ГЛАВА 12

ИНТЕГРАЦИЯ МАКРО-, МИКРО- И НАНОТЕХНОЛОГИЙ МИОКАРДА

Введение

Уже на протяжении столетий прогресс в понимании фундаментальных закономерностей функционирования миокарда, прогресс в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями является результатом труда ученых и специалистов разнообразных областей науки и техники: биологии, медицины, физики, химии, электроники, материаловедения и т.д.

Задолго до того, как были сформулированы законы Ома и Фарадея, еще до изобретения гальванометра и других регистрирующих приборов, Луиджи Гальвани наблюдал форму электрического разряда, которую он связывал с генерированием электрических токов живой биологической тканью. Против этой интерпретации выступил Алессандро Вольта, который показал, что электродвижущая сила в большинстве опытов Гальвани возникала в точках соприкосновения биологической ткани с металлами. Знаменитый диспут между Гальвани и Вольта послужил стимулом, породившим целый поток экспериментов и идей, который с тех пор непрерывно продолжал расти и развиваться. На протяжении многих лет сокращение, регистрируемое при пропускании кратковременного электрического тока через изолированный нервно-мышечный аппарат лягушки, служило самым чувствительным индикатором коротких электрических импульсов [1].

Огромным достижением в изучении физиологии и патологии сердца явилось изобретение электрокардиографии. Еще в 1865 году было обнаружено, что биение сердца лягушки сопровождается электрическими импульсами. Исследователи провели ряд экспериментов с измерением этих импульсов у различных животных. Однако только после того, как лондонский физиолог Огестес Уоллер научился регистрировать такого рода импульсы без вскрытия грудной клетки пациента, появилась возможность работать с людьми. Уоллер назвал новый метод электрокардиографией, причем довольно пессимистически оценил его клинические возможности. Проблема заключалась в том, что техническая система Уоллера работала нестабильно и с ее помощью нельзя было точно отслеживать быстрые низкоамплитудные изменения электрического тока, связанные с сердечным ритмом.

Создание адекватного инструмента, с помощью которого можно было бы регистрировать электрические импульсы сердца, заинтересовало профессора Утрехтского университета Виллема Эйнтховена. С 1893 г. он потратил семь лет на разработку нового прибора, результатом чего явился струнный гальванометр; прибор весил около 272 кг, для обеспечения его работы требовалось пять лабо-

рантов. Однако электрокардиограммы, полученные с помощью этого уникального прибора, четко отражали характеристики генератора сердца. Эйнтховен был удостоен Нобелевской премией в области физиологии и медицины за 1924 год.

Как известно, в дальнейшем ряд Нобелевских премий был вручен за выдающиеся результаты в области электрофизиологических исследований, что с полным основанием относится к успеху в разработке биомедицинских электронных систем [2].

Сердце имеет сложную, иерархическую структуру, которая для своего функционирования интегрирует физико-химические явления от атомно-молекулярного уровня до макроскопического уровня. Поэтому значительные усилия направлены на решение следующих междисциплинарных задач:

- познание работы миокарда на разных масштабных уровнях: атомно-молекулярном, субклеточном, клеточном, межклеточном и т.д.;
- познание в миокарде взаимосвязей между физико-химическими явлениями на разных масштабных уровнях;
- разработка технических методов, позволяющих получать данные знания;
- разработка технических методов, позволяющих управлять физико-химическими явлениями на разных масштабных уровнях;
- разработка, производство и коммерческая реализация соответствующих биомедицинских электронных систем.

По самым скромным оценкам годовой объем мирового рынка изделий биомедицинской электроники в начале нового тысячелетия составляет 100 млрд. долларов и будет расти дальше достаточно быстрыми темпами. В США объем инвестиций на их проектирование и разработку достиг уровня 14% от объема продаж, что составляет приблизительно 10 млрд. долл. Этот показатель увеличился за последние 10 лет более чем в 2 раза и стал сравним с интенсивностью инвестиций в фармацевтическую промышленность. В России в последние несколько лет затраты на проектирование и разработку медицинских изделий составляют в среднем около 5% от объема продаж [3–5].

Биомедицинские электронные системы для диагностики, терапии и хирургии сердца являются значительным сегментом рынка всей биомедицинской техники. По современным представлениям будущий прогресс в этом направлении в значительной мере связан с использованием в кардиологии микро- и нанотехнологий [6–12].

По своему назначению рассматриваемые биомедицинские электронные системы охватывают широкую номенклатуру изделий, масштабы функционирования которых простираются от атомно-молекулярного уровня (нано- и микроструктуры) до планетного масштаба (телекоммуникации) (см., например, [10–13]). Данную номенклатуру можно упорядочить по соответствующим габаритным масштабам, используя терминологию электроники:

- дискретные компоненты, элементы интегральных схем, в том числе биомедицинские датчики, биосенсоры, биоэлектроды;
- интегральные схемы (ИС, чипы), интегрированные микросистемы, в том числе геночипы, биочипы, интегральные биомедицинские датчики, биомедицинские микросистемы;

— системы на чипе, в том числе биомедицинские лаборатории на чипе;
— печатные платы, в том числе биомедицинские лаборатории на плате;
— блоки, приборы (несколько, множество печатных плат), в том числе, приборы функциональной и лабораторной диагностики, терапевтические и хирургические аппараты;
— системы (набор блоков), в том числе системы медицинской визуализации, совмещенные системы визуализации с хирургическими и микрохирургическими системами, системы временного и постоянного замещения функций организма;
— информационно-управляющие системы, в том числе информационно-управляющие системы госпитального уровня;
— глобальные системы, в том числе телемедицинские системы.

Существуют специальные стандарты, на основе которых можно проектировать устройства для информационного обмена между разнообразными биомедицинскими электронными системами, в том числе находящимися на разных иерархических уровнях [14–17]. Кроме того, к биомедицинским электронным системам предъявляются специальные требования, которые непрерывно развиваются и совершенствуются [18].

Нанотехнологии манипулируют с веществом на атомно-молекулярном уровне, на пространственных масштабах 1–100 нм. С одной стороны, для прикладных задач биомедицинских электронных систем данные методы направлены в первую очередь на качественное улучшение свойств и характеристик уже существующих биомедицинских технологий, которые достаточно хорошо апробированы на макро- и частично на микро- и наноуровнях. С другой стороны, нанотехнологии открывают путь для принципиально новых биомедицинских технологий, основанных на искусственном воспроизведении структур, материалов и процессов живых систем.

В принципе можно использовать две различные стратегии для создания сложных наноэлектронных систем:

— стратегия «сверху вниз» (top-down). В этом случае наноэлектронные системы создаются в объемном материале, как это принято в классических технологиях интегральных схем на основе кремния;
— стратегия «снизу вверх» (bottom-up). В этом случае наноэлектронные системы создаются из элементарных атомно-молекулярных блоков путем их сборки (самосборки) в сложные структуры. Такая стратегия присуща живым системам.

Каждая из этих стратегий имеет свои достоинства и недостатки, что делает привлекательным поиск компромиссных решений на основе комбинаций этих стратегий, особенно при интеграции нано-, микро-, макроподсистем в единую систему.

В данной работе представлены результаты интеграций макро-, микро- и нанотехнологий для диагностики, терапии и хирургии сердца с общих позиций развития миниатюризации и интеграции электронных систем, основанных на технологических возможностях электроники, микроэлектроники и наноэлектроники.

12.1. Макро-, микро-, нанообъекты сердца

В таблице 1. представлены размеры объектов сердца. На макроскопическом уровне сердце взрослого человека является насосом с характерным размером ~ 10 см, встроенным в сосудистую систему [19]. Его функцией является обеспечение непрерывного потока крови через органы тела, в том числе и через само сердце, снабжение их в достаточном количестве кислородом, питательными веществами и эффективное удаление продуктов метаболизма. Сердце выбрасывает кровь посредством сокращений миокарда с частотой в покое 70–80 ударов в минуту. В отличие от скелетной мышцы, сокращение которой активируется мотонейронами, сердечная мышца сокращается спонтанно и ритмично, причем между ее клетками существует непосредственная электрическая связь, без участия химических медиаторов. Через механизм сопряжения сокращение клеток миокарда обусловлено их электрическим возбуждением, которое в норме обладает свойствами пространственно-временной синхронизации.

Нарушения нормального функционирования миокарда происходит по двум основным причинам:

— нарушения электрических свойств миокарда (аритмии, фибрилляция);
— нарушение кровоснабжения миокарда за счет возникновения патологических образований в сосудах сердца (атеросклероз).

Сердце (миокард) состоит из объединения специализированных клеток. Мышечные (сократительные) клетки предсердий и желудочков называют миоцитами. Форма миоцита, т.е. его клеточной мембраны, близка к цилиндру длиной 100 мкм и диаметром 10 мкм. Через ионные каналы, находящиеся на поверхности мембран клеток, может происходить активный и пассивный транспорт ионов. Мембраны клеток имеют специализированные контактные участки, в основном в своих торцевых участках, где соседние клетки плотно смыкаются между собой, причем этому смыканию способствует ступенчатая структура торцевых поверхностей клеток. Смежные мембраны соседних клеток также образуют специализированные структуры, которые называют вставочными дисками. Хотя большая часть торцевой мембраны отделена от мембраны соседней клетки зазором шириной ~ 25 нм, имеются локальные участки со значительно меньшим зазором. Так, механическое прикрепление клеток одна с другой, которое определяет жесткость структуры миокарда, обеспечивается локальными участками слияния соседних мембран — десмосами. Кроме того, перенос ионов от одной клетки к другой осуществляется посредством локальных щелевых соединений также в торцах клеточных мембран. Это локальное соединение имеет суженный зазор между клетками, 3 нм вместо 25 нм. Отдельное такое локальное соединение называют коннексоном, который подобен по своему строению ионному каналу на цилиндрической поверхности клетки, через которую она соприкасается с межклеточной жидкостью (внеклеточным биоэлектролитом). Внутри клетки находится саркоплазматический ретикулум, который обеспечивает электромеханическое сопряжение: механическое сокращение клеток под действием электрических импульсов [20].

Таблица 1. Макро-, микро- и нанообъекты сердца.

Объект	Характерный размер	Дополнения
Макро (мм)		
Сердце взрослого человека	1000	Длина 120–103 мм, ширина 70–80 мм, масса ~ 0,5% от массы тела
ДНК	10	Длина молекулы ДНК человека в развернутом виде, которая содержит последовательность около $1,4 \cdot 10^8$ нуклеотидов и упакована в хромосому около 6 мкм длиной и 1,4 мкм шириной
Аорта	10-30	Внутренний диаметр
Артерии	4–5 1–2,5 0,5–1,0	Внутренний диаметр больших артерий Внутренний диаметр средних артерий Внутренний диаметр малых артерий
Микро (мкм)		
Артериоллы	25–100	Внутренний диаметр
Капилляры	3,5–10	Внутренний диаметр
Бактерии	1–10	
Хромосома	9	Хромосома человека
Клетки	50 8–15 4 3	Миоцит — сократительная клетка сердца, ее форма близка к цилиндру длиной 100 мкм и диаметром 10 мкм Лейкоцит (белое кровяное тело) – клетка крови, его форма близка к сферической Эритроцит (красное кровяное тело) – клетка крови, его форма близка к диску диаметром 8 мкм и толщиной 1,5 мкм Тромбоцит – клетка крови
Нано (нм)		
Вирусы	20–200 60	Вирус гриппа
нанобактерии	50	
Зазор между торцами миоцитов	25	
Коннексон	5	Длина ионного канала, соединяющего внутренние области соседних миоцитов
Белки	50 30 20 7,0 2,2	Фиброген, свертывающий кровь Рибосома (в которой происходит синтез белка) Липопротеин – переносчик холестерина Гемоглобин – переносчик кислорода Инсулин – полипептидный гормон
ДНК	2	Поперечный размер цепи
Нуклеотиды	0,95 0,86 0,81	Аденозин трифосфат (АТФ, источник энергии) Гуанин фосфат – наибольшая аминокислота ДНК Цитозин фосфат – наименьшая аминокислота ДНК
Молекула воды	0,3	
Атом водорода	0,1	

С электрической точки зрения клетку сердца в простейшей модели можно представить как закрытый цилиндрический сосуд с диэлектрической оболочкой (мембрана клетки), заполненный электролитом (цитоплазма). Внутри сосуда находится специализированная структура — саркоплазматический ретикулум, который сокращает размеры цилиндра в зависимости от концентрации ионов в электролите (цитоплазме). Миокард состоит из множества таких цилиндров, образующих сложную трехмерную структуру, причем они соединены между собой торцами посредством коротких параллельных трубок (коннексоны). Все данное множество сосудов погружено в электролит (межклеточный электролит), причем его ионный состав отличается от ионного состава электролита внутри сосудов. Поверхность цилиндров содержит множество пор (ионных каналов). Таким образом, ионы могут перемещаться между соседними сосудами через коннексоны и ионы могут входить и выходить из сосудов через ионные каналы на их цилиндрической поверхности.

Основной физической величиной, характеризующей электрическое состояние клетки, является трансмембранный потенциал (ТМП): разность электрических потенциалов между электрическим потенциалом биоэлектролита внутри клетки и электрическим потенциалом биоэлектролита вне клетки. С электрической точки зрения сократительные (мышечные) клетки миокарда являются триггерами, т.е. ТМП имеет два устойчивых состояния (состояние покоя и возбужденное состояние). Таким образом, в такой системе клеток может существовать в пространстве волна возбуждения со вполне определенной величиной скорости распространения. Совокупность сократительных клеток желудочков сердца охватывает совокупность клеток специализированной проводниковой ткани (пучок Гиса). По пучку Гиса скорость распространения волны электрического возбуждения существенно выше, чем по ткани из сократительных клеток.

Кроме того, помимо клеток, обладающих триггерными свойствами, в миокарде находятся локальные участки, где находятся автоколебательные клетки (клетки водителя ритма или пейсмекерные клетки). Первый участок находится в районе правого предсердия и называется синоатриальным узлом (SA, основной водитель ритма сердца). Второй участок находится между предсердиями и желудочками и называется атриовентрикулярным узлом (AV, запасной водитель ритмов).

В целом сердце является электрическим автогенератором, с периодом колебаний чуть меньше секунды. При его нормальной работе за этот период происходит следующая основная цепь событий. Импульс, возникающий в SA-узле (на обычной электрокардиограмме не виден), распространяется по миокарду предсердий. Участок между предсердиями и желудочками, где находятся четыре клапана, в норме не проводит возбуждения, за исключением специализированной группы клеток — AV-узла. Характер прохождения возбуждения между предсердиями и желудочками хорошо выделяется на электрокардиограмме и называется PR-интервалом, его длительность ~ 150 мс. Далее электрический импульс распространяется по специализированной проводниковой системе (пучок Гиса, волокна Пуркинье), которая покрыва-

ет значительную часть внутренней поверхности желудочков и межжелудочковую перегородку. Происходит возбуждение желудочков за время ~ 80 мс, длительность QRS комплекса. Далее, за время ~ 300 мс происходит реполяризация желудочков. Сокращения предсердий и желудочков сердца определяются их электрическим возбуждением.

Кровь, которую сердце прокачивает через организм, представляет собой сложную гетерогенную суспензию, состоящую из достаточно разнообразных частиц, выполняющих в организме множество функций. Характерные размеры частиц крови и кровеносных сосудов представлены в таблице 1.

В целом физико-химические процессы в сердце можно разделить на быстрые и медленные. Быстрые происходят в течение одного сердечного цикла за время порядка секунды и медленные: часы, сутки, месяцы, годы. Медленные процессы в сердце в значительной мере находятся под управлением генетического кода. Информация, содержащаяся в генетическом коде, определяет процессы формирования белковых молекул, которые, в свою очередь, определяют множество самых разных биохимических и биоэлектрических процессов на молекулярном уровне.

12.2. Биочипы

В настоящий момент биочип, с одной стороны, является мощнейшим инструментом для развития генетических технологий, а с другой стороны, он является чрезвычайно прибыльным и перспективным в коммерческом плане изделием, привлекающим мировых гигантов индустрии на рынке высоких технологий [21, 22]. Драматический прогресс в этой области связан с интенсивным развитием технологий широкомасштабного, массового производства биочипов — биомедицинских интегрированных микросистем, обеспечивающих общедоступным, точным, высокопроизводительным и сравнительно дешевым инструментарием широчайший круг специалистов, позволяя им манипулировать с последовательностями в тысячи ген одновременно.

Гигантский объем инвестиций, вложенный и вкладываемый мировыми промышленными лидерами в развитие технологий биочипов, несомненно обеспечит стремительное развитие в целом всего направления биомедицинских микросистем: геносенсоров, биосенсоров, биохимических лабораторий на чипе, имплантируемых микросистем. Данное направление медико-технической науки внесет свой существенный вклад в развитие фундаментальных исследований в области познания работы организма как единой целостной системы в формирование органичного перехода от анализа к синтезу для поиска крупномасштабных теоретических обобщений. Биочип — одно из ярких направлений развития медико-технической науки для целей генетических технологий, которые являются одним из приоритетных направлений разработки новых медицинских технологий [9, 23-25].

ДНК-микроматрицу обычно создают на стеклянной подложке или иногда на кремниевой подложке размером со слайд для оптического микроскопа или меньше. На этой подложке зафиксированы, каждый в своей ячейке, тысячи фрагментов одиночной нити спирали ДНК, которые называют

пробами. Каждая ячейка в поперечном размере составляет десятки микрон. Место нахождения и последовательность нуклеотидов в каждой пробе известна заранее. Именно создание проб с известной последовательностью нуклеотидов в заданной ячейке является исходной технологической целью.

Для создания на подложке проб из последовательности нуклеотидов используют различные методы, в той или иной степени ранее апробированные в технологиях микроэлектроники. Причем, как и в микроэлектронике, наибольшую степень миниатюризации и интеграции удается реализовать на базе фотолитографических процессов [21].

Основой принципа детектирования последовательности нуклеотидов с помощью микроматрицы является реакция гибридизации. Две одиночные нити ДНК могут связаться друг с другом или гибридизироваться, если основания нитей комплементарны. Практически каждый аденин должен расположиться напротив тимина, а каждый гуанин напротив цитозина.

Основное применение микроматриц ДНК состоит в определении субпоследовательностей генов, ответственных за синтез белка в клетке при определенных условиях, подобных воздействию фармакологических препаратов или токсичных субстанций.

В процессе синтеза белка информация ДНК кодируется в информацию РНК. В лабораторных условиях можно поступить наоборот. Сначала из клетки выделяют РНК, а потом по РНК синтезируют соответствующую часть одиночной нити спирали ДНК. Для возможности детектирования реакции гибридизации к этой одиночной нити дополнительно присоединяют флуоресцентные молекулы (флуоресцентные метки).

Когда раствор из помеченных фрагментов одиночной спиральной нити ДНК омывает микроматрицу с фиксированными на подложке другими фрагментами ДНК (пробами), то они могут взаимодействовать между собой.

Далее ДНК-микроматрица сканируется лазером или другим источником оптического возбуждения. Там, где реакция гибридизации осуществилась, будут светиться флуоресцентные метки. Это свечение регистрирует фотодетектор.

Изображение с фотодетектора направляется в компьютер, который анализирует местонахождение, цвет, яркость свечения. Поскольку известна последовательность нуклеотидов в каждой пробе, расположение данной пробы, то, используя принцип комплементарности, можно определять последовательность нуклеотидов в исследуемом образце.

В технологии биочипов воплощена классическая идеология микроэлектроники при миниатюризации множества элементов и их интеграция в чип: создание на подложке чипа множества однотипных структур с помощью фотолитографических процессов и процессов напыления на подложку пленок требуемых веществ. Причем жизненный цикл биочипа весьма сходен с жизненным циклом интегральной схемы.

Действительно, в жизненном цикле ДНК микроматрицы выделяют пять основных этапов [26]:

1) формулировка биологической задачи;
2) приготовление образца;

3) реакции на микроматрице;
4) детектирование микроматрицы;
5) анализ данных и моделирование, возвращение к пункту 1.

Все эти этапы подробно проанализированы в [25]. Для эффективности функционирования данного цикла, как и при разработке интегральных схем, необходима сквозная автоматизированная система проектирования. Ее вариант представлен в [27].

Своеобразием индустрии биочипов является то, что необходимо анализировать беспрецедентно большие массивы информации. Компьютерные технологии для этого направления получили самостоятельное название — биоинформатика [21, 28]. Накопление и развитие методов анализа генетической информации позволяет вплотную приблизиться к интегрированным моделям живых систем [29–31].

Для технологии биочипов с точки зрения развития направления сердечно-сосудистой медицины, основными задачами ближайшего будущего являются заблаговременное (вплоть до десяти лет до момента появления первых симптомов) предсказание возможности заболевания сердца и разработка новых, более эффективных фармацевтических препаратов [6].

12.3. Биомедицинские наносенсоры и бионаносенсоры

Множество самых разнообразных сенсоров используется для биомедицинских приложений [32]. Биомедицинский сенсор преобразовывает сигнал, отражающий биомедицинскую величину, как правило, в электрический сигнал, т.е. он является интерфейсом между биологической и электронной системами. В самом общем виде биомедицинский сенсор состоит из рецептора, преобразователя, схемы обработки электрического сигнала. Если в качестве рецептора выступают биологические структуры, то в этом случае биомедицинский сенсор принято называть биосенсором.

Биомедицинские сенсоры можно разделить на два больших класса: физические и химические датчики. Физические датчики измеряют геометрические, механические, термические, гидродинамические и другие параметры. В биомедицинских приложениях эти измерения относятся, например, к движению мышц, давлению крови, температуре. Из этого класса выделяют два специальных типа сенсоров — сенсоры для электрических явлений, обычно называемые электродами или биоэлектродами, и оптические сенсоры. Химические сенсоры измеряют концентрации разнообразных веществ.

Широкий круг физико-химических явлений применим для использования в биомедицинских сенсорах и биосенсорах. Технологии их изготовления в значительной мере базируются на технологиях микроэлектроники и наноэлектроники [33, 34]. В последнем случае их называют биомедицинскими наносенсорами и бионаносенсорами, причем существенно, что с уменьшением размеров их характеристики, как правило, значительно улучшаются. Однако с уменьшением размеров детектирующих элементов возрастают трудности интеграции нано- и микроструктур [34]. Тем не менее эти трудности вполне пре-

одолимы, как показывают результаты большого числа исследований по применению углеродных нанотрубок в биомедицинских приложениях [35, 36].

Для детектирования биомолекул пригодны нанопровода и нанотрубки и из других материалов. Так, для измерения концентрации холестерола с низкой плотностью, который является причиной возникновения атеросклероза в сердечно-сосудистой системе, было предложено использовать нанопровода из In_2O_3, которые синтезировали методом лазерной абляции и интегрировали их в структуру кремниевого МДП-транзистора [37]. Причем диаметр нанопроводов составлял ~ 10 нм, а их длина ~ 5 мкм.

Миниатюризация биомедицинских сенсоров позволяет их интегрировать в биомедицинские лаборатории на чипе (lab-on-a-chip). Существенно, что данные системы могут использоваться как в клинических условиях, так и в домашних условиях [38, 39].

Важным направлением интеграции макро, микро- и нанотехнологий является разработка носимых комплексов для мониторинга сердечно-сосудистой системы человека и в целом, его функционального состояния [40]. В проектировании интеграции данных систем важна взаимосвязь основных этапов ее разработки:

— выбор и реализация архитектуры программного обеспечения системы;
— интеграция аппаратных средств системы;
— выбор и реализация коммуникационных каналов.

Примеры реализации такого рода систем на кафедре биомедицинских систем МИЭТ представлены в [41–44].

Существует определенная специфика в методах, программно-аппаратных средствах для мониторинга функционального состояния человека в экстремальных условиях, которые имеют более чем полувековую историю. Для обеспечения задач, в первую очередь авиационно-космической медицины, были созданы разнообразные медико-технические комплексы как в результате отечественных разработок, так и зарубежных. Достижения в биомедицинских и информационных технологиях, электроники позволяют подойти к решению задачи о массовом производстве систем мониторинга функциональных резервов человека для лиц существенно большого числа опасных профессий: военнослужащие, в том числе сотрудники спецподразделений, персонал для выполнения необходимых работ в местах чрезвычайных ситуаций, операторы сложных систем и т.п.

По современным представлениям разработка способов оценки снижения функциональных резервов человека в экстремальных условиях базируется на мониторинге его метаболического статуса [45]. При этом прогнозирование функциональных резервов человека объединяет следующие направления:

— мониторинг физиологических параметров;
— мониторинг психофизиологического состояния;
— мониторинг общего физического статуса;
— изучение и учет индивидуальных особенностей конкретного человека.

Существует достаточное количество разнообразных биомедицинских методов, программно-аппаратных средств, которые в принципе позволяют

решить данную задачу. Однако только малая часть этих методов пригодна для создания программно-аппаратного комплекса, носимого человеком, осуществляющим реальную деятельность в экстремальных условиях или в соответствующем тренировочном процессе.

Рассмотрим, согласно [45], перечень методов мониторинга метаболического статуса человека, которые были реализованы в прошлом (ПВ), настоящем времени (НВ) и которые по прогнозу будут реализованы в ближайшем (ББВ) и отдаленном будущем времени (ОБВ).

Энергетический баланс

ПВ. Биохимические тесты крови и мочи в лабораторных условиях. Оценка физической выносливости. Измерение содержания глюкозы в домашних и лабораторных условиях.

НВ. Неинвазивное измерение содержания глюкозы в крови (Gluco-watch). Расчет энергетических затрат для видов деятельности. Обратный ионтофорез, актиграфия (actigrahy).

ББВ. Полуинвазивные имплантируемые сенсоры. Внутрикожный мониторинг глюкозы, лактата, pH и др.

ОБВ. Измерения функциональных параметров (ЭМГ, проводимости нервов, изменений теплового потока). Неинвазивные физиологические сенсоры, встроенные в одежду.

Метаболические функции мозга

ПВ. Психологическое тестирование на основе анкет на бумажных носителях.

НВ. Компьютерное нейропсихологическое тестирование. Спектральный анализ ЭЭГ. Тесты с карманным компьютером, применение сухих электродов, закрепленных в головном защитном шлеме.

ББВ. Мониторинг изменения зрачков и движения глаз. Анализ голоса. Специально встроенные в систему мониторинга психологические тесты. Допплеровские измерители кровотока и др., встроенные в защитный головной шлем, спецочки.

ОБВ. Измерения кровотока мозга. Искусственный химический нос, мониторинг выдыхаемого воздуха. Персональная система визуализации мозга, встроенная в защитный головной шлем. Мониторинг испарины головы, ее химического состава.

Гидратация и водный баланс

ПВ. Измерение удельной массы мочи.

НВ. Вычисление баланса между потреблением и прогнозируемыми потерями воды. Калибровка индивидуальных емкостей для потребления жидкости по результатам тестирования на беговой дорожке, измерения биоэлектрического импеданса. Оценка содержания воды в теле.

ББВ. Оценка величины внутриклеточной жидкости. Внутрикожные тестовые сосуды, сенсоры веса тела в ботинках в комбинации с биоимпедансными и биоэлектролитными сенсорами. Оценка изменения содержания воды в теле.

ОБВ. Мониторинг изменений свойств кожи, эндокринных изменений при обеспечении необходимого водного баланса. Мониторинг изменений электрических и механических свойств кожи, полуинвазивное измерение содержания осморегулирующих гормонов.

Костная и мышечная ткань

ПВ. Оценка мышечной усталости, термография.

НВ. Лабораторные тесты, анализ содержания специфических маркеров в крови и моче.

ББВ. Анализ биомеханических изменений. Анализ содержания специфических маркеров в поте и испарине.

ОБВ. Биохимические сенсоры в мышечной ткани, диагностика изменений периферического кровообращения, метаболизма тканей.

Стресс и иммунные функции

ПВ. Лабораторные исследования.

НВ. Анализ содержания специфических маркеров в крови, моче, слюне. Вариабельность сердечного ритма.

ББВ. Анализ изменений содержания специфических маркеров в крови, моче, слюне. Анализ паттернов сна.

ОБВ. Анализ химического состава запахов человека. Анализ содержания специфических маркеров в поте и испарине.

12.4. Внутрисосудистые нано- и микророботы

Под нанороботами (НР) понимают объекты с характерными размерами в несколько микрометров, которые сравнимы с характерными размерами клеток и органелл. Основной их задачей является внутрисосудистый мониторинг сердечно-сосудистой системы: детектирование и разрушение патогенных молекулярных структур. Кроме того, достаточно малые нанороботы могут проникать внутрь клетки и необходимым образом воздействовать на нее [46].

Данные НР должны содержать такие же подсистемы, как и у обычных макроскопических роботов: движитель, управление, детектор внешних объектов, исполнительный механизм с характерными размерами из нанометрового диапазона.

Охарактеризовать отношение сил инерции к силам трения при движении объекта в жидкой среде можно числом Рейнольдса: $Re = \rho VL/\eta$, где ρ — удельная масса объекта, V — скорость движения объекта, L — его характерный размер, η — вязкость жидкой среды. Так, для небольших рыб $Re = 10^5$ при $V = 1$ м/с, $L = 10$ см, а для бактерий $Re = 10^{-5}$ при $V = 10$ мкм/с, $L = 1$ мкм. При очень малых числах Рейнольдса движение не подчиняется интуитивно понятным принципам [47]. Так, инерционными свойствами движущегося объекта можно полностью пренебречь, а движение непосредственно определяется силами трения. В таких условиях бактерии перемещаются, используя движение ресничек или вращающиеся жгутики.

Для перемещения малых молекулярных объектов в водной среде существенна диффузия. Однако диффузия существенна и для перемещения на

малые расстояния. Так, при комнатной температуре малые молекулы в воде перемещаются за счет диффузии на расстояние ~ мкм за время ~ мс, а на расстояние ~ см за время более 10 ч. Диффузия достаточно быстрый механизм для перемещения на небольшие расстояния, и достаточно медленный механизм для перемещения на большие расстояния. В природе объекты живых систем с характерными размерами в несколько нанометров, такие, как молекулы, используемые в химических сигнальных каналах, не являются самодвижущимися, т.е. у них отсутствует движитель. Действительно, в природе нет самодвижущихся объектов с размерами меньше 600 нм [48]. Таким образом, характерный размер самодвижущихся нанороботов должен быть не меньше нескольких микрон, а характерные размеры его подсистем находятся в нанометровом диапазоне.

Нанороботы достаточно сложно оснастить подсистемой управления с достаточно мощными вычислительными ресурсами. Как и природные аналоги, такие подсистемы управления будут достаточно примитивными, осуществляющие пространственный поиск случайным образом, непосредственно реагирующие для своего перемещения только на изменения локальных параметров внешней среды: освещение, химический состав и т.п.

В целом в настоящее время проектирование нанороботов для применений в сердечно-сосудистой медицине находится на стадии разработки виртуальных прототипов методами математического моделирования. Характерный пример представлен в [49]. Реальные прототипы таких систем находятся на нижних пространственных границах существования живых систем: нанобактерии, вирусы и бактерии. Обсуждение пространственных ограничений для живых систем на основе физико-химических принципов проведено в [50] .

Реальные прототипы созданы для микроботов в миллиметровом пространственном диапазоне. Один из первых микроботов, плавающих рыбоподобно, был представлен в 1994 г. Данный микроробот был 50 мм в длину и 6 мм в ширину. Два его плавника приводились в действие пьезокерамическими элементами [51].

Усовершенствованная модель рыбоподобного микроробота была создана в 2001 г. Микроробот был 45 мм в длину и 10 мм в ширину. Его плавники приводились в действие движителем на основе ионно-проводящих полимерных пленок. В экспериментальных условиях была достигнута скорость 5 мм/с [52].

Однако, как показали авторы данных работ, при дальнейшей миниатюризации микроробота использование «плавников» для движения микроробота становится неэффективным из-за возрастания относительного вклада в процесс перемещения инерционных сил.

Для преодоления этой проблемы был предложен принцип перемещения микроробота в жидкой среде за счет вращающегося внешнего магнитного поля [53]. Кроме того, для этих же целей было предложено использовать магнитное поле, создаваемое в установках для получения медицинских изображений на основе ядерно-магнитного резонанса [54, 55].

Однако системы с использованием внешнего магнитного поля обладают существенными недостатками:

— их нельзя применять для пациентов, имеющих металлические имплантанты,
— микроробот перемещается медленно, поэтому пациент должен достаточно длительное время находится под действием сильного магнитного поля, что является небезопасным воздействием на его организм,
— магнитное поле создает в теле пациента электрический ток, который нагревает ткань.

В 2003–2004 годах были представлены результаты по использованию механизма движения одноклеточных бактерий, таких, как E.Coli и S.Marcescens в жидкой среде [56–58]. Движители созданные на таких принципах обеспечивали движение микроробота при числах Рейнольдса ~ 10^{-4}.

Отечественные ученые также достаточно активно разрабатывают данное направление. Ими создан один из прототипов внутрисосудистого микроробота для больших артерий с диаметром 3–8 мм [59].

В целом разработка автономно движущегося внутрисосудистого микроробота является чрезвычайно сложной задачей ближайшего будущего. В настоящее время интеграция макро, микро- и нанотехлогий для целей сердечно-сосудистой медицины реализована в роботехнических комплексах, которые содержат подсистемы макроскопического уровня и подсистемы микроскопического уровня [60].

12.5. Системы визуализации

Визуализация внутренних структур сердечно-сосудистой системы на макро, микро- и наноуровнях является традиционным компонентом медицинских технологий. В последние годы существенный прогресс достигнут в развитии методов визуализации молекулярных структур in vivo [61–63]. Данные методы используют позитронно-эмиссионные, магнитно-резонансные, оптические, ультразвуковые и другие принципы визуализации. При этом, как правило, используются специальные вещества для реализации принципа визуализации или улучшения контраста изображения.

Для визуализации атомно-молекулярных систем in vitro применяют множество различных микроскопических методов, в том числе и различные зондовые методы [64, 65].

Развитие систем визуализации в значительной мере обусловлено изобретением и широким применением флуоресцентных методов исследования на всех уровнях живой ткани: молекулярном, клеточном, тканевом, органа и всего организма. Флуоресцентные методы позволяют измерять различные параметры живой системы с беспрецедентной чувствительностью и специфичностью. Так, они дают возможность обнаруживать присутствие единичных молекул в сложных физиологических системах, измерять концентрации ионов и электрические потенциалы внутри и на мембранах клеточных органелл во время протекания сложных физиологических процессов.

Флуоресцентные методы для электрофизиологических исследований сердца основаны на свойствах специально синтезированных моле-

кул-флуорофоров, которые, связавшись с клеточной мембраной, способны поглощать и излучать свет с эффективностью, зависящей от величины электрического поля, в котором находится эта молекула. Таким образом, осветив миокард, прокрашенный флуорофором, можно оптически измерить кинетику трансмембранного потенциала по изменениям интенсивности или длины волны флуоресценции. Более того, интегрируя данные оптические отклики , можно составлять карты изменения трансмембранного потенциала на поверхности миокарда. Оптическая природа измерений позволяет изменять пространственное разрешение картирования сигналов путем простого изменения увеличения оптической регистрирующей системы. В электрофизиологических исследованиях на открытом сердце флуоресцентные методы позволили избавиться от трудоемких электродных методов и получить новые существенные данные по механизмам аритмий, фибрилляции и дефибрилляции [66–69].

Интеграция макро-, микро- и нанотехнологий реализует оптическое картирование трансмембранного потенциала в широком диапазоне пространственных масштабов: от единичной клетки до целого сердца.

12.6. Электрокардиостимуляторы/ дефибрилляторы

Электрическая стимуляция/дефибрилляция сердца человека широко распространенный и эффективный метод в реаниматологии, в системах жизнеобеспечения и защиты человека, в том числе в экстремальных условиях.

При хронических аритмиях сердца пациенту имплантируют электрокардиостимулятор/дефибриллятор (ИКС). При внезапной остановке сердца используют внешний электрический кардиовертер/дефибриллятор (ВКД). Промежуточное положение занимает постоянно внешне носимый электрический дефибриллятор. Он ориентирован на пациентов такой группы риска, которым, с одной стороны, электрическая дефибрилляция может понадобиться в любое непредсказуемое время, а с другой стороны, им все же нет острой необходимости имплантировать ИКС.

Со времени первой имплантации ИКС в 1958 г. данные аппараты превратились из простых импульсных генераторов в высокоинтеллектуальные микроэлектронные системы, интегральные схемы которых способны реализовывать сложные аналоговые и цифровые функции. Решение технических задач при разработке современных ИКС требует интеграции макро-, микро- и нанотехнологий, основанной на синтезе знаний электрофизиологии, физики, микроэлектроники, электрохимии и материаловедения. Прогресс в разработке этих устройств позволил им достичь такого уровня, который не только обеспечивает неотложную терапию, но и улучшает качество жизни большого числа пациентов [70, 71].

Оптимизация медико-технических характеристик современных ИКС и ВКД, их проектирование должны базироваться на понимании основных биоэлектрических закономерностей дефибрилляции. Однако до настоящего времени, несмотря на интенсивные исследования, не существует единой,

приемлемой теории для механизма (механизмов) дефибрилляции, которая бы объясняла большинство экспериментальных данных. В том числе непонятна причина более эффективной дефибрилляции при использовании биполярного электрического импульса [72].

Для понимания механизма электрической дефибрилляции особенно важно понимание механизма ответной реакции на внешнее электрическое воздействие клеток миокарда, находящихся вдали от электродов, на расстояниях существенно больших нескольких миллиметров. Проблема состоит в том, что, с одной стороны, по современным представлениям, подтвержденным большим количеством экспериментальных данных, механизм данной ответной реакции обусловлен пассивным распространением трансмембранного потенциала (ТМП) в глубь миокарда непосредственно в течение действия внешнего электрического импульса. С другой стороны, в соответствии с теоретическими моделями электрофизических свойств миокарда пассивное распространение ТМП в течение действия внешнего электрического импульса на расстояния больше нескольких миллиметров от электродов невозможно [73, 74].

По настоящее время данная проблема активно обсуждается, (см., например, [74, 75]). Были предложены разнообразные теоретические модели пассивного распространения ТМП за счет разнообразных неоднородностей миокарда: за счет проводящих свойств областей контактов цитоплазмы соприкасающихся друг с другом миоцитов, кривизны волокон сердечной ткани, гетерогенных свойств миокарда на микроскопическом и макроскопическом уровнях. Тем не менее проблема поиска доминирующего механизма остается.

Для решения данной проблемы в однородном миокарде было предложено два механизма: пассивное распространение ТМП, обусловленное собственными емкостями биоэлектролитов миокарда [76] и анизотропией проводимости внутриклеточного и внеклеточного биоэлектролитов [77]. Причем, как показано в [78], при низких частотах доминирует механизм [76], а при высоких частотах доминирует механизм [78].

12.7. Искусственное сердце

Сверхпроблемой интеграций макро-, микро- и нанотехнологий является создание точной копии сердца как копии живой подсистемы. Одна стратегия решения этой проблемы состоит в создании аналога сердечно-сосудистой системы непосредственно из природных клеток, например стволовых клеток. Однако этот путь далеко непрост. Противоположная стратегия решения данной проблемы состоит в создании полностью искусственного сердца (ИС). История, современное состояние и перспективы решения этой задачи представлены в работе [79].

Еще в 1937 г. В.П. Демихов, будучи студентом третьего курса, сконструировал и собственными руками изготовил первое в мире ИС с внешним простым компрессором и вживил его собаке. Собака жила два часа.

В начале 80-х годов прошлого столетия впервые были имплантированы в пациентов искусственные сердца модели Jarvic-7, причем функционирование данной модели ИС также обеспечивалось его подсоединением к внешнему ком-

прессору. В 2001 году впервые в мире пациенту было имплантировано полностью ИС модели фирмы Abiomed. Данная модель ИС практически полностью располагалась в теле пациента. Имплантированные в область брюшной полости внутренние аккумуляторы постоянно подзаряжались энергией внешнего электромагнитного поля; внутренняя катушка индуктивности была имплантирована под кожу и соединялась с внутренними аккумуляторами, а внешняя катушка располагалась снаружи и подсоединялась к внешним аккумуляторам. В полностью автономном режиме имплантированные аккумуляторы могли обеспечить работу ИС только в течение 20 минут [80].

Эффективны и комбинированные стратегии, в которых замещаются только части миокарда или его функций. ИКС является успешным примером реализации такой комбинированной стратегии, когда он заменяет функции природного водителя ритма сердца. Причем перспективные системы на базе ИКС уже в настоящее время имеют возможность декодировать информацию, поступающую из мозга к природному водителю ритма, и преобразовывать ее необходимым образом в управляющие сигналы для искусственного водителя ритма [81].

Комбинированная стратегия была использована и для разработки технологии создания искусственных заплаток для инфарктных участков миокарда [82]. В специально разработанной ткани из биосовместимых материалов с помощью воздействия на нее лазерного излучения формировали сеть каналов, через которые мог протекать биологический раствор. Затем тремя основными типами искусственно выращенных клеток миокарда пропитывали данную ткань. Далее эту структуру подвергали электрической стимуляции в растворе насыщенным кислородом. В таких условиях сердечные клетки объединялись в сердечную ткань и сокращались синхронно. Данная структура вела себя как часть природного миокарда.

Заключение

Современные и перспективные медико-технические технологии для сердечно-сосудистой медицины интегрируют в себе широкий спектр макро-, микро- и нанотехнологий, которые в значительной мере базируются на современных и перспективных технологиях электроники, микроэлектроники и наноэлектроники, а также методах их интеграции в единую систему. В таб. 2 приведены такого рода интеграции.

Так, элементарным объектом технологии биочипов является нуклеотид ДНК. Его поперечный размер ~ нм, т.е. одиночный нуклеотид является объектом нанотехнологий. Поперечный размер пробы 18–50 мкм, т.е. пробы являются объектом микротехнологий. Полностью биочип является результатом интеграций нано-, микро- и макротехнологий. Лаборатория на чипе также включает в себя наноструктуры, микроструктуры и макроструктуры.

Аналогично в носимых системах мониторинга наноструктуры выполняют роль сенсоров, микротехнологии являются базовыми процессами для создания специализированных микросхем, которые методами электроники интегрируются в единую систему.

Таблица 2. Интеграция нано, микро- и макротехнологий сердца.

Объект					
Наномасштаб, нм	Микромасштаб, нм	Макромасштаб, мм	Метод миниатюризации	Метод интеграции	Дополнения
Сердце взрослого человека (см. табл. 1)					
Субклеточные атомно-молекулярные структуры	Клетки, микрососуды	Сосуды, ткани		Снизу вверх	
Биочип [http://www.affymetrix.com/technology/index.affx]					
Нуклеотиды, 2 нм – поперечный размер ДНК	Пробы, 18–50 мкм – поперечный размер обычных проб	Биочип, 2–10 мм – область синтеза проб на поверхности подложки биочипа	Фотолитография	Фотолитография	Другие технологии формирования биочипов описаны в [12]
Лаб-на-чипе [http://www.lab-on-a-chip.com/home/index.aspx]					
Наноструктуры, получаемые по различным технологиям	Микроструктуры	Подложка, корпус	Фотолитография	Фотолитография, гибридные технологии	
Носимые системы мониторинга физиологических параметров [http://www.nap.edu/books/0309091594/html/].					
Наноструктуры, получаемые по различным технологиям	Микроструктуры чипов	Чипы, корпуса	Фотолитография	Монтаж на печатных платах	
Нано- и микророботы [http://www.nanorobotdesign.com/]					
Наноподсистемы роботов	Нано- и микроробот			Сборка (самосборка) подсистем, в т.ч. на базе методов атомно-силовой микроскопии	
Оптическое картирование трансмембранного потенциала [http://efimov.wustl.edu/]					
Потенциал-чувствительные флуоресцентные молекулы	Методы введения флуоресцентных молекул в миокард	Оптические схемы регистрации излучения			
Электрокардиостимуляторы/дефибрилляторы [http://www.medtronic.com/]					
Наноструктуры на поверхности электродов	Специализированные интегральные схемы	Имплантируемый кардиостимулятор/ дефибриллятор			
Искусственное сердце [http://www.transpl.webworker.ru/, http://www.abiomed.com/index.cfm]					

Подсистемы нанороботов и микророботов находятся в нанометровом пространственном диапазоне, а минимальный размер нанороботa составляет несколько микрон.

В системах молекулярной визуализации ключевое место занимают специальные вещества (молекулы), которые обеспечивают реализацию метода получения требуемых изображений. Так, в методах оптического картирования пространственных распределений трансмембранного потенциала создание потенциал-чувствительных флуоресцентных молекул является предметом нанотехнологий, а оптический метод регистрации — предметом микро- и макротехнологий.

Имплантируемые электрокардиостимуляторы/дефибрилляторы яркий пример интеграции нано-, микро- и макротехнологий. Нанотехнологии имеют определяющее значение при разработке стимулирующих электродов, накопительных конденсаторов, источников питания. Микротехнологии являются базовыми методами при создании специализированных микросхем. Макротехнологии обеспечивают интеграцию подсистем в единый аппарат.

Интеграция передовых достижений нано-, микро- и макротехнологий позволит в ближайшем будущем создать и более совершенные модели полностью искусственного сердца.

Литература

1. *Катц Б.* Нерв, мышца и синапс. М.: МИР, 1968. 220 с.
2. Nobel e-museum// http://www.nobel.se
3. AdvaMed's innovation agenda for medical technology// (http://www.advamed.org/newsroom/innovations/).
4. *Викторов В.А.* Медико-техническая наука на пороге XXI века // Тр. межд. конф. по биомед. приборостроению БИОМЕДПРИБОР-2000, 24 – 26 октября 2000 г. М.: ЗАО «ВНИИМП-ВИТА» (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. 2000.1. С. 1 – 6.
5. *Викторов В.А.* О развитии медико-технической науки// Вестн. РАМН. 2001.№ 5.С. 3 – 7.
6. *Flower J., Dreifus L.S., Bove A.A., Weintraub W.S.* Technological advances and the next 50 years of cardiology// J.am. coll. card.. 2000. 35.№ 4.P.1082 – 1091.
7. *Golschmidt-Clermont P.J., Kandzari D.J., Knouri S., Ferrari M.* Nanotechnology needs for cardiovascular sciences// Biomed. microdevices. 2001.3.№ 2.P. 83 – 88.
8. *Michler R.E.* Nanotechnology: potential applications in cardiothoraric surgery// Biomed. microdev.2001.3.№ 2.P.119 – 124.
9. Постановление восьмой (LXXI) сессии Общего собрания РАМН. Новые технологии в медицине XXI века// Вестн. РАМН.1999.№10.С. 32 – 37.
10. *Селищев С.В.* Достижения и тенденции развития биомедицинской электроники как междисциплинарной области в науке, технике и высшем образовании// Изв. Вуз. Электроника.1997.№5.С. 91 – 95.
11. *Викторов В.А., Селищев С.В., Штарк М.Б.* Направления, принципы интеграции медицинских и технических наук// Тр. межд. конф. по биомед. приборостроению БИОМЕДПРИБОР-2000, 24 – 26 октября 2000 г. М.: ЗАО «ВНИИМП-ВИТА» (НИИ медицинского приборостроения) РАМН.1.С. 10 –13.

12. *Селищев С.В.* Автоматизированное проектирование биомедицинских электронных систем// Биомед. технол. и радиоэлектр. 2001.№12.С.5 – 17.
13. Biomedical engineering handbook, ed. Bronzino J.D. N.W.:CRC & IEEE Press.: 1995, 2862 p.
14. *Schrenker R., Cooper T.* Building the foundation for medical device plug-and-play interoperability// Medical electronics manufacturing. 2001.№4 (http://www.devicelink.com).
15. *Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Стандарт DICOM в компьютерных медицинских технологиях// Мед. техника. 1997. № 2. С. 18 –24.
16. *Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Стандарт SCP-ECG в программных системах для электрокардиографии// Мед. техника. 1999. № 3. С. 19 – 26.
17. *Nagin V.A., Potapov I.V., Selishchev S.V.* Design of acquisition devices management subsystem for IEEE 1073 compliant software agents// Studies in health technology and informatics. Amsterdam.:IOS Press, 2002.90. P.774 – 779.
18. *Гундаров В.П., Кавалеров Г.И.* Развитие стандартизации и сертификации качества медицинских изделий// Мед. техника.2001. № 3. С. 4 – 8.
19. *Schneck D.J.* An outline of cardiovascular structure and function//Biomedical engineering handbook, ed. Bronzino J.D. N.W.: CRC & IEEE Press,1995. P. 3 –14.
20. *Плонси Р., Барр Р.* Биоэлектричество: количественный подход. М.: Мир, 1991. 366 с.
21. *Moore K.S.* Making chips to probe genes//IEEE Spectrum. 2001. № 3. P.54 – 60.
22. *Вернер В.Д., Сауров А.Н., Селищев С.В., Чаплыгин Ю.А.* Микроэлектроника геночипов// Тез. Всерос. науч.-техн. конф. «Микро- и наноэлектроника – 2001» (МНЭ-2001), 1 – 5 октября 2001 года. г. Звенигород. Россия.
23. *Бочков Н.П.* Генетические технологии в медицине //Вестн. РАМН. 2000. № 10, С.3 – 5.
24. *Hodgson J.* Gene sequencing's industrial revolution// IEEE Spectrum. 2000. № 11. P.36 – 42.
25. Microarray biochip technology, ed. Schena M. Natic.: Eaton Publishing, 2000. 297 p.
26. *Schena M., Davis R.W.* Technology standards for microarray research// Microarray biochip technology, ed. Schena M.Natic.: Eaton Publishing, 2000. P. 1 – 18.
27. *Zhou Y-X., Kalocsai P., Chen J-Y., Shams S.* Information processing issues and solutions associated with micrroarray technology// Microarray biochip technology, ed. Schena M. Natic.: Eaton Publishing, 2000. P. 167 – 200.
28. *Jason R.* Trends in commercial bioinformatics// Biotechnology review. 2000. № 3. P. 1 – 19.
29. *Bond U., Campbell S.G., James T.C.* A model organism for genomic and postgenomic studies// IEEE Eng. med. biol. mag. 2001.20. № 4. P. 22 – 32.
30. *Bertone P., Gerstein M.* Integrative data mining: the new direction in bioinformatics// IEEE Eng. med. biol. mag. 2001.20 № 4. P. 33 – 40.
31. *Hamady M., Cheung T., Resing K., Cios K., Knight R.* Key challenges in proteomics and proteoinformatics// IEEE Eng. med. biol. mag. 2005.24. № 3. P. 34 – 40.
32. *Neuman M.R.* Biomedical sensors//Biomedical engineering handbook, ed. Bronzino J.D. N.W.: CRC&IEEE Press, 1995. P.725 – 797.
33. *Hierlemann A., Brand O., Hagleitner C., Baltes H.* Microfabrication techniques for chemical biosensors // Proc. IEEE. 2003.91. № 6. P. 839 – 863.
34. *Madou M. J., Cubicciotti R.* Scaling issues in chemical and biological sensors// Proc. IEEE. 2003.91. № 6. P. 830 – 838.
35. *Sinha N., Yeow J.* Carbon nanotubes for biomedical applications // IEEE Trans. nanobiosc.2005.4. № 2. P. 180 – 195.
36. *Bekyarova E., Yingchun Ni., Malarkey E., Montana V., McWillams J., Haddon R., Parpura V.* Applications of carbon nanotubes in biotechnology and biomedicine // J. biomed. nanotechnology.2005.1.№ 1.P. 3 – 17.

37. *Li C., Zhang D., Lei B., Zhou C.* Detection of biomolecules using In_2O_3 nanowires // Proc. third IEEE conf. on nanotechnology.2003.2.P.383 – 385.
38. *Grayson A.C.R., Shawgo R.S., Johnson A.M., Flynn N.T., Li Y., Cima M.J., Langer R.* A BioMEMS review: MEMS technology for physiologically integrated devices// Proc. IEEE.2004.92.№ 1.P. 6 – 21.
39. *Ahn C.H., Choi J.-W., Beaucage G., Nevin J., Lee J.-B., Puntambekar A., Lee J.Y.* Disposable smart lab on a chip for point-of-care clinical diagnostics// Proc. IEEE. 2004.92.№ 1. P. 154 – 173.
40. *Park S., Jayraman S.* Enhancing the quality of life through wearable technology// IEEE Eng. med. biology mag.2003.22.№ 3.P. 41 – 48.
41. *Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Цифровой монитор для суточной регистрации ЭКГ// Изв. Вуз. Электроника. 2000. № 4-5. С. 162 – 166.
42. *Котов С.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Интеграция унифицированных каналов съема и обработки биоэлектрических сигналов в системах функциональной диагностики// Биомед. технологии и радиоэлектр.2003.№ 1. С. 27 – 32.
43. *Потапов И.В., Селищев С.В.* Телемедицинская электрокардиографическая система на базе компонентной архитектуры прикладного программного обеспечения// Мед. техника. 2004. № 3. С.34 – 38.
44. *Маслобоев Ю.П., Охрицкий А.А., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Монитор биомеханической активности сердца// Мед. техника. 2004. № 4. С.3 – 8.
45. Monitoring metabolic status: predicting decrements in physiological and cognitive performance. Washington.: The National academies press,2004, 450 P.
46. *Requicha A.* Nanorobots, NEMS, and nanoassembly// Proc. IEEE. 2003.91. № 11. P. 1922 – 1933.
47. *Purcell E.M.* Life at low Reynolds number// Amer. J. Phys.1977.45. № 1.P. 3 – 11.
48. *Dusenbery D.B.* Minium size limit for useful locomotion by free-swimming microbes// Proc. Nat. Acad. Sci.1997.94.P.10949 – 10954.
49. *Cavalcanti A., Freitas R.* Nanorobotics control design: a collective behavior approach for medicine // IEEE trans. on nanobiosc.2005.4.№ 2. P.133 – 140.
50. Size limits of very small microorganisms: proceedings a workshop (1999).Washington.:The National academies press.2000.148 p.
51. *Fukuda T., Kawamoto A., Arai F., Matsuura H.* Mechanism and swimming experiment of micro mobile robot in water// Proc. of the IEEE Int'l Workshop on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS'94).1994.P. 273 – 278.
52. *Guo S., Hasegaw Y., Fukuda T., Asaka K.* Fish-like underwater microrobot with multi DOF// Proc. of the 200 Int. symp. on micromechatronics and human science, 2001. P.63 – 68.
53. *Honda T., Arai K., Ishiyama K.* Effect of micro machine shape on swimming properties of the spiral-type magnetic micro-machine// IEEE trans. magn.1999.35. P.3688 – 3690.
54. *McNeil R., Ritter R., Wang B., Lawson M., Gilles G., Wika K., Quate E., Howard M., Grady M.* Functional design features and initial performance characteristics of magnetic-implant guidance system for stereotactic neurosurgery// IEEE trans. biomed. eng.1995.42. P.793 – 801.
55. *Mathieu J.B., Martel S., Yahia L., Soulez G., Beaudon G.* MRI systems as a mean of propulsion for a microdevice in blood vessels// Proc. of the 25th Ann. int. conf. IEEE EMBS.2003.
56. *Edd J., Payen S., Rubinsky B., Stoller M.L., Sitti M.* Biomimetic propulsion for swimming surgical microrobot// Proc. of the 2003 IEEE/RSJ.2003.P. 2583 – 2588.
57. *Darnton N.* Moving fluid with bacterial carpets// Biophys. J.2004.86.P. 1863 – 1870.
58. *Behkam B., Sitti M. E.* Coli inspired propulsion for swimming microrobots// Proc. of IMECE'04.2004.

59. *Саврасов Г.В., Нарайкин О.С., Ющенко А.С., Поспелов В.И.* Микроробототехническая система для внутрисосудистых операций// Тез. докл. конф. « Медицинские технологии 21 века». М.:МГТУ им. Н.Э. Баумана.С. 11 –15.
60. *Rebello K.J.* Applications of MEMS in surgey// Proc. IEEE. 2004.92.№ 1.P. 43 –55.
61. *Li K.* Molecular imaging: opportunities and challenges for bioengineers// IEEE Eng. med. biol. mag.2004.23.№ 4.P.26 – 27.
62. Molecular imaging, Part I // IEEE Eng. med. biol. mag.2004.23.№ 4.P. 26 – 65.
63. Molecular imaging, Part II // IEEE Eng. med. biol. mag.2004.23.№ 4.P. 16 – 83.
64. *Быков В.А., Корнеев Н.В., Неволин В.К., Селищев С.В.* Зондовая микроскопия для исследования медико-биологических объектов// Приборы и системы управления.1999.№ 1.С.28 – 33.
65. *Nicholson B.J.* Gap junctions – from cell to molecular // J. cell sci.2003.116.P. 4479 – 4481.
66. Optical mapping of cardiac excitation and arrhythmias// Ed. Rosenbaum D.S., Jalife J., N.Y.:Futura publishing company,2001.458 p.
67. *Ефимов И.Р., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н.* Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 1)// Вестн. аритм.2002. № 26. С.91– 96.
68. *Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н.* Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 2)// Вестн. аритм.2002. № 28.С.79 – 83.
69. *Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н.* Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 3)// Вестн. аритм.2002. № 29.С.75 – 80.
70. *Шальдах М.* Электрокардиотерапия.Санкт-Петербург.1992.254 с.
71. Design of cardiac pacemaker// Ed. Webster J.G. N.Y.: IEEE press,1995. 479 p.
72. *Geddes L.A., Wavel W.* Evolution of the optimum bi-directional (biphasic) wave for defibrillation//Biomed. instr. techn.2000.34. January/February. P. 39 – 54.
73. *Pumir A., Krinsky V.I.* How does an electric field defibrillate cardiac muscle? // Physica D.1996.91.P.205 – 219.
74. *Tung L.* Response of cardiac myocytes to electrical fields// Optical mapping of cardiac excitation and arrhythmias. Eds. Rosenbaum D.S., Jalife J. N.Y.:Fut. Publ. Co.2001.P.313 – 332.
75. *Langrill D.M., Roth B.J.* The effect of plunge electrodes during electrical stimulation of cardiac tissue // IEEE Trans. BME.2001.48.№ 10.P.1207 – 1211.
76. *Selishchev S.V.* Passive propagation of transmembrane potential based on own electrical capacities of the cardiac domains // Proc. 2nd EMBEC'02, December 04-08, 2002, Vienna, Austria, Part 1.P.730 – 731.
77. *Otani N.F.* Deep entry of defibrillating effects into homogeneous cardiac tissue // IEEE Trans. BME.2004.51. № 3.P.401 – 407.
78. *Selishchev S.V.* Passive propagation of the transmembrane potential into homogeneous cardiac tissue at the externally applied current // Proc. 26th Ann. int. conf. IEEE EMBS. 2004, San Francisco, USA .
79. *Шумаков В.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В.* Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение.М.:Янус-К,2003.376 с.
80. *Ditlea S.* The trials of an artificial heart// Scientific American.2002.№ 7.P. 61 – 69.
81. *Sugimachi M., Sunagava K.* Bionic cardiovascular medicine// IEEE Eng. med. biol. mag.2005.24.№ 5.P. 24 – 31.
82. *Webb C.E.* The body shops// IEEE Spectrum.2005. № 2.P. 31 – 35.