

15. *Whatley B.R., Li X., Zhang N., Wen X.* Magnetic-directed patterning of cell spheroids // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2014 May. Vol. 102 (5). PP. 1537-1547.

*Елизавета Валерьевна Кудан,*  
канд. хим. наук, ст. научный сотрудник,  
*Елена Анатольевна Буланова,*  
канд. биолог. наук,  
зав. лабораторией клеточных технологий,  
*Перейра Фредерико Давид Аленсар ди Сена,*  
магистр, инженер,  
*Владислав Александрович Парфенов,*  
ведущий инженер,  
ЧУ «3Д Биопринтинг Солошенс»,  
г. Москва,

*Владимир Александрович Касьянов,*  
д-р техн. наук, профессор,  
руководитель лаборатории биомеханики,  
*Рижский университет им. П. Страдиньша,*  
ст. научный сотрудник,  
*Рижский технический университет,*  
г. Рига, Латвия,  
*Хесуани Юсеф Джорджевич,*  
исполнительный директор,  
*Владимир Александрович Миронов,*  
канд. мед. наук, научный руководитель,  
ЧУ «3Д Биопринтинг Солошенс»,  
г. Москва,  
e-mail: info@bioprinting.ru

*Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, К.Г. Потловский, И.И. Аверина, М.Ю. Мироненко, А.С. Сатюкова, Л.А. Глушко, Т.Г. Ле, В.А. Шварц*

## Результаты экспериментального исследования неинвазивной оценки кинематической активности интактного левого желудочка сердца

### Аннотация

Исследование направлено на изучение топологии энергоэффективных зон на поверхности эпикарда. Полученные данные позволяют определять оптимальные участки для имплантации микроэлектромеханических систем (МЭМС), в том числе и для электротерапии сердца. Использован неинвазивный метод оценки кинематической активности эпикарда ЛЖ сердца у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией для прогнозирования места локализации имплантируемых устройств.

### Введение

В настоящее время в высокотехнологичной медицине широкое применение находят имплантируемые устройства для замещения функций некоторых органов, например электрокардиостимуляторы [1]. Так, имплантация ЭКС в Российской Федерации на 2012 год составила 33827 операций, по сравнению с 2007 годом частота имплантации ЭКС возросла на 61 % (на 12868 операций). Частота имплантации ЭКС у детей на 2012 год составила 386 операций [2]. Срок службы современных ЭКС ограничен сроком службы батареи и в среднем составляет 5-7 лет, затем требуется смена ЭКС, т. е. повторная операция. Следовательно, увеличение срока службы имплантируемых устройств необходимо как с медицинской, так и с экономической точки зрения. В то же время габариты и срок их службы в значительной степени зависят от емкости используемого источника тока. Особенно это критично для имплантируемых устройств, расположенных на поверхности сердца, где масса не должна превышать 15 г. Поиск новых путей получения источника энергии – батареи, работающей более 10-15 лет, является ключевым [3], [4]. В настоящее время активно исследуются методы и устройства для генерирования электрической энергии, использующие энергию возвратно-поступательного, колебательного или вибрационного движения объектов [5]. Разработка устройств микроэлектромеханического преобразования сокращений сердца в электрическую энергию является перспективным направлением совершенствования эпикардиальных систем кардиостимуляции [6].

На сегодняшний день в мире существуют микроэлектромеханические системы (МЭМС), которые теоретически возможно использовать в имплантируемых устройствах для электротерапии сердца. Такие МЭМС представляют собой интегрированные микроустройства или системы, сочетающие электрические и механические компоненты, изготовленные по технологиям, совместимым с технологией интегральных схем, и имеющие размеры от нескольких микрометров до нескольких миллиметров. Для расширения области применения МЭМС в медицинской электронике требуются разработки

новых научных подходов для исследования энергии работы сердца.

Использование МЭМС-преобразователя в кардиохирургии возможно в эпикардиальных кардиостимуляторах, которые непосредственно имплантируются на стенку левого желудочка сердца. Кинематической энергии сердца достаточно для увеличения срока службы батареи ЭКС минимум в 2 раза. Учитывая использование ЭКС с МЭМС-преобразователем у людей и тот факт, что эффективность МЭМС-преобразователя зависит от его локализации, необходимо проведение неинвазивного анализа количества кинематической энергии, вырабатываемой разными участками ЛЖ.

Доступные на сегодняшний день неинвазивные методы исследования электрокардиографии и эхокардиографии сердца, согласно нашим предположениям, могут быть использованы для неинвазивной оценки кинематической активности миокарда с использованием векторного анализа движения различных участков миокарда по данным эхокардиографии сердца. Данный подход позволяет проводить как качественную, так и количественную неинвазивную оценку кинематики стенок ЛЖ.

Задачей нашего исследования является изучение топологии энергоэффективных зон на поверхности эпикарда неинвазивными методами для локализации наиболее энергоэффективных зон, достаточных для имплантации медицинских устройств различного назначения, по оценке кинематической активности эпикарда на лабораторных животных.

### Материалы и методы

#### Материалы

Объектом исследования были лабораторные животные – свиньи домашние. Всего было обследовано 15 животных в возрасте 6...9 месяцев, средним весом ( $56 \pm 5$ ) кг. Исследование проводилось на базе ФГБУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ. Использование лабораторных животных (свиньи домашние) было одобрено этической экспертизой. План и дизайн был согласован и одобрен этическим комитетом

ФГБУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, протокол № 325 от 6 сентября 2014 г.

Лабораторное животное подготавливалось к исследованию внутримышечным введением *sol. Zoletili*, 2 % – 1,5 мл, и *sol. Xylasini*, 20 % – 3 мл (премедикация). Через 15 мин животное укладывали на операционный стол на правый бок для исследования.

Электрокардиографию сердца (ЭКГ) выполняли на аппарате ECG-1350 K «Nihon Kohden». ЭКГ регистрировали в 6 стандартных и 6 грудных отведениях для определения электрической оси сердца (ЭОС). ЭОС определяли по стандартной методике по углу  $\alpha$ .

Эхокардиографию сердца (ЭХО-КГ) проводили на аппарате «Siemens Acuson X300» в двухкамерной и четырехкамерной позициях, по длинной и короткой осям, с оценкой клапанной и сократительной функций согласно общепринятой методике. Запись проводилась в течение 20...30 мин. Запись ЭХО-КГ сохранялась на CD-диск.

Кинематическую активность эпикарда оценивали с помощью векторного анализа скорости 2D-изображения VVI с использованием рабочей станции фирмы «Siemens» и программы *Syngo US Workplace Software 3.5 (Version 3.5.6.34)*. Метод анализа движущихся частиц лег в основу определения амплитуды и скорости движения стенок левого желудочка на разных уровнях. В отличие от стандартной методики, в постпроцессинговых работах векторный анализ проводили на уровне эпикарда. Проводили измерение следующих параметров: радиального смещения эпикарда, продольного смещения эпикарда, деформации миокарда. Данные показатели записывались на трех уровнях: базальном, среднем и верхушечном. Для анализа выбирали QRS-петлю стандартных срезов: по короткой оси на трех уровнях: на уровне митрального клапана (базальный), на уровне папиллярных мышц (средний) и на верхушечном уровне; апикальную – в позиции двух-, четырех- и пятикамерного изображения. Фиксировались два показателя по передней, боковой и задней стенках на каждом уровне. Оценка показателей движения проводилась в области эпикарда. Анализировались следующие показатели: продольное и радиальное смещение, деформация миокарда. Смещение – это параметр, характеризующий расстояние, на которое смещается точка между двумя последовательными кадрами (в сантиметрах), оцененное по длинной и короткой осям (продольное и радиальное соответственно). Деформация миокарда – это фракция изменения длины миокардиального сегмента (в процентах) (если участок длиной 10 мм увеличивается до 13 мм, то деформация составляет 30 %).

Статистический анализ проводили с помощью программы *STATISTICA 10.0* («StatSoft», США).

При описании данных использовали: среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ) –  $M \pm SD$  (при нормальном распределении), а также – медиану ( $Me$ ) и интреквартильный диапазон ( $Q1; Q3$ ), т. е. 25-я и 75-я перцентили (при распределении, отличающемся от нормального). Проверка на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни и параметрический двусторонний t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). При сравнении двух зависимых выборок использовали непараметрический критерий Уилкоксона. При сравнении нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса с поправкой Бонферрони.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Теоретические расчеты

Движущиеся по различным траекториям инерциальные преобразователи энергии дают различные значения энергетического выхода. Не имея строгой математической модели для конкретного экземпляра преобразователя, невозможно предсказать абсолютные величины вырабатываемой преобразователем энергии, однако, с точки зрения сравнения энергетического потенциала областей, достаточно сравнивать величины,

которым пропорциональна вырабатываемая энергия. Как правило, вырабатываемая преобразователем мощность прямо пропорциональна произведению амплитуды движения (форме траектории) на частоту сокращений. При фиксированной частоте сокращений мощность пропорциональна амплитуде. Таким образом, так как для всех отделов сердца частота сокращений оказывается равна, для оценки энергетического потенциала участка, т. е. количества энергии, которое можно получить с помощью инерциального преобразователя, размещенного на поверхности указанного участка, следует в первую очередь сравнивать величины смещений.

Известно, что при частоте сердечных сокращений сердца 40 уд/мин можно получить энергию до 6 мкВт, при 60 уд/мин – 17 мкВт, после 200 уд/мин получаемая мощность начинает снижаться. Соответственно при частоте сердечных сокращений ниже 40 и выше 160 уд/мин мощность кинематической энергии сердца значительно снижается и работа МЭМС-преобразователя становится неэффективной [7].

### Результаты

Исследование, проведенное на 15 животных методом ЭКГ, показало, что у 13 животных отмечалось горизонтальное положение ЭОС ( $\alpha = 0...30^\circ$ ), у 2 животных ЭОС была нормальной ( $\alpha = 30...70^\circ$ ). По данным ЭКГ средний угол  $\alpha$  для всей группы составил  $29^\circ$  (28;  $30^\circ$ ).

В зависимости от направления ЭОС животные были разделены на две группы: с нормальной (группа № 1) и горизонтальной (группа № 2) ЭОС. Разделение на две группы обусловлено необходимостью исключения взаимного влияния ЭОС. У всех лабораторных животных при проведении ЭХО-КГ не было выявлено врожденных аномалий строения сердца, клапанной патологии, наличия локального и/или диффузного снижения сократительной способности ЛЖ. С учетом нормальности распределения эхокардиографических параметров, для описания показателей движения ЛЖ лабораторных животных, вошедших в группу № 1, вычисляли средние величины и стандартное среднеквадратичное отклонение.

Во вторую группу были включены данные животных с нормальной ЭОС ( $n = 2$ ). С учетом нормальности распределения эхокардиографических параметров, для описания смещения стенки ЛЖ в группе № 2 вычисляли средние величины и стандартное среднеквадратичное отклонение.

Учитывая тот факт, что достоверных различий между полученными посредством ЭХО-КГ данными в двух группах с разной ЭОС не было, анализ ЭХО-КГ показателей проводился на выборке из 15 животных.

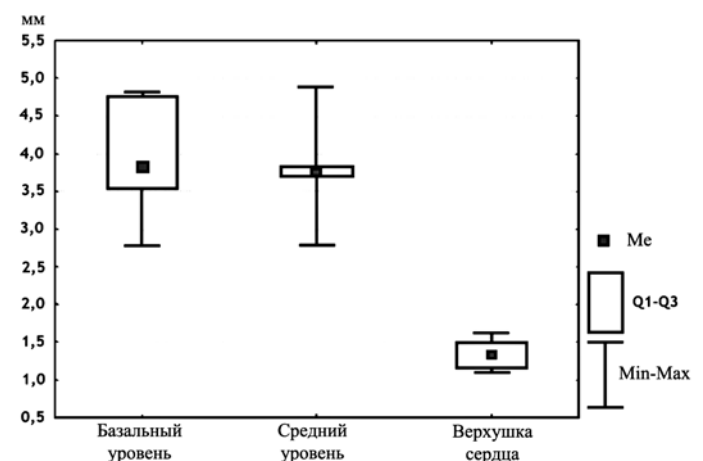


Рис. 1. Радиальное смещение эпикарда по трем уровням: базальному, среднему, верхушечному. Статистический анализ проведен по данным 15 лабораторных животных

При сопоставлении показателей радиального и продольного смещения, деформаций миокарда у лабораторных животных с горизонтальной электрической осью сердца (до  $30^\circ$ ) и нормальной осью сердца (более  $30^\circ$ ) с использованием t-теста для независимых групп  $p > 0,05$ , что свидетельствует об отсут-

ствии статистически достоверных различий между данными группами по вышеприведенным показателям.

Полученные данные ЭхоКГ анализировали с помощью векторного анализа. При сравнении показателей радиального смещения на трех различных уровнях были выявлены статистически значимые отличия:  $\chi^2 = 30,1$ ;  $p = 0,000$  (критерий Крускала-Уоллиса с поправкой Бонферрони). При попарном сравнении базального уровня со средним, среднего с верхушечным, верхушечного с базальным выявлено, что показатели радиального смещения на уровне верхушки сердца значимо отличаются от показателей на базальном и среднем уровнях: уровень верхушки сердца vs средний сегмент –  $1,3 \pm 0,18$  vs  $3,69 \pm 0,17$ ;  $p = 0,000$ ; уровень верхушки сердца vs базальный сегмент –  $1,3 \pm 0,18$  vs  $4,01 \pm 0,26$ ;  $p = 0,000$ . Показатели на базальном и среднем уровнях между собой не имеют значимых отличий:  $4,01 \pm 0,26$  vs  $3,69 \pm 0,17$ ;  $p = 0,443$ . Результаты представлены на рис. 1.

При сравнении показателей продольного смещения на этих же уровнях также были выявлены статистически значимые отличия:  $\chi^2 = 22,05$ ;  $p = 0,000$ . При попарном сравнении (базального уровня со средним, среднего с верхушечным, верхушечного с базальным) оказалось, что эти показатели на всех уровнях значимо отличаются и между собой. Так, показатели уровня верхушки сердца по сравнению с показателями среднего сегмента –  $1,8 \pm 0,21$  vs  $5,7 \pm 0,16$ ;  $p = 0,000$ ; уровень верхушки сердца vs базальный сегмент –  $1,8 \pm 0,21$  vs  $6,81 \pm 0,27$ ;  $p = 0,000$ ; показатели на базальном уровне против показателей среднего уровня –  $6,81 \pm 0,27$  vs  $5,7 \pm 0,16$ ;  $p = 0,000$  (рис. 2).

Показатели деформации миокарда по трем уровням различия – статистически значимые:  $\chi^2 = 22,05$ ;  $p = 0,000$ . Попарное сравнение (базального уровня со средним, среднего с верхушечным, верхушечного с базальным) показало также наличие значимых отличий на всех уровнях между собой: деформация миокарда на базальном и среднем уровнях  $p = 0,017$ ; на уровне верхушки сердца и базальном уровне, а также верхушки сердца и среднем уровне  $p = 0,000$  (рис. 3).

Учитывая тот факт, что с точки зрения сравнения энергетического потенциала областей достаточно сравнивать величины, которым пропорциональна вырабатываемая энергия, то в первую очередь, если сравнивать величины смещений, можно утверждать, что наиболее энергоэффективной зоной имплантации МЭМС-преобразователя у исследуемых лабораторных животных являются базальные отделы ЛЖ.

## Обсуждение

В связи с возможностью использования ЭКС с МЭМС-преобразователем в кардиохирургии встает вопрос о выявлении наиболее энергоэффективного места стенки левого желудочка для имплантации ЭКС. В литературе встречается одно упоминание о методике неинвазивной оценки кинематической актив-

ности эпикарда ЛЖ человека. А. Zurbuchen с соавторами провели МРТ сердца одному здоровому пациенту с последующим анализом движения выбранных точек ЛЖ. Анализ амплитуды движения проводили по трем стенкам и на трех уровнях. Наибольшая амплитуда движения наблюдалась по боковой стенке на базальном уровне и составила максимально  $47,6$  мм. При анализе ротации сердца было выявлено, что степень ротации самая высокая по задней стенке на уровне верхушки и составляет максимально  $27,3^\circ$  [8].

В описанном нами исследовании выбран другой неинвазивный способ оценки перемещения сердца – ЭхоКГ и ЭКГ. Метод эхокардиографии позволяет объективно судить о перемещении стенки сердца на разных уровнях, в том числе и о передвижении и скорости перемещения эпикарда. Рассчитав амплитуду перемещения и скорость, становится возможным рассчитать количество кинематической энергии, которая может быть трансформирована в электрическую с помощью МЭМС-преобразователя. И ЭКГ, и ЭхоКГ широко внедрены в клинику всего мира и безопасны для пациентов. Предложенную методику определения кинематической активности на поверхности эпикарда сможет выполнить любой врач функциональной диагностики, так как многие из них применяются в клинической практике в настоящее время, но только на уровне миокарда. На уровне эпикарда проводилась оценка продольного и радиального смещения. Также проводилось измерение деформации миокарда, которое отражает движение стенки ЛЖ. Преимуществами этого метода являются широкая доступность, отсутствие каких-либо противопоказаний к применению стандартной ЭхоКГ, а также меньшая стоимость исследования. Учитывая тот факт, что ЭхоКГ проводится повсеместно, в дальнейшем будет возможно дистанционно оценивать данные каждого конкретного пациента.

Апробация методики была проведена на животных с интактным сердцем. Максимальные значения эпикардиального продольного смещения сердца зарегистрированы на базальном уровне и в среднем составили  $6,81$  мм, эпикардиального радиального смещения на том же уровне –  $4,01$  мм, степень деформации миокарда –  $5,6\%$ .

Данная методика может быть применена у конкретного пациента с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Данные неинвазивной методики помогут определить наиболее энергоэффективный локус для имплантации МЭМС-преобразователя у пациентов.

## Выводы

Полученные результаты показывают, что базальный отдел левого желудочка тестируемых животных является наиболее энергоэффективной зоной для имплантации МЭМС-преобразователя. Неинвазивность данного подхода позволяет использовать его для оценки кинематической активности эпикарда

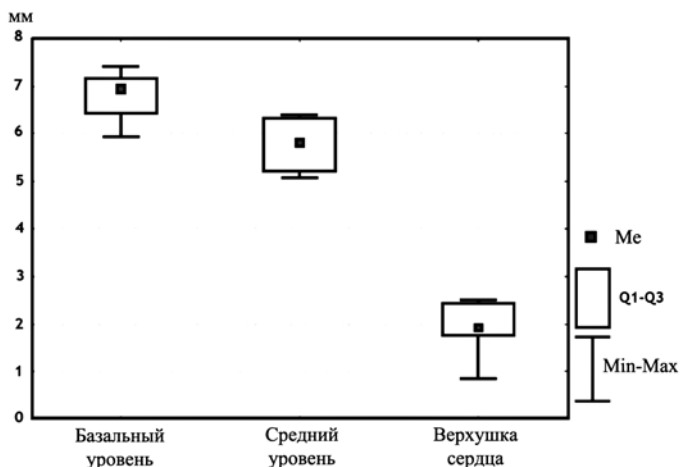


Рис. 2. Продольное смещение эпикарда по трем уровням: базальному, среднему, верхушечному. Статистический анализ проведен по данным 15 лабораторных животных

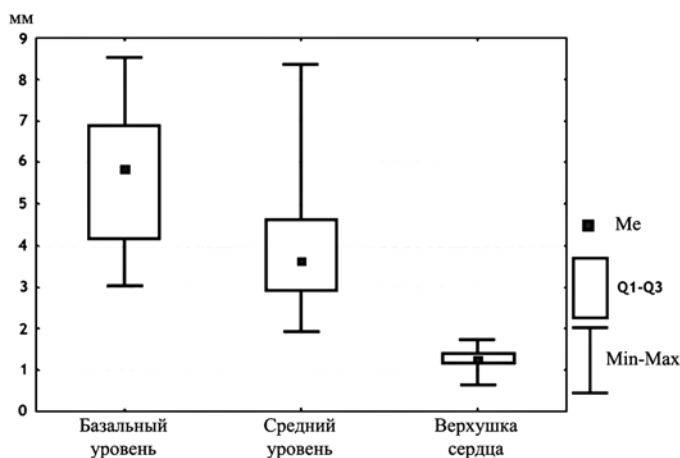


Рис. 3. Деформация миокарда по трем уровням: базальному, среднему, верхушечному. Статистический анализ проведен по данным 15 лабораторных животных

ЛЖ сердца индивидуально у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией и прогнозировать место локализации имплантируемых устройств.

В проведенном исследовании получены первые результаты, которые свидетельствуют о достаточном энергopotенциале сердца для обеспечения работы ЭКС. Также определена локализация наиболее подвижного участка левого желудочка со стороны эпикарда – базальный уровень боковой стенки ЛЖ.

**Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки России по теме «Разработка макета устройства микроэлектромеханического (МЭМС) преобразования кинематической активности сердца в электрическую энергию для применения в высокотехнологичной кардиохирургии» № 14.607.21.0021. Шифр 2014-14-579-0001-066. Уникальный идентификатор прикладных научных исследований – RFMEFI60714X0021.**

#### Список литературы:

1. Goto H., Sugiurat A., Harada Y., Kazui T. Feasibility of using the automatic generating system for quartz watches as a leadless pace-maker power source // Medical and biological engineering and computing. 1999. Vol. 37. № 3. PP. 377-380.
2. Бокерия Л.А. Здоровье России. Атлас. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2014. PP. 121-136.
3. Yeun-Ho Joung Development of Implantable Medical Devices: From an Engineering Perspective // Int. Neurourol. J. 2013. Vol. 17. PP. 98-106.
4. Olivo J., Carrara S., De Micheli G. Energy harvesting and remote powering for implantable biosensors // IEEE Sens. J. 2011. Vol. 11. PP. 1573-1586.
5. Dominguez-Nicolas S.M., Juarez-Aguirre R., Herrera-May A.L., Garcia-Ramirez P., Figueras E., Gutierrez-D E.A., Tapia J.A., Trejo A., Manjarrez E. Respiratory magnetogram detected with a MEMS device // J. Med. Sci. IF. 2013. № 2. P. 065.
6. Pfenniger A., Jonsson M., Zurbuchen A., Koch V., Voger R. Energy Harvesting from the Cardiovascular System, or How to Get a Little Help from Yourself // Biomedical Engineering Society. November 2013. Vol. 41. № 11. PP. 2248-2263.
7. Boisseaux S., Despesse G., Ricart T., Defay E., Sylvestre A. Cantilever-based electret energy harvesters // Smart Materials and Structures. 2011. Vol. 20. № 10. P. 105013.

8. Zurbuchen A., Pfenniger A., Stahel A., Stoeck C.T., Vandenberghe S., Koch V.M., Vogel R. Energy Harvesting from the Beating Heart by a Mass Imbalance Oscillation Generator // Annals of Biomedical Engineering. January 2013. Vol. 41. № 1. PP. 131-141.

Лео Антонович Бокерия,  
академик РАН, директор,  
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,  
Ольга Леонидовна Бокерия,  
д-р мед. наук, профессор,  
зам. заведующего по лечебной и научной работе,  
отделение хирургического лечения  
интерактивной патологии,  
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,  
Кирилл Геннадьевич Потловский,  
канд. техн. наук, генеральный директор,  
ООО «Техно Портной»,  
Ирина Ивановна Аверина,  
канд. мед. наук, ст. научный сотрудник,  
Марина Юрьевна Мироненко,  
врач функциональной диагностики,  
Анна Сергеевна Сатюкова,  
мл. научный сотрудник,  
Людмила Александровна Глушко,  
канд. мед. наук, мл. научный сотрудник,  
Татьяна Георгиевна Ле,  
мл. научный сотрудник,  
Владимир Александрович Шварц,  
канд. мед. наук, мл. научный сотрудник,  
отделение хирургического лечения  
интерактивной патологии,  
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,  
г. Москва,  
e-mail: tanya\_co@mail.ru

В.А. Дубровский, М.Ф. Медведева

## Акусто-оптический метод определения группы крови: фотометрический и статистический способы обработки фотоизображений

#### Аннотация

Статья посвящена анализу двух способов компьютерной обработки фотоизображений при акусто-оптическом типировании крови человека. Необходимость такого анализа продиктована желанием увеличить разрешающую способность, а следовательно, надежность определения группы крови акусто-оптическим методом. Показано, что в сравнении с традиционной фотометрией предложенный статистический способ обработки фотоизображений дает выигрыш в разрешении акусто-оптического метода в 1,5...4 раза для прямого подхода перекрестной техники типирования крови и в 2...5 раз – для обратного подхода. Рассматриваемую работу можно рассматривать как этап совершенствования акусто-оптического метода инструментального определения групповой принадлежности крови человека.

#### Введение

Определение группы крови по системе АВ0, или Rh (системе резус), является одним из наиболее часто используемых тестов лабораторной диагностики [1]. Естественно, что чрезвычайная частотность подобных тестов требует создания специальной аппаратуры – автоматов для инструментального определения группы крови [2]-[10].

Одной из наиболее важных характеристик такого рода приборов является разрешающая способность. Авторы различных работ определяют этот параметр по-разному [6], [7], [11], [12].

Так, в [11], [12] под разрешающей способностью предложено понимать отношение оптического сигнала  $P_+$ , соответствующего положительной реакции агглютинации (сыворотка иммунологически адекватна группе исследуемой крови – агглютинаты образуются), к уровню сигнала  $P_-$  для отрицательной реакции агглютинации (сыворотка иммунологически не соответствует данной группе крови – агглютинаты не образуются). Очевидно, что увеличение разрешающей способности прибора повышает надежность определения группы крови. Отметим, что ошибка в определении группы крови образца должна быть полностью исключена. Однако при недостаточной раз-