

Методика электрокардиографических исследований при проведении экспериментов по созданию искусственной ишемии у подопытных животных

Аннотация

Представлены подходы к разработке методики проведения экспериментов по созданию искусственной ишемии у подопытных животных, а также частных методик снятия, регистрации и хранения электрокардиосигналов (ЭКС), полученных с помощью метода электрокардиографии сверхвысокого разрешения (ЭКГ СВР). Также приведены примеры зарегистрированных ЭКГ-данных при проведении экспериментов на подопытных крысах.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – серьезнейшая проблема современной кардиологии и медицины в целом, стоящая как перед медиками, так и перед техническими специалистами, работающими в области ЭКГ-техники. Актуальность данной темы обусловлена тем, что в XXI веке заболевания системы кровообращения – наиболее часто встречающаяся проблема современного здравоохранения, вызванная в том числе увеличением рисков экологического, техногенного и психологического характера, провоцирующих негативные сдвиги в состоянии здоровья людей. С целью обнаружения и выявления ранних признаков кардиопатологий для профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения кардиозаболеваний в последние годы активно ведется разработка новых ЭКГ-методов, основанных на усовершенствовании аппаратных, алгоритмических и программных средств снятия и регистрации ЭКС [1].

Целью рассматриваемой работы является снятие, регистрация и хранение ЭКС в стандартных и расширенных амплитудном и частотном диапазонах для выявления новых информационных признаков патологий сердечно-сосудистой системы подопытных животных и возможности диагностировать проявление ишемической болезни сердца на все более ранних стадиях ее развития. Работа вносит вклад в достижение сформулированной цели и посвящена решению ряда частных задач: технических аспектов разработки методики проведения исследований по созданию искусственной ишемии сердца у подопытных животных [2], а также разработки частных методик снятия, регистрации и хранения ЭКС с помощью нового авторского метода электрокардиографии сверхвысокого разрешения (ЭКГ СВР) [1], [3]. Этот метод разработан в последние годы коллективом одной из ведущих научных школ РФ «Радиоэлектронные и информационные средства оценки физиологических параметров живых систем» (РЭИС ЖС) во главе с профессором, д.т.н. К.В. Зайченко. Советом по грантам Президента Российской Федерации коллектив научной школы РЭИС ЖС был признан победителем конкурса ведущих научных школ РФ – свидетельство НШ-3455.2012.8. Этим же решением научная школа получила грант государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

Методика работы с подопытным животным

Для решения вышеупомянутых поставленных частных задач авторы данной статьи – члены коллектива научной школы РЭИС ЖС принимают участие в проведении серий экспериментов по созданию искусственной ишемии у подопытных животных в Институте экспериментальной медицины Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова и осуществляют съем и регистрацию ЭКС с помощью кардиографического блока «СВР-4». Это четвертая модификация экспериментального макета (ЭМ), реализующего процедуры сверхвысокого разрешения ЭКС, которые заключаются в снятии и регистрации электрокардиосигналов на всей протяженности кардиоциклов в более широких амплитудном и частотном диапазонах, чем это делается во всех известных на сегодня методах электрокардиографии [4]. При

этом минимальная граница амплитудного диапазона составляет порядка 10 нВ, а максимальная верхняя граница частотного диапазона может достигать до 2000 Гц и более [3]. Использование такого подхода обеспечивает регистрацию низкоамплитудных и высокочастотных полезных составляющих ЭКС, называемых микропотенциалами и несущих диагностически значимую информацию. В проводившихся ранее исследованиях в Великобритании [5], [6] и США [7], [8] в области регистрации и анализа ВЧ-компонентов ЭКС для исследования возможности диагностирования ИБС был задан диапазон регистрации электрокардиосигнала до 2000 Гц и показано, что пациенты с выраженной ишемией имеют гораздо больше ВЧ-компонентов в электрокардиограмме, чем здоровые. Следует подчеркнуть, что метод ЭКГ СВР объединяет в себе все возможности других существующих методов электрокардиографии, а именно стандартной, высокочастотной и других, описанных в [3]-[8].

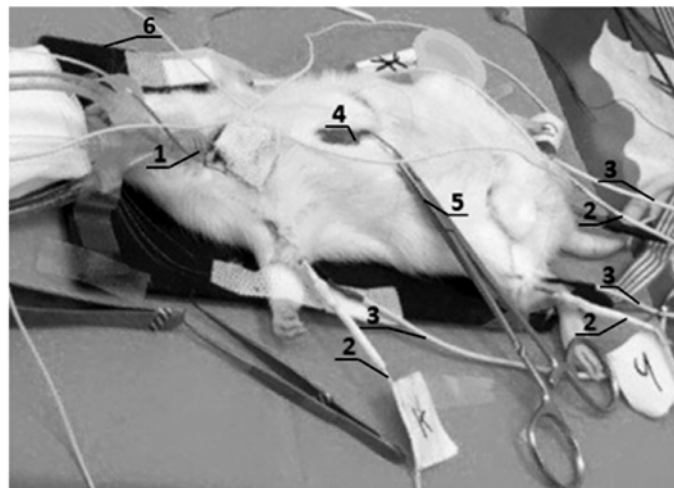


Рис. 1. Подопытное животное, подключенное к оборудованию для проведения эксперимента: 1 – трубки, присоединенные к аппарату искусственной вентиляции легких; 2 – датчики-электроды, снимающие ЭКС для ЭМ «СВР-4»; 3 – датчики-электроды, снимающие ЭКС для контрольного кардиографа «Кардиотехника-ЭКГ-8»; 4 – надрез; 5 – зажим; 6 – термостатируемый операционный столик

Существует несколько моделей исследования ишемии миокарда, например исследование патологий на живом организме, изолированном сердце и др. В данной методике используется модель, в которой эксперимент протекает на целостном организме, так как нам необходимо сохранить механизмы физиологической регуляции – работу нервной, эндокринной и других систем. Основные исследования проводятся на лабораторных крысах – самцах линии *Vistar* массой 240...260 г, которые находились на стандартном пищевом рационе [9]. Подготовка к опыту происходит следующим образом: животное внутривенно наркотизируют, подсоединяют к аппарату искусственной вентиляции легких через трахеостому, а также с помощью датчиков-электродов подключают к авторскому кардиографическому блоку «СВР-4» и контрольному кар-

диографу «Кардиотехника-ЭКГ-8». Во время всего эксперимента для поддержания постоянной температуры тела животного ($37,0 \pm 0,5$) °С его помещают на специальный термостатируемый операционный столик. Затем выполняют торакаотомию (вскрытие грудной клетки) для дальнейших хирургических манипуляций по созданию ишемии миокарда и устанавливают зажим, необходимый для регулирования процесса кровообращения во время операции [9].

На *рис. 1* представлена фотография подопытного животного в ходе одного из проводившихся экспериментов.

Эксперимент разделяется на три этапа. На первом этапе – этапе стабилизации – обеспечивается постоянство показателей гемодинамики подопытного животного, находящегося в состоянии нормы (без патологических изменений). Данный этап занимает около 30 мин. За несколько минут до окончания стабилизации в результате хирургического вмешательства путем левосторонней торакаотомии подводится лигатура – пропиленовая хирургическая нить. Она позволяет лигированием (охватыванием) левой коронарной артерии сформировать окклюдер – управляемый зазор для регулирования притока крови путем изменения проходимости левой коронарной артерии. Тем самым моделируется патологическая трансформация функциональной активности сердца [9]. Эта манипуляция служит началом второго этапа проводимого эксперимента – этапа ишемии. Поскольку все процессы развития ишемии в данных экспериментах у крысы протекают чрезвычайно быстро [2], [9], второй этап длится также в течение примерно 30 мин. Третьим этапом является этап реперфузии, во время которого при помощи окклюдера возобновляется приток крови к сердцу. Этап начинается ориентировочно на 60-й минуте опыта, и на 180-й минуте эксперимент завершается.

На протяжении всего эксперимента ведется протокол исследования [9], в котором регистрируются: время начала и окончания эксперимента и его этапов, состояние подопытного животного на разных этапах (артериальное давление и частота сердечных сокращений), время вмешательства хирурга в ходе операции, а также случайные воздействия, которые могут повлиять на подопытное животное в течение всего эксперимента.

С медицинской точки зрения, как утверждают медики-экспериментаторы, особо значимые результаты по физиологическим показателям имеются в следующих временных точках: 1, 10, 15, 20 и 29 мин протекания ишемии миокарда [2], [9]. Исследования данной патологии с помощью метода ЭКГ СВР направлены на обнаружение наличия и других значимых временных точек, позволяющих быстрее, точнее и надежнее определить начало проявления, а также фазы развития ишемии.

Методика съема ЭКС во время эксперимента

Подготовка необходимого оборудования заключается в следующем. Металлический стол, на котором проходит эксперимент, заземляется для предотвращения появления помех от металлических инструментов, используемых хирургом. К подопытному животному с помощью датчиков-электродов подключается ЭМ «СВР-4», который устанавливается на отдельном столе. Используемые электроды покрыты золотом для обеспечения электрического контакта в окислительно-восстановительной системе (тело крысы), а также для увеличения проводимости, а именно уменьшения падения напряжения полезного сигнала на имеющихся датчиках. Снимаемые ЭКС разделяются в ЭМ «СВР-4» на низкочастотный (НЧ) и высокочастотный (ВЧ) каналы. Для записи и отображения получаемой информации используется ноутбук – портативный персональный компьютер (ПК), подключенный к ЭМ «СВР-4» с помощью двух кабелей, каждый из которых коммутирует реализованные в макете НЧ- или ВЧ-каналы. ЭМ «СВР-4К» и ПК являются устройствами, автономными от сети питания 220 В. Они имеют отдельные собственные блоки питания на аккумуляторах с питающим напряжением 9 и 5 В соответственно. Это предотвращает ряд проблем в ходе проводимых экспериментов, таких как удар током объекта исследования в случае выхода из строя технических средств или в результате скачка на-

пряжения в сети электропитания, а также непосредственные наводки сетевых помех через данные устройства на регистрируемые ЭКС.

Методика регистрации ЭКС во время эксперимента

Регистрация ЭКС протекает на протяжении всего эксперимента с трех отведений I, II и III, в каждом из которых реализованы параллельно НЧ- и ВЧ-каналы. Такая регистрация шести независимых каналов позволяет получить записи ЭКС как в стандартных амплитудном (0,1...10 мВ) и частотном (0,05...100 Гц) диапазонах (НЧ-каналы), так и в расширенных амплитудном (10 нВ...100 мкВ) и частотном (100...2000 Гц) диапазонах (ВЧ-каналы) [1], [3]. С помощью программного пакета *ZETLAB*, в который входит *SignalWriter* [10], полученные сигналы отображаются на мониторе ПК и записываются для дальнейшей обработки и хранения полученных результатов. Потребность отображать на мониторе в ходе эксперимента поступающие с датчиков-электродов сигналы в режиме реального времени обусловлена необходимостью отслеживать изменения амплитуды ЭКС при переходе к новому объекту исследований, регулировать масштаб полученного изображения, регистрировать появление помех, вызванных вмешательством хирурга и реакциями подопытного животного (изменение характеристик дыхания, падение давления, возникновение аритмий), а также другими факторами.

Методика организации хранения и выбора информации

По окончании эксперимента на подопытном животном мы получаем результаты нашего электрокардиографического исследования в виде записей ЭКС (*рис. 2*), необходимых для последующего выявления информационных признаков начала, ранних и более поздних стадий развития ишемической болезни сердца. Далее, в соответствии со специально разработанными алгоритмами, из этих записей ЭКС должна быть сформирована база данных (БД). Для обеспечения быстрого доступа к записанным ЭКС используется компактная встраиваемая локальная система управления базой данных *SQLite*, обеспечивающая параллельное считывание данных из БД для одновременной реализации нескольких процессов или потоков. Например, система *SQLite* позволяет одновременно запрашивать сигналы, записанные в БД со всех каналов и отведений, что увеличивает производительность и быстроту действий процедур вторичной обработки ЭКС. Кроме того, система *SQLite* предоставляет возможность использования удобного языка программирования, примененного при создании интерфейса взаимодействия с базой данных, для удобства выбора и представления интересующей пользователя информации в любой момент времени.

Интерфейс взаимодействия с БД написан на языке программирования C++ и предусматривает возможность добавления, изменения, удаления, а также отображения всей информации, записанной в БД. Все эти данные имеют свои порядковые номера, соответствующие проводимому эксперименту над подопытным животным в данной серии опытов, для удобства поиска необходимой информации.

Заключение

В статье представлены подходы к разработке первого этапа основополагающей укрупненной методологии функциональной электрокардиографии ишемии, а именно методики электрокардиографических исследований при проведении экспериментов по созданию искусственной ишемии у подопытных животных, а также ее составных частей – частных методик снятия, регистрации и хранения экспериментально полученных ЭКС. Все исследования базируются на использовании авторского метода ЭКГ СВР.

Разработанные частные методики снятия, регистрации и хранения ЭКС необходимы для дальнейших исследований в области нахождения информационных признаков начала, ранних и более поздних стадий развития ишемии миокарда серд-

ца. Данные методики являются универсальными и применимы к исследованию не только ишемической болезни сердца, но и других различных патологий как сердечно-сосудистой системы, так и других органов и систем животных и человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 18-29-02057 мк.

Список литературы:

1. Гуляев Ю.В., Зайченко К.В. Электрокардиография сверхвысокого разрешения. Задачи. Проблемы. Перспективы // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. № 9. С. 5-15.

2. Галагудза М.М., Зайченко К.В. Экспериментальные исследования на животных с использованием ЭКГ сверхвысокого разрешения как этап создания методологии и инструментария функциональной электрокардиографии ишемии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. № 9. С. 17-24.

3. Зайченко К.В. Радиоэлектронные и информационные средства для физиологических и медицинских исследований // Успехи современной радиоэлектроники 2013. № 2. С. 107-111.

4. Новые методы электрокардиографии. Серия: Мир биологии и медицины / Под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. – М.: Техносфера, 2007. 552 с.

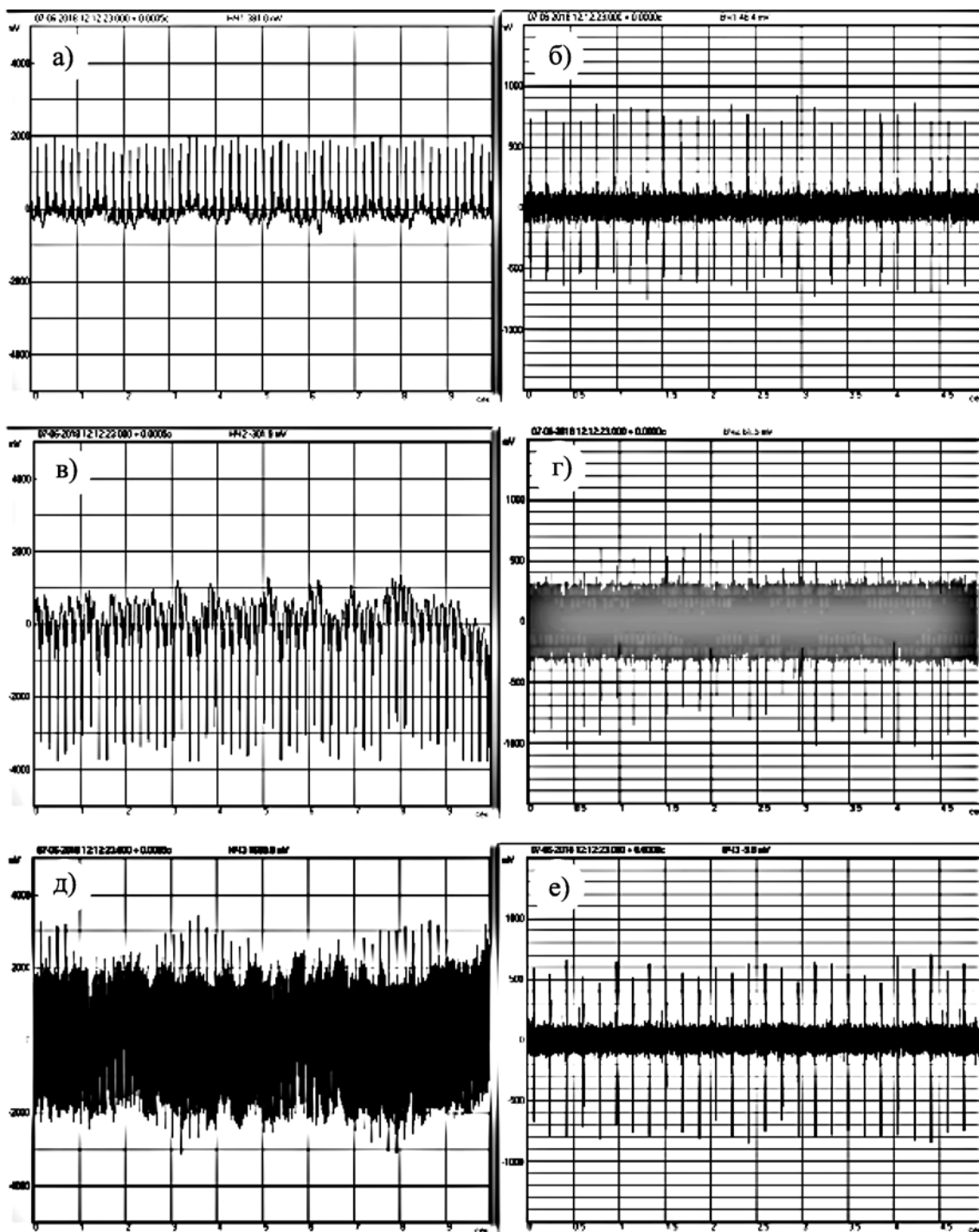


Рис. 2. Полученные записи ЭКГ: а), в), д) с НЧ-каналов I-го, II-го и III-го отведений соответственно; б), г), е) с ВЧ-каналов I-го, II-го и III-го отведений соответственно

5. Boyle D., Carson P., Hamer D. High Frequency Electrocardiography in Ischemic Heart Disease // Brit. Heart J. 1966. Vol. 28. PP. 539-545.
6. Langner P.H. Jr. The value of high fidelity electrocardiography using the cathode ray oscillograph and an expanded time scale // Circulation. 1952. Vol. 5. PP. 249-253.
7. Abboud S., Cohen J., Selwyn A. et al. Detection of transient myocardial ischemia by computer analysis of standard and signal-averaged high-frequency electrocardiograms in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty // Circulation. 1987. Vol. 76. PP. 585-596.
8. Abboud S. High-frequency electrocardiogram analysis of the entire QRS in the diagnosis and assessment of coronary artery disease // Prog. Cardiovasc. Dis. 1993. Vol. 35. PP. 311-328.
9. Сонин Д.Л., Енукашвили Н.И., Королев Д.В., Галагудза М.М. Кратковременная вентиляция ксеноном в первые минуты реперфузии не защищает миокард крысы от ишемически-реперфузионного повреждения // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Декабрь 2013. С. 54-60.
10. Программное обеспечение ZETLAB. Руководство оператора / ЗАО «Электронные технологии и метрологические системы», 2019.

Кирилл Вадимович Зайченко,
д-р техн. наук, профессор, директор,
Научно-образовательный центр
«Биомедицинская радиоэлектроника и информатика»,
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет
аэрокосмического приборостроения»,
Борис Симхович Гуревич,
д-р техн. наук, профессор,
кафедра медицинской радиоэлектроники,
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет
аэрокосмического приборостроения»,
Анна Алексеевна Жмылева,
мл. научный сотрудник,
Алексей Андреевич Князев,
мл. научный сотрудник,
Евгений Павлович Логачев,
мл. научный сотрудник,
ФГБУН «Институт аналитического
приборостроения» РАН,
г. С.-Петербург,
e-mail: kvz24@mail.ru

*В.Г. Никитаев, А.Н. Проничев, О.Б. Тамразова, В.Ю. Сергеев, Ю.Ю. Сергеев,
А.В. Козырева, Е.В. Поляков, Е.А. Дружинина*

Автоматизированный анализ пигментной сети на дерматоскопических изображениях меланоцитарных новообразований кожи

Аннотация

Представлен метод, позволяющий на дерматоскопических изображениях новообразований кожи выделять линии пигментной сети, рассчитывать их характеристики, визуализировать результаты. Результаты экспериментальных исследований по оценке эффективности предложенного метода показывают перспективность его использования в системах распознавания меланомы.

Введение

Меланома кожи – одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека, часто метастазирующая почти во все органы. В России наблюдается рост диагностируемых меланом, возможно указывающий на существующие недостатки в диагностике этого опасного заболевания [1]-[3]. Первичная диагностика меланомы основана на рутинном осмотре и проведении дерматоскопии, но во многих случаях интерпретация наблюдаемой картины неоднозначна и для правильной постановки диагноза требуется экспертная оценка. В целом результат анализа субъективен и в значительной мере зависит от опыта врача.

О практической значимости этой проблемы и возможности решения задачи повышения точности диагностики новообразований кожи методами машинного обучения говорят данные мировой литературы [4], [5].

В связи с этим актуально создание автоматизированных систем анализа изображений для диагностики меланомы, которые выступали бы средством поддержки принятия врачебных решений [6]-[9]. Структура такой системы представлена на рис. 1. Система освещения дерматоскопа обеспечивает воспроизводимые условия освещения новообразования на коже независимо от внешнего освещения, что является необходимым условием для автоматизированного анализа изображений новообразований. Объектив камеры обеспечивает необходимое увеличение изображения для регистрации существенных струк-

турных элементов новообразования на коже; цифровая камера формирует цифровое изображение новообразования, которое передается в компьютер, где выполняется его цифровой анализ. Одним из возможных структурных элементов новообразований кожи является пигментная сеть, характер которой различается при доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи. Целью рассматриваемой работы является

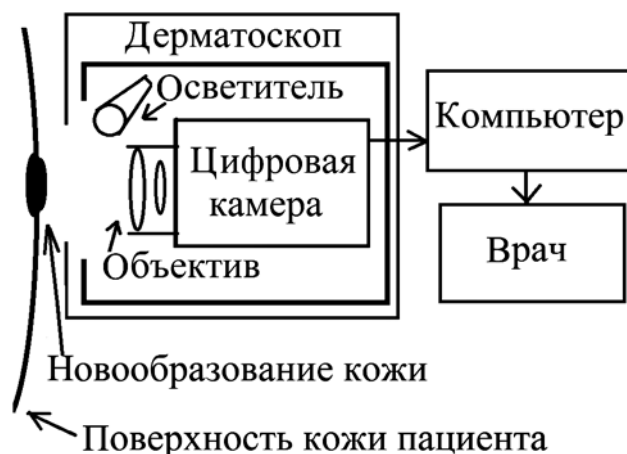


Рис. 1. Структура автоматизированной системы анализа изображений для диагностики меланомы