

## Некоторые тенденции развития биотехнических и медицинских комплексов в Российской Федерации\*

### Аннотация

Представлен выборочный анализ результатов научных исследований в области разработки биомедицинских технологий, представленных на секции «Биотехнические и медицинские аппараты, системы, комплексы» XIV Международной научной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии».

Результаты исследований в области создания искусственных органов, соответствующих аппаратов и биотехнических систем в настоящее время все интенсивнее используются современной медициной при лечении хронических заболеваний (таких как сердечная или почечная недостаточность), диагностировании заболеваний различного происхождения, а также в научно-исследовательских проектах в сфере здравоохранения. В связи с этим развитие научно-исследовательских разработок в области создания биотехнических систем, диагностического оборудования и аппаратов жизнеобеспечения, применяемых в различных областях медицины, является весьма актуальным и востребованным.

В период 1-3 июля 2020 года в режиме онлайн была проведена XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии». По результатам конференции опубликован сборник трудов [1]. В рамках данной конференции особое место занимает секция «Биотехнические и медицинские аппараты, системы и комплексы», на которой были представлены и заслушаны 28 докладов, посвященных проблемам разработки специализированной медицинской техники диагностического и терапевтического назначения.

Особый интерес представляют работы, посвященные теме неинвазивной диагностики биологических тканей, поскольку разрабатываемые на основе полученных результатов устройства позволят осуществлять контроль жизненно важных физиологических параметров (таких как концентрация глюкозы), не причиняя дискомфорта пациенту. В частности, в работе [2] представлены результаты испытания устройства для флуоресцентного анализа «Мультиком». Разработанный метод анализа может использоваться в качестве альтернативы инвазивным методам, таким как биопсия кожи с патоморфологическим исследованием.

Существующие на сегодняшний день методы неинвазивного анализа обладают рядом недостатков, ограничивающих их применение в медицинской практике. Одним из таких недостатков является трудность интерпретации регистрируемых параметров по отношению к биологическим объектам. Разработанный прототип прибора «Мультиком» объединил в себе лазерную флуоресцентную спектроскопию (ЛФС) и спектроскопию диффузионного отражения (СДО). Также в данной работе представлен алгоритм расчета концентрации флюорофора в биоткани, основанный на модифицированной модели Кубелки-Мунка (КМ) и решении обратной задачи распространения света в мутной флуоресцирующей среде. Разработанный прототип прибора был испытан в ходе пилотных испытаний на белых лабораторных мышках ( $N = 5$ ). В результате проведенных испытаний показано, что предложенный прибор в совокупности с разработанным алгоритмом может повысить точность лазерной флуоресцентной спектроскопии *in vivo*.

Также весьма важными и интересными с точки зрения диагностической медицинской практики являются результаты, представленные в работе [3]. Данное исследование посвящено математическому моделированию и последующей экспериментальной апробации технологии спектроскопического измерения концентрации глюкозы в крови (КГК) пациентов.

Рефлексионная спектроскопия основана на облучении тканей ИК-излучением и последующем анализе отраженного от ткани излучения. Глюкоза, содержащаяся в тканях, ослабляет излучение. При решении обратной задачи рассеяния КГК рассчитывается по данным об интенсивности отраженного излучения. Источником излучения служит лазерный диод с длиной волны, соответствующей локальному пику поглощения глюкозы. Рядом с источником излучения располагаются фотодиоды для регистрации отраженного излучения, при этом лазер и фотодиоды находятся в одной плоскости, а их оси направлены и параллельны друг другу. С учетом этого предложена модель системы измерений диффузного рассеяния для многослойной биологической ткани.

Рассмотрена система, состоящая из источника монохроматического излучения, приемников излучения, прилегающих к поверхности многослойной биологической ткани. Получено аналитическое выражение зависимости регистрируемого потока излучения от концентрации глюкозы для многослойной ткани. Исходя из предложенной математической модели разработана экспериментальная установка, включающая в себя механическую оптическую систему и измерительный блок. Последний содержит систему управления, полупроводниковый лазер и два InGaAs-фотодиода с пиком чувствительности в ближней ИК-области. Исследуемым объектом был глюкозосодержащий водный раствор в кварцевой кювете с полистирольной стенкой. Экспериментальные исследования были направлены на первичный тест макета глюкометра для однослойной ткани. В результате подтверждено, что интенсивность регистрируемого излучения снижалась с увеличением концентрации глюкозы в образце.

Изменение уровня глюкозы вызывало изменение интенсивности порядка 0,007 % на 1 мг/дл для поглощающей среды. Этот уровень был меньше почти вдвое для биологической ткани. Амплитуда шума была значительно ниже, чем изменение регистрируемой интенсивности излучения, вызванное увеличением концентрации глюкозы. После первичной фильтрации сигнала уровень шума превышал требуемую чувствительность. Однако изменение концентрации на уровне 2...3 ммоль/л было различимо даже при высоком уровне шума и нестабильности полупроводникового лазера. На фронте каждого импульса наблюдалось превышение величины индикации, которое стабилизировалось примерно через 300 мс. Это может быть устранено путем увеличения порядка фильтра, однако приводит к потере сигнала. Поэтому для расчета концентрации глюкозы было разумно использовать данные фотодиодов через 0,5 с после активации лазера.

Стоит отметить, что измерения осложняются нестабильностью интенсивности излучения из-за шума в цепи и температурного дрейфа полупроводниковых лазеров. В дальнейшем авторы предполагают разработать обобщенную модель для трехмерного случая и использовать ее при разработке портативного измерительного устройства.

Также к исследованиям в области разработки неинвазивных методов диагностики биологических тканей относятся материалы, представленные в работе [4], в которой рассмат-

\* Статья по материалам доклада на XIV Международной научной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020» (1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия). Познакомьтесь с конференцией и с некоторыми материалами, представленными на ней, можно в журнале «Медицинская техника» № 1 за 2021 г.

ривается структурное построение носимого устройства помехоустойчивой регистрации артериальной пульсации крови, функционирующего в условиях повседневной деятельности человека.

В современной клинической диагностике актуальной является задача мониторинга параметров сердечного ритма с целью объективного контроля состояния сердечно-сосудистой системы человека, уровня стресса и напряженности регуляторных систем организма. В работе [4] представлена методика цифровой обработки сигнала артериальной пульсации крови на основе полосовой частотной фильтрации и адаптивного подавления шумов. Предложенная методика цифровой обработки сигнала артериальной пульсации крови на основе последовательного применения полосовой частотной фильтрации и адаптивной коррекции шумов обеспечивает высокий уровень подавления искажений, возникающих при длительном мониторинге в условиях повседневной деятельности человека. Рассматриваемое в работе носимое устройство регистрации артериальной пульсации крови обеспечивает высокую эффективность регистрации пульсовых волн в условиях повышенной двигательной активности.

Другой актуальной темой является задача создания прибора для быстрой и простой регистрации важных физиологических показателей, таких как артериальное давление и частота дыхания. Актуальность данного направления обусловлена отсутствием на рынке медицинских изделий приборов для безманжетного неинвазивного мониторинга артериального давления и регистрации частоты дыхания.

Пациенты, страдающие нарушением артериального давления и частоты дыхания, испытывают потребность в устройствах измерения и мониторинга, которые должны соответствовать следующим техническим требованиям: портативность, низкая стоимость, простота использования, высокая точность измерений, неинвазивность, безболезненность. Потенциально одним из таких приборов может стать магнитный плетизмограф, который можно рассматривать как альтернативу многим существующим на сегодняшний день средствам диагностики.

Работа [5] посвящена изучению чувствительности датчика Холла и разработке конструкции датчиков магнитной плетизмографии на основании выполненных исследований. В рамках исследования авторами проведен эксперимент по определению зависимости изменения величины выходного напряжения с датчика Холла от расстояния до него магнита, построены теоретические и экспериментальные графики зависимости и графики производных, выявлена точка наибольшей чувствительности датчика Холла для конкретного магнита и определен критерий, по которому следует руководствоваться при выборе пространственного расположения магнита относительно датчика Холла.

Отдельного внимания заслуживает работа [6], посвященная экспресс-анализу артериального давления, основанному на разработке устройства, обеспечивающего мониторинг измерений кривой гомеостаза и значений относительного пола и возраста, соответствующих текущим данным артериального давления. В статье даны рекомендации по использованию экспресс-анализатора и методов обработки данных артериального давления с набором страниц графического интерфейса.

На конференции отмечена актуальность разработки носимых искусственных органов, что является приоритетной задачей ввиду высокого распространения таких хронических заболеваний, как сердечная и почечная недостаточность. Подобные аппараты и системы позволяют повысить социальную мобильность пациентов, поскольку они могут работать вне специализированных медицинских центров.

Данной теме посвящен доклад [7], в котором были представлены результаты испытания носимого аппарата заместительной почечной терапии (ЗПТ) для перитонеального диализа на модельном растворе. Задача разработки портативных и носимых аппаратов искусственного очищения крови является актуальной по причине роста числа пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также в

связи с нехваткой аппаратов искусственного очищения крови. Создание носимого аппарата искусственного очищения крови позволит проводить процедуру ЗПТ вне специализированных диализных центров, что повысит качество жизни больных с ХПН. Реализация подобных аппаратов становится возможной за счет разработки и внедрения технологии непрерывной регенерации отработанного раствора для перитонеального диализа, что, в свою очередь, позволяет снизить объем необходимого для процедуры ЗПТ диализата.

Одной из основных проблем регенерации отработанного диализата является элиминация мочевины. Большинство известных на сегодняшний день модификаций активированных углей обладают низкой сорбционной емкостью по данному метаболиту. Термический метод, хотя и осуществляет элиминацию мочевины, является энергозатратным и не подходит для разрабатываемых носимых аппаратов ЗПТ. Ферментативный и электрохимические методы эффективны в плане элиминации мочевины, однако такие продукты реакции, как аммоний (в случае ферментативного метода) и хлорсодержащие соединения (в случае электрохимического метода), являются их основными недостатками.

В связи с этим возникает необходимость поиска оптимального способа регенерации отработанного диализата, который позволил бы очищать раствор от накопленных метаболитов, а также восстанавливать исходный кислотно-основной баланс, ионный и биохимический состав диализата.

В данной работе с целью регенерации отработанного диализирующего раствора разработан и испытан в составе носимого аппарата искусственного очищения крови модуль регенерации диализата, созданный на базе комбинации сорбционной и электрохимических методов. В состав модуля регенерации диализата входят две сорбционные колонки (колонки пред- и доочистки), заполненные активированным углем, и электрохимическая ячейка с 6 парами графитовых электродов. Основным назначением сорбционной колонки предочистки является очистка раствора от таких азотсодержащих соединений, как креатинин и мочевая кислота. Элиминация мочевины осуществляется в электрохимической ячейке. В колонке доочистки осуществляется очищение раствора от хлорсодержащих продуктов электролиза.

Испытание носимого аппарата искусственного очищения крови осуществлялось на модельном растворе для перитонеального диализа Fresenius CAPD (1.5 glucose) с фиксированной начальной концентрацией азотсодержащих соединений (мочевина, креатинин и мочевая кислота). В ходе эксперимента в раствор подавался концентрат с метаболитами для имитации процесса массопереноса токсинов во время перитонеального диализа. Контроль химического состава раствора осуществлялся каждый час. Длительность эксперимента составила 12 ч.

В результате проведенного исследования было установлено, что разработанный модуль регенерации диализата осуществлял элиминацию азотсодержащих соединений из раствора с необходимой скоростью, не оказывая при этом существенного влияния на ионный состав и кислотно-основной баланс раствора.

Другим актуальным направлением является разработка биотехнических систем и медицинских комплексов, обеспечивающих реабилитацию организма после перенесенного инсульта. Принимая во внимание всемирный рост числа пациентов, страдающих от инсульта, а также тот факт, что инсульт является одной из основных причин инвалидности среди взрослых людей (треть из которых являются людьми трудоспособного возраста), разработка эффективных методов и средств восстановления двигательных функций является востребованным направлением в медицине.

Работа [8] посвящена разработке биотехнической системы реабилитационного типа, предназначенной для восстановления двигательной активности мышц пациента посредством биотехнической и биологической обратной связи. Полученные в работе классификационные модели поверхностных сигналов

электромиограмм могут быть использованы для создания интеллектуальных систем реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями, а также позволяют разработать диагностические тестовые программы стимуляции, которые можно использовать для создания искусственной биологической обратной связи. Предложенная в работе структура последовательной схемы управления нейросетями экзоскелета, построенная по специальной схеме обучения с использованием нейронной сети встречного распространения ошибок в качестве нейроконтроллера, была протестирована на прототипе экзоскелета для управления вертикализацией пациента.

Особый интерес вызвал доклад, посвященный созданию лазерных систем фотодинамической терапии, которые используются при онкологических заболеваниях, сваривании биотканей, а также изготовлении тканеинженерных конструкций и пр. Материал доклада представлен в работе [9]. Рассмотрена возможность использования фталоцианинового комплекса магния димеров J-типа в растворе с диметилформамидом для управления лазерным излучением фемтосекундной длительности с длительностью импульса 140 фс и частотой следования 80 МГц. Данный материал должен иметь настолько быстрый нелинейный отклик, чтобы обеспечить достаточную скорость срабатывания при ослаблении пиковой интенсивности. Исследование нелинейно-оптических эффектов удобно производить методом Z-сканирования. Однако данный метод не позволяет достаточно полно оценить возможность использования оптического материала, поэтому наряду с ним применяется метод фиксированного расположения материала. Этим методом можно получить дополнительную информацию, которая позволяет оценить функционирование раствора с фталоцианиновым комплексом магния димеров J-типа в диметилформамиде для каждой рабочей точки, так как во время использования образец фиксируется относительно фокуса линзы в одном из положений. Для регистрации электронных спектров исследуемых материалов применяли спектрофотометр.

Результаты первых экспериментов методом Z-сканирования с открытой апертурой показали, что нелинейный эффект проявляется не в увеличении поглощения, а в сильном увеличении радиуса луча, которое сопровождается возникновением колец. Поэтому далее были произведены исследования методом Z-сканирования с закрытой диафрагмой. Было оставлено только отверстие диаметром ~ 1 мм для беспрепятственного прохождения исходного луча с малой интенсивностью, при этом диаметр детектора составлял ~ 12 мм. Метод фиксированного расположения ограничителя также показал возможность сильного ослабления прошедшей интенсивности в случае использования диафрагмы, которая начинает срезать возникающие кольца луча, что приводит к резкому уменьшению прошедшей мощности. Раствор димерного фталоцианинового комплекса магния J-типа в ДМФА может использоваться в составе оптической схемы из двух софокусно расположенных линз и диафрагмы для оптоэлектронной модуляции лазерного излучения ультракороткой длительности (140 фс).

Для изменения свойств отдельных импульсов может в дальнейшем использоваться дополнительное управляющее лазерное излучение. Настоящие исследования показали, что при интенсивностях лазерного излучения в интервале 0,006...1 ГВт/см<sup>2</sup> нелинейное поглощение отсутствует, а нелинейное пропускание с увеличением мощности (интенсивности) излучения связано исключительно с увеличением радиуса луча при возникновении колец. Ослабление полной энергии одиночных импульсов происходит только при использовании диафрагмы или вследствие ограничения области регистрации детектором, что приводит к отсечению рассеянных фотонов.

В заключение следует отметить, что на конференции, в частности на секции «Биотехнические и медицинские аппараты, системы и комплексы», представлены результаты весьма важных исследований в областях разработки новых биомедицинских технологий, создания новых образцов медицинской техники и медицинских диагностических систем, выполненных на высоком научно-техническом уровне и отражающих динами-

ку и направления исследований в данной области в Российской Федерации.

#### Список литературы:

1. XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020» / Под общей редакцией д.т.н., проф. Л.Н. Сушковой. Печатается в авторской редакции. – М.: ФГБОУ ВО ВлГУ, Владимир-Суздаль, Россия, 2020. Кн. 1-2.
2. *Разницына И.А., Макматов-Рысь М.Б., Рогаткин Д.А.* Аппаратное и алгоритмическое обеспечение лазерной флуоресцентной диагностики острого локального воспаления различной этиологии / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 145-148.
3. *Литинская Е.Л., Михайлов М.О., Пожар К.В.* Система для неинвазивного контроля гликемии методом спектроскопии диффузного рассеяния / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 140-144.
4. *Федотов А.А.* Устройство помехоустойчивости регистрации артериальной пульсации крови / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 115-118.
5. *Косоруков А.Е., Омельчук П.О., Дембовский М.В.* Исследование чувствительности датчика Холла как основного элемента магнитного плетизмографа / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 160-164.
6. *Исакевич В.В., Исакевич Д.В., Косарева К.В., Пугачева Е.А.* Устройство и сервисы для экспресс-анализа артериального давления / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 125-128.
7. *Путря Б.М., Бакланова А.В., Колесников А.А.* Испытание прототипа носимого аппарата искусственного очищения крови на модельном растворе для перитонеального диализа / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 121-124.
8. *Трифонов А.А., Кузьмин А.А., Мяснянкин М.Б., Филист С.А.* Реабилитационная биотехническая система с электромиографическим контуром управления / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 128-132.
9. *Савельев М.С., Герасименко А.Ю., Василевский П.Н., Толбин А.Ю.* Переключатели лазерного излучения ультракороткой длительности на основе димерного фталоцианинового комплекса магния j-типа для оптоэлектронных медицинских систем и защиты органов зрения / XIV Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020». 1-3 июля 2020 года. Владимир-Суздаль, Россия. С. 149-152.

*Борис Михайлович Путря,  
канд. техн. наук, ведущий инженер,  
Институт биомедицинских систем,  
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский  
университет «Московский институт  
электронной техники»,  
г. Москва, г. Зеленоград,  
e-mail: putryabm@gmail.com*