

Электронные системы

УДК 544.272: 004.942

П.О. Івченко

Аналіз математичних моделей сенсору кисню

Представлено описание теоретических моделей электрохимических сенсоров с мембранным покрытием. Проанализированы имитационные модели для описания сложного взаимодействия между катодным времязависимым потоком, диаметром катода и электролита и толщиной мембранного слоя и его проницаемостью.

The description of theoretical models of electrochemical sensors with the membrane covering is presented. Simulation models for the description of complicated interaction between the cathode time-dependent current, cathode diameter, electrolyte, membrane layer thicknesses and its permeabilities are analysed.

Ключові слова: сенсор кисню, парціальний тиск кисню, газодифузійна мембрана, електрод, модель.

Вступ

В медицині для виміру парціального тиску кисню (pO_2) найчастіше використовуються сенсори [1] як найбільш прості і ті, що мають високі метрологічні характеристики [2]. Ці сенсори являють собою електроди й перетворюють енергію хімічної реакції в електричний струм [3].

За останні десятиріччя великою групою зарубіжних та вітчизняних дослідників (Davies, Clark, Huch, Коваленко, Березовський, Ландау та ін.) [4] розроблено новий напрямок в використанні мембранних сенсорів кисню - транскутанне визначення pO_2 . Побудова і вивчення математичних моделей дифузії кисню - теоретична основа всієї сучасної теорії транспорту кисню. А. Круг був першим, хто застосовував розрахунки для вивчення дифузії кисню в живих тканинах в двовимірному просторі, тобто на площині. Грюневальд був першим, хто створив тривимірну просторову модель дифузії кисню з 4 паралельних капілярів і зробив точні розрахунки величини pO_2 в залежності від середньої відстані між декількома капілярами і величини споживання кисню тканинами [5].

В 1956 році Кларк запропонував використовувати в сенсорах закрити систему електродів, в якій всі дифузійні обмеження локалізуються в полімерній мембрані. Крім того мембрана

відокремлює електроліт та електроди від середовища що аналізується, а це значно підвищує селективність та стабільність сенсорів. З цього часу почалося широке використання амперометричних методів в медицині та техніці [6]. Важливим напрямком є дослідження впливу газодифузійних мембран на метрологічні характеристики сенсорів та розробка мембран із закладеними властивостями, які не змінюються в часі від дії зовнішніх факторів.

Застосування сенсору з мембранным покриттям.

Кисневий сенсор з мембранным покриттям широко застосовується в клінічній області, де необхідні регулярні вимірювання pO_2 як для оцінки, так і подальшого контролю здоров'я пацієнтів.

На сьогодні, вимірювання pO_2 проводяться в крові за допомогою електрохімічних аналізаторів. Більшість аналізаторів «in vivo» (в живому організмі) складаються з дуже тонких проводів, вміщених в герметичну тефлонову трубку з допоміжним електролітом.

Розуміння механізмів транспорту кисню в тканині можливе при вирішенні проблеми модельного опису фізичних процесів, що проходять на межі розподілу двох поверхонь: стінкою артеріально-венозного капіляра і зовнішньою поверхнею шкіряного покриву при накладенні на шкіру сенсору кисню.

Чутливість сенсорів визначається швидкістю протікання електрохімічної реакції, яка загалом залежить від каталітичної активності металу, тобто його матеріалу та засобів обробки. Коли відновлення кисню проходить з уповільненою стадією доставки кисню до поверхні електрода, а саме такі умови необхідно забезпечити для нормальної роботи сенсорів, величина струму визначається параметрами газодифузійної мембрани. Електрохімічна реакція відновлення кисню на катоді протікає періодично, що дає можливість, не зменшуючи аналітичного сигналу, значно зменшити споживання кисню. Крім того, в період паузи дифузійні процеси направлені в протилежну сторону, що приводить до зменшення товщини дифузійного шару.

Матеріал електроду, його розмір, pH електроліту - все це грає роль в схемі процесу

відновлення, наявність захисної мембрани також змінює характер процесів, що відбуваються. Поліетиленова мембрана, що покриває електрод Кларка, не тільки повністю усуває проблему псування катода і робить вимірювання газів можливим, а й є відносно непроникною для кисню. Обмеження кількості кисню, споживаного катодом, дає можливість сенсору вимірювати pO_2 в розчині.

Для транскутанних досліджень важливим фактором є мембрана - шкіра, так як величина струму, створювана редукцією молекул кисню на платиновий катод, залежить, крім товщини мембрани Clark, також від не маючого судин епідермісу. Ця «друга мембрана» змінює в лабораторних умовах час установки електроду і зменшує вимірюваний сигнал.

Постановка задачі

Дослідження взаємозв'язку різних факторів в системі кисневого постачання тканин проводилось за допомогою методів математичного моделювання. Для теоретичного дослідження впливу основних параметрів системи кисневого постачання тканин на динаміку середнього тканинного pO_2 і доставку O_2 тканинам в нестационарних режимах розроблені оригінальні моделі динаміки pO_2 . На відміну від відомих математичних моделей, які аналізують транспорт O_2 в тканинах на мікрорівні, розроблені математичні моделі подаються безпосередній експериментальний перевірці.

Вивчення динамічних характеристик транспорту кисню в тканинах експериментальним шляхом ускладнено як обмеженими можливостями методик, так і великим обсягом необхідних для цього комплексних досліджень. Найбільш ефективним може бути використання для цієї мети математичних моделей.

Метою роботи є аналіз на основі закону дифузії Фіка, що визначає кисневий режим одиниці об'єму тканини, який дозволяє отримати формулу для середнього тканинного pO_2 в залежності від транспортування кисню.

Теоретичні моделі

Постачання кисню тканинам – складний процес, який здійснюється системами зовнішнього дихання, кровообігу, капілярної циркуляції і окислювально-відновлювального потенціалу клітин [7]. В медицині і біології використовують модель, в якій умови транспорту кисню з капілярів в тканину пов'язані з дифузією кисню через тонкі стінки капілярів і всередині тканини (в міжклітинному просторі). Дифузія кисню в живих тканинах у принципі нічим не

відрізняється від дифузії через рідини і колоїдні мембрани, закономірності якої були обґрунтовані Фіком.

Теоретичні моделі, що описують відношення вихідного струму - pO_2 сенсора Кларка зазнали сильних змін за останні десятиліття. Причиною основної проблеми було застосування теорії одновимірної дифузії до мікрокатодних електродів з мембранним покриттям.

В роботі [8] були запропоновані імітаційні моделі для опису складної взаємодії між катодним залежним від часу потоком, діаметром катода і електроліту і товщиною мембранного шару і його проникністю.

Всі аналітичні рішення засновані на різних рішеннях рівняння Фіка:

$$\frac{\delta p}{\delta t} = P \nabla^2 p, \quad (1)$$

де P - проникність кисню в середовищі ($P = \alpha D$), де α - розчинність кисню і D - коефіцієнт дифузії кисню в середовищі) і p - парціальний тиск кисню в середовищі.

Стаціонарні моделі

Одновимірною лінійною дифузійною моделлю. Це тришарова модель, яка застосовується до мікрокатодів, працює в газовій фазі сенсорів pO_2 і показана на рис. 1.

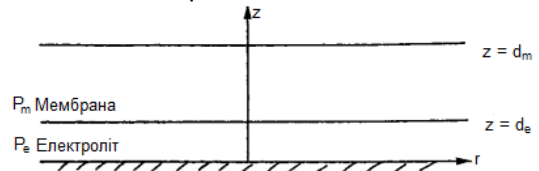


Рис. 1 Система координат для одновимірної дифузійної моделі для сенсору pO_2 на мікроелектроді.

У цій моделі прийнято обмеження, яке передбачає, що поверхня катода знаходиться під таким високим негативним потенціалом, що всі молекули кисню, які досягли катода, нейтралізуються. Для лінійної дифузії, рівняння (1) має вигляд

$$\frac{\delta p}{\delta t} = P \frac{\delta^2 p}{\delta z^2} \quad (2)$$

і струм на поверхні катода виражається через потік кисню на катод.

Стаціонарний граничний струм, i_L , представлений

$$i_L = \frac{nF\pi R^2 p_s}{d_e/P_e + d_m/P_m}, \quad (3)$$

де P_m і P_e - кисневі проникності в мембранному і електролітному шарі, відповідно, P_s - є переважаючою рО2 в зразку, n - число електронів, що беруть участь у реакції, F - стала Фарадея, R - радіус дискового електрода, d_e і d_m - щільності електролітного і мембранного шарів, відповідно.

Рівняння (3) описує поведінку мікродискових електродів з газовою фазою рО2. У цьому випадку, киснева «дифузія на краї» у напрямку до поверхні катода, має першорядне значення, і подальшому повинні бути використані моделі з напівсферичними або циліндричними координатами.

Одновимірна напівсферична дифузійна модель. Спрощена одновимірна дифузійна модель, яка була використана для опису поведінки мікродискових електродів, є напівсферичною моделлю. Модель, яка включала поняття швидкості реакції першого порядку для опису відновлення кисню на поверхні катода. Схематичне зображення даної моделі показано на рис. 2.

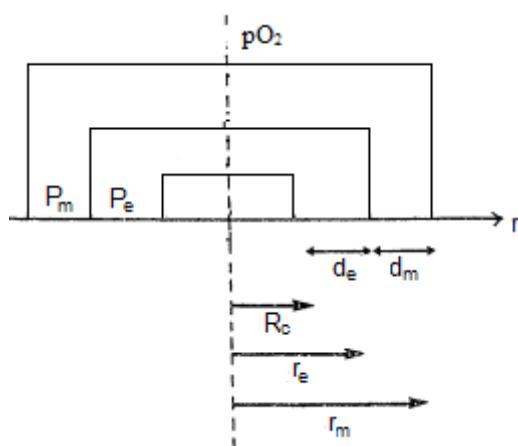


Рис. 2 Система координат напівсферичної дифузійної моделі для сенсору рО2 з радіусами катода, шару електроліту і мембрани R_c , r_e і r_m , відповідно. Щільність електроліту і мембранного шару d_e і d_m , відповідно

У разі граничного струму всі молекули кисню, що досягають поверхні катода, руйнуються (наприклад, мікродисковий катод поляризований досить негативно для того, щоб струм реакції був обмежений дифузією), тоді рівняння струму сенсора спрощується до

$$i = \frac{2\pi F p_s}{\frac{d_m}{P_m r_m r_e} + \frac{d_e}{P_e r_e R}} \quad (4)$$

Ця модель, очевидно, не є справжнім уявленням фізичної реальності, але її аналітична простота дозволяє достатньо легко вивчити

вплив різних параметрів, таких як R , d_e , d_m , P_m і P_e .

Двовимірні циліндричні дифузійні моделі. Попередня модель, заснована на транспортуванні кисню при одновимірних дифузійних процесах не описує реальні електрохімічні ситуації, що відбуваються в сенсорах з мікрокатадами. Дана модель, що включає електрохімічні реакції першого порядку, була використана для створення вольтамперограми, яка описує комплексні відносини між струмом сенсора і поляризуючою напругою. Вплив дифузії на «краї» або радіальної дифузії в напрямку до мікрокатода найкраще описується моделлю двовимірної кисневої дифузії, яка заснована на поєднанні двох одновимірних кисневих потоків у взаємно перпендикулярних напрямках.

Запропонована модель, що передбачає рішення рівняння Фіка для двох окремих шарів: перший шар, що містить мембрану, з дифузією, яка відбувається перпендикулярно поверхні катода, і другий шар, що містить розчин електроліту, з киснем, дифундує радіально, по відношенню до поверхні мікрокатода.

Ця двохарова модель схематично описується на рис. 3.

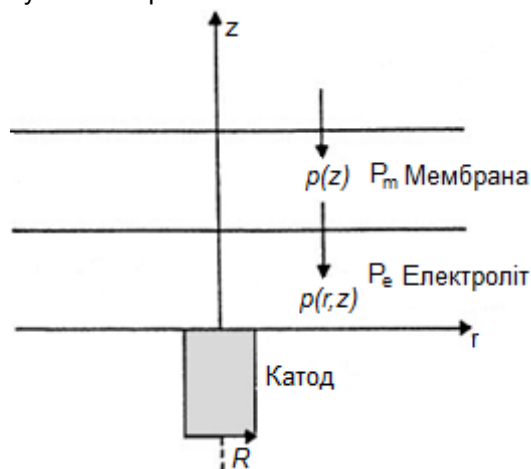


Рис. 3 Система координат для циліндричної дифузійної моделі для сенсору рО2, з мікродисковим катодом (радіус R), щільностями електроліту і мембранного шару e і m , відповідно. Дифузія в мембрані вважається одновимірною

Ця модель, що включає електрохімічні реакції першого порядку, була використана для створення вольтамперограми, яка описує комплексне відношення між струмом сенсора і поляризуючою напругою.

Струм сенсора

$$i = 2\pi F k \int_0^R p(r,0) r dr \quad (5)$$

але аналітичні рішення цих рівнянь - неконтрольовані, і таким чином, спільні рівняння повинні бути вирішені цифровими методами моделювання.

Перехідний процес струму в «момент включення», який відбувається при пульсуючій поляризаційній напрузі, є найбільш складною з усіх моделей. Аналітичне рішення можна розділити на три інтервали, а саме: на інтервал з дуже коротким інтервалом часу, коли дифузія кисню була обмежена лише шаром електроліту; на інтервал з середнім проміжком часу, коли дифузійний шар досяг мембрани і, нарешті, на інтервал з тривалим проміжком часу, коли дифузійний шар наближався до зовнішньої поверхні мембрани.

Крім того, тільки зовсім недавно були розроблені реальні двох або трьохшарові цифрові імітаційні моделі для опису складної взаємодії між катодним залежним від часу потоком, діаметром катода і електроліту і товщиною мембранного шару і його проникністю.

Таким чином, за останні роки, виробники газоаналізаторів знайшли емпіричний компроміс між діаметром катода, типом матеріалу мембрани і товщиною мембрани. Математичне моделювання дифузії кисню в тканинах і чисельні дані, які були отримані в результаті розрахунків на моделях, також складають важливу частину сучасної теорії транспорту кисню.

Автором були проаналізовані існуючі моделі та запропонована модель, яка описує зміну pO_2 у часі та в просторі:

$$P_{O_2} = P_{O_2}^0 \exp\left(-\frac{p + \beta}{k}t\right) + P_{O_2}^\infty [1 - \exp\left(-\frac{p + \beta}{k}t\right)] \quad (6)$$

$$p = \frac{2CVG}{2CV + G},$$

де $P_{O_2}^0$ - в момент часу $t = 0$, β - постійна швидкості споживання кисню, k - коефіцієнт розчинності кисню, t - час, C - киснева ємність крові, V - об'ємний тканинний кровоток, G - дифузійна провідність кисню, $P_{O_2}^\infty$ - граничне значення pO_2 .

Величина p введена для спрощення запису і має певний фізіологічний сенс. З отриманого виразу видно, що pO_2 і швидкість його зміни залежати від суми $2CV$ і G . Перша збільшується прямо пропорційно збільшенню об'ємного кровотоку, друга пов'язана з кровотоком більш складною залежністю. При зміні числа відкритих капілярів змінюється дві величини - сумарна

площа капілярної стінки і радіус дифузії, тому коливання велич G буде значно різкішим, ніж коливання числа діючих капілярів.

Таким чином вимірювання динаміки pO_2 являється однією з ключових проблем фізіології і практичної медицини. Розуміння механізмів транспорту кисню в тканині можливе при вирішенні проблеми модельного опису фізичних процесів. Постачання кисню тканинам - складний, тонко відрегульований процес, який здійснюється системами зовнішнього дихання, кровообігу [8]. В медицині використовують модель, в якій умови транспорту кисню з капілярів в тканину пов'язані з дифузією кисню через тонкі стінки капілярів і всередині тканини (в міжклітинній рідині) [9]. Дифузія кисню в живих тканинах у принципі нічим не відрізняється від дифузії через рідини, закономірності якої були обґрунтовані Фіком.

Результати досліджень

Експериментальна перевірка одержаних теоретичних даних проводилась на макеті приладу для визначення pO_2 . Було обстежено дві групи людей. До складу групи 1 входили здорові люди, до групи 2 входили пацієнти з серцево-судинними захворюваннями. Група здорових людей підбиралася по результатам Доплерівського ультразвукового обстеження на наявність захворювання периферичних артерій та хронічної венозної недостатності.

Для динамічних досліджень відносні величини мають більше значення, ніж абсолютні, так як, якщо немає похибок у роботі апаратури протягом дослідження, зміна величин транскутанно виміряного pO_2 відображає справжній характер зміни pO_2 .

Оцінка стану перфузії периферичних тканин набуває особливу актуальність при хронічному кисневому голодуванні організму, яке відіграє провідну роль у патогенезі хронічної ішемії [10]. Низький рівень pO_2 в м'язевих тканинах при наявності клінічних проявів тяжких стадій ішемії може стати важливим критерієм при виборі методу хірургічного лікування та прогнозування результатів захворювання. з поглибленням хронічної ішемії нижньої кінцівки в шкірі стопи спостерігається зниження напруги кисню.

Використання приладів для визначення pO_2 та динаміки його зміни в тканинах хворих на судинні захворювання в комплексі з іншими методами дослідження регіонального кровотоку дають можливість правильно визначити стадію захворювання, назначити комплексну терапію в

кожному конкретному випадку та проводити контроль результатів лікування.

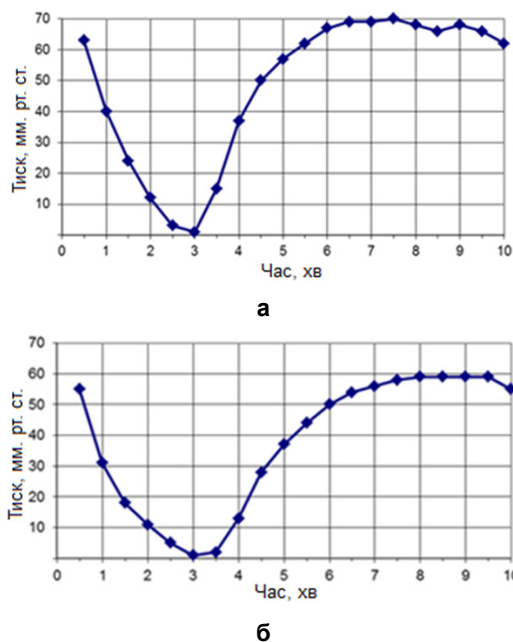


Рис. . Динаміка черезшкірного тиску кисню в шкірі стопи: а – здорових людей при проведенні ішемічної проби; б – у осіб з хронічною ішемією нижніх кінцівок 2-ї стадії при проведенні ішемічної проби

Висновки

Попередні моделі, засновані на транспортуванні кисню при одновимірних дифузійних процесах не описують реальні електрохімічні ситуації, що відбуваються в сенсорах з мікрокатодами. Ця модель передбачає рішення рівняння Фіка для двох окремих шарів: перший шар, що містить мембрану, з дифузією, яка відбувається перпендикулярно поверхні катода, і другий шар, що містить розчин електроліту, з киснем, дифундують радіально, по відношенню до поверхні мікрокатода. В попередню модель були внесені зміни, за рахунок впливу мембрани та електроліту, для того щоб отримати спрощене аналітичне рішення для струму електрода.

Аналіз показав, що оптимальні умови підтримки тканинного pO_2 при змінах об'ємного кровотоку забезпечуються лише при підтримці рівності провідностей кисню в крові і тканинах (гемодинамічний $2CV$ і G дифузійний). Отже,

механізм зводиться до підтримання необхідного співвідношення між числом відкритих капілярів і лінійною швидкістю капілярного кровотоку.

Література

1. Воронов С.О., Котовський В.Й., Голець П.О. Сенсор для вимірювання парціального тиску кисню в підшкірних тканинах // Вісник НТУУ«КПІ». Серія приладобудування. – 2011. – Вип. 41. – С. 125 – 130.
2. Воронов С.О., Голець П.О. Вплив внутрішніх і зовнішніх факторів на процеси відновлення кисню та метрологічні характеристики сенсору // зб. матеріалів III міжнародної конференції Біомедична інженерія і технологія – К.: НТУУ«КПІ», 2012.- С. 46.
3. Дагаєв В.А., Коваленко Л.А. Первичные измерительные преобразователи в газоаналитическом приборостроении: Сб. науч. тр. ВНИИАП. – Киев, 1988. – С. 12.
4. Березовский В.А., Колотилов Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека.- К.: Наукова думка, 1990.- 224с..
5. Grunewald W. Theoretical analysis of the oxygen supply in tissue // Oxygen transport in blood and tissue - Stuttgart, 1968. - P. 100 - 114.
6. Clark L.C., Lyons C. / Ann.N.Y.Acad.Sci. – 1962. – 102. – P. 29 – 45.
7. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. – М.: 1975. – 215 с.
8. Voronov S.A., Golets P.A. Modelling of transcutaneous oxygen sensor // Proceedings of the XXXII international scientific conference ELNANO – ELECTRONICS AND NANOTECHNOLOGY. – Kyiv. – 2012. – P. 195.
9. Котовський В.Й., Осауленко В.Л., Івченко П.О. Канал контролю парціального тиску кисню у міжклітинній рідині /Електроніка і зв'язь. – Тематический выпуск "Електроніка і нанотехнології". – №2 – Киев – 2010 – с. 122 – 126.
10. Чаяло П.П. Патологическая сосудистой стенки при артериальной гипертензии: роль гемодинамических факторов // Проблемы старения и долголетия – 2002. – №3. – С. 221 – 223.