

**Микола ТЕРЕЩЕНКО**, канд. техн. наук, доц.,

**Володимир ШАЛІМОВ**, студент

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,  
м. Київ, Україна, e-mail: agfarkpi@i.ua, sova.vowa2015@gmail.com

## **МЕТОД ВИМІРУ ПАРАМЕТРІВ ПРОНИКНЕННЯ ЛІКІВ В БІОЛОГІЧНУ ТКАНИНУ ТА ОЦІНКА ЇЇ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ**

**Анотація.** З кожним роком збільшується попит на використання трансдермальних методів введення ліків, тому необхідні більш точні методи та системи виміру і контролю цього процесу [1]. Запропоновано та досліджено високоточний спосіб виміру параметрів проникнення лікувальних речовин в біологічну тканину (БТ) та оцінка її реального фізіологічного стану, яка вимірює значення глибини та швидкості проникнення лікарського засобу в біологічну тканину. Це дозволяє визначити ефективність дії впливаючого ультразвуку на тканину, її фізіологічний стан біологічних тканин, реєстрацію значень глибини та швидкості проникнення лікарського засобу в БТ під час дії ультразвуком різної інтенсивності [2]. Запропонований структурна схема та вдосконалений принцип визначення параметрів, за допомогою реєстрації фактичних значень температури біологічних тканин.

**Ключові слова:** оцінка стану біологічних тканин, параметри проникнення ліків, вплив температури на параметри проникнення.

**Актуальність дослідження.** Використання неінвазивних методів введення лікарських препаратів стає все більш розповсюдженим. Трансдермальні методи використовуються для лікування ушкоджень м'яких тканин людини, м'язів та введення антибіотиків місцевим шляхом, що знижує побічні ефекти та збільшує їх ефективність [3]. Для підвищення ефективності дії препаратів, використовують електричні, магнітні, лазерні та ультразвукові методи їх переміщення [4]. У даному дослідженні мова буде йти саме про ультразвуковий метод.

**Мета дослідження.** Щоб оцінити ефективність, глибину проникнення та фізіологічний стан біологічних тканин, користуються визначенням залежності значення електропровідності від частоти зондуючого струму, що здійснюється автоматичним покроковим підбором частот до величини, при якій відбувається максимальне збільшення електропровідності на величину, що визначається коефіцієнтом поляризації [5]. Недоліком такого способу є невисока точність визначення глибини проникнення лікарської речовини в біологічну тканину, через температурну похибку. Метою дослідження є підвищення достовірності та точності виміру і оцінки параметрів глибини проникнення ліків в БТ.

**Структура системи дозованого транспортування лікарських речовин.** Вимір параметрів проникнення та оцінка фізіологічного стану біологічних тканин відбувається через визначення залежності електропровідності від частоти зондуючого струму [6]. Такий процес здійснюється покроковим підбором частот до значення, при якому збільшення електропровідності на величину, що визначається максимальним коефіцієнтом поляризації, характерним для вибраної біологічної тканини. Одночасно вимірюється значення дисперсії електропровідності від частоти зондуючого струму з використанням різних частотних інтервалів та зміною напрямку дії та форми зондуючого струму. При цьому проводиться серія вимірів значень електропровідності та її дисперсії, як при дії на біологічну тканину ультразвуком різної інтенсивності, так і без впливу ультразвуку. По значенням їх відмінностях визначають ефективність дії ультразвуку [7].

Так, на ділянку біологічну тканину наносять лікарський засіб та впливають на цю ділянку ультразвуковими коливаннями. При цьому змінюють значення їх інтенсивності, частоти, форму та тривалість дії з реєстрацією параметрів глибини та швидкості проникнення лікарського засобу в біологічну тканину [8]. Але недоліком такого методу є складність визначення глибини проникнення лікарської речовини в біологічну тканину, через обмежені функціональні можливості та розкид отриманих результатів із-за температурної похибки.

Для зменшення температурної похибки, нами було введено вимірювання та контроль змін значень температури біологічної тканини під час дії ультразвукових коливань.

Завдяки даній інновації, суттєво підвищилась достовірність та точність виміру параметрів проникнення ліків в біологічну тканину, реєстрацію значень глибини та швидкості проникнення лікарського засобу(ЛЗ) в біологічну тканину під час дії ультразвуком різних інтенсивності, частоти та форми на біологічну тканину з врахуванням її зміни температурного градієнту. Це дало можливість виключити вплив сторонніх факторів на параметри дифузії ЛЗ в БТ.

**Методика виміру параметрів проникнення лікувальних речовин.** Дисперсія значень глибини  $h$  та швидкості  $v$  проникнення лікарського засобу в біологічну тканину є результатом вимірюванням величин розпорошеності значень цієї змінної  $\Delta h$  глибини та швидкостей  $\Delta v$  проникнення, беручи до уваги всі їх значення і їх ймовірності або ваги з врахуванням того, що вимірювання проводяться при визначеній температурі  $T$  біологічної тканини.

Визначення дисперсії  $D_1$  глибини  $h$  проникнення лікарського засобу, без впливу ультразвуку (інтенсивність  $I=0$ ), при визначеній температурі  $T_i$  виконується

$$D_1 = S_1^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_1 - X_2)^{-2}}{N_1 - 1}, \quad (1)$$

де  $S_1$  – середньоквадратичне відхилення вимірних значень глибини проникнення;  $N_1$  – кількість дослідів;  $X_i$  – значення досліджуваного параметру вимірних значень глибини проникнення;  $X$  – середнє арифметичне вимірних значень глибини проникнення.

Так визначення дисперсії  $D_2$  глибини проникнення лікарського засобу, під час впливу ультразвуку(інтенсивність  $I \neq 0$ ), при визначеній температурі  $T_i$ :

$$D_1 = S_2^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_{i1} - X_2)^{-2}}{N_2 - 1}, \quad (2)$$

де  $S_2$  – середньоквадратичне відхилення вимірних значень глибини проникнення під час дії ультразвуку;  $N_2$  – кількість дослідів під час дії ультразвуку;  $X_{i2}$  – значення досліджуваного параметру вимірних значень глибини проникнення під час дії ультразвуку;  $X_2$  – середнє арифметичне вимірних значень глибини проникнення під час дії ультразвуку

Значення різниць дисперсії  $\Delta D$  визначають за формулою (3):

$$\Delta D = D_1 - D_2. \quad (3)$$

Швидкість  $V$  зміни дисперсії визначається за формулою (4):

$$V = \frac{\Delta D}{\Delta t}, \quad (4)$$

де  $\Delta t$  – значення часу зміни різниці дисперсій.

Електрична провідність  $g$ , без впливу ультразвуку, визначається за формулою (5):

$$g = \frac{l}{R \cdot S'}, \quad (5)$$

де  $l$  – довжина зразка;  $S$  – площа поперечного перерізу досліджуваного зразка;  $R$  – електричний опір біоструктури.

Електрична провідність  $g^\circ$ , під час впливу ультразвуку, визначається за формулою (6):

$$g^\circ = \frac{l}{R \cdot S'}. \quad (6)$$

Різниця електричної провідності  $\Delta g$  обраховується за формулою (7):

$$\Delta g = g - g^{\circ}. \quad (7)$$

Запропонована методика реалізується структурною схемою установки дозованого транспортування лікарських речовин, яка зображена на (рис. 1)



**Рис. 1.** Установки дозованого транспортування лікарських речовин: 1 – генератор імпульсів; 2 – формувач сигналу з комбінованими електродами; 3 – вимірювальний пристрій – осередок для біологічної структури; 4 – підсилювач; 5 – вольтметр; 6 – універсальний осцилограф; 7 – випромінювач ультразвуку; 8 – лікарський засіб; 9 – вимірювач температури.

Лікарський засіб 8 розташовують на ділянці тіла. За допомогою вимірювача температури 9 здійснюємо замір значення температури біологічної тканини. Генератор імпульсів 1 подає змінний гармонічний електричний сигнал на формувач 2, а далі на вимірювальний пристрій 3. Підсилювач 4 підсилює вихідний струм та стабілізує його. Зондує струм йде до вимірювального пристрою 3, де розміщений зразок біологічної тканини, вимірюється його температура 9 та параметри. Далі прямує до підсилювача 4, після чого до вольтметра 5, де визначаються характеристики опору та напруги. Далі на осцилографі вимірюється амплітуда та фаза сигналу, також фіксується його форма. Таким чином заміряється глибина  $h$  та швидкість  $v$  проникнення лікарського засобу в біологічну тканину, яка залежить від часу  $t$  та температури біологічної тканини  $T_{\text{бі}}$  [9]. Такі операції проводяться і при включеній дії випромінювача ультразвуку. Після чого обраховується різниця електричної провідності під час дії ультразвуку і без нього. Після закінчення всіх вимірів, отримаємо результати різниці (7) електричної провідності та дисперсії (3) глибини та швидкості (4) проникнення лікарського засобу з фіксованим значенням температури біологічної тканини  $T_{\text{бі}}$ .

### Висновок

Вдосконалений метод виміру параметрів проникнення та оцінки фізіологічного стану біологічних тканин є більш ефективним, достовірним та точним. Даний метод враховує похибку вимірювань через зміну температури, що позитивно впливає на достовірність та точність отриманих результатів.

### Література

1. Терещенко М.Ф. Біофізика: підручник / М.Ф. Терещенко, Г. С. Тимчик, І.О. Яковенко. - Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2019. – 444 с. <http://ela.kpi.ua/handle/123456789/27589>.
2. Терещенко М.Ф., Кравченко А.Ю., Чухраєв М.В., Курлянцева А.Ю., Вплив ультразвуку терапевтичних інтенсивностей на кластерну структуру дистильованої води, Вісник НТУУ «КПІ». Сер. Приладобудування, 51(1), с. 126–79131, 2016.

3. М.Ф. Терещенко, Г.С. Тимчик, М.В. Чухраєв, А.Ю. Кравченко, Ультразвукові фізіотерапевтичні апарати та пристрої: монографія . Київ.: КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2018. <http://ela.kpi.ua/handle/123456789/25501>

4. A.V. Kyrylova, M.F. Tereshchenko, H.S. Tymchuk, V.Yu. Rudyk, «Alhorytm avtomatyzovanoho otsiniuvannia vplyvu ultrazvuku na biolohichnu tkanynu», Visnyk of NTUU «KPI». Series Instrument Making, vol. 5, pp. 98-102, 2013

5. Дорошук І.А. Автоматизована система стимуляції і діагностики біологічних тканин / Дорошук І.А., Терещенко М.Ф. // XV Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Ефективність інженерних рішень у приладобудуванні», 10-11 грудня 2019 року, м. Київ, Україна : збірник праць конференції / КПІ ім. Ігоря Сікорського, ПБФ, ФММ. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського; Центр учбової літератури, 2019. – С. 344–347.

6. Терещенко М.Ф. Біофізика: лабораторний практикум / М.Ф. Терещенко, Г.С. Тимчик, І.О. Яковенко. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2019. – 176 с. <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/31467>

7. Цапенко, В В. Исследование параметров влияния электрических сигналов на эффективность введения фармакологических препаратов в биологическую ткань / В.В. Цапенко, Н.Ф. Терещенко // Материалы 9-й Международной научнотехнической конференции молодых учёных и студентов в 2 томах, 20–22 апреля 2016 г., Минск, БНТУ. – 2016. – Том 1. – 135 с.

8. Sergey Matvienko, Vadim Shevchenko, Mykola Tereshchenko, Anatolii Kravchenko, Ruslan Ivanenko (2020). Determination of composition based on thermal conductivity by thermistor direct heating method. Eastern-European Journal of Enterprise Technologies, 1/5 (103), p. 19–29. DOI: 10.15587/1729-4061.2020.193429.

9. М. Tereshchenko, G. Tymchik, S. Pankov, і М. Chuhrayev, «Визначення глибини проникнення фармакологічних препаратів у біологічний об'єкт при ультрафонофорезі», *Bull. Kyiv Polytech. Inst. Ser. Instrum. Mak.*, вип. 56(2), с. 97–103, Груд 2018. [https://doi.org/10.20535/1970.56\(2\).2018.152483](https://doi.org/10.20535/1970.56(2).2018.152483).