

6. *Hutter E., Maysinger D.* Gold-nanoparticle-based biosensors for detection of enzyme activity // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013. Vol. 34. PP. 497-507.
7. *Byrne B., Stack E., Gilmartin N., O'Kennedy R.J.* Antibody-Based Sensors: Principles, Problems and Potential for Detection of Pathogens and Associated Toxins // *Sensors*. 2009. Vol. 9. PP. 4407-4445.
8. *Sharma S., Byrne H., O'Kennedy R.J.* Antibodies and antibody-derived analytical biosensors // *Essays in Biochemistry*. 2016. Vol. 60. PP. 9-18.
9. *So H.-M., Won K., Kim Y.H. et al.* Single-Walled Carbon Nanotube Biosensors Using Aptamers as Molecular Recognition Elements // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. PP. 11906-11907.
10. *Nigam V.K., Shukla P.* Enzyme Based Biosensors for Detection of Environmental Pollutants // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015. Vol. 25 (11). PP. 1773-1781.
11. *Epstein J.R., Biran I., Walt D.R.* Fluorescence-based nucleic acid detection and microarrays // *Analytica Chimica Acta*. 2002. Vol. 469. PP. 3-36.
12. *Zhou W., Huang P.-J., Ding J., Liu J.* Aptamer-based biosensors for biomedical diagnostics // *Analyst*. 2014. Vol. 139. PP. 2627-2640.
13. *Jarczewska M., Gorski L., Malinowska E.* Electrochemical aptamer-based biosensors as potential tools for clinical diagnostics // *Anal. Methods*. 2016. Vol. 8. PP. 3861-3877.
14. *Sobhi D., Rao T.P., Rao K.S. et al.* A review of DNA functionalized/grafted carbon nanotubes and their characterization // *Sensors and Actuators B*. 2007. Vol. 122. PP. 672-682.
15. *Kim S.N., Rusling J.F., Papadimitrakopoulos F.* Carbon Nanotubes for Electronic and Electrochemical Detection of Biomolecules // *Adv. Mater.* 2007. Vol. 19 (20). PP. 3214-3228.
16. *Rohrbach F., Karadeniz H., Erdem A. et al.* Label-free impedimetric aptasensor for lysozyme detection based on carbon nanotube-modified screen-printed electrodes // *Analytical Biochemistry*. 2012. Vol. 421. PP. 454-459.
17. *Wang J., Lin Y.* Functionalized carbon nanotubes and nanofibers for biosensing applications // *Trends Anal. Chem.* 2008. Vol. 27 (7). PP. 619-626.
18. *Самсонова Ю.С., Приезжев А.В., Луговцов А.Е. и др.* Исследование взаимодействия молекул альбумина с наночастицами алмазов в водных растворах методом динамического рассеяния света // *Квантовая электроника*. 2012. Т. 42. № 6. С. 484-488.
19. *Erickson H.P.* Size and Shape of Protein Molecules at the Nanometer Level Determined by Sedimentation, Gel Filtration, and Electron Microscopy // *Biol. Proced. Online*. 2009. Vol. 11. PP. 32-51.
20. *Rinker S., Ke Y., Liu Y. et al.* Self-assembled DNA nanostructures for distance dependent multivalent ligand-protein binding // *Nature Nanotechnology*. 2008. Vol. 3 (7). PP. 418-422.

Иван Александрович Комаров,
 канд. техн. наук, ведущий инженер,
 научно-образовательный центр «Зондовая
 микроскопия и нанотехнологии»,
 Екатерина Николаевна Рубцова,
 студент,
 ФГАОУ ВО «Национальный
 исследовательский университет «МИЭТ»,
 г. Москва, г. Зеленоград,
 Анна Сергеевна Лапашина,
 студент,
 Андрей Викторович Головин,
 д-р хим. наук, ст. преподаватель,
 факультет биоинженерии и биоинформатики,
 ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»,
 г. Москва,
 Иван Иванович Бобринецкий,
 д-р тех. наук, профессор,
 кафедра квантовой физики,
 ФГАОУ ВО «Национальный
 исследовательский университет «МИЭТ»,
 г. Москва, г. Зеленоград,
 e-mail: master_kom@mail.ru

С.В. Фролов, А.Ю. Потлов, С.В. Синдеев

Выбор модели потоконаправляющего стента на основе использования когерентной оптической томографии и математического моделирования гемодинамики

Аннотация

Представлен метод повышения эффективности операций по установке потоконаправляющих стентов в церебральные артерии с аневризмой на основе совместного использования математического моделирования гемодинамики и компрессионной эластографии. Разработаны и протестированы подходы к определению модуля Юнга и коэффициента Пуассона для фантома стенки церебральной артерии на основе данных эндоскопической оптической когерентной томографии. Работоспособность предложенного метода проверена на модели аневризмы внутренней сонной артерии с использованием математической модели гемодинамики, учитывающей механические свойства стенки церебральной артерии.

Введение

Выбор модели потоконаправляющего стента при лечении аневризм головного мозга представляет собой нетривиальную задачу из-за сложности прогнозирования изменений кровотока в пораженной церебральной артерии, вызванных конфигурацией стента [1]. Для решения этой проблемы перспективным является использование методов математического моделирования гемодинамики, позволяющих предварительно оценить в ходе планирования эндоваскулярной операции возможные

гемодинамические изменения для доступного набора стентов и определить подходящую модель [2]. Однако в большинстве работ по оценке эффективности потоконаправляющих стентов механические свойства стенки церебрального сосуда не учитываются [3] (т. е. стенка моделируется жесткой), что может существенно повлиять на расчет гемодинамических параметров в аневризме [4]. Для повышения точности моделирования гемодинамики необходимы актуальные сведения о величине модуля Юнга и коэффициента Пуассона для стенки церебральной артерии, которые могут быть определены *in vivo* с

помощью метода эндоскопической оптической когерентной томографии (ОКТ) [5]. Эндоскопическая ОКТ, так же как и традиционная ОКТ, обладает микронным пространственным разрешением и высокой скоростью получения структурных изображений. Сравнение структурных ОКТ-изображений до и после деформирующего воздействия позволяет оценить деформации, возникшие в исследуемом биообъекте [6], [7]. Зная эти деформации, можно оценить модуль Юнга и коэффициент Пуассона для биообъекта. Такая технология получила название компрессионной эластографии в ОКТ [6]-[8].

В рассматриваемой работе впервые предлагается совместное использование методов математического моделирования гемодинамики и компрессионной эластографии для повышения эффективности операций по установке потоконаправляющих стентов в церебральные артерии с аневризмой. В частности, предлагается рассчитывать модуль Юнга и коэффициент Пуассона для стенки церебральной артерии на основе данных эндоскопической ОКТ, получаемых во время диагностики аневризмы, и использовать эту информацию для более точного моделирования гемодинамики в церебральной артерии до и после установки потоконаправляющего стента.

Материалы и методы

Математическое моделирование гемодинамики

Модель локальной гемодинамики церебральной артерии с аневризмой строится на основе уравнений Навье-Стокса для несжимаемой жидкости [2]. При этом форма расчетной области определяется на основе геометрической модели церебральной артерии пациента с аневризмой, полученной с помощью метода КТ-ангиографии или МРТ (*рис. 1*). Для задания реологических свойств крови пациента возможно использование как ньютоновской, так и неньютоновской модели жидкости, однако использование неньютоновской модели предпочтительнее ввиду наличия областей с низкой степенью сдвига в полости аневризмы после установки потоконаправляющего стента [9]. Зависимость вязкости крови от степени сдвига может быть определена с помощью ротационного вискозиметра. Для задания граничных условий и определения входного кровотока в церебральную артерию может быть использован метод доплер-УЗИ. Для клинически доступных моделей потоконаправляющих стентов строятся соответствующие геометрические модели, которые виртуально имплантируются в модель церебральной артерии пациента с аневризмой.



Рис. 1. Индивидуальная геометрическая модель аневризмы внутренней сонной артерии пациента

В отличие от традиционного подхода, при котором стенка церебральной артерии моделируется как жесткая оболочка, предлагается использовать модель эластичной стенки церебральной артерии, где расчетная область деформируется в зависимости от нагрузки на стенки церебральной артерии, оказываемой пульсирующим кровотоком. Как правило, значения механических свойств стенки церебральной артерии задаются из справочной литературы, что затрудняет индивидуализированный расчет кровотока в церебральной артерии пациента. В предлагаемом методе механические свойства стенки артерии планируется определять с использованием метода компрессионной эластографии индивидуально для каждого пациента.

Компрессионная эластография стенки церебральной артерии

Зондом прямого обзора получают структурные ОКТ-изображения стенки аневризмы в моменты систолы и диастолы. Полученные структурные изображения для удаления шумов подвергают фильтрации. Затем на очищенных изображениях выделяют контрольные точки (не менее 100 точек), по которым сравниваются В-сканы. Вычисляют смещение для каждой пары контрольных точек, т. е. находят деформацию отдельных участков стенки артерии под воздействием пульсовой волны. Далее модуль Юнга E рассчитывается следующим образом [6], [7]:

$$E = \frac{F}{S} \cdot \frac{l}{\Delta l},$$

где F – нормальная составляющая деформирующей силы, с которой кровь действует на стенки сосудов; S – площадь поверхности, на которую воздействует деформирующая сила (площадь области сканирования зонда прямого обзора); l – продольные размеры деформируемой области; Δl – усредненное значение вычисленной по контрольным точкам относительной продольной деформации для отдельных участков стенки церебральной артерии с аневризмой.

Сила F приближенно вычисляется через разность систолического и диастолического давлений, которые могут быть измерены инвазивно в клинической практике, например с помощью системы «Volcano ComboMap» («Philips», Нидерланды). Так как толщина стенок аневризмы соизмерима с глубиной когерентного зондирования (ГКЗ) эндоскопической ОКТ-системы, l приближенно считается равной ГКЗ. При вычислении Δl берутся во внимание только вертикальные проекции векторов деформаций отдельных участков стенки артерии под воздействием пульсовой волны.

Коэффициент Пуассона μ определяется следующим образом [6], [7]:

$$\mu = \left| \frac{\Delta d}{d} \cdot \frac{l}{\Delta l} \right|,$$

где d – поперечные размеры деформируемой области, равные длине области сканирования эндоскопической ОКТ-системы; Δd – усредненное значение относительной поперечной деформации для отдельных участков стенки церебральной артерии с аневризмой, вычисленное по горизонтальным проекциям векторов деформаций.

Для проверки предложенного подхода к определению механических свойств был изготовлен фантом церебрального сосуда из прозрачной эпоксидной смолы. Для получения формы использовали скульптурный пластилин, для отделения фантома от формы был применен разделительный воск. Как и реальные кровеносные сосуды, фантом имеет трехслойное строение: адвентиция (наружный слой), медиа (средний слой), интима (внутренний слой). Для придания структурам фантома поглощающих свойств был использован специальный краситель «Evans Blue» («Biochem», Франция). Все слои фантома для подгонки рассеивающих свойств содержали микрочастицы диоксида титана в разных концентрациях.

Результаты и обсуждение

На *рис. 2* представлены структурные ОКТ-изображения стенки фантома церебрального сосуда до (а) и после (б) деформирующего воздействия. Из *рисунков* следует, что наиболее значительные деформации возникли во внутреннем слое фантома. Найденные средние значения модуля Юнга и коэффициента Пуассона составили: $E_{avr} = 1,03$ МПа, $\mu_{avr} = 0,49$, что соответствует реальным клиническим данным [7], [8]. Серия экспериментов с фантомами различного строения показала, что предложенный подход к нахождению модуля Юнга и коэффициента Пуассона на основе структурных ОКТ-изображений обладает достоверностью, позволяющей использовать его для определения механических свойств стенок церебральных артерий.

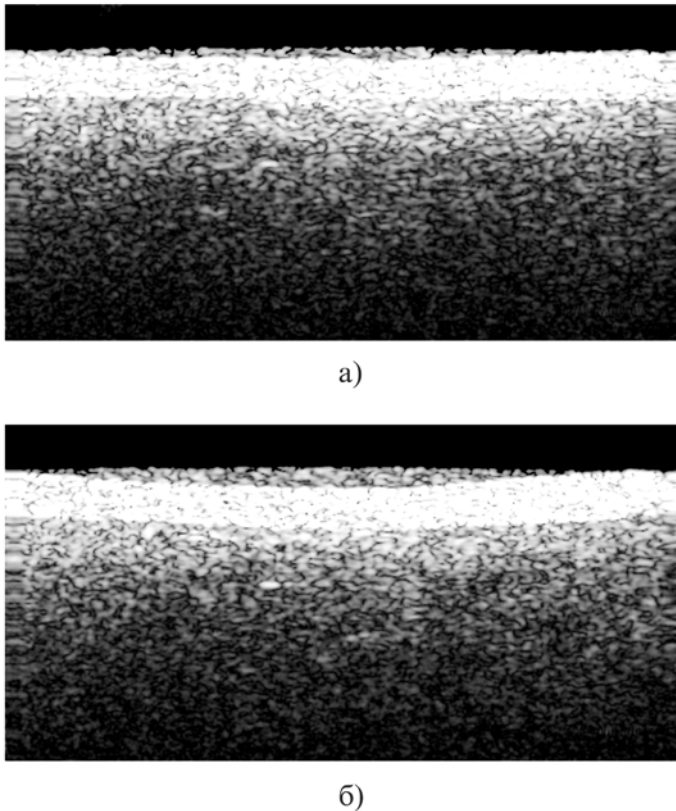


Рис. 2. Структурные ОКТ-изображения стенки фантома церебрального сосуда до (а) и после (б) деформирующего воздействия. Размеры изображений 2,2 × 1,1 мм

В предложенном методе повышения эффективности операций по установке потоконаправляющих стентов при проведении виртуальных экспериментов используют индивидуальную модель церебральной артерии пациента с аневризмой и индивидуализированные значения биомеханических свойств стенки аневризмы церебральной артерии, полученные с помощью метода компрессионной эластографии. С помощью индивидуализированной математической модели проводят серию виртуальных экспериментов по имплантации различных моделей потоконаправляющих стентов в пораженную церебральную артерию с аневризмой. Результаты каждого виртуального эксперимента используют для оценки гемодинамических изменений в области аневризмы церебральной артерии, вызванных установкой каждой конкретной модели потоконаправляющего стента, с учетом индивидуализированных значений биомеханических свойств стенки аневризмы.

Предложенный метод [10], [11] может быть представлен в виде следующих основных этапов: получение медицинских изображений, содержащих кровеносные сосуды с помощью методов МРТ или КТ-ангиографии; построение 3D-модели сосуда с аневризмой; определение диаметра D потоконаправляющего стента по эмпирической формуле

$$D = 0,9(prox + dist) / 2, \quad (1)$$

где $prox$ – проксимальный диаметр сосуда; $dist$ – дистальный диаметр сосуда; получение структурных изображений стенки церебральной артерии с помощью эндоскопической ОКТ; определение механических свойств стенки церебральной артерии с помощью метода компрессионной эластографии; настройка математической модели гемодинамики церебральной артерии с учетом индивидуальных биомеханических свойств стенки церебральной артерии пациента; расчет уравнений индивидуализированной модели локальной гемодинамики церебральной аневризмы без потоконаправляющего стента; определение трехмерного распределения скорости крови и давления в области аневризмы; вычисление пристеночного напряжения сдвига; виртуальная имплантация i -й модели потоконаправляющего стента в церебральную артерию; анализ гемодинамических

изменений в церебральной артерии, вызванных имплантацией i -й модели стента; принятие решения о выборе модели потоконаправляющего стента на основе анализа полученных результатов и экспертной оценки врача-нейрохирурга.

Работоспособность предложенного метода была проверена с помощью экспериментальных исследований на фантоме церебральной артерии. Форма церебральной артерии с аневризмой была определена с помощью метода ангиографии (рис. 1). По эмпирической формуле (1) был вычислен диаметр стента – 5 мм. Методом эндоскопической ОКТ были получены структурные изображения фантома стенки аневризмы церебральной артерии. С помощью метода компрессионной эластографии были определены индивидуализированные значения основных биомеханических свойств фантома стенки аневризмы церебральной артерии ($E_{avr} = 1,03$ МПа; $\mu_{avr} = 0,49$). С помощью компьютерного моделирования на основе математической модели локальной гемодинамики церебральной артерии были рассчитаны изменения трех компонент скорости крови и давления при наличии различных моделей стентов. На основе рассчитанных гемодинамических параметров и пристеночного напряжения сдвига были оценены изменения гемодинамики в области аневризмы церебральной артерии. В результате использования предлагаемого метода путем сравнительного анализа был найден потоконаправляющий стент («SILK stent» фирмы «Balt Extrusion», Франция), позволяющий максимально снизить среднюю скорость течения крови внутри полости аневризмы (на 96 %), при этом восстанавливая естественный ток крови в церебральной артерии.

Важно отметить, что для успешной реализации предложенного метода на практике требуется совершенствование имеющейся конструкции зонда эндоскопической ОКТ-системы, который может достигать исследуемого участка церебральной артерии во время проведения операций на церебральных сосудах.

Заключение

Совместное использование математического моделирования гемодинамики и компрессионной эластографии дает возможность учитывать индивидуальные механические свойства стенки церебральной артерии пациента при анализе гемодинамических изменений после установки потоконаправляющего стента, что позволяет повысить эффективность операций стентирования за счет более точного прогнозирования послеоперационной гемодинамики в церебральной артерии. Предложенный метод может быть использован в клинической практике при выборе модели потоконаправляющего стента для проведения эндоваскулярных операций и прогнозирования послеоперационного состояния церебральной гемодинамики пациента. Полученные в ходе работы результаты будут являться основой для дальнейшего совершенствования методов выбора потоконаправляющих стентов для установки в церебральные артерии с аневризмой. В частности, на следующих этапах работы планируется учитывать неравномерное распределение значений механических свойства и толщины стенки церебральной артерии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10327).

Список литературы:

1. Zhou G., Su M., Yin Y.L. et al. Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: A systematic review and meta-analysis // *Neurosurgical Focus*. 2017. Vol. 42. № 6. E17.
2. Фролов С.В., Синдеев С.В., Потлов А.Ю., Лишип Д. Численное моделирование влияния потоконаправляющего стента на гемодинамические характеристики в области церебральной аневризмы // *Медицинская техника*. 2016. № 6. С. 1-3.
3. Janiga G., Daróczy L., Berg P. et al. An automatic CFD-based flow diverter optimization principle for patient-specific intracranial aneurysms // *Journal of Biomechanical Engineering*. 2015. Vol. 48. № 14. PP. 3846-3852.

4. Xu L., Sugawara M., Tanaka G. et al. Effect of elasticity on wall shear stress inside cerebral aneurysm at anterior cerebral artery // *Technology and Health Care*. 2016. Vol. 24. № 3. PP. 349-357.
5. Gora M.J., Suter M.J., Tearney G.J., Li X. Endoscopic optical coherence tomography: Technologies and clinical applications // *Biomedical Optics Express*. 2017. Vol. 8. № 5. PP. 2405-2444.
6. Wang S, Larin K.V. Optical coherence elastography for tissue characterization: A review // *Journal of Biophotonics*. 2015. Vol. 8. № 4. PP. 279-302.
7. Larin K.V., Sampson D.D. Optical coherence elastography – OCT at work in tissue biomechanics // *Biomedical Optics Express*. 2017. Vol. 8. № 2. PP. 1172-1202.
8. Liang X., Crecea V., Boppart S.A. Dynamic optical coherence elastography: A review // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2010. Vol. 3. № 4. PP. 221-233.
9. Balasso A., Bauer J.S., Liebig T. et al. Evaluation of intra-aneurysmal hemodynamics after flow diverter placement in a patient-specific aneurysm model // *Biorheology*. 2014. Vol. 51. № 6. PP. 341-354.
10. Фролов С.В., Синдеев С.В., Потлов А.Ю. Способ выбора модели стента для процедуры стентирования церебральных артерий с аневризмой / Полезное решение на патент РФ, МПК А61В 17/00 (2006.01); № 2015145079, заявл. 20.10.15 г.; опубл. 25.04.17 г. Бюл. № 12.
11. Фролов С.В., Синдеев С.В., Потлов А.Ю. Способ выбора потоконаправляющего стента / Полезное решение на патент РФ, МПК А61В 6/00 (2006.01); № 2016112096, заявл. 30.03.16 г.; опубл. 05.10.17 г. Бюл. № 28.

*Сергей Владимирович Фролов,
д-р. техн. наук, профессор,
зав. кафедрой,*

*Антон Юрьевич Потлов,
канд. техн. наук, доцент,*

*Сергей Вячеславович Синдеев,
канд. техн. наук, ст. научный сотрудник,
кафедра «Биомедицинская техника»,
ФГБОУ ВО «ТГТУ»,
г. Тамбов,*

e-mail: sergej.frolov@gmail.com

*В.Н. Лемонджав, В.Ю. Леушин, Т.М. Халапсина, С.В. Агасиева,
Е.Н. Горлачева, С.В. Чижиков, А.В. Маркин*

Автоматизированные комплексы для размораживания криоконсервированных компонентов крови

Аннотация

Представлены результаты разработки функционального ряда автоматизированных комплексов для размораживания криоконсервированных компонентов крови, обеспечивающих существенное повышение безопасности применения и качества компонентов крови. Приведены результаты исследовательских испытаний экспериментальных образцов автоматизированных комплексов, подтвердившие выполнение заданных требований к параметрам технологических процессов размораживания криоконсервированной плазмы и эритроцитной массы.

Введение

В современной трансфузиологии наряду с задачами обеспечения инфекционной и иммунологической безопасности донорской крови и ее компонентов существует задача сохранения биологической полноценности заготавливаемых компонентов крови. Ввиду неизменной тенденции за последние 20 лет к снижению числа доноров на тысячу человек населения Российской Федерации, актуальной задачей является также снижение потерь на всех стадиях технологического процесса заготовки, хранения и обработки компонентов крови.

Основными задачами, стоящими перед разработчиками оборудования для тепловой обработки компонентов крови, являются минимизация времени технологического процесса и обеспечение заданной точности его параметров [1]. Отклонение параметров технологического процесса от заданных значений приводит к снижению биологической полноценности компонента крови. Наличие в составе плазмы крови термолабильных прокоагулянтов определяет необходимость достижения требуемой температуры компонента крови с минимальным периодом термического воздействия в многостадийном технологическом процессе размораживания. Наличие в составе плазмы крови белковых компонентов, склонных к утрате нативной конформации в результате термических воздействий, определяет предельно допустимую границу нагревания компонента крови. Отклонение параметров технологического процесса от требуемых значений при обработке эритроцитной массы приводит к гемолизу эритроцитов. Переливание гемолизованных эритроцитов является причиной посттрансфу-

зионного осложнения III категории (тяжелые, угрожающие жизни осложнения) – острого внутрисосудистого гемолиза.

Зарубежные компании «CytoTherm» (США), «Helmer Scientific» (США), «Sarstedt Group» (Германия), «ThermoGenesis Corp.» (США), «K.W. Apparacchi Scientifici S.R.L.» (Италия) и др. имеют широкий функциональный ряд выпускаемого оборудования для тепловой обработки компонентов крови по суммарным объемам одновременно обрабатываемых компонентов и допустимым для обработки видам контейнеров с компонентами крови. Кроме того, в зарубежном оборудовании в отличие от отечественного обеспечивается возможность автоматизированного контроля и протоколирования данных технологического процесса. Важность и необходимость контроля и регистрации данных процесса термической обработки компонентов крови отмечены в зарубежных и отечественных регламентирующих документах [1], [2]. Отсюда следует закономерный вывод о необходимости использования современных информационных технологий при проектировании устройств для размораживания криоконсервированных компонентов крови с целью обеспечения мониторинга процесса размораживания и протоколирования его параметров.

Целью проведения рассматриваемой работы являлась разработка функционального ряда высокотехнологичных автоматизированных комплексов для размораживания криоконсервированных компонентов крови с применением современных информационных технологий, обеспечивающего существенное повышение качества и безопасности применения компонентов крови.