

## ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

© 2013 О. С. Добрынина<sup>1</sup>, Б. А. Зон<sup>1</sup>, Г. И. Козинец<sup>2</sup>, А. Н. Лихолет<sup>1</sup>, Г. В. Пахомов<sup>1</sup>, В. М. Погорелов<sup>2</sup>, В. И. Двуреченский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1, 394006 Воронеж, Россия

<sup>2</sup>Гематологический научный центр РАМН, пр. Зыковский Новый, 4А, 125167 Москва, Россия  
e-mail: menshiholga@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.07.2013 г.

**Аннотация:** Предложен метод экспериментального моделирования жидкости в кровеносных сосудах человека, образующейся при острых кровопотерях. Исследованы импедансные спектры этих моделей в диапазоне частот от 1 Гц до 3МГц при различных конструкциях измерительных ячеек. На основании полученных результатов предложен метод количественной диагностики острых кровопотерь.

**Ключевые слова:** импедансная спектроскопия, биологические жидкости, кровопотери.

### ВВЕДЕНИЕ

Исследование биологических объектов с позиции современной физики является актуальной проблемой. В частности, большое внимание уделяется методикам изучения биологических жидкостей, основанным на измерениях их электрических параметров, а именно импеданса, поскольку импедансная спектроскопия широко применяется в различных областях электрохимии, физики, науках о материалах в качестве рабочего инструмента. Биологические жидкости часто используются в качестве экспериментальной модели при разработке технических средств, расширяющих возможности существующих диагностических методик, или создании новых подходов, учитывающих особенности изучаемых систем. Употребляемый при этом термин «биологические жидкости» часто включает в себя не только телесные жидкости, возникающие в организме естественным способом (кровь, лимфа, моча и прочие жидкости организма), но и искусственно приготовленные модели жидкостей [1, 2].

Биологические жидкости в электрическом поле обладают ионной проводимостью. Величина проводимости зависит от концентрации электролитов и подвижности ионов в растворе. Кроме того, при наложении электрического поля в биологических жидкостях могут происходить явления внутренней поляризации, обусловленной смещением связанных зарядов, ориентацией отдельных моле-

кул и молекулярных комплексов, обладающих дипольными моментами [1, 3]. Биологические жидкости характеризуются частотной дисперсией электрических параметров — электропроводности и диэлектрической проницаемости в переменных электромагнитных полях. Она наблюдается в том диапазоне частот электромагнитного поля, которые соответствуют характеристическим частотам (временам) релаксации процессов поляризации. При изучении частотных зависимостей сопротивления и емкости биологических объектов обычно выделяют три области дисперсии [4]. В области низких частот  $f=10-10^3$  Гц —  $\alpha$ -дисперсия. Ее объясняют уменьшением эффекта поверхностной поляризации клеток, поскольку электрический ток с частотой до 1 кГц протекает практически только по межклеточникам, так как сопротивление клеток для токов низкой частоты велико. По мере увеличения частоты переменного тока эффект поверхностной поляризации уменьшается, что проявляется как уменьшение диэлектрической проницаемости и сопротивления ткани [4]. В области радиочастот ( $10^4-10^8$  Гц) наблюдается  $\beta$ -дисперсия, которая отображает изменение поляризации макромолекул по мере повышения частоты внешнего электромагнитного поля. Снижение диэлектрической проницаемости при повышении частоты внешнего поля в этом диапазоне не зависит от того, что даже менее крупные ма-

кромолекулы не успевают изменить ориентацию за один период внешнего электромагнитного поля. Поляризация происходит во всем объеме клетки и вызывается наличием клеточной мембраны и мембраны цитоплазмы. Макрополяризация связана с перераспределением ионов на границе макроструктурного объема, то есть электролитической поляризацией границы раздела. Таким образом, эта дисперсия обусловлена уменьшением эффекта поляризации границ раздела в биологических средах. На сверхвысоких частотах  $>10^{10}$  Гц наблюдается  $\gamma$ -дисперсия. Уменьшение диэлектрической проницаемости в данном диапазоне обусловлено ослаблением эффектов поляризации, вызываемой диполями воды [5].

Например, у крови  $\alpha$  — дисперсия практически отсутствует,  $\beta$  — дисперсия обусловлена значительным снижением емкостного сопротивления клеток крови с ростом частоты [6] и дипольной поляризацией молекул гемоглобина (Hb) и белков плазмы крови [7], а  $\gamma$  — дисперсия обусловлена поляризационными свойствами молекул воды [8, 9].

Импеданс биологических объектов также зависит от частоты тока: при увеличении частоты реактивная составляющая импеданса уменьшается [5]. Между дисперсиями электропроводности и диэлектрической проницаемости и дисперсией импеданса существует связь, но это не идентичные процессы. Частотно-зависимый характер емкостного сопротивления является одной из причин зависимости импеданса биологических объектов от частоты тока [10]. В настоящей работе приводятся результаты измерения зависимостей активного, реактивного и полного сопротивления нескольких моделей биологических жидкостей от частоты внешнего поля в широком диапазоне частот при различных конструкциях измерительных ячеек, с целью использования этих данных для проблем медицинской диагностики. Предварительные результаты подобных измерений были опубликованы нами ранее [11, 12].

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА

Реакцией организма на острые кровопотери является восстановление давления в кровеносной системе за счет всасывания межклеточной жидкости. На основе этого явления предложен метод количественного определения острых кровопотерь [13]. Для реализации метода в данной работе исследовались несколько моделей биологических жидкостей: цельная кровь, 90% цельной крови + 10% физиологического раствора, 70% цельной

крови + 30% физиологического раствора, 60% цельной крови + 40% физиологического раствора, чистого физиологического раствора. При моделировании использовалась кровь людей-доноров обоего пола в возрасте 21—47 лет с различными группами крови и резус-факторами.

Удельное сопротивление крови может быть рассчитано из сопротивления исследуемого образца биологической жидкости с учетом конфигурации и геометрических размеров измерительной ячейки. Однако, поскольку геометрический фактор входит в величину рассчитанного удельного сопротивления для конкретной измерительной ячейки в качестве постоянного множителя, а в данном исследовании интерес представляет лишь характер зависимости электрофизических параметров моделей жидкости от частоты, в дальнейшем будем говорить просто о сопротивлении.

### ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

Проводились исследования зависимости от частоты активной (R) и реактивной (X) составляющих полного (Z) сопротивления моделей биологических жидкостей в диапазоне от 1 Гц до 3 МГц при двух различных геометриях измерительных ячеек. Измерения проводились на приборе Solartron 1260, позволяющем исследовать как полное сопротивление, так и его активную и реактивную составляющие в интервале частот от  $10^{-3}$  Гц до 30 МГц в автоматическом режиме с компьютерной обработкой результатов, и на приборе LCR 819.

В первом варианте была выбрана конструкция ячейки в виде двух коаксиально расположенных полых цилиндров, являющихся электродами (рис. 1). Такая геометрия ячейки позволяет увеличить вклад реактивной (емкостной) составляющей электропроводности, то есть судить о диэлектрических свойствах моделей биологических жидкостей.

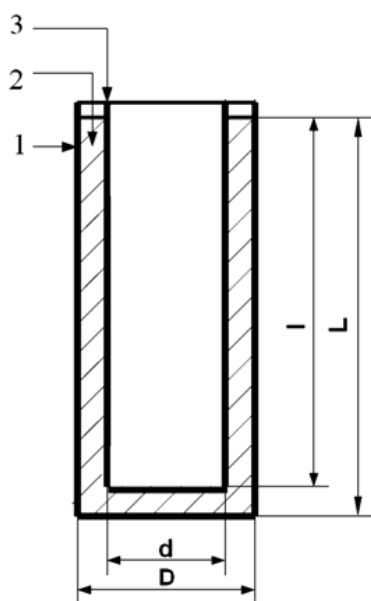
При этом удельное сопротивление биологической жидкости:

$$\rho = G_1 R, \quad (1)$$

где  $G_1$  — геометрический фактор. Для данной геометрии:

$$R = \frac{R_{\text{ц}} R_{\text{д}}}{R_{\text{ц}} + R_{\text{д}}}, \quad (2)$$

где  $R_{\text{ц}}$  — сопротивление между цилиндрическими частями ячейки,  $R_{\text{д}}$  — сопротивление между донышками, причем:



**Рис. 1.** Схема цилиндрической ячейки: 1 — внешний цилиндр; 2 — биологическая жидкость; 3 — внутренний цилиндр; d — наружный диаметр внутреннего цилиндра; D — внутренний диаметр внешнего цилиндра

$$R_{ц} = \rho \frac{D-d}{\pi l(D+d)}, R_{д} = 4\rho \frac{L-l}{\pi d^2}. \quad (3)$$

Тогда из соотношения (1) с учетом (2) и (3) можно получить, что:

$$G_1 = \frac{\pi d^2}{4(L-l)} + \frac{\pi l(D+d)}{D-d}.$$

Из реактивной составляющей сопротивления:

$$X = 1/2\pi f C, \quad (4)$$

где f — частота измерительного сигнала, C — ёмкость ячейки с биологической жидкостью, может быть определена действительная часть диэлектрической проницаемости биологической жидкости  $\epsilon$ . С учетом того, что:

$$C = C_{ц} + C_{д} = \pi \epsilon \epsilon_0 \left( \frac{2l}{\ln \frac{D}{d}} + \frac{d^2}{4(L-l)} \right),$$

$$\epsilon = (2\pi f C_0 X)^{-1},$$

где  $C_0$  — емкость ячейки без биологической жидкости, которую можно определить, как:

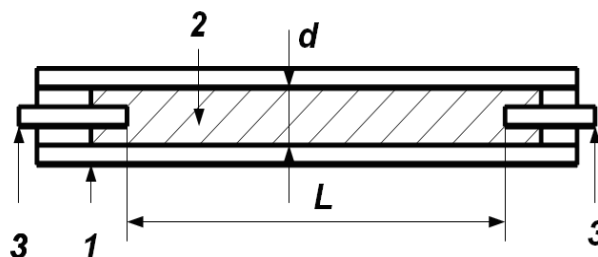
$$C_0 = \pi \epsilon_0 \left( \frac{2l}{\ln \frac{D}{d}} + \frac{d^2}{4(L-l)} \right).$$

Если возможно измерение C, то действительную часть диэлектрической проницаемости можно

найти как  $\epsilon = C/C_0$ , измерив также  $C_0$ .

При D = 16 мм, d = 12 мм, L = 39 мм, l = 37 мм,  $G_1 = 0.87$  м,  $C_0 = 7.65$  пФ. Объем исследуемой биологической жидкости при этом составляет 3.65 мл.

В другом варианте измерений исследуемая биологическая жидкость находилась в капилляре, в концы которого вставлялись измерительные электроды из химически стойкого металла с диаметром чуть меньшим внутреннего диаметра капилляра d и расстоянием между концами электродов L (рис. 2).



**Рис. 2.** Схема капиллярной ячейки: 1 — капилляр; 2 — исследуемая жидкость; 3 — электроды

В этом случае удельное сопротивление биологической жидкости может быть записано в виде:

$$\rho = G_2 R, \text{ где}$$

$$G_2 = \frac{\pi d^2}{4L}.$$

При d = 1.5 мм и L = 68 мм,  $G_2 = 2.6 \cdot 10^{-5}$  м. Объем исследуемой жидкости в такой ячейке менее 0.2 мл.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Цилиндрическая измерительная ячейка

Измерения проводились в ячейках с изолированными со сторон, соприкасающихся с биологической жидкостью, поверхностями цилиндров, и в ячейках с неизолированными цилиндрами.

Напряжение измерительного сигнала составляло 0.025 В. В качестве изоляции служил тонкий (~10 мкм) слой химически стойкого лака.

На рис. 3—5 для измерительной ячейки с изолированными электродами приведены зависимости активного ( $R$ ), реактивного ( $X$ ) и полного ( $Z$ ) сопротивлений от частоты измерительного сигнала для разных моделей биологической жидкости — цельной крови, 90% цельной крови и 10% физраствора, 70% цельной крови и 30% физраствора.

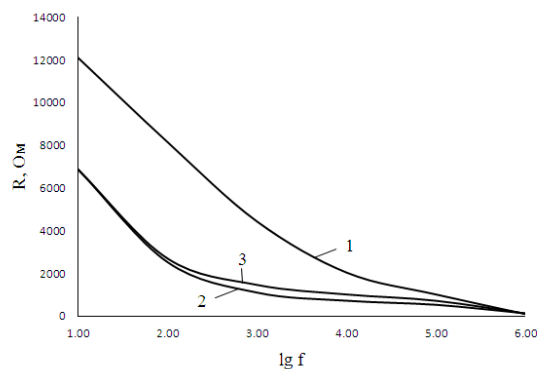
Видно, что как активная, так и реактивная составляющие сопротивления с ростом частоты измерительного сигнала существенно уменьшаются. Большие значения  $R$  при низких частотах объясняются, по-видимому, образованием в приэлектродных областях двойных заряженных слоев, экранирующих электрическое поле в остальном объёме исследуемого образца. С учётом (4) и того, что измерительная ячейка представляет собой цилиндрический конденсатор, обладающий ёмкостью  $C$ , значения  $X$  при низких частотах также велики.

Значения сопротивлений разбавленной крови меньше соответствующих значений для цельной крови, однако, при увеличении степени разбавления крови, дальнейшего заметного изменения значений не происходит.

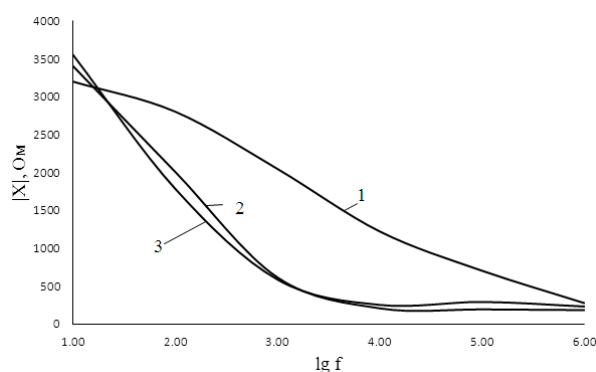
Следующая серия измерений была произведена на аналогичной цилиндрической ячейке с неизолированными электродами. На рис. 6—8 представлены зависимости составляющих сопротивления и полного сопротивления для разных моделей биологической жидкости — цельной крови, 90% цельной крови и 10% физраствора, 70% цельной крови и 30% физраствора.

Активное сопротивление монотонно уменьшается с ростом частоты до ~30 кГц, где принимает минимальное значение, и затем начинает медленно возрастать. Большая величина активного сопротивления при малых частотах предположительно может быть связана с тем, что при каждой полярности напряжения на электродах успевают осесть изолирующий слой нейтрализовавшихся ионов, а с повышением частоты толщина этого слоя уменьшается. В области более высоких частот в результате невысокой подвижности ионов они перестают успевать за период измерительного сигнала смещаться на значительные расстояния.

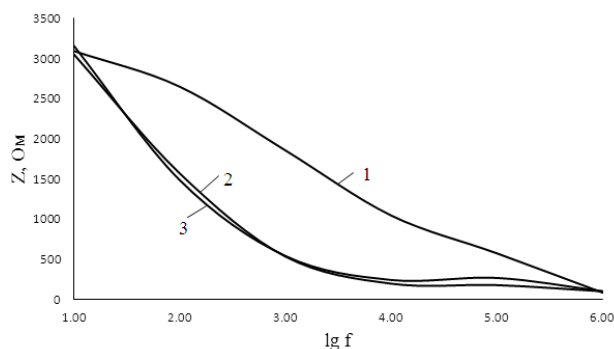
Реактивное сопротивление в области низких частот отрицательно, что соответствует ёмкостному его характеру. Ёмкость структуры с ростом частоты уменьшается в результате изменения соотношения



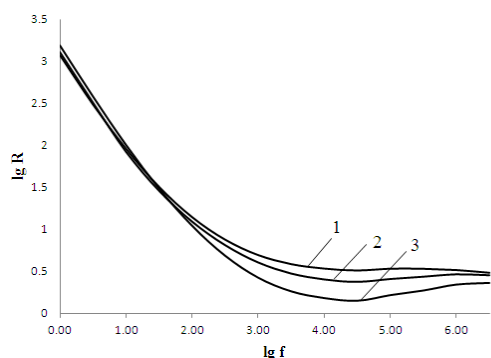
**Рис. 3.** Бицилиндрическая ячейка с изолированными электродами. Зависимость активного сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1- цельная кровь, 2—90% цельной крови и 10% физраствора, 3—70% цельной крови и 30% физраствора



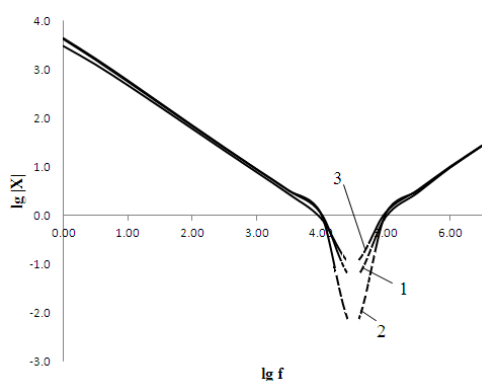
**Рис. 4.** Бицилиндрическая ячейка с изолированными электродами. Зависимость реактивной составляющей сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора



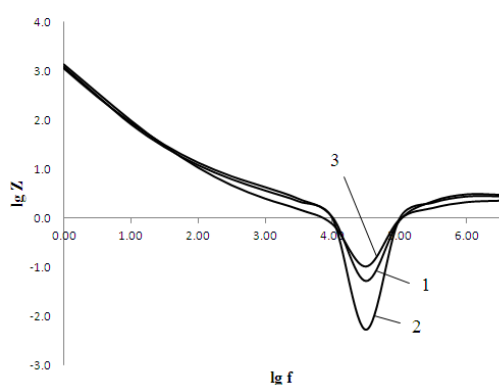
**Рис. 5.** Бицилиндрическая ячейка с изолированными электродами. Зависимость полного сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора



**Рис. 6.** Бицилиндрическая ячейка с неизолированными электродами. Зависимость логарифма активного сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора



**Рис. 7.** Бицилиндрическая ячейка с неизолированными электродами. Зависимость логарифма реактивной составляющей сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора



**Рис. 8.** Бицилиндрическая ячейка с неизолированными электродами. Зависимость логарифма полного сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора

между периодом измерительного сигнала и характеристическими временами поляризации компонентов крови, но поскольку в выражении для емкостного сопротивления (4) частота стоит в знаменателе, реактивное сопротивление с ростом частоты все же уменьшается. При частоте  $\sim 30$  кГц знак его изменяется, то есть начинает преобладать индуктивная составляющая, которая пропорциональна частоте, и сопротивление начинает возрастать.

На полное сопротивление в области частот  $10 \div 100$  кГц, как видно из рис. 7 и 8, преобладающее влияние оказывает реактивная составляющая, так как в данном интервале частот она меньше активной составляющей. С увеличением разбавления в этой области сопротивление уменьшается. В интервале частот  $2 \div 4$  кГц при различных степенях разбавления крови физраствором полное сопротивление монотонно уменьшается с увеличением процентной концентрации физраствора.

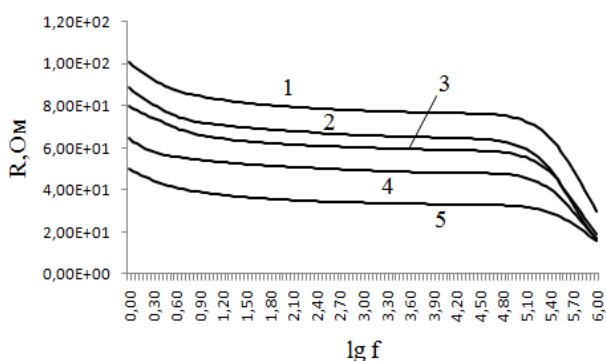
#### Капиллярная измерительная ячейка

Результаты измерений активного сопротивления в капилляре в интервале частот  $1$  Гц  $\div$   $1$  МГц при напряжении измерительного сигнала  $5$  В для разных моделей биологической жидкости — цельной крови, 90% цельной крови и 10% физраствора, 70% цельной крови и 30% физраствора, 40% цельной крови и 60% физраствора, физраствора представлены на рис. 9—11.

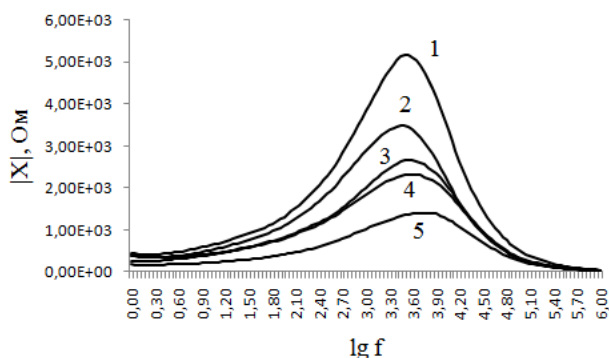
Видно, что с увеличением степени разбавления активная составляющая сопротивления монотонно уменьшается и мало зависит от частоты измерительного сигнала вплоть до частоты  $50$  кГц, и лишь при  $100$  кГц имеет несколько меньшие значения. При концентрациях физраствора 20% и выше зависимость носит линейный характер и лишь при низких концентрациях идет несколько круче.

Изменение реактивной составляющей сопротивления представлено на рис. 10. Здесь в рассматриваемой области частот имеются экстремумы сопротивления, положения и значения которых сложно зависят от концентрации физраствора. Поскольку кровь является сложной многокомпонентной системой, эти экстремумы могут быть обусловлены изменениями соотношений между периодом измерительного сигнала и характеристическими временами диэлектрической релаксации различных компонентов крови, а также изменениями в соотношениях концентраций последних.

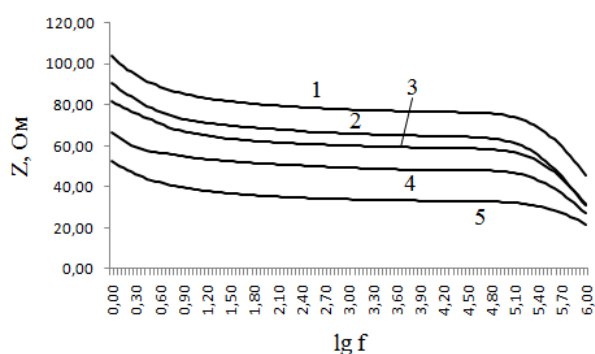
Полное сопротивление крови практически не отличается от своей активной составляющей, так



**Рис.9.** Капиллярная ячейка. Зависимость активной составляющей сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора представлены, 4 — 40% цельной крови и 60% физраствора, 5 — физраствор



**Рис. 10.** Капиллярная ячейка. Зависимость реактивной составляющей сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора представлены, 4 — 50% цельной крови и 50% физраствора, 5 — физраствор



**Рис. 11.** Капиллярная ячейка. Зависимость полного сопротивления от логарифма частоты в Гц: 1 — цельная кровь, 2 — 90% цельной крови и 10% физраствора, 3 — 70% цельной крови и 30% физраствора представлены, 4 — 50% цельной крови и 50% физраствора, 5 — физраствор

как при данной геометрии измерений реактивная составляющая по абсолютному значению гораздо больше активной составляющей и её параллельный вклад незначителен (рис. 11).

### ВЫВОДЫ

При измерениях на переменном сигнале чувствительность, надежность и информативность методов определения тех или иных электрофизических параметров крови и, в частности, её комплексного сопротивления в существенной степени зависят от геометрии измерительной ячейки. Для анализа реактивной (емкостной) составляющей электроды должны иметь достаточную площадь и быть недалеко расположены друг от друга. При этом возможны два варианта: изолированные электроды, не допускающие обмена зарядами с исследуемой кровью и неизолированные электроды. Для анализа активной составляющей удобнее производить измерения в капилляре, так как вклад реактивной составляющей при этом незначителен. Последнее обстоятельство допускает измерение полного сопротивления без необходимости использования фазочувствительных элементов регистрирующего устройства. Кроме того, необходимый для измерения объём крови в данном случае незначителен, что позволяет использовать капиллярную кровь.

При различных условиях измерений могут быть получены качественно различные характеристики, к примеру, могут наблюдаться резонансные процессы в области определённых частот, что может дать дополнительную информацию о составе крови и, следовательно, стать целью отдельного исследования.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нгуен Суан Нгуа. Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. СПб., 2011. 16 с.
2. Гнеденков С. В., Синябрюхов С. Л. // Вестник ДВО РАН. 2006. № 5. С. 6.
3. Седунов Б. И., Франк-Каменецкий Д. А. // УФН. 1963. Т. 79. Вып. 4. С. 617.
4. Chia-Chern Chen. Thesis for master of Science. Tainan, 2005. 100 с.
5. Ремизов А. Н., Максина А. Г., Потапенко А. Я. Медицинская и биологическая физика. М.: Дрофа, 2003. 560 с.
6. Melville D., Paul F., Roath S. // IEEE Trans. Magn, 1982. V. 18. № 6. P. 1680.
7. Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 271 с.

8. *Grimnes S., Martinsen O. G.* Bioimpedance and Bioelectricity Basics, San Diego: Academic Press, 2008. P. 488.

9. *Zhao T. X., Jacobson B., Ribbe T.* // *Physiol. Meas.* 1993. V. 14. P. 145.

10. *Самойлов В. О.* Медицинская биофизика. СПб.: СпецЛит, 2004. 496 с.

11. *Бахметьев А. В., Добрынина О. С., Зон Б. А. и др.* // *Вестник службы крови России.* 2010. № 4. С. 15.

12. *Бахметьев А. В., Добрынина О. С., Зон Б. А. и др.* // *Медицинская физика.* 2011. № 4. С. 45.

13. *Усов С. В., Козинец Г. И., Чекмарев О. М. и др.* Способ определения величины кровопотери, устройство для его осуществления и измерительная камера для определения гематокритного числа. Пат. 2197729 (2001). РФ // опубл. 01.27.2003.

---

*Добрынина Ольга Сергеевна* — аспирантка физического факультета, Воронежский государственный университет; (951) 8682178, e-mail: mensiholga@yandex.ru

*Зон Борис Абрамович* — д. ф.-м. н., профессор, заведующий кафедрой математической физики, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2553876, e-mail: zon@niif.vsu.ru

*Козинец Геннадий Иванович* — д. м. н., профессор; тел.: (473) 2553876

*Лихолет Александр Николаевич* — к. ф.-м. н., доцент, старший научный сотрудник, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2553876, e-mail: likholet@yandex.ru

*Пахомов Геннадий Владимирович* — старший научный сотрудник, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2553876, e-mail: pakhomov@niif.vsu.ru

*Погорелов Валерий Михайлович* — д. м. н., профессор; тел.: (473) 2553876

*Двуреченский Владимир Иванович* — ассистент, ведущий электроник, физический факультет, кафедра ядерной физики, Воронежский государственный университет; тел.: (473) 2385645, e-mail: dvurechenskiy@phys.vsu.ru

*Dobrynina Olga S.* — post-graduate student of Physics Faculty, Voronezh State University; tel: (951) 8682178, e-mail: mensiholga@yandex.ru

*Zon Boris A.* — Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Head of the Department of Mathematical Physics, Voronezh State University; tel.: (473) 2553876, e-mail: zon@niif.vsu.ru

*Kozinets Gennady I.* — Dr. Sci. (Medicine), Professor; tel.: (473) 2553876

*Likholet Aleksandr N.* — Cand. (Phys.-Math.), Associate Professor, Senior Researcher, Voronezh State University; tel.: (473) 2553876, e-mail: likholet@yandex.ru

*Pakhomov Gennady V.* — Senior Researcher, Voronezh State University; tel.: (473) 2553876, e-mail: pakhomov@niif.vsu.ru

*Pogorelov Valery M.* — Dr. Sci. (Medicine), Professor; tel.: (473) 2553876

*Dvurechenskiy Vladimir I.* — Assistant, Leading Electronics, Faculty of Physics, Department of Nuclear Physics, Voronezh State University; tel.: (473) 2385645, e-mail: dvurechenskiy@phys.vsu.ru