

10. *Verteeg H.K., Malalasekera W.* An Introduction to CFD. 1995.
11. *Wu J. et al.* CFD-based design optimization for an implantable miniature Maglev pediatric ventricular assist device // *Journal of Fluids Engineering*. 2012. Vol. 134. № 4. P. 041101.
12. *Su B., Chua L.P., Wang X.* Validation of an Axial Flow Blood Pump: CFD Results Using PIV // *Artificial Organs*. 2012. Vol. 36. № 4. PP. 359-367.
13. *Fraser K.H. et al.* The use of CFD in the development of ventricular assist devices // *Medical Engineering & Physics*. 2011. Vol. 33. № 3. PP. 263-280.
14. *Su B. et al.* Evaluation of the impeller shroud performance of an axial flow VAD using CFD // *Artificial Organs*. 2010. Vol. 34. № 9. PP. 745-759.
15. *Yang X.C. et al.* CFD Based Hydraulic and Hemolytic Analyses of a Novel Left Ventricular Assist Blood Pump // *Artificial Organs*. 2011. Vol. 35. № 10. PP. 948-955.
16. *Giersiepen M. et al.* Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses: In vitro comparison of 25 aortic valves // *The International Journal of Artificial Organs*. 1990. Vol. 13. № 5. PP. 300-306.
17. *Heuser G., Opitz R.* A Couette viscometer for short time shearing of blood // *Biorheology*. 1979. Vol. 17. № 1-2. PP. 17-24.
18. *Throckmorton A.L. et al.* Computational design and experimental performance testing of an axial-flow pediatric VAD // *ASAIO Journal*. 2005. Vol. 51. № 5. PP. 629-635.

Александр Михайлович Гуськов,
д-р техн. наук, профессор,
кафедра «Прикладная механика»,
Владимир Олегович Ломакин,
канд. техн. наук, доцент,
кафедра «Гидравлика»,
МГТУ им. Н.Э. Баумана,
Евгений Петрович Банин,
аспирант, кафедра «Прикладная механика»,
МГТУ им. Н.Э. Баумана,
инженер-исследователь,
НИЦ «Курчатовский институт»,
Мария Сергеевна Кулишова,
инженер,
кафедра «Гидравлика»,
МГТУ им. Н.Э. Баумана,
г. Москва,
e-mail: gouskov_at@mail.ru

П.М. Ветошко, Н.А. Гусев, Д.А. Чепурнова, Е.В. Самойлова,
А.К. Звездин, А.А. Коротаева, В.И. Белотелов

Регистрация магнитокардиограмм крыс с помощью сенсора магнитного поля на основе феррит-гранатовых пленок

Аннотация

В работе изучены возможности применения магнитомодуляционного сенсора на базе пленок феррита-граната для магнитокардиографических измерений, характеризующих функциональное состояние сердца. Показано, что сенсор данного типа позволяет с достаточно хорошим качеством регистрировать магнитотокардиограммы экспериментальных животных и получать данные для оценки функционального состояния миокарда. Полученные данные свидетельствуют о перспективности разработанного сенсора для магнитокардиографии человека.

Введение

Для своевременного выявления и эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний требуется развитие современных инструментальных средств и новых методов диагностики, позволяющих определять патологические изменения миокарда на разных стадиях заболевания. Новые возможности диагностики ишемии миокарда открывает метод магнитокардиографии, который дает возможность более точно локализовать область и источник поражения сердечной мышцы [1]-[4]. Высокая чувствительность метода магнитокардиографии к локальным токам или электрофизиологическим событиям в миокарде позволяет выявлять признаки ишемической болезни сердца, не проявляющиеся на электрокардиограмме (ЭКГ), и в ряде случаев может дать важную дополнительную информацию [5]-[8]. Кроме того, в магнитокардиографии нет необходимости контакта датчика прибора с телом обследуемого, т. е. этот подход является бесконтактным и более четко регистрирует магнитные сигналы от близко расположенных участков сердца.

Однако широкому развитию клинических применений магнитокардиографии препятствует ряд объективных причин. Индукция магнитного поля сердца у взрослого человека составляет 10^{-10} Тл [8]. Это в тысячу раз слабее магнитного поля, ассоциируемого с городским шумом (около 10^{-7} Тл). Чтобы зарегистрировать слабое магнитное поле, создаваемое токами в сердце человека, необходим очень чувствительный датчик. Применяемый в настоящее время в МКГ сверхпроводниковый квантовый интерферометр (СКВИД) обеспечивает вы-

сокую чувствительность, однако работает при низких температурах (4 К), для чего его помещают в жидкий гелий [1], [9].

Другой тип датчиков, магнитометр с оптической накачкой (МОН), работает при комнатной температуре, но не дает информации о направлении магнитного поля и для некоторых направлений магнитного поля имеет нулевые зоны [10]. Таким образом, разработка высокочувствительных датчиков для широкого использования магнитокардиографии в клинике является важной задачей.

Ранее нами разработан новый тип векторного магнитомодуляционного сенсора на базе эпитаксиальных пленок феррита-граната со ступенчатым профилем толщины, позволяющим достичь при комнатной температуре уровня шума менее 10^{-13} Тл/Гц^{1/2} [11], [12].

Целью рассматриваемой работы являлось изучение возможности применения разработанного магнитомодуляционного сенсора для получения магнитокардиографических данных, характеризующих функциональное состояние сердца.

Материалы и методы

Векторный магнитомодуляционный сенсор

В работе использован новый тип магнитомодуляционных магнитных сенсоров, в котором чувствительный элемент представляет собой пленку феррита-граната состава $Tm_3Fe_{4.3}Sc_{0.7}O_{12}$ толщиной 10 мкм, в виде круглого диска диаметром 2 см, с квазиэллиптическим профилем толщины. Пленка выращена методом жидкофазной эпитаксии на подложке

гадолиний-галлиевого граната с кристаллографической ориентацией нормали (111). Чувствительный элемент обмотан двумя катушками, на которые подается гармонический сигнал с генератора [12]. Под действием поля катушек вектор намагниченности пленки вращается равномерно.

При помещении пленки во внешнее магнитное поле она начинает испытывать внешнее воздействие со стороны постороннего источника, что приводит к возникновению ангармонизма в изменении намагниченности. Нарушение симметрии во вращении вектора намагниченности пленки приводит к возникновению в обмотке дополнительных сигналов ЭДС на удвоенной частоте с различными фазами. Амплитуда сигнала пропорциональна соответствующей плоскостной компоненте измеряемого магнитного поля.

Животные

Исследования проводились на здоровых половозрелых крысах-самцах линии Sprague Dawley весом 450...500 г. и возрастом 6 мес. На протяжении снятия магнитокардиограмм (МКГ) и ЭКГ животные находились под воздействием наркотика (нембутал в дозе 40 мг/кг). Протокол эксперимента соответствовал международным Правилам экспериментальных работ с животными.

Техника измерения МКГ и ЭКГ

Регистрацию МКГ проводили синхронно с регистрацией ЭКГ. Для регистрации МКГ крыс размещали на текстолитовой пластине, подвижно закрепленной на подставке с магнитным сенсором. Расстояние от сенсора до грудной клетки животного составляло 1 мм. Для подавления сторонних магнитных полей подставку с крысой помещали внутри магнитного экрана из четырех пермаллоевых цилиндров с общим коэффициентом ослабления внешнего магнитного поля 1500.

Для получения ЭКГ к лапам и спине крысы прикрепляли электроды и регистрировали показания в 4-х отведениях: от передних конечностей – горизонтальное (Т), от головы и хвоста – вертикальное (L), от правой передней и левой задней конечностей – диагональное (D1), от левой передней и правой задней конечностей – диагональное (D2) (рис. 1а, б).

МКГ также снимали по четырем направлениям: горизонтальному, вертикальному и двух диагональным D1 и D2 (рис. 1а, б).

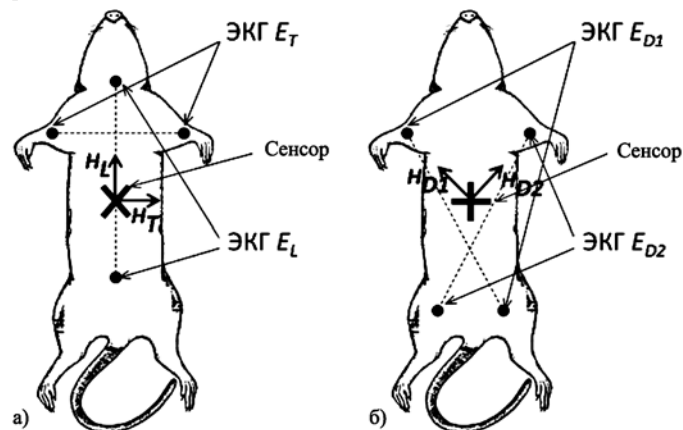


Рис. 1. Схема подключения электродов и положения сенсора магнитного поля: а) E_T и E_L соответствуют горизонтальному и вертикальному отведениям ЭКГ, H_L и H_T – продольной и поперечной компонентам магнитного поля; б) E_{D1} и E_{D2} соответствуют диагональным отведениям ЭКГ, H_{D1} и H_{D2} – «диагональным» взаимно перпендикулярным компонентам магнитного поля

Поскольку форма МКГ аналогична форме ЭКГ, при ее описании применяли обозначения, принятые для ЭКГ. Основные сегменты и интервалы, по которым производился расчет ЭКГ и МКГ, представлены на вставке к рис. 2.

Показатели предсердной деполяризации (PR-интервал), желудочковой деполяризации (интервал QRS) и желудочковой

реполяризации (интервалы QTпик, QTконец, JTпик, JTконец) подсчитывали по результатам ЭКГ- и МКГ-исследований. Сигнал ЭКГ нормировали на величину сигнала МКГ и представляли в относительных единицах (отн. ед.).

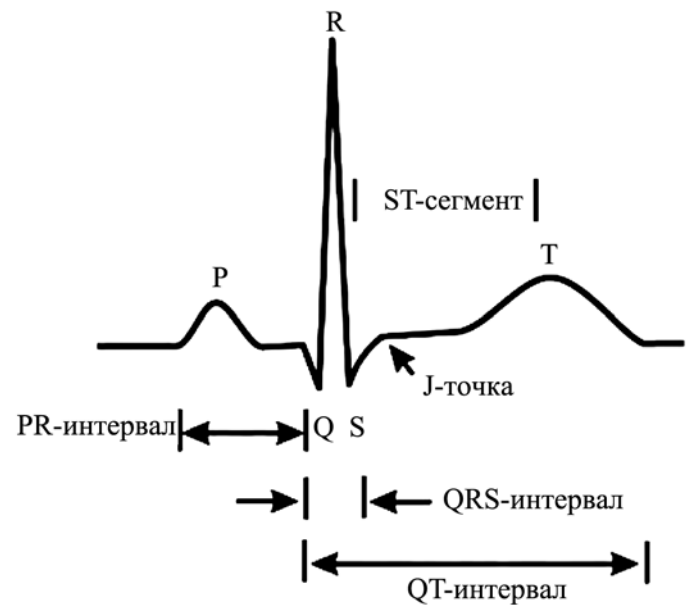


Рис. 2. Основные сегменты и интервалы кардиограммы

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ результатов кривых МКГ и ЭКГ выявил сходство МКГ и ЭКГ в генерации основных зубцов, а также идентичность в величине частоты сердечных сокращений (табл. 1 и 2).

Определение параметров реполяризации желудочков в данном исследовании проводили путем расчета интервалов, которые эквивалентны клинически используемым показателям для выявления миокардиальной ишемии у человека. Полученные результаты измерений ЭКГ и МКГ согласуются с представленными в литературе данными других исследователей [13], [14].

Наилучшим образом на МКГ представлен соответствующий ЭКГ-комплекс зубцов QRS, связанный с проведением в желудочках сердца. Кроме того, в записях МКГ представлен предсердный зубец P, свидетельствующий, что данные МКГ получены с разрешением, сходным с разрешением ЭКГ. Период сигнала на МКГ и ЭКГ составил 165 мс. Величина зубца R варьировала на МКГ от 12 до 15 пТл, что в несколько раз превосходит уровень шума. Величина зубца R на ЭКГ варьировала от 0,06 до 0,08 мВ. Волна P хорошо представлена во всех отведениях МКГ и ЭКГ крысы. Высота зубца P оказалась в пределах 1...2 пТл. На ЭКГ величина этого параметра составила 0,38...0,43 мВ. Наряду с большим сходством ЭКГ и МКГ, в МКГ возможно присутствие дополнительных зубцов. В нашем исследовании это видно на кривой МКГ на отрезке PQ и после комплекса QRS, где возникает зубец, по временным и амплитудным характеристикам похожий на зубец T (рис. 3а). На кривой ЭКГ таких изменений не наблюдается (рис. 3б). Возникновение дополнительных колебаний в МКГ может свидетельствовать о том, что эти колебания несут дополнительную информацию о работе сердца, не проявляющуюся в записях ЭКГ. Не исключено, что они являются проявлением кинетокардиографических признаков, которые по-разному могут быть выражены у испытуемых животных.

По данным литературы, у мелких животных зубец T – показатель быстрой поздней реполяризации желудочков – не всегда определяется в некоторых отведениях, как в МКГ, так и в ЭКГ [15]. В нашем исследовании волна T лучше всего выявлялась на кривых МКГ и ЭКГ крысы, соответствующих диагональным отведениям от левой передней и правой задней конечностей (рис. 4а, б).

Кардиальные интервалы ЭКГ крысы в различных отведениях

Интервал, мс	Горизонтальное отведение	Вертикальное отведение	D1	D2
RR	165 ± 13	160 ± 12	170 ± 14	160 ± 11
PR	53 ± 6,2	60 ± 6,7	60 ± 7,1	67 ± 5,9
QRS	21 ± 2,7	23 ± 3,2	20 ± 3,2	23 ± 2,7
QTпик	38 ± 4,3	37 ± 5,1	36 ± 2,7	31 ± 3,1
QTконец	58 ± 6,3	55 ± 7,5	58 ± 6,5	56 ± 3,2
JТпик	7 ± 1,2	8 ± 1,4	7 ± 1,3	5 ± 0,3
JТконец	15 ± 3,2	16 ± 2,1	16 ± 3,2	13,5 ± 2,1
ЧСС уд/мин	413 ± 15	420 ± 34	415 ± 22	450 ± 25

Таблица 2

Кардиальные интервалы МКГ крысы в различных отведениях

Интервал, мс	Горизонтальная плоскость	Вертикальная плоскость	D1	D2
RR	165 ± 7	165 ± 9	160 ± 11	155 ± 14
PR	49 ± 8,2	52 ± 4,3	52 ± 4,5	56 ± 6,2
QRS	22 ± 2,1	20 ± 2,4	21 ± 3,7	20 ± 3,6
QTпик	28 ± 3,3	30 ± 3,1	32 ± 2,8	25 ± 3,5
QTконец	52 ± 3,6	55 ± 3,6	57 ± 4,6	54 ± 4,1
JТпик	5 ± 0,7	6 ± 0,6	6 ± 0,4	7 ± 0,7
JТконец	13 ± 2,2	14 ± 2,4	13 ± 2,8	15 ± 2,5
ЧСС уд/мин	413 ± 15	420 ± 34	415 ± 22	450 ± 25

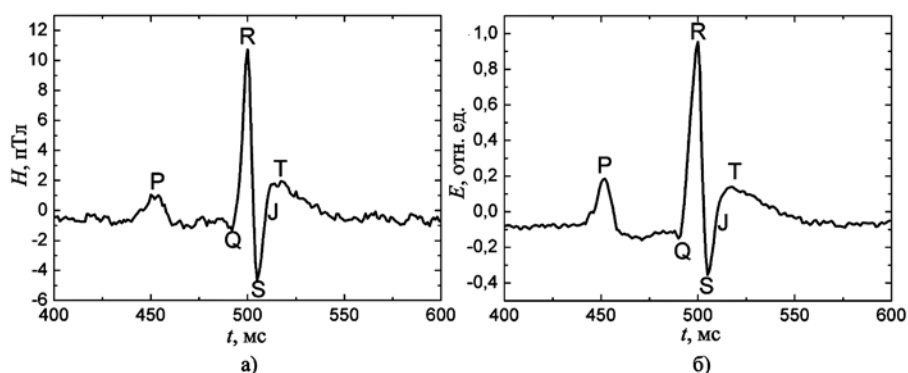


Рис. 3. Кривые $H(t)$ магнитокардиограммы (а) и $E(t)$ электрокардиограммы (б) крысы в вертикальном отведении. ЭКГ-сигнал нормирован на величину МКГ и дан в относительных единицах (отн. ед.), а время t – в миллисекундах

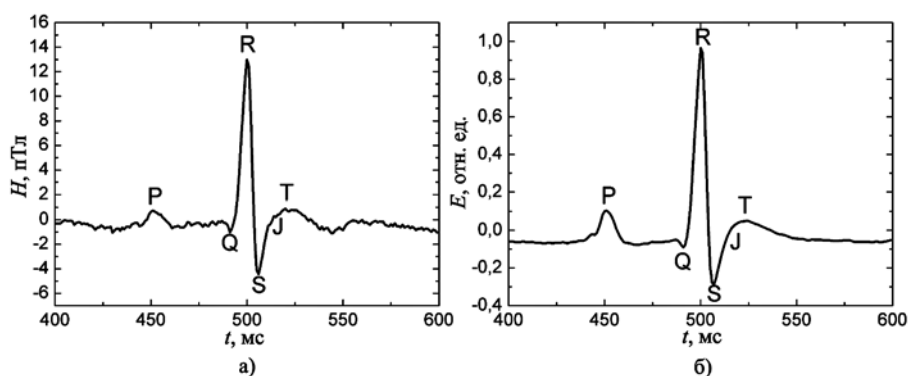


Рис. 4. Кривые $H(t)$ магнитокардиограммы (а) и $E(t)$ электрокардиограммы (б) крысы в отведении D2. ЭКГ-сигнал нормирован на величину МКГ и дан в относительных единицах (отн. ед.), а время t – в миллисекундах

Таким образом, разработанный векторный магнитомодуляционный сенсор позволил с достаточно хорошим качеством регистрировать МКГ экспериментальных животных. Полученные результаты можно использовать как первичную базу данных нормальных показателей для исследования МКГ при моделировании патологических процессов, таких как ишемия миокарда, кардиомиопатия или желудочковая гипертрофия у крыс.

Выводы

Разработанный магнитомодуляционный магнитный сенсор позволяет получать данные для расчета МКГ и оценки функционального состояния миокарда экспериментальных животных. Это показывает возможность его использования для измерения слабых магнитных полей при проведении магнитокардиографии человека.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 14-32-00010.

Список литературы:

1. *Kwong J.S.W. et al.* Diagnostic value of magnetocardiography in coronary artery disease and cardiac arrhythmias: A review of clinical data // *International journal of cardiology*. 2013. Vol. 167. № 5. PP. 1835-1842.
2. *Agarwal R. et al.* Magnetocardiography for the Diagnosis of Coronary Artery Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012. Vol. 17. № 4. PP. 291-298.
3. *Yamada S., Yamaguchi I.* Magnetocardiograms in clinical medicine: Unique information on cardiac ischemia, arrhythmias, and fetal diagnosis // *Internal Medicine*. 2005. Vol. 44. № 1. PP. 1-19.
4. *Fenici R., Brisinda D., Meloni A.M.* Clinical application of magnetocardiography // *Expert review of molecular diagnostics*. 2005. Vol. 5. № 3. PP. 291-313.
5. *Li Y. et al.* Diagnostic outcomes of magnetocardiography in patients with coronary artery disease // *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Vol. 8. № 2. P. 2441.
6. *Wu Y.W. et al.* Usefulness of magnetocardiography to detect coronary artery disease and cardiac allograft vasculopathy // *Circulation Journal*. 2013. Vol. 77. № 7. PP. 1783-1790.
7. *Tolstrup K. et al.* Non-invasive resting magnetocardiographic imaging for the rapid detection of ischemia in subjects presenting with chest pain // *Cardiology*. 2006. Vol. 106. № 4. PP. 270-276.
8. *Холодов Ю.А., Козлов А.Н., Горбач А.М.* Магнитные поля биологических объектов. – М.: Наука, 1987.
9. *Robbes D.* Highly sensitive magnetometers – A review // *Sensors and Actuators A: Physical*. 2006. Vol. 129. № 1. PP. 86-93.
10. *Lembke G. et al.* Optical multichannel room temperature magnetic field imaging system for clinical application // *Biomedical optics express*. 2014. Vol. 5. № 3. PP. 876-881.
11. *Ветошко П.М. и др.* Влияние профиля дискового магнитного элемента на поле насыщения и шум магнитомодуляционного сенсора магнитного поля // *Письма в ЖТФ*. 2015. Т. 41. № 9.

12. *Ветошко П.М. и др.* Магнитомодуляционный сенсор магнитного поля на базе пленок феррита-граната для магнитокардиографических исследований // *Письма в ЖТФ*. 2016 (принято к публикации).
13. *Brisinda D., Meloni A.M., Fenici R.* Contactless magnetocardiographic study of ventricular repolarization in intact Wistar rats: Evidence of gender-related differences // *Basic research in cardiology*. 2004. Vol. 99. № 3. PP. 193-203.
14. *Brisinda D., Caristo M.E., Fenici R.* Contactless magnetocardiographic mapping in anesthetized Wistar rats: Evidence of age-related changes of cardiac electrical activity // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006. Vol. 291. № 1. PP. H368-H378.
15. *Komamura K. et al.* Micro-magnetocardiography system with a single-chip SQUID magnetometer array for QT analysis and diagnosis of myocardial injury in small animals // *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*. 2008. Vol. 2. № 4. PP. 260-268.

Петр Михайлович Ветошко,
руководитель проекта,
Российский квантовый центр,
Институт радиотехники и электроники
им. В.А. Котельникова РАН,
Николай Александрович Гусев,
научный сотрудник,
Российский квантовый центр,
Дарья Александровна Чепурнова,
мл. научный сотрудник,
Елена Виленовна Самойлова,
канд. мед. наук, ст. научный сотрудник,
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Минздрава России,
Анатолий Константинович Звездин,
д-р физ.-мат. наук, гл. научный сотрудник,
Российский квантовый центр,
Институт общей физики им А.М. Прохорова РАН,
Александра Алексеевна Кортаева,
д-р биолог. наук, руководитель лаборатории,
Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Минздрава России,
Владимир Игоревич Белотелов,
д-р физ.-мат. наук, доцент,
руководитель группы,
Российский квантовый центр,
физический факультет,
Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова,
г. Москва,
e-mail: pvetoshko@mail.ru