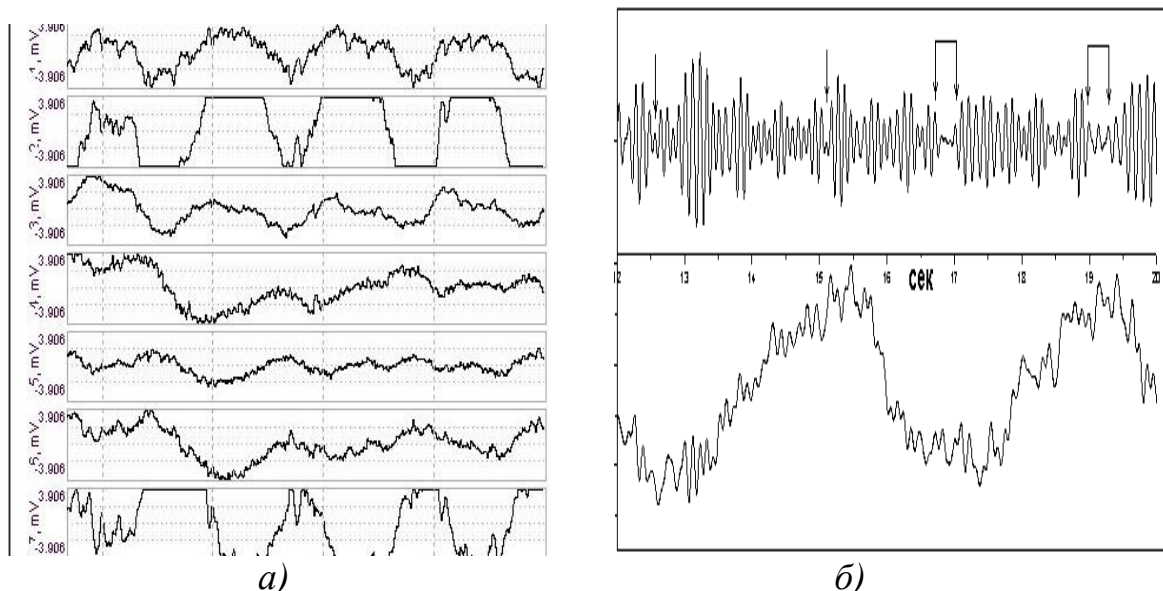


Рисунок 7. Пример многоканальной записи Z-компоненты магнитного поля искусственно вызванного моргания с условной частотой 0,5 Гц (а). Сигнал зарегистрирован вблизи левой глазницы, испытуемый находится в затемненном помещении. канал № 6, доминируют два процесса: – интенсивные низкочастотные колебания с периодом 4 сек, и слабый альфа–ритм: – показан в верхнем окне рисунка (б), увеличено в 4 раза

В разделе 6.2 изложено описание 4-канальной СКВИД-системы для исследования МКТ малых животных (МЖ). Система также была создана на базе платформы «МАГ-СКАН» в модификации с одним «сигнальным» градиентометром и референтным XYZ-магнитометром, и получила условное название «МАГ-СКАН-01». Имея ввиду малые размеры предполагаемых объектов исследования (крыс и мышей), для этой СКВИД-системы был разработан и создан специальный гелиевый криостат емкостью 1,2 литра с проходным диаметром горловины 22 мм и расстоянием «тепло-холод» 10 мм, имевший ресурс работы между заправками гелия более 2 суток. Измерительный зонд СКВИД-системы содержал аксиальный градиентометр второго порядка с диаметром приемных петель 8 мм и базой 35 мм, СКВИД-датчик модели «CSblue» фирмы SUPRACON AG, а также референтный XYZ-магнитометр. Размеры приемных петель градиентометра и его базы определялись размерами сердца крысы, и расстоянием ее размещения (~ 3 см) под хвостовиком криостата.

СКВИД-датчик «CSblue» имел минимально возможное значение коэффициента преобразования входного тока в магнитный поток в СКВИДе, равное $0,2 \text{ мкА}/\Phi_0$, и уровень собственных шумов порядка $4 \text{ мк}\Phi_0/\text{Гц}^{1/2}$, что обеспечило значения коэффициента преобразования измеряемого магнитного поля в магнитный поток в СКВИДе на уровне $K_B \cdot \Phi \approx 2,0 \text{ нТл}/\Phi_0$, и соответствовало уровню эквивалентной чувствительности по магнитному полю $B_N \approx 8 \text{ фТл}/\text{Гц}^{1/2}$.

Было проведено сравнение пространственного разрешения градиентометров с диаметром приемных петель 8 и 20 мм. В эксперименте тестовый сигнал на частоте в несколько Герц подавался с выхода низкочастотного генератора через резистор в два диполя, выполненные в виде соленоидов диаметром 4 мм из тонкого медного провода по 10 витков каждый, соединенных последовательно. Диполи размещались в одной плоскости на специальной плате, расстояние между ними составляло около двух сантиметров, и угол между их осями был близок к 90 градусам.

Сетка измерений при этом содержала 6×6 точек регистрации тестового сигнала при шаге 1,2 см между ними. Экспериментально было показано, что для градиентометра с диаметром петель 20 мм карта распределения магнитного поля демонстрирует два экстремума (Рисунок 8 а), и сигналы двух диполей не разделяются. Магнитная карта для градиентометра с диаметром 8 мм содержит три экстремума (Рисунок 8 б), т.е. сигналы двух диполей определяются, как отдельные, что свидетельствует о его более высоком пространственном разрешении. Поэтому в СКВИД-системе для исследования малых животных был применен аксиальный градиентометр второго порядка с диаметром приемных петель 8 мм (Рисунок 9).

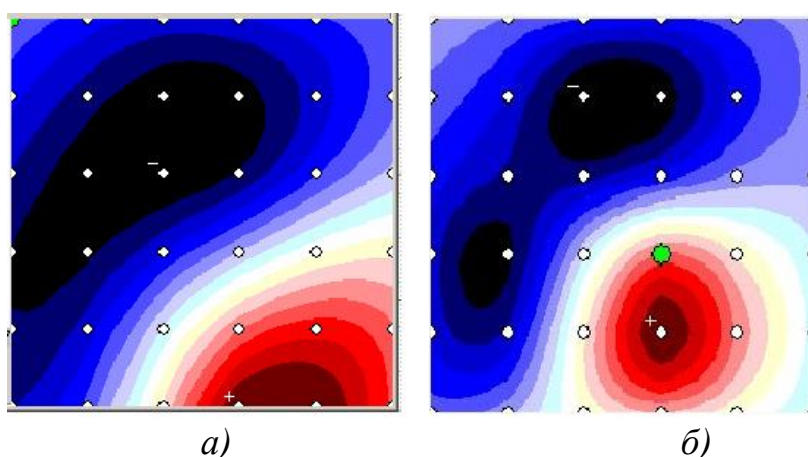
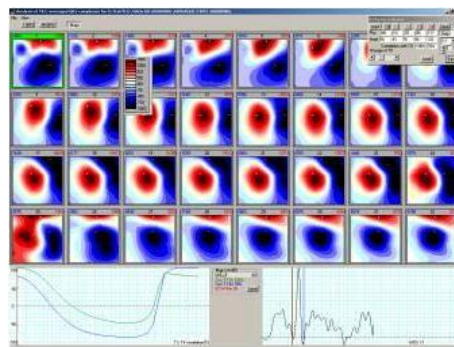


Рисунок 8. Карты распределения магнитного поля от тестовых диполей, полученные с использованием 10-канальной СКВИД-системы для исследований МКТ человека (а) и 4-канальной СКВИД-системы, спроектированной для исследования МКТ малых животных (б)

В качестве физических моделей использовались крысы весом 250-280 грамм с искусственно созданными патологиями сердца, и мыши весом порядка 40 грамм. Исследования животных проводились в клинических условиях без дополнительной магнитной экранировки, и продемонстрировали высокое качество регистрируемых МКТ, при этом животные находились в обездвиженном состоянии под действием анестезии. В ходе экспериментов было обследовано более 100 животных с искусственно созданными патологиями сердца.



а)

б)

Рисунок 9. Фотография СКВИД-системы, разработанной для исследования МГК малых животных (а). Последовательность карт распределения магнитного поля МГК крысы на QRS-интервале (б)

В завершающем разделе 6.3 Главы 6 сформулированы краткие выводы о возможности успешного использования созданных СКВИД-систем для исследования сигналов мозга человека и электрофизиологии сердца малых животных.

В **Заключении** приведены основные результаты диссертации и сформулированы выводы о перспективах их практического применения в медицине. Среди полученных результатов, как наиболее значимые, отмечены следующие:

1. Выполнен анализ основных характеристик известных магнитометрических СКВИД-систем для биоманитных применений. Выявлены особенности их структурной компоновки и практического использования. На основании результатов анализа сформулированы технические требования к отдельным элементам магнитометрических СКВИД-систем, включая их помехозащищенность и ресурс хранения хладагента.

2. Сформулирована концепция модульного построения магнитометрических СКВИД-систем для биомедицинских применений, на основе которой создан ряд новых высокотехнологичных приборов для применения в кардиодиагностике, зарегистрированных в Росздравнадзоре в качестве изделий медицинской техники.

3. Выполнен анализ материалов и конструкций немагнитных стеклопластиковых криостатов для магнитометрических СКВИД-систем различного назначения, разработана технология их создания. Созданы

стеклопластиковые криостаты с рекордно низкими значениями: а) скорости испарения жидкого гелия – менее 1.1 литра в сутки при диаметре горловины, равном 150 мм; б) уровня собственных магнитных шумов – менее 1 фТл/Гц^{1/2}.

4. Разработаны конструкции измерительных зондов магнитометрических СКВИД-систем для биомедицинских применений. В качестве приемных трансформаторов магнитного потока в зондах использованы аксиальные градиентометры второго порядка оригинальной конструкции с уровнем собственного баланса лучше 0.1%. Экспериментально проверены их функциональность и исследованы основные характеристики.

5. Разработаны электронные схемы для СКВИД-магнитометров гелиевого и азотного уровней охлаждения с уровнем приведенного ко входу предусилителя шумового напряжения менее 1 нВ/Гц^{1/2} и динамическим диапазоном принимаемых сигналов порядка 140 дБ.

6. Сформулированы требования и возможные способы решения задачи подавления внешних магнитных помех в месте выполнения измерений.

7. Разработан способ «электронной» балансировки «сигнальных» градиентометров в однородном магнитном поле, позволивший снизить результирующий уровень белого шума на выходе СКВИД-магнитометров более чем в 10 раз при работе в неэкранированном пространстве.

8. На основе разработанных элементов – немагнитных стеклопластиковых криостатов, измерительных зондов, электронных схем СКВИД-магнитометров - созданы магнитометрические СКВИД-системы для биомедицинских исследований, работающие без дополнительной магнитной экранировки и демонстрирующие при этом уровни шума выходного сигнала, эквивалентные значениям менее 50 фТл/Гц^{1/2}, что являлось достаточным, в частности, для исследования магнитных сигналов, генерируемых сердцем человека и малых животных.

9. Разработана структура программного обеспечения магнитометрических СКВИД-систем для проведения магнитокардиографических исследований.

10. Выявлены особенности регистрации, обработки и анализа магнитокардиосигналов при исследовании групп добровольцев с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и группы «нормы», сформулированы основные особенности интерпретации данных магнитных измерений.

11. В условиях обычных клиник выполнены сравнительные экспериментальные исследования групп пациентов с различными патологиями сердца и группы условно здоровых лиц («нормы»). При этом получен ряд новых диагностически значимых МКГ-параметров, интегративное применение которых при сравнении групп пациентов с различной патологией сердца и группы «нормы» позволяет достигать уровней чувствительности выше 85% и специфичности выше 90%, что

существенно превышает значения аналогичных параметров, полученных с использованием традиционных методов кардиодиагностики.

Завершает диссертацию список цитированной литературы, включающий работы соискателя по теме диссертации.

Цитированная литература

1. Malmivuo J., Plonsy R. Bioelectromagnetism. New York, Oxford: Oxford University Press. 1995. 471 с.

2. Andrä W. Magnetism in Medicine. W. Andrä and H. Nowak (ed). Weinheim: Wiley-VCH, 2007. 655 с.

3. Magnetoencephalography — a noninvasive brain imaging method with 1 ms time resolution / C. del Gratta [et al.] // Reports on Progress in Physics 2001. V. 64, № 12. P. 1759–1814.

4. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of signal processing in the human brain / M. Hämmäläinen [et al.] // In Reviews of Modern Physics. 1993. V.65. P. 413-497.

5. Cohen D., Halgren E. Magnetoencephalography // In Encyclopedia of Neuroscience / L.R. Squire (ed.). Oxford: Academic Press, 2009. Vol. 5. P. 615–622.

6. Sternickel K., Braginski A.I. Biomagnetism using SQUIDS: status and perspectives // Supercond. Sci. Technol. 2006. V. 19. P. 160–171.

7. Fenici R., Brisinda D., Meloni A.M. Clinical applications of magnetocardiography // Expert Rev. Mol. Diagn. 2005. V. 5, No 3. P. 291–313.

8. Flynn E.R. and Bryant H.C. A biomagnetic system for *in vivo* cancer imaging // Phys. Med. Biol. 2005. V. 50. P. 1273–1293.

9. Microtesla MRI with dynamic nuclear polarization / V.S. Zotev [et al.] // Journal of Magnetic Resonance. 2010. No. 207. P. 78–88.

10. Co-registration of interleaved MEG and ULF MRI using a 7 channel low-Tc SQUID system / P.E. Magnelind [et al.] // IEEE Trans. on Appl. Supercond. 2011. V. 21, No. 3. P. 456–460.

11. Biomagnetic susceptometer with SQUID instrumentation / D.N. Paulson [et al.] // IEEE Trans. on Magn. 1991. V. 27. P. 3249–3252.

12. Примин М.А. Математические модели, методы и алгоритмы пространственно-временного анализа магнитных полей и их применение в системах диагностики и обнаружения: дис... д-ра техн. наук. Киев. 2006. 395 с.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ, ОТРАЖАЮЩИХ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Метод магнитокардиографии в диагностике поражения предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких и пароксизмальной мерцательной аритмией / Ю.В. Масленников [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. 2015. № 2. С.50–59. (0.63 п.л. / 0.25 п.л.).

2. Технология автоматической классификации групп пациентов с использованием магнитокардиографии в диагностике поражения предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Ю.В. Масленников [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. 2015. № 2. С. 62–72. (0.63 п.л. / 0.27 п.л.).
3. Данные магнитокардиографии QRS комплекса у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмией и хронической обструктивной болезнью легких / Ю.В. Масленников [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. 2015. № 3. С. 25–37. (0.75 п.л. / 0.35 п.л.).
4. High-Tc DC SQUIDS for magnetoencephalography / Y.V. Maslennikov [et al.] // IEEE Trans. on Appl. Supercond. 2013. Vol.23, Issue 3. P. 1600705(5). (0.31 п.л. / 0.05 п.л.).
5. Фалей М.И., Масленников Ю.В., Кошелец В.П. Измерительные системы на ВТСП СКВИД // Радиотехника. 2012. № 12. С. 5–24. (1.25 п.л. / 0.60 п.л.).
6. The DC-SQUID-based Magnetocardiographic Systems for Clinical Use / Yu.V. Maslennikov [et al.] // Original Research Article, EUCAS Conference 2011 edited by P.H. Kes, H. Rogalla, Physics Procedia. 2012. V. 36. P. 88–93. (0.37 п.л. / 0.15 п.л.).
7. Magnetoencephalography using a Multilayer high-Tc DC SQUID Magnetometer / Yu.V. Maslennikov [et al.] // Original Research Article, EUCAS Conference 2011 edited by P.H. Kes, H. Rogalla, Physics Procedia. 2012. V. 36. P. 66–71. (0.37 п.л. / 0.15 п.л.).
8. Масленников, Ю.В. Магнитокардиографические диагностические комплексы на основе СКВИДов серии «МАГ–СКАН» // Радиотехника и электроника. 2011. Т. 56, № 8. С. 986–995. (0.63 п.л.).
9. Магнитокардиографический комплекс для раннего выявления и мониторинга заболеваний сердца: программное обеспечение / Ю.В. Масленников [и др.] // Радиотехника и электроника. 2010. Т.55, № 10. С. 1250–1269. (1.31 п.л. / 0.52 п.л.).
10. Автоматическая классификация пациентов с гипертонической болезнью сердца при магнитокардиографическом обследовании / Ю.В. Масленников [и др.] // Функциональная диагностика. 2011. № 1. С. 34. (0.06 п.л. / 0.01 п.л.).
11. Магнитокардиографические системы на основе СКВИД для клинических применений / Ю.В. Масленников [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2010. № 9. С. 5–8. (0.25 п.л. / 0.15 п.л.).
12. Высокочувствительный градиентометр на базе трех СКВИД–магнитометров из высокотемпературных сверхпроводников / Ю.В. Масленников [и др.] // Радиотехника и электроника. 2010. Т. 5, № 9. С. 1140–1146. (0.36 п.л. / 0.15 п.л.).
13. Magnetocardiographic parameter for transition point j determination in healthy young individuals with early repolarization syndrome / Yu.V. Maslennikov [et al.] // Proceedings of the 36th International Congress on Electrocardiology and 50th International Symposium on Vectorcardiography. Wroclav, Poland. 2009. P. 115–119. (0.31 п.л. / 0.15 п.л.).

14. Magnetocardiographic assessment of j-wave morphology in subjects with early repolarization syndrome / Yu.V. Maslennikov [et al.] // Proceedings of the 36th International Congress on Electrocardiology and 50th International Symposium on Vectorcardiography. Wroclav, Poland. 2009. P. 121–129. (0.56 п.л. / 0.25 п.л.).

15. DC SQUID modulation electronics for operation with HTS DC SQUID magnetometers in the unshielded environment / Yu.V. Maslennikov [et al.] // IEEE Trans. on Appl. Supercond. 2009. V. 19, No. 3. P. 206–209. (0.25 п.л. / 0.10 п.л.).

16. Модуляционная СКВИД–электроника для работы с высокотемпературными СКВИДами в открытом пространстве / Ю.В. Масленников [и др.] // Радиотехника и электроника. 2008. Т. 53, № 10. С. 1333–1340. (0.50 п.л./0.10 п.л.).

17. Компьютерная магнитокардиография в оценке миокардиального резерва / Ю.В. Масленников [и др.] // Российский медицинский журнал. 2007. Т. 7, № 1. С. 102–111. (0.63 п.л. / 0.42 п.л.).

18. Магнитокардиографические признаки функциональной гемодинамической перегрузки правого предсердия / Ю.В. Масленников [и др.] // Аэрокосмическая и экологическая медицина. 2006. Т. 40, № 2. С. 13–18. (0.44 п.л. / 0.20 п.л.).

19. Магнитокардиография как новый метод кардиодиагностики для медицины труда / Ю.В. Масленников [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 6. С. 32– 37. (0.36 п.л. / 0.20 п.л.).

20. Фалей М.И., Масленников Ю.В. Чувствительная магнитокардиографическая измерительная система с рабочей температурой 77 К // Биомедицинская радиоэлектроника. 2004. № 8-9. С. 82–87. (0.36 п.л. / 0.20 п.л.).

21. HTS dc-SQUID planar Gradiometer Measurement System for routine Inspections / Yu.V. Maslennikov [et al.] // Superconductor Science and Technology. 2004. V. 17. P. S301– S304. (0.25 п.л. / 0.05 п.л.).

22. Maslennikov Yu., Slobodchikov V. The 7-channel dc-SQUID-based MCG-system for use in an unshielded environment // Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism (Biomag 2002). VDE Verlag GmbH, Berlin, 2002. P. 946–948. (0.19 п.л. / 0.10 п.л.).

23. Sensitive HTS dc-SQUID system for biomagnetic measurements / Yu.V. Maslennikov [et al.] // Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism (Biomag 2002). VDE Verlag GmbH, Berlin, 2002. P. 925–927. (0.19 п.л. / 0.05 п.л.).

24. Operation of high-temperature superconductor magnetometer with submicrometer bicrystal junctions / Yu.V. Maslennikov [et al.] // Appl. Phys. Lett. 2002. V.81, No.13. P. 2406–2408. (0.19 п.л. / 0.05 п.л.).

25. Масленников Ю.В., Слободчиков В.Ю. Сверхпроводниковые магнитометры в биомагнитных исследованиях // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. № 8. С. 31–37. (0.50 п.л. / 0.40 п.л.).

26. Advanced version of two-stage dc SQUID-based amplifier / Yu.V. Maslennikov [et al.] // IEEE Trans. on Appl. Supercond. 1999. V. 9, No. 2, Part 3. P. 2906–2908. (0.19 п.л. / 0.10 п.л.).

27. DC-SQUID magnetometers and gradiometers on the basis of quasiplanar ramp-type Josephson junctions / Yu.V. Maslennikov [et al.] // IEEE Trans. on Appl. Supercond. 1997. V. 7, No. 2. P. 3702–3705. (0.25 п.л. / 0.05 п.л.).

28. Multi-loop self-shielded dc-SQUID with Meander-Shaped Input coil / Yu.V. Maslennikov [et al.] // IEEE Trans. on Appl. Supercond. 1995. V. 5, No. 2. P. 3238–3240. (0.19 п.л. / 0.05 п.л.).

29. A double dc SQUID based magnetometer / Yu.V. Maslennikov [et al.] // IEEE Trans. on Appl. Supercond. 1995. V. 5, No. 2. P. 3241–3243. (0.19 п.л. / 0.1 п.л.).

Патенты Российской Федерации на изобретение

30. Способ изготовления герметичных тонкостенных стеклопластиковых труб из препрега: пат. 2312017 РФ / Масленников Ю.В., Моисеенко Э.А.; заявл. 28.09.04; опубл. 10.12.07, Бюл. № 34.

31. Приемный элемент СКВИД-магнитометра: пат. 2457502 РФ / Масленников Ю.В., Слободчиков В.Ю.; заявл. 28.04.11, опубл. 27.07.12, Бюл. № 21.

32. Магнитометр-градиентометр на основе СКВИДов постоянного тока из высокотемпературных сверхпроводников: пат. 2384856 РФ / Бурмистров Е.В., Масленников Ю.В., Слободчиков В.Ю.; заявл. 28.11.08, опубл. 20.03.10; Бюл. № 8.