

Проектирование биомедицинских электронных систем

Дан анализ тенденций в развитии проектирования и разработке биомедицинских электронных систем с общих позиций развития автоматизированного проектирования и развития рынка изделий биомедицинской электроники. Отражены их особенности и мотивации разработки. Показано, что использование современного программного обеспечения для автоматизированного проектирования биомедицинских электронных систем является, по сути, критической технологией, определяющей их будущее развитие.

По самым скромным оценкам годовой объем мирового рынка изделий биомедицинской электроники в начале нового тысячелетия составляет 100 млрд. долл. и будет расти дальше достаточно быстрыми темпами. В США объем инвестиций на их проектирование и разработку достиг в 1999 г. 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 [1, 2].

Для обеспечения отечественным производителям конкурентных преимуществ на этом рынке, особенно в области новых, наукоемких и высокотехнологичных изделий, необходимо в сжатые сроки и на высоком техническом уровне разрабатывать биомедицинские электронные системы, т.е. с высоким качеством в сжатые сроки реализовывать процесс: концепция - проектирование - изготовление прототипа - медицинские и сертификационные испытания - производство. Достигнуть этого возможно только одним способом: интенсивным использованием современных систем автоматизированного проектирования (САПР) в самом широком смысле данных слов [3].

По своему назначению современные биомедицинские электронные системы охватывают широкую номенклатуру изделий, масштабы функционирования которых простираются от атомно-молекулярного уровня (нано- и микроструктуры) до планетного масштаба (телекоммуникации)

(см., например, [4, 5]). 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 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 [6 - 8]. Кроме того, к биомедицинским электронным системам предъявляются специальные требования, которые непрерывно развиваются и совершенствуются [9].

Данная работа посвящена анализу тенденций в развитии проектирования и разработки биомедицинских электронных систем с общих позиций развития автоматизированного проектирования и развития рынка изделий биомедицинской электроники. Отражены особенности и мотивация разработки соответствующих систем, находящихся на разных иерархических уровнях, представленной выше классификации. Показано, что использование современного программного обеспечения для автоматизированного проектирования биомедицинских электронных систем является, по сути, критической технологией, определяющей их будущее развитие.

Исторические замечания.

Развитие современных представлений об электрических процессах в значительной мере связано с усилиями в разработке именно биомедицинских электронных систем. 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 [10].

Огромным достижением в изучении физиологии и патологии сердца явилось изобретение электрокардиографии. Еще в 1865 г. 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 7 лет на разработку нового прибора, результатом чего явился струнный гальванометр; прибор весил около 272 кг, для обеспечения его работы требовалось 5 лаборантов. Однако электрокардиограммы, полученные с помощью этого уникального прибора, четко отражали характеристики генератора сердца. Эйнтховен был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 1924 г.

Как известно, в дальнейшем ряд Нобелевских премий был вручен за выдающиеся результаты в области электрофизиологических исследований, что с полным основанием относится к успеху в проектировании биомедицинских электронных систем [11].

До семидесятых годов двадцатого века наиболее трудоемкие этапы проектирования биомедицинских электронных систем сводились к этапам проектирования и создания последовательности прототипов, которые реализовывались, по современной терминологии электроники, аппаратными средствами. Те или иные схемотехнические решения могли базироваться на известных подходах, представленных, например, в [12, 13]. Такая методология проектирования была обусловлена тем, что изделия биомедицинской электроники базировались на аналоговой схемотехнике. Ситуация стала коренным образом меняться в связи с бурным развитием общедоступной цифровой электроники.

В конце шестидесятых, начале семидесятых годов XX века появились первые средства для симуляции аналоговых и цифровых (логических) цепей. Приблизительно в это же время появились первые системы автоматизированного проектирования (computer-aided design (CAD)) цифровых схем, топологии. Начиная с середины семидесятых годов появляются первые средства для проектирования систем на функциональном уровне (computer-aided engineering (CAE)). В течение восьмидесятых годов все такого рода средства проектирования (функционирование, топология и верификация) объединились термином: автоматизированное проектирование электронных систем (electronic design automation (EDA)).

Процесс проектирования можно разделить на несколько последовательных стадий:

- формулировка концепции системы, технических спецификаций;
- выбор архитектуры, разделение на подсистемы, выбор базовых технологий;
- проектирование аппаратных и программных электронных подсистем, схем коммутаций, проектирование неэлектронных подсистем, в том числе механических подсистем, корпусов;
- интеграция, сборка, верификация;
- создание прототипа, производства.

Исходя из концепции системы и ее соответствующих спецификаций, системный проектировщик должен принять решение о том, какие функции системы будут реализованы в аппаратных электронных подсистемах, а какие - в программных подсистемах, в том числе во встро-

енных программах. Среда проектирования должна обеспечивать автоматизированную симуляцию аналоговых, цифровых, радиочастотных трактов, их электромагнитной совместимости на всех этапах проектирования. Кроме того, эта среда должна обеспечивать возможностями разработки интерфейсов, как на аппаратном, так и на информационном уровнях. Дополнительно, среда проектирования должна позволять разрабатывать неэлектронные подсистемы, в том числе механические подсистемы в соответствии с принятыми техническими стандартами.

Основными позициями в разработке типичных электронных систем являются проектирование печатных плат на основе коммерчески доступной элементной базы, использование электрически программируемых логических интегральных схем (field programmable gate array (FPGA)) и микроконтроллеров, проектирование заказных (специализированных) интегральных схем (application specific integrated circuit (ASIC)), проектирование интегрированных микросистем (mechanoelectrical microsystem (MEMS)), проектирование систем на чипе (system-on-a-chip (SoC)).

На каждой позиции ключевым этапом проектирования является моделирование и симуляция отдельных частей, блоков, подсистем, наконец, всей системы в целом на системном уровне. Результатом такого моделирования являются спецификации для проектирования на более низких уровнях абстракции описания разрабатываемой системы. Иными словами, современные средства автоматизированного проектирования позволяют реализовать процесс проектирования сверху вниз, что особенно важно при проектировании биомедицинских электронных систем, отличающихся от всех прочих, в первую очередь, своей концепцией.

Биомедицинские датчики, биосенсоры, биоэлектроды.

Множество самых разнообразных датчиков используется для биомедицинских приложений [14]. Биомедицинский датчик 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 датчик состоит из рецептора, преобразователя, схемы обработки электрического сигнала. Если в качестве рецептора выступают биологические структуры, то в этом случае биомедицинский датчик принято называть биосенсором.

Биомедицинские датчики можно разделить на два больших класса: физические и химические датчики. Физические датчики измеряют геометрические, механические, термические, гидродинамические и т.п.

параметры. В биомедицинских приложениях эти измерения относятся, например, к движению мышц, давлению крови, температуре. Два специальных типа датчиков выделяют из этого класса. Датчики для электрических явлений, обычно называемые электродами или биоэлектродами, и оптические датчики. Химические датчики измеряют концентрации разнообразных веществ. Отечественные достижения в этой области отражены, например, в [15].

Технологии изготовления биомедицинских датчиков, биосенсоров, биоэлектродов в значительной мере базируются на технологиях микроэлектроники [14]. Таким образом, для их проектирования также необходимы специальные средства автоматизированного проектирования. Кроме того, в современных условиях границы между биомедицинскими датчиками и биомедицинскими микросистемами довольно условны. Поэтому реально, для проектирования биомедицинских датчиков нужны такие же средства, как и для проектирования биомедицинских микросистем.

Специализированные интегральные схемы для имплантируемых электростимуляторов, слуховых аппаратов.

Специализированные ИС для имплантируемых электростимуляторов, слуховых аппаратов являются традиционной областью проектирования биомедицинских электронных систем. Основным инструментом разработчиков являются традиционные САПР, применяемые при проектировании ИС.

Со времени первой имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) в 1958 г. данные аппараты превратились из простых импульсных генераторов в высокоинтеллектуальные микроэлектронные системы, ИС которых способны реализовывать сложные аналоговые и цифровые функции. Решение технических задач при разработке ЭКС требует междисциплинарного подхода, основанного на синтезе знаний физиологии, физики, микроэлектроники, электрохимии и материаловедения. Прогресс в разработке этих устройств на базе методов проектирования микроэлектронных систем позволил им достичь такого уровня, который не только обеспечивает неотложную терапию, но и улучшает качество жизни большого числа пациентов [16]. Больше миллиона человек на нашей планете использует ЭКС разнообразных моделей, причем ежегодно их имплантируется приблизительно 150 000 тыс. шт. [17].

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний нарушения ритма сердца занимают одно из ведущих мест и являются ежегодной причиной внезапной смерти 200 тысяч людей только по Российской Федера-

ции. Однако по данным анкетирования в РФ закрытые операции на проводящей системе сердца выполняются всего в 37 клиниках (приблизительно 1500 операций в год), что составляет всего 11 операций на миллион населения. Имплантация ЭКС проводится в 98 клиниках РФ, количество имплантаций составило менее 64 на миллион населения, притом, что минимальная потребность в этом виде медицинской помощи по данным Всемирной организации здравоохранения - 350. Из этих данных следует, что обеспеченность таким видом лечения в стране не превышает 20% [18].

В настоящее время все большее распространение получают имплантируемые дефибрилляторы-кардиовертеры [17, 18]. Такие аппараты, по сути, являются миниатюрными компьютерами, которые при минимальном потреблении электрической энергии должны обеспечивать диагностику сердечной мышцы, обработку, интерпретацию электрофизиологических данных, а в соответствующих ситуациях обеспечивать генерацию достаточно мощных электрических разрядов (напряжение в сотни вольт при токах в несколько десятков ампер, в течение нескольких миллисекунд). Проектирование такого рода систем опирается, с одной стороны, на развитие элементной базы микроэлектроники, например, на использование биполярных транзисторов с изолированным затвором (insulated-gate bipolar transistors (IGBTs)). С другой стороны, это проектирование невозможно без использования всей мощи САПР специализированных ИС, в том числе проектирования с использованием языков проектирования высокого уровня, таких как HDLs (hardware description languages) и, создаваемых системных языков, объединяющих проектирование аппаратных и программных средств (System level design language (SLDL)) [19].

К настоящему времени разработано достаточно большое число имплантируемых аппаратов для функциональной электрической стимуляции, появляются первые имплантируемые электростимуляторы головного мозга для борьбы с тремором при болезни Паркинсона [20].

Другим традиционным, коммерчески успешным медицинским направлением применения заказных ИС являются электронные системы миниатюрных имплантируемых и не имплантируемых слуховых аппаратов; более 30% людей к 65 - 75 летнему возрасту имеют в них потребность. Если стоимость наиболее распространенных, неинвазивных слуховых аппаратов на основе аналоговых ИС сравнительно невелика, а именно, около 300 - 500 \$, то стоимость соответствующих аппаратов на

цифровых ИС находится в диапазоне 2 000 - 5 000 \$ [17]. Таким образом, перед разработчиками биомедицинских электронных систем для слуховых аппаратов стоит задача в проектировании аналого-цифровых ИС, позволяющих приблизить их стоимость к стоимости простых аналоговых ИС. Одно из направлений решения данной задачи состоит в использовании сигма-дельта аналого-цифровых преобразователей, цифровых сигнальных процессоров на одном кристалле при ультра-малом энергетическом потреблении. Инструментом проектирования и в этом случае являются современные автоматизированные системы проектирования специализированных ИС.

Биомедицинские микросистемы (BioMEMS), биомедицинские лаборатории на чипе (Lab-On- A- Chip).

В соответствии с общими тенденциями развития интеграции изделий микроэлектроники развивается и биомедицинская микроэлектроника:

- механоэлектрические микросистемы, интегрированные микросистемы (mechanoelectrical microsystems (MEMS)) - биомедицинские микросистемы (BioMEMS);
- системы на чипе (system - on -a- chip (SoC)) - биомедицинские лаборатории на чипе (lab - on -a-chip).

Суть понятия микросистемы следует непосредственно из самого термина, который объединяет две основные идеи: технологии создания микроструктур и системный подход к их проектированию. Даже беглый обзор научно-технической литературы показывает, что за последние годы создано громадное число прототипов микросистем. Однако только малое их число достигло коммерческого успеха. Это связано с тем, что для коммерческого успеха микросистемы необходим достаточно большой объем ее производства, сравнимый с объемом производства заказных ИС [21].

По объему производства микросистемы можно разделить на три градации [21]:

- 1) массовое производство, с объемом более чем миллион штук в год; экономически эффективное производство;
- 2) производство со средними объемами: от 10 000 до 1 миллиона штук в год; производство микросистем в таких объемах обладает высоким экономическим риском;
- 3) мелкое производство, менее 10 000 штук в год; производство микросистем в таких объемах достаточно дорого, может быть оправдано только при наличии специальных условий.

Среди микросистем, относящихся к первой градации, находятся два типа микросистем биомедицинского назначения. Это относится к датчикам давления в целом, в том числе к датчикам физиологического давления, и к датчикам ускорения для газовых подушек безопасности в транспортных средствах [21, 22].

Современный датчик давления биомедицинского назначения представляет собой сложную биомедицинскую микросистему, состоящую из непосредственно самих датчиков, с различными типами компенсаций и калибровок, микроконтроллера и канала коммуникаций. Рынок такого рода микросистем неуклонно растет [23].

Газовая подушка безопасности в транспортных средствах является, по сути, биотехнической системой. С одной стороны, ее разработка базируется на последних достижениях в области микросистем (см., например, [24]), а с другой стороны, ее разработка должна базироваться на закономерностях взаимодействия поверхности ткани, надуваемой газовой подушки, с поверхностью головы человека (см., например, [25]).

Как уже отмечалось выше, к настоящему времени экспериментальные образцы биомедицинских микросистем разработаны и интенсивно продолжают разрабатываться по большому числу направлений [26]. Выделим некоторые из них:

- микрочипы - таблетки, для доставки лекарств в локализованные области тела человека, причем микрочип может содержать электронную подсистему, управляющую механической подсистемой с резервуарами фармацевтических препаратов [27, 28],
- электрохимические микросистемы [29 - 31],
- миниатюрные системы комплексного анализа (miniaturized total analysis system (μ TAS)), которые могут оперировать с микропотоками жидкостей и газа [32, 33].

Дальнейшим развитием идеологии биомедицинских микросистем являются биомедицинские лаборатории на чипе (Lab-on-a-chip). Это направление бурно развивается на основе прогресса в генетических микротехнологиях [34].

Микросистема, в том числе и биомедицинская микросистема, представляет собой исключительно сложное устройство, ее разработка немыслима без соответствующих средств автоматизированного проектирования. Причина проста: достаточно точное проектирование компьютерного прототипа быстрее и гораздо экономичней,

чем создание физического прототипа. Поэтому в настоящее время САПР микросистем интенсивно развивается, причем существует достаточно много коммерчески доступных программных продуктов [35, 36]. По современным представлениям необходимо не только компьютерное проектирование прототипа изделия, но и компьютерное прототипирование всего процесса его производства, т.е. дополнительно необходимо использовать САПР технологического процесса (Technology CAD, или TCAD) [35].

При проектировании биомедицинских микросистем необходимо моделировать большое число разнообразных физических явлений, в том числе из взаимосвязанных дисциплин:

- электроника, электромеханика, электроакустика, электрооптика, магнитооптика, магнитоэлектроника, оптоакустоэлектроника, электрогидродинамика, биоэлектроника, биосенсорика, биофотоника и т.д.;
- материаловедение разнородных, в том числе пористых материалов на микро- и наноуровне (устойчивость и стабильность, трибология, биоматериаловедение, 1D - 3 D структуры).

В САПР микросистем выделяют три взаимосвязанных уровня моделирования и проектирования [35]:

- 1) системный уровень (системы связанных обыкновенных дифференциальных уравнений);
- 2) уровень энергетических макромоделей;
- 3) физический уровень (3D системы связанных дифференциальных уравнений в частных производных).

В качестве примера, в таблице представлена структура пакетов программного обеспечения фирмы Coventor Inc., одного из мировых лидеров в разработке САПР для микросистем [37].

Технологические процессы изготовления биомедицинских микросистем существенно разнообразней по сравнению со стандартным набором технологических процессов изготовления обычных ИС. Поэтому наиболее эффективно параллельно с проектированием непосредственно микросистемы проектировать процесс ее производства, используя технологические САПР. Уже в настоящее время ряд фирм предлагает САПР для проектирования, как микросистемы, так и процесса ее изготовления, см., например [38].

Структура пакетов программного обеспечения фирмы Coventor Inc

Название и номер пакета	Описание пакета
1. Дизайнер	2D конструирование топологии, автоматическое построение 3D твердотельных моделей, база данных свойств материалов, эмуляция моделей, интерфейс GDS2,DXD,CIF,SAT, интерфейс к пакетам 2, 3, 4
2. Анализатор с III версией	Моделирование связанной электромеханики, термомеханики структур, демпфирования, джоулевого нагрева, распространения оптических лучей, экстракция параметров
3. "Flume CAD Solvers"	Моделирование формирования капелек, пузырьков, их транспорта, моделирование связанных физических полей: температурных/гидродинамических /диффузионных/концентрационных с учетом химических реакций, моделирование электрофоретических/электроосмотических / электрокинетических явлений
4. Архитектор	Системное моделирование, библиотека моделей связанных оптических/механических/жидкостных систем, генератор топологии для пакета 2

Геночип, биоинформатика.

Разработка и производство разнообразных миниатюрных систем является одним из стратегических направлений мирового научно-технического прогресса. Миниатюризация наиболее эффективна, приводит к революционным изменениям в технике, особенно в тех случаях, когда далеко не очевидным образом удастся разработать и использовать технологию широкомасштабного, массового производства изделия, что позволяет существенно уменьшить его цену, повысить надежность, снизить энергопотребление и т.п. Эффективность миниатюризации наиболее ярко демонстрируют достижения микроэлектроники, компьютерной техники, телекоммуникаций. В соответствии с этой общей тенденцией, как отмечалось выше, активно разрабатываются, исследуются и производятся разнообразные биомедицинские микросистемы.

Однако, в настоящее время ситуация в этой области качественно отличается от ситуации даже не десятилетней, а пятилетней давности. Пять лет тому назад к биомедицинским микросистемам широкого применения можно было отнести только имплантируемые электрокардио-

стимуляторы/дефибрилляторы, слуховые аппараты, некоторые виды имплантируемых протезов и эндоскопических микросистем. Другие виды биомедицинских микросистем, такие как миниатюрные минимально инвазивные биохимические анализаторы, разнообразные имплантируемые и неинвазивные биомедицинские микросистемы с множеством сенсоров и электрическими схемами обработки данных, миниатюрные биотелеметрические микросистемы и т.д., являлись скорей целью самостоятельных научных исследований конкретных лабораторий для узкоспециализированных целей. Значительное внимание уделялось научно-исследовательским работам в области геночипов (биочипов, ДНК микроматриц).

В настоящий момент геночип, 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 [39, 40]. Драматический прогресс в этой области связан с интенсивным развитием технологий широкомасштабного, массового производства геночипов - биомедицинских интегрированных микросистем, обеспечивающих общедоступным, точным, высокопроизводительным и сравнительно дешевым инструментарием широчайший круг специалистов, позволяя им манипулировать с последовательностями в тысячи ген одновременно. Всего лишь пять лет тому назад, практически никакой метод не обладал такими возможностями.

Ситуация в развитии научных исследований, производства, конкуренции на этом рынке исключительно динамична. Аналитические прогнозы вплоть до 2005 г. предсказывают, что рынок США для геночипов, составляющий в настоящее время 300 миллионов долларов, будет расти каждый год на 50% [39].

Гигантский объем инвестиций, вложенный и вкладываемый мировыми промышленными лидерами в развитие технологий геночипов, 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. Геночип - одно из ярких направлений развития медико-технической науки для целей генетических технологий,

которые являются одним из приоритетных направлений разработки новых медицинских технологий [1, 39 - 44].

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.

Основой принципа детектирования последовательности нуклеотидов с помощью микроматрицы является реакция гибридизации. Две одиночные нити ДНК могут связаться друг с другом, или гибридизоваться, 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 жизненном цикле ДНК микроматрицы выделяют пять основных этапов [45]:

- 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 [44]. Для эффективности функционирования данного цикла необходима сквозная автоматизированная система проектирования. Ее вариант представлен в [46].

Своеобразием индустрии геночипов является то, что необходимо анализировать беспрецедентно большие массивы информации. Компьютерные технологии для этого направления получили самостоятельное название - биоинформатики. Рынок биоинформатики интенсивно развивается [39, 44, 47, 48].

Печатные платы, в том числе, биомедицинские лаборатории на плате.

Проектирование биомедицинских электронных систем на основе печатных плат является наиболее распространенным видом деятельности для множества коллективов разработчиков медицинской техники во всем мире, в том числе и в России. Подавляющее большинство портативных приборов и аппаратов спроектированы и производятся по этой технологии: электрокардиографы, спирометры, холтеровские мониторы, мониторы давления и т.д. В настоящее время такого рода приборы основываются на одноплатных компьютерах со встроенным программным обеспечением.

Данное направление исключительно привлекательно для производителей биомедицинской электроники и продолжает интенсивно развиваться [49]. Эта привлекательность связана, кроме всего прочего, с тем, что технологии печатных плат позволяет обеспечить экономическую эффективность производства медицинских приборов даже при сравнительно малых объемах: 100 - 1000 штук в год. При малых объемах производители ограничиваются, как правило, узкой номенклатурой изделий.

Малые объемы и узкая номенклатура ограничивают размеры доходов. Для их повышения можно применить следующие решения:

- увеличить объем производства, при этом снижаются затраты на производство одного изделия, но в противовес значительно возрастают риски, связанные с реализацией;

- увеличить номенклатуру изделий, но в этом случае возникают практически неразрешимые проблемы, связанные с проектированием в сжатые сроки широкой номенклатуры высокого качества изделий.

Одно из решений проблемы состоит в том, чтобы параллельно расширить номенклатуру изделий биомедицинской электроники и существенно увеличить объем производства. При этом значительные успехи по одним направлениям будут покрывать неудачи по другим.

Конечно, данная стратегия также обладает соответствующими рисками, требует существенных инвестиций. Для ее реализации, в первую очередь необходимо качественное проектирование, как самих изделий, так и производственного процесса. Современные требования таковы, что качественное проектирование немыслимо без использования необходимых САПР.

В процессе проектирования биомедицинской электронной системы (подсистемы) на базе печатной платы выделим два основных вида работ:

- проектирование непосредственно самой печатной платы, как аппаратной части;
- разработка встраиваемого программного обеспечения.

Ранее проектировщики аппаратных средств на печатных платах слабо использовали САПР, особенно в части моделирования. Это было связано с тем, что производители и поставщики соответствующего программного обеспечения главным образом ориентировались на разработчиков заказных ИС. В настоящее время, особенно с интенсивным развитием вычислительных ресурсов персональных компьютеров, ситуация изменилась. Существует достаточно большое разнообразие качественных программных пакетов для проектирования электронных систем на печатных платах по доступным ценам [50, 51].

Кроме того, идеология и технология печатных плат позволяет создавать разнообразные миниатюрные системы для контроля и управления потоками жидкости и газа [21], измерители физиологического давления [23], разнообразные биомедицинские электрохимические системы [29], биохимические анализаторы [26, 29]. Отметим, что именно автоматизация биохимических манипуляций со слайдами стала ключевой идеей для технической реализации проекта Генома Человека, явилась предшествующей идеей для воплощения в реальность технологии геночипов [43].

Использование программно-управляемых компонентов в проектировании биомедицинских электронных систем на печатных платах непрерывно увеличивается, причем разработка специального, встраиваемого

мого программного обеспечения является одним из ключевых видов работ. Она осуществляется посредством использования интерфейса прикладного программирования (ИПП). ИПП позволяет разработать программу, которая будет функционировать под управлением выбранной операционной системы (ОС). Выбор ИПП и ОС принято называть платформой разработки (ПР). Оптимальный выбор ПР, инвестиции для приобретения качественных программных и аппаратных средств для данного вида автоматизированного проектирования, является одним из стратегических решений, определяющих успех разработки системы в целом [52].

Одним из наиболее распространенных подходов при разработке биомедицинских электронных систем является проектирование системы на базе ресурсов персонального компьютера (ПК). Для этого подхода, помимо обсуждавшихся проблем, важное значение имеет выбор типа интерфейса ПК с проектируемыми периферийными устройствами [53, 54].

Результаты разработок кафедры биомедицинских систем Московского государственного института электронной техники (технического университета), могут служить одним из примеров реализации, представленных выше принципов проектирования биомедицинских электронных систем на базе технологии печатных плат, современной элементной базы для аналого-цифрового преобразования, встраиваемого программного обеспечения, персональных компьютеров [55 - 71].

Интеграция биомедицинской электронной системы.

В проектировании интеграции биомедицинских электронных систем можно выделить следующие основные виды работ:

- выбор и реализация архитектуры программного обеспечения системы;

- интеграция аппаратных средств системы;
- выбор и реализация коммуникационных каналов.

Требования, предъявляемые к современному программному обеспечению биомедицинских электронных систем, можно разделить на две группы [72 - 75].

Архитектурные:

- модульная организация системы;
- гибкая модель взаимодействия и взаимозаменяемость модулей (динамическое связывание);
- открытая архитектура управления взаимодействием модулей (возможность создания новых модулей сторонними разработчиками);

- общее хранилище данных, доступное каждому подмодулю системы и инкапсулирующее методы взаимодействия с различными внешними источниками данных (СУБД, системы резервирования, сетевые ресурсы).

Функциональные:

- высокая надежность системы;
- обеспечение легкости в обучении пользовательскому интерфейсу;
- возможность адаптации системы для различных применений: клинические, лабораторные, научно-исследовательские работы, специфические требования конкретного пользователя.

В целом при создании качественного программного продукта проектирование, интеграция и тестирование компонентов должны образовывать согласованную систему [76].

В настоящее время существенно возрастает роль автоматизированного проектирования интеграции в биомедицинскую электронную систему аппаратных средств [77 - 79]. Создание виртуальных трехмерных моделей позволяет осуществлять в сжатые сроки разработку системы в целом под технологию вполне конкретного производства. Анализ модели, а также внешнего вида прибора дает возможность получить эргономичные дизайнерские решения, что является необходимым условием для успешного продвижения товара на рынке. Кроме того, работа с трехмерными моделями позволяет в кратчайшие сроки создавать конструкторскую документацию, выявлять недостатки уже на стадии проектирования.

Так при разработке на кафедре биомедицинских систем МИЭТ 40-канального компьютерного электроэнцефалографа было применено трехмерное моделирование с использованием графических пакетов AutoCAD 2000, для создания конструкторской документации, и 3D Studio Max, для визуализации [80].

При проектировании коммуникационных каналов для биомедицинских электронных систем необходимо, как отмечалось выше, основываться на соответствующих стандартах [6 - 8]. При этом можно использовать специализированный САПР для проектирования телекоммуникационных систем (см., например, [81]). Кроме того, следует отметить, что современные телекоммуникационные системы ближнего радиуса действия, могут использовать диапазоны частот, которые не требуют лицензирования, но при этом обеспечивают достаточно высокую скорость передачи данных [82]. Такие возможности

особенно привлекательны при проектировании локальной инфраструктуры сетевых биомедицинских электронных систем.

Большие и малые компании по всему миру направляют громадные инвестиции в разработку новых биомедицинских электронных систем [1, 2]. При этом каждый инвестор стремится выбрать наиболее оптимальную стратегию для достижения коммерческого успеха.

Принятие решения о начале разработки нового медицинского изделия базируется на двух основных оценках:

- объем рынка и прогноз его развития;
- степень оригинальности разработки.

По международным меркам для медицинских приборов потенциальный годовой объем мирового рынка должен быть в пределах 350 - 500 млн долл., предпочтительней ~ млрд долл. [83].

В отраслях промышленности с сильной конкуренцией качественное обновление продукции происходит в среднем за два года. К этому же параметру приближаются и медицинские технологии [1]. Поэтому с необходимостью возникают жесткие требования к качеству и срокам разработок биомедицинских электронных систем. Для принятия решения о начале разработки новой биомедицинской электронной системы можно воспользоваться существующими методами управления проектами (см., например, [84, 85]).

В зависимости от своих ресурсов, компании по-разному могут относиться к приобретению необходимых САПР для проектирования [78]. Безусловно, стоимость такого рода программных продуктов достаточно высока, особенно для отечественных разработчиков. Однако, как показывает мировой опыт развития автомобильной, авиационной, той же электронной промышленности, постановка на производство новых изделий в современных условиях немыслима без глобальных инвестиций в соответствующие средства автоматизированного проектирования. Практически, условия проектирования, обусловленные конкуренцией на рынке, таковы, что в сжатые сроки необходимо осуществить проектирование и с первой попытки получить работоспособный функционирующий прототип нового изделия.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №05-08-50300.

Литература

1. AdvaMed's innovation agenda for medical technology// (<http://www.advamed.org/newsroom/innovations/>).
2. **Викторов В.А.** Медико-техническая наука на пороге XXI века // Труды Междунар. конф. по биомедицинскому приборостроению "Биомедприбор-2000", 24 - 26 октября 2000 г. - М.: ЗАО "ВНИИМП-ВИТА" (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. - Т. 1. - С. 1 - 6.
3. **Викторов В.А., Селищев С.В., Штарк М.Б.** Направления, принципы интеграции медицинских и технических наук // Труды Междунар. конф. по биомедицинскому приборостроению "Биомедприбор-2000", 24 - 26 октября 2000 г. - М.: ЗАО "ВНИИМП-ВИТА" (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. - Т. 1. - С. 10 - 13.
4. Biomedical engineering handbook, ed. Bronzino J.P., CRC&IEEE Press, USA, Boca raton. - 1995. - 2862 p.
5. **Селищев С.В.** Достижения и тенденции развития биомедицинской электроники как междисциплинарной области в науке, технике и высшем образовании // Изв. вузов. Электроника. - 1997. - № 5. - С. 91 - 95.
6. **Schrenker R., Cooper T.** Building the foundation for medical device plug-and-play interoperability // Medical electronics manufacturing, 2001, April (<http://www.devicelink.com>).
7. **Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.** Стандарт DICOM в компьютерных медицинских технологиях // Медицинская техника. - 1997. - № 2. - С. 18 - 24.
8. **Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.** Стандарт SCP-ECG в программных системах для электрокардиографии // Медицинская техника. - 1999. - № 3. - С. 19 - 26.
9. **Гундаров В.П., Кавалеров Г.И.** Развитие стандартизации и сертификации качества медицинских изделий // Медицинская техника. - 2001. - № 3. - С. 4 - 8.
10. **Катц Б.** Нерв, мышца и синапс // М.: МИР, 1968. - 220 с.
11. Nobel e-museum// <http://www.nobel.se>
12. **Дональдсон П.** Электронные приборы в биологии и медицине. - М.: Инostr. лит-ра, 1963. - 745 с.
13. **Ливенсон А.Р.** Электромедицинская аппаратура. - 5-е изд. - М.: Медицина, 1981. - 344 с.
14. Neuman M.R. Biomedical sensors // in Biomedical engineering handbook, ed. Bronzino J.P., CRC&IEEE Press, USA, Boca Raton. - 1995. - P.725 - 797.
15. Тезисы докладов Всероссийской конференции "Функциональные материалы и структуры для сенсорных устройств" // Институт неорганической химии СО РАН. - Новосибирск, 1999. - 122 с.
16. **Шальдах М.** Электрокардиотерапия. - СПб., 1992. - 254 с.
17. **Lynch F.** Current design trends in medical electronics // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2001, October (<http://www.devicelink.com>).

18. *Бокерия Л.А., Ревиаишвили А.Ш., Купцов В.В.* Современное состояние аритмологической помощи в России и перспективы развития // Труды Международ. конф. по биомедицинскому приборостроению "Биомедприбор-2000", 24 - 26 октября 2000 г. - М.: ЗАО "ВНИИМП-ВИТА" (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. - Т. 1. - С. 8 - 9.
19. System level design language initiative // <http://www.intermetric.com/SLDL/>.
20. *Rosengren J.* Medical electronics // IEEE Spectrum. - 1998. - Vol. 35, N 1. - P. 62 - 66.
21. *Lang W.* Reflexions on the future of Microsystems // Sensors and actuators, A. - 1999. - Vol. 72. - P. 1 - 15.
22. *Ohlckers P., Jakobsen H.* Challenges of the emerging microsystems industry // Microelectronics Journal, 1998, vol.29, p. 587-600.
23. *Romero M., Figuerola R., Madden C.* Pressure-sensing systems for medical devices // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2000, October (<http://www.devicelink.com>).
24. *Michaelis S., Timme H-J.* Wycisk M, Binder J. Acceleration threshold switches from an additive electroplating MEMS process // Sensors and actuators, A. - 2000. - Vol. 85. - P. 418 - 423.
25. *Baruchin A.M., Jakim I., Rosenberg L., Nahlieli O.* On burn injuries related to airbag deployment // Burns. - 1999. - Vol. 25. - P. 49 - 52.
26. *Madou M.J.* BioMEMS: beyond batch fabrication; From MEMS to BioMEMS // Lectures (<http://www.biomems.net/lectures>).
27. *Stikeman A.* The programmable pill // Technology review. - 2001. - N 5. - P. 78 - 83.
28. *Desai T.A., Hansford D.J., Kulinsky L., Nashat A.H., Rasi G., Tu J., Wang Y., Zhang M., Ferrari M.* Nanopore technology for biomedical applications // Biomedical microdevices. - 1999. - Vol. 2, N 1. - P. 11 - 40.
29. *Schultze J.W., Tsakova V.* Electrochemical microsystem technologies: from fundamental research to technical systems // Electrochimica acta. - 1999. - Vol. 44. - P. 3605 - 3627.
30. *Koudelka-Hep M., D. van der Wal P.* Microelectrode sensors for biomedical and environmental applications // Electrochimica acta. - 2000. - Vol. 45. - P. 2437 - 2441.
31. *Zhang S., Wright G., Yang Y.* Materials and techniques for electrochemical biosensor design and construction // Biosensors & Bioelectronics. - 2000. - Vol. 15. - P. 273 - 282.
32. *Kopp M.U., Crabtree H.J., Manz A.* Developments in technology and applications of Microsystems // Current opinion in chemical biology. - 1997. - Vol. 1. - P. 410 - 419.
33. *Зимина Т.М., Лучинин В.В., Крапивина Е.В., Ресин А.С.* Микросистемная техника и проблемы биомедицинского анализа. - Ч. I. Основные классы микроаналитических систем // Микросистемная техника. - 2000. - № 2. - С. 37 - 42.
34. Miniaturized technology for lab application// <http://www.lab-on-a-chip.com>

35. *Senturia S.D.* Simulation and design of microsystems: a 10-year perspective // Sensors and actuators, A. - 1998. - Vol. 67. - P. 1 - 7.
36. *Nagler O., Trost M., Hillerich B., Kozlowski F.* Efficient design and optimization of MEMS by integrating commercial simulation tools // Sensors and actuators, A. - 1998. - Vol. 66. - P. 15 - 20.
37. САПР для проектирования микросистем фирмы Coventor Inc. // <http://www.coventor.com>
38. IntelliSense Corporation // <http://www.intellisense.com>
39. *Moore K.S.* Making chips to probe genes // IEEE Spectrum. - 2001. - № 3. - P. 54 - 60.
40. *Вернер В.Д., Сауров А.Н., Селищев С.В., Чаплыгин Ю.А.* Микроэлектроника геночипов // Тез. Всерос. науч.-техн. конф. "Микро- и нанoeлектроника - 2001" (МНЭ-2001), 1-5 октября 2001 г., г. Звенигород, Россия.
41. Постановление восьмой (LXXI) сессии Общего собрания РАМН. Новые технологии в медицине XXI в. // Вестник РАМН. - 1999. - № 10. - С. 32 - 37.
42. *Бочков Н.П.* Генетические технологии в медицине // Вестник РАМН. - 2000. - № 10. - С. 3 - 5.
43. *Hodgson J.* Gene sequencing's industrial revolution // IEEE Spectrum. - 2000. - № 11. - P. 36 - 42.
44. Microarray biochip technology, ed. Schena M. // USA, Eaton Publishing, 2000, 297 p.
45. *Schena M., Davis R.W.* Technology standards for microarray research// in Microarray biochip technology, ed. Schena M., USA, Eaton Publishing. - 2000. - P. 1 - 18.
46. *Zhou Y-X., Kalocsai P., Chen J-Y., Shams S.* Information processing issues and solutions associated with microarray technology // in Microarray biochip technology, ed. Schena M., USA, Eaton Publishing. - 2000. - P. 167 - 200
47. *Jason R.* Trends in commercial bioinformatics // Biotechnology review. - 2000. - March. - P. 1 - 19.
48. Международная конференция "Биоинформатика регуляции и структуры генома", Новосибирск, Россия, 1998, 2000, 2002 // <http://www.bionet.nsc.ru/meeting/bgrs2002>
49. *Salloum F.B.* The evolution of single-board computers in embedded medical device development // Medical electronics manufacturing. - 1999. - № 9. - P. 38 (<http://www.devicelink.com>).
50. *Balaram A.* Modelling for printed-circuit board simulation // IEEE Spectrum. - 2000. - № 10. - P. 70 - 74.
51. Printed circuit design magazine // <http://www.pcdmag.com>
52. *Burger T.W.* A comparison and analysis of software development platforms for embedded computer-controlled medical devices // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2000, October (<http://www.devicelink.com>).
53. PC interfacing for the medical market: is a new standard emerging? // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2000, October (<http://www.devicelink.com>).

54. *Ветвицкий Е.В., Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Применение универсального последовательного интерфейса USB в компьютерных медицинских комплексах // Медицинская техника. - 2000. - № 4. - С. 3 - 7.
55. *Selishchev S.V.* Multilevel bridging systems for BME education and research center of Moscow institute of electronic technology (MIET) // CD-ROM proceedings of 18th Annual international conference IEEE EMBS, 1996, Amsterdam, The Netherlands.
56. *Куриков С. Ф., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Применение сигма-дельта аналого-цифрового преобразования в многоканальных электрокардиографах // Медицинская техника. - 1997. - № 4. - С. 7 - 10.
57. *Selishchev S.V.* The Moscow institute of electronic technology(MIET):The first steps and power growth of BME activities // Book of Abstracts 4th European conference on engineering and medicine, Warsaw. - 1997. - P. 418 - 419.
58. *Kurikov S.F., Prelutsky D.A., Selishchev S.V.* Sigma-delta analogue-to-digital converters for biomedical data acquisition systems // Book of Abstracts 4th European conference on engineering and medicine, Warsaw. - 1997. - P. 163 - 164.
59. *Прилуцкий Д.А.* Электрокардиографическая система на основе сигма-дельта аналого-цифрового преобразования // Диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук. - М.: МИЭТ, 1998. - 150 с.
60. *Ветвицкий Е.В., Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Построение пульсовых оксиметров на основе сигма-дельта преобразователей // Медицинская техника. - 1999. - № 1. - С. 31 - 33.
61. *Kurikov S.F., Prilutski D.A., Selishchev S.V.* Sigma-Delta analogue-to-digital converters in multichannel ECG and EEG acquisition systems // Medical&Biological Engineering&Computing. - 1999. - Vol. 37, sup. 1. - P. 286 - 287.
62. *Плотников А.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Цифровой монитор для суточной регистрации ЭКГ // Изв. вузов. Электроника. - 2000. - № 4 - 5. - С. 162 - 166.
63. *Плотников А.В.* Цифровой монитор для суточной регистрации ЭКГ // Диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук. - М.: МИЭТ, 2000. - 105 с.
64. *Вайсман М.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Алгоритм синтеза имитационных электрокардиосигналов для испытания цифровых электрокардиографов // Изв. вузов. Электроника. - 2000. - № 3. - С. 94 - 100.
65. *Вайсман М.В.* Построение алгоритмов и средств испытаний многоканальных цифровых электрокардиографов // Диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук. - М.: МИЭТ, 2000. - 88 с.
66. *Аксенов Е.В., Ляшенко Ю.М., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Цифровой портативный электрокардиограф // Труды междунар. конф. по биомедицинскому приборостроению "Биомедприбор-2000", 24 - 26 октября 2000 г. - М.: ЗАО "ВНИИМП-ВИТА" (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. - Т. 1. - С. 96 - 99.

67. *Ветвицкий Е.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Цифровой комплекс для ЭЭГ исследований // Труды междунар. конф. по биомедицинскому приборостроению "Биомедприбор-2000", 24 - 26 октября 2000 г. - М.: ЗАО "ВНИИМП-ВИТА" (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. - Т. 1. - С. 75 - 79.

68. *Ветвицкий Е.В.* Цифровой комплекс для ЭЭГ исследований // Диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук. - М.: МИЭТ, 2000. - 112 с.

69. *Aksenov E.V., Ljashenko Y.M., Plotnikov A.V., Prilutskiy D.A., Selishchev S.V., Vetvetskiy E.V.* Biomedical data acquisition systems based on sigma-delta analogue-to-digital converters // CD-ROM proceedings of 23rd Annual international conference IEEE EMBS, 2001, Istanbul, Turkey.

70. *Горбунов Б.Б., Гусев А.Н., Куриков С.Ф., Селищев С.В., Старишинов Н.Н., Хлебников Ю.Б.* Силовой блок внешнего дефибриллятора с задаваемой формой импульса // Труды Междунар. конф. по биомедицинскому приборостроению "Биомедприбор-2000", 24 - 26 октября 2000 г. - М.: ЗАО "ВНИИМП-ВИТА" (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. - Т. 1. - С. 212 - 214.

71. *Gorbunov B.B., Gusev A.N., Hlebnikov Y.B., Kurekov S.F., Selishchev S.V.* Real-time control of the embedded waveform for external defibrillation // CD-ROM proceedings of 23rd Annual international conference IEEE EMBS, 2001, Istanbul, Turkey.

72. *Shaffer J.* Designing for software system integration: architecture makes the difference // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2000, May (<http://www.devicelink.com>).

73. *Нагин В.А., Потанов И.В., Селищев С.В., Шарф В.* Программный комплекс сбора и математической обработки ЭКГ-данных на основе компонентной архитектуры COM // Медицинская техника. - 2001. - № 1. - С. 3 - 7.

74. *Nagin V.A., Potapov I.V., Selishchev S.V.* A distributed component-oriented architecture for real-time ECG data acquisition systems // CD-ROM proceedings of 23rd Annual international conference IEEE EMBS, 2001, Istanbul, Turkey.

75. *Nagin V.A., Potapov I.V., Selishchev S.V.* A universal object-oriented medical database system // CD-ROM proceedings of 23rd Annual international conference IEEE EMBS, 2001, Istanbul, Turkey.

76. *Брукс Ф.* Мифический человек-месяц или как создаются программные системы. - СПб.: Символ-Плюс, 1999. - 304 с.

77. *Freihert G.* CAD/CAM and beyond: new engineering software opens doors for medical device manufactures // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 1995, October, (<http://www.devicelink.com>).

78. *Lindner K., Kilburg E.P., Hambro R., Conrad C.* Software options for automation equipment design // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2001, June, (<http://www.devicelink.com>).

79. Design for manufacture and assembly//(<http://www.dfma.com>).

80. *Котов С.В., Прилуцкий Д.А., Селищев С.В.* Трехмерное компьютерное моделирование конструкции биомедицинских приборов // Труды Междунар.

конф. по биомедицинскому приборостроению "Биомедприбор-2000", 24 - 26 октября 2000 г. - М.: ЗАО "ВНИИМП-ВИТА" (НИИ медицинского приборостроения) РАМН. - Т. 2. - С. 175 - 177.

81. SystemView //(http://www.elanix.com).

82. **Leeper D.G.** A long-term view of short-range wireless // Computer. - 2001. - N 6. - P. 39 - 44.

83. **Bottorff L.** Funding a medical device start-up // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2001, January, (http://www.devicelink.com).

84. **Snow A.** Integrating risk management into the design and development process // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2001, March, (http://www.devicelink.com).

85. **Zenner T.** Preparing for successful design transfer // Medical Device & Diagnostic Industry Magazine, 2001, August, (http://www.devicelink.com).