

УДК 615.47: 615.456

А.А. Смердов, д-р техн. наук, С.Є. Соколов

Методичні та інструментальні похибки визначення тканинного кліренсу рідин

Один из основных принципов исследования сложных микроциркуляторных процессов на капиллярном уровне – изучение динамики тканевого клиренса веществ, введенных в биологическую ткань. Нами предложены метод и технические средства изучения процесса тканевого клиренса по изменению электрического импеданса исследуемого участка ткани. Определены режимы введения и измерения с целью минимизации методической и инструментальной погрешности.

One of the main principles of complex microcirculatory processes analysis at capillary level is the study of dynamics of tissue clearance of substances introduced to the biological tissue. We offer a method and technical means for analysis of tissue clearance process based on the changes in electric impedance at the tissue segment under analysis. In addition, the input and measurement modes were established at viewpoint of minimizing the methodical and instrumental fault.

Вступ

Питання, що розглядається в даній роботі, відноситься насамперед до актуальної проблеми фізіології, біофізики, експериментальної та клінічної медицини – вивчення закономірностей транспорту речовин у біологічних тканинах на мікроциркуляторному рівні. Стан параметрів мікроциркуляції має вирішальне значення у розвитку багатьох захворювань і тому є цінним діагностичним показником [1,2]. Крім того, тканинний кліренс є важливим показником у фармакокінетиці [3], при кесонній хворобі [4].

Незважаючи на теоретичне та практичне значення проблеми, методичний стан не задовольняє дослідників, що спонукає шукати нові способи вивчення мікроциркуляції [5].

Під загальноприйнятими поняттями «тканинний кліренс» мається на увазі «очищення» м'якої біологічної тканини від введеної до неї рідини. Тканинний кліренс відноситься до найбільш відомих, розповсюджених та перевірених часом методів вивчення декількох важливих параметрів мікроциркуляції [2, 6, 7]. Загальний принцип вивчення процесу тканинного кліренсу складається з двох послідовних етапів: перший – введення рідини у тканину; другий – реєстрація зміни обраного фізи-

чного параметра, що відповідає процесу кліренсу. Класичними засобами для введення є шприц, для інструментальної оцінки кліренсу – застосування радіоактивних ізотопів [8, 9], що набагато ускладнює та обмежує використання методу на практиці.

Нами було запропоновано використання електроімпедансного методу вивчення тканинного кліренсу. Вибір електричного імпедансу як вимірювального біофізичного параметра базується на факті значної різниці питомого опору великої кількості рідин, які можна використовувати для медико-біологічних досліджень, у порівнянні з питомим опором м'яких біологічних тканин. Крім можливості відмови від радіоактивних речовин, експерименти довели, що біоелектроімпедансний метод значно розширює коло досліджуваних рідин з різними фізико-хімічними характеристиками. Це відкриває перспективи більш широкого застосування тканинного кліренсу у вивченні закономірностей мікроциркуляції [10].

Однією з головних характеристик будь-якого методу є визначення його похибок. Але у літературі є одиничні згадки, які стосуються цієї проблеми [11].

Мета даної роботи – аналіз методичних та інструментальних похибок електроімпедансного методу визначення тканинного кліренсу рідин.

Характерні криві тканинного кліренсу.

Для аналізу методичних та інструментальних похибок біологічну тканину, у якій проводять дослідження тканинного кліренсу, та технічні засоби, що використовують для цього, треба розглядати як єдину біотехнічну систему [12]. Схематично вона представлена на рис. 1.

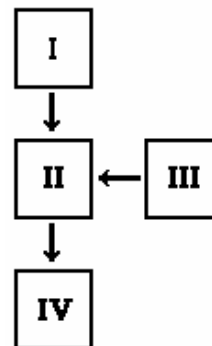


Рис. 1. Біотехнічна дослідницька система: I – блок введення рідини; II – давач; III – вимірювач електроімпеданса; IV – біологічна тканина

Об'єднуючим елементом системи є спеціаль- ного імпедансу за рахунок поляризаційних при- ного розроблений давач (II), який являє собою два електродних процесів. Це явище добре відоме. Воно виявляється у різниці абсолютних значень міжелектродного імпедансу та їх зміни у часі. Воно виявляється у різниці абсолютних значень міжелектродного імпедансу та їх зміни у часі.

Об'єднуючим елементом системи є спеціаль- ного розроблений давач (II), який являє собою два голчатих електроди, що закріплені на одному діе- лектричному тримачі. Електроди електрично пов'язані з вимірювачем імпедансу (III), і один з них порожнистий та за допомогою канюлі приєднаний до блоку введення рідини (I). Відстань між електро- дами дорівнює 10 мм. При визначенні тканинного кліренсу голчаті електроди вводять в тканину (IV), контролюють значення міжелектродного імпедансу Z . Після встановлення постійного значення $Z = Z_{\text{поч}}$ (початкового імпедансу) вводять досліджувану рі- дину у біологічну тканину. Паралельно фіксують динаміку зміни Z . В нашому випадку блок введення рідини представляє градуйований капіляр, розта- шований горизонтально відносно біологічної ткани- ни. Для вимірювання біоімпедансу ми використову- вали стандартний вимірювач електроімпедансу ВМ-508. Якщо питомий імпеданс введеної рідини менше питомого імпедансу тканини, характер клі- ренсу буде відповідати показаному на рис. 2. Для питомого імпедансу рідини, що більше тканинного, характерна крива кліренсу наведена на рис. 3. Різ- ниця швидкості кліренсу пояснюється гіпоосмотич- ністю дистильованої води.

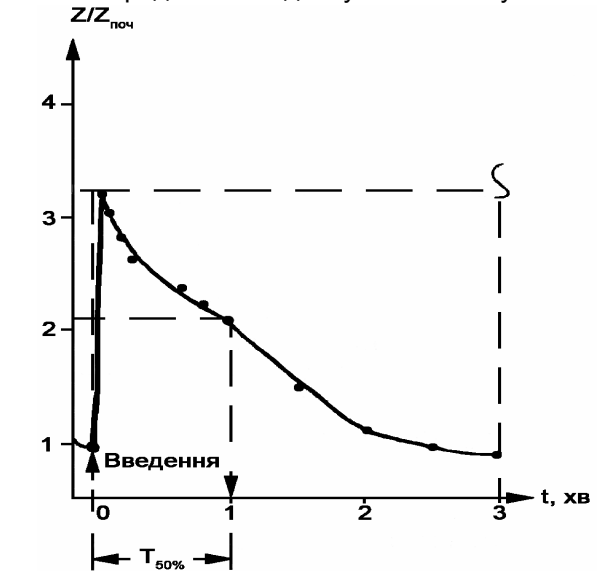


Рис. 3. Характерна крива тканинного кліренсу ди- стильованої води

З явищем поляризації можна успішно боро- тися шляхом зменшення щільності та збільшен- ня частоти вимірювального струму [13]. Поляри- зація практично не впливає на результати при частоті ≥ 100 кГц та щільності ≤ 50 мкА/мм². Оскільки поляризація, крім того, специфічна до матеріалу електродів, ми провели експеримен- тальні виміри міжелектродного імпедансу з ви- користанням в якості електродів ін'єкційних го- лок при щільності $j = 10,6$ мкА/мм² та частоті 500 кГц синусоїдального струму у розчині 0,9% NaCl. Отримані результати показали максима- льну різницю міжелектродного імпедансу від се- реднього значення у 0,6% та максимальне від- хилення від середнього часу встановлення – 0,8 хв. Ці дані добре співпадають з даними, наведе- ними у [14].

Похибки сучасних вимірювачів електричного імпедансу – наприклад, ВМ-508 (TESLA), LCZ Meters, модель 4877A (Hewlett Packard) – не пе- ревищують одиниць відсотків. Розробка спеці- алізованих високочастотних вимірювачів меди- чного призначення теж не має практичних склад- ностей. При чому нами показано, що похибка вимірювача може бути розрахована в залежно- сті від конкретних змін міжелектродного імпедан- су при введенні рідини та бажаної похибки тка- нинного кліренсу [15].

Введення рідини за допомогою нескладних пристроїв або використання сучасних мікропомп також цілком задовольняють вимогу до похибки об'єму в декілька відсотків. Таким чином, можна

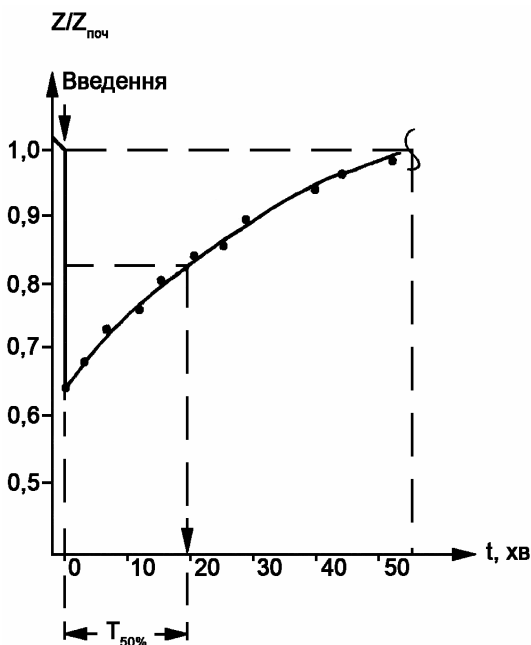


Рис. 2. Характерна крива тканинного кліренсу розчи- ну 0,9% NaCl

При порівнянні кривих кліренсу як правило ко- ристуються значеннями напівкліренсу ($T_{50\%}$), тобто часом повернення імпедансу з моменту введення рідини у тканину до п'ятидесятивідсоткового зна- чення $Z_{\text{поч}}$ (рис. 2, 3).

Інструментальні похибки

До інструментальних похибок відносяться насамперед похибка вимірювання міжелектрод-

зробити висновок, що інструментальні похибки знаходяться в діапазоні одиниці відсотків.

Методичні похибки

Що стосується методичних похибок, то вони складаються з похибки, що залежить від режиму введення досліджуваної рідини, похибки за рахунок дрейфу міжелектродного імпедансу внаслідок порушення цілісності тканини. Крім того, при порівнянні результатів досліджень у різних об'ємах у тканинах одного типу різних біологічних об'єктів (людина, лабораторні тварини) треба мати на увазі природну неоднорідність тканин та різницю їх реакції на укол [4, 11].

В результатах попередників [11] зустрічаються посилання на вплив як об'єму, так і швидкості (тиску) введення рідини на тканинний кліренс. Ми проаналізували теоретично, за допомогою математичної моделі, та експериментально, на тканинах лабораторних тварин і гелях різної концентрації, ступінь впливу режиму введення на тканинний кліренс. Отримані результати показали значну залежність кліренсу від швидкості введення рідини. Різниця в об'ємах введеної рідини спостерігалася при змінах об'ємів, починаючи з 20–50% [16].

Для вибору робочого тиску введення рідини були визначені основні закономірності поглинання рідин біологічними тканинами. Визначали час поглинання 0,1 мл 0,9% розчину NaCl та дистильованої води у діапазоні тиску 15–45 см водного стовпчика. На рис. 4 показані діапазони змін часу їх введення ($t_{\text{вв}}$).

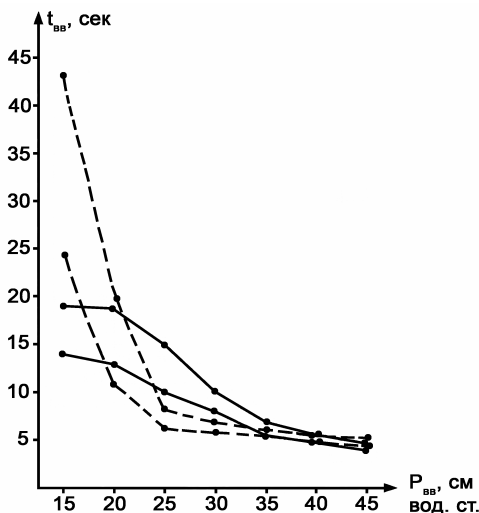


Рис. 4. Залежність часу введення ($t_{\text{вв}}$) дистильованої води (—) та розчину 0,9% NaCl (- - -) від тиску введення ($P_{\text{вв}}$)

Отримані дані дозволяють стверджувати, що процес введення має нелінійний характер – крива поглинання має дві лінійні ділянки. Зафіксований характер кривих показує, що при різних

тисках введення рідини діють різні механізми поглинання. На першій ділянці це тканинний тиск, інтенсивність кровотоку. На другій ділянці приєднуються механічні властивості тканин. В області малих тисків на час поглинання рідин впливають їх фізико-хімічні властивості. Гіпоосмотична дистильована вода поглинається тканиною скоріше, ніж 0,9% розчин NaCl. Тиск порядку 35 см вод. ст. і вище згладжує цю різницю. Для створення ідентичних умов вивчення тканинного кліренсу та мінімального механічного впливу на тканину ми використовували тиск в діапазоні 35–40 см вод. ст. Час дрейфу міжелектродного імпедансу при введенні електродів з нержавіючої сталі у м'язову тканину (при $j = 10,6$ мкА/мм², частоті 500 кГц) максимально досягав 8 хвилин, що було враховано у подальших експериментах.

При експериментальних дослідженнях, що були проведені на лабораторних щурах, враховувалися можливі джерела інструментальних та методичних похибок. При одноразовому введенні 0,9% розчину NaCl та дистильованої води у м'язові тканини різних тварин розкид був досить значний. Коефіцієнт варіації

$$C_v = \frac{\sigma}{M} \cdot 100\%$$

(де: M – середнє арифметичне значення результатів, σ – середнє квадратичне відхилення) становив від 24% до 51%. Ці цифри приблизно одного порядку з характерними даними з літератури, що отримані при використанні радіоактивних ізотопів: 47%, 64%, 73% [11]; 49%, 66% [17]; 41% [18]. Це дає підставу стверджувати, що основна методична похибка залежить від неоднорідності тканин та різниці їх реакції на укол.

Висновки

Межа інструментальних похибок електроімпедансного метода визначення тканинного кліренсу може складати одиниці відсотків. Крім того, вона може бути задана при розробці відповідних технічних засобів.

Методичну похибку, що залежить від режиму введення та дрейфу міжелектродного імпедансу при встановленні давача у тканині можна мінімізувати.

Головним джерелом розбіжностей результатів є природна неоднорідність тканин та різниця їх реакції на укол. Врахувати цей факт певною мірою вдається при використанні порівняльних способів вивчення тканинного кліренсу, наприклад, при послідовному введенні рідини у досліджуваний об'єм. Крім того, судячи з отриманих результатів, коректність аналізу інформації мо-

же бути підвищена при врахуванні значення початкового електричного імпедансу та динаміки введення рідини.

Таким чином, аналіз інструментальних та методичних похибок відкриває нові перспективи використання електроімпедансного методу визначення тканинного кліренсу рідин.

Література

1. *Лайтфут Э.* Явления переноса в живых системах. – М.: Мир, 1977.
2. *Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О.В.* Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1975.
3. *Куценко С. А.* Основы токсикологии. – СПб., 2002.
4. *Березовский В. А.* Напряжение кислорода в тканях животных и человека. – К.: Наукова думка, 1975.
5. *Верещака В. В., Сидорова Н. М.* Інтегральна кількісна оцінка стану мікроциркуляції нігтьового ложа за даними капіляроскопії // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 86–93.
6. *Шошенко К. А.* Кровеносные капилляры. – Издательство «Наука», Сибирское отделение, Новосибирск, 1975.
7. *Соколов С. Е., Смердов А. А.* Аналіз методів визначення тканинного кліренсу рідин та газів // Электроника и связь. – 1999. – №4. – С. 92–93.
8. *Katy S. S.* Measurement of regional circulation by local clearance of radioactive sodium // American Heart Journal, 1949, v. 38, №3, p. 321–328.
9. *Lassen N. A., Lindbjerg J., Munc K. O.* Measurement of blood-flow through skeletal muscle by intramuscular injection of Xenon-133 // Lancet, 1964, 7335, p. 686–689.
10. *Смердов А. А., Ступко А. И., Соколов С. Е.* Установка для исследования динамики рассасывания жидкостей в биологических тканях // Медицинская техника. – 1983. – №1. – С. 44–47.
11. *Фролов В. К., Коптев И. В., Кошкин В. М., Порай-Кошиц А. К.* Количественная оценка мышечного кровотока по клиренсу местно инъецируемого ^{133}Xe // Медицинская радиология. – 1980. – Т. 25, №7. – С. 59–88.
12. *Ахутин В. М.* Биотехнические системы: Теория и проектирование. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1981.
13. *Schwan H. P.* Alternating Current Electrode Polarization // Biophysik, 1966, Bd. 3, №3, p. 181–201.
14. *Geddes J. A., Da Costa C. P., Wise G.* The impedance of stainless steel electrodes // Med. Biol. Eng., 1971, v. 9, №3, p. 511–521.
15. *Соколов С. Е.* Погрешность определения временных интервалов тканевого клиренса // Радиоэлектронная медицинская аппаратура. – ВНИИМП, М., 1986. – С. 100–103.
16. *Соколов С. Е., Берёзко Л. А.* Математическая модель рассасывания жидкостей и газов в тканях // Разработка и производство радиэлектронной аппаратуры. ВНИИМП, М., 1990. – С. 54–59.
17. *Jelnes R., Rasmussen L. B., Eickhoff J. H.* Direct determination of the tissue to blood partition coefficient for Xenon in human subcutaneous adipose tissue // Scand. Clin. Lab. Invest., 1984, v. 44, №7, p. 643–647.
18. *Калюжный И. Т., Соломенцева Н. Н.* Микроциркуляция и проницаемость кровеносных капилляров у больных хроническим гепатитом // Терапевтический архив. – 1985. – №9. – С. 91–95.
19. *Смердов А. А., Ступко А. И., Соколов С. Е.* Способ тестирования химических веществ, изменяющих тканево-сосудистую проницаемость. – Авторское свидетельство № 1268144 МКИ А61В 5/05, 10/00 G01 № 33/48. Бюллетень изобретений, 1986, № 41.