

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ГЕНЕРАЦИИ КАПИЛЛЯРНЫХ ВОЛН (ЭКСПРЕСС МЕТОД)

Казаринов К.Д.¹, Малинин В.С.¹, Щелконогов В.А.^{1,2,3}, Чеканов А.В.^{1,2}

¹ФирЭ им. В.А. Котельникова РАН

пр. Введенского, 1, г. Фрязино, Московская обл., 141190, РФ; e-mail: kazarinov@ms.ire.rssi.ru

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

ул. Островитянова, 1, г. Москва, 117997, РФ

³МИРЭА – Российский технологический университет

пр. Вернадского, 86, г. Москва, 119571, РФ

Поступила в редакцию 15.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0517

Аннотация. На основе использования новой конструкции генератора капиллярных волн предлагается метод исследования сурфактантной системы человека для диагностики больных, страдающих легочными заболеваниями, в том числе, после заражения COVID-19. Изучение сурфактантной системы легких (ССЛ) в здоровом организме и при патологии стоит в ряду важных задач современной пульманологии. Предлагаемый нами способ контроля конденсата выдыхаемого воздуха человека заключается в нанесении пробы конденсата на поверхность водного раствора, на которой создаются за счет явления электрострикции капиллярные волны, изменение амплитуды и фазы которых позволяет определить поверхностное натяжение жидкости и параметры сурфактантного слоя. Для этого нами была разработана конструкция и получен патент на изобретение измерителя параметров жидкости, содержащий кювету для жидкости, генератор, связанный с системой создания на поверхности жидкости капиллярных волн и системой регистрации характеристик колебаний жидкости. Совершенствование технологии процесса контроля ССЛ преследует решение задач сокращения времени измерения ССЛ и снижения стоимости метода.

Ключевые слова: метод генерации капиллярных волн, поверхностные свойства липидных монослоев, легочный сурфактант, поверхностное натяжение на границе двух сред, поверхностно активные вещества, длина волны и затухание поверхностных волн.

Дыхательная поверхность в легких млекопитающих стабилизируется легочным сурфактантом – мембранной системой, состоящей из множества липидов и специфических белков, основная функция которой – минимизировать поверхностное натяжение на границе раздела воздух-жидкость альвеол, оптимизируя механику дыхания, и предотвращение коллапса альвеол, особенно в конце выдоха. Механические свойства поверхностно-активного вещества могут быть серьезно нарушены различными агентами, что приводит к ингибированию поверхностно-активного вещества и, в конечном итоге, способствует развитию легочных заболеваний и патологий у новорожденных, детей и взрослых. Понимание уникальных механических и реологических свойств слоев сурфактанта имеет решающее значение для диагностики и лечения заболеваний легких, анализа вклада нарушения сурфактанта в патофизиологию, улучшения рецептур в заместительной сурфактантной терапии [1].

Изучение сурфактантной системы легких (ССЛ) в здоровом организме и при патологии стоит в ряду важных задач современной пульмонологии и поэтому методы изучения ССЛ непрерывно совершенствуются, что предполагает более широкие возможности для подробного изучения влияния патологии сурфактантной системы в легочных заболеваниях [2]. В наши дни этот вопрос приобретает особую актуальность в связи с необходимостью экспресс диагностики больных, пораженных коронавирусной инфекцией [3].

В подавляющем числе случаев коронавирусная инфекция не сопровождается характерными симптомами или приводит лишь к незначительным отклонениям показателей больного от нормы. По имеющимся данным, в некотором количестве случаев (не более 17%) заражение COVID-19 сопровождается пневмонией, что может привести к «острому респираторному дистресс-синдрому» (ОРДС) – основной причины смерти при коронавирусной инфекции [4]. Следует отметить, что ОРДС возникает не только при пневмонии, но также и в других случаях (при операциях на грудной клетке, сепсисе, ингаляционных поражениях, при синдроме реперфузии и т.д.). Было показано, что первичный дефицит легочного сурфактанта является основной причиной ОРДС [5]. В последние годы были приложены значительные усилия ученых для изучения моделей клеточных культур эпителиального барьера легких от простых монослоев до сложных трехмерных систем, использующих различные типы клеток.

Известен способ хроматографического определения качества сурфактанта, который осуществляется следующим образом. Исследуемый материал после пробоподготовки помещают в хроматограф с последующим определением спектра фосфолипидов сурфактанта, характеризующих функциональное состояние легких [6]. Несмотря на достоинства данного способа, следует отметить, что его недостатком является длительное время анализа – до 8 часов и использование дорогих хроматографов с дорогостоящими расходными материалами и энергетическими затратами.

Используется также метод [7], в котором для оценки состояния легочного сурфактанта методом отрыва кольца измеряют поверхностное натяжение конденсата выдыхаемого воздуха. Этот метод дает удовлетворительные результаты при измерении поверхностного натяжения монослоев на чистых водных поверхностях. Однако в случае присутствия на поверхности ПАВ (поверхностно-активных веществ) их применение затруднено необходимостью учитывать значение краевого угла смачивания, а также возможностью налипания пленок на измерительные поверхности, что в свою очередь неконтролируемо изменяет угол смачивания и существенно повышает погрешность измерения поверхностного натяжения жидкости.

Волновое движение жидкости традиционно применяется в изучении свойств различных веществ. Исследования физико-химических процессов в жидкостях с помощью ультразвука расширяют арсенал экспериментальных методов определения поверхностного натяжения. К концу 20 века метод капиллярных волн стал одним из основных при исследовании нерастворимых слоев на водной поверхности. Полученные в последние годы результаты позволяют говорить о новой быстро развивающейся области науки поверхностных явлений – физико-химии поверхностных волн.

Предлагаемый нами способ контроля конденсата выдыхаемого воздуха человека заключается в нанесении пробы конденсата на поверхность водного раствора, на которой создаются за счет явления электрострикции капиллярные волны, изменение амплитуды и фазы которых позволяет определить поверхностное натяжение жидкости и параметры сурфактантного слоя. Совершенствование технологии процесса контроля ССЛ преследует решение задач сокращения времени измерения ССЛ и снижения стоимости метода.

Ранее нами была разработана конструкция и получен патент на изобретение [8] измерителя параметров жидкости, содержащий кювету для жидкости, генератор, связанный с системой создания на поверхности жидкости капиллярных волн и системой регистрации характеристик колебаний жидкости. В предлагаемом устройстве используется генерация капиллярных акустических волн с помощью электрического поля. Электрическое поле, взаимодействуя с жидкостью, приводит к деформации ее свободной поверхности вследствие явления электрострикции. В качестве генератора капиллярных волн используется металлический цилиндр диаметром 2 мм, расположенный параллельно поверхности жидкости на расстоянии 1 мм. Между цилиндром и поверхностью жидкости в малом объеме создается сильное неоднородное электрическое поле. Жидкость как диэлектрик с диэлектрической проницаемостью существенно большей, чем у воздуха втягивается в область сильного поля, где энергия системы поле-жидкость уменьшается, т.е. жидкость притягивается к цилиндру. Этому противодействуют силы поверхностного натяжения и тяжести. Прикладывая переменное напряжение частотой 100 Гц (длительность генерации в одном кадре 256 мс) и амплитудой 2 кВ к цилиндрическому электроду, мы создаем колебательный процесс в жидкости и распространение капиллярных волн, изменение амплитуды которых регистрируется двумя оптическими датчиками, расположенными на расстоянии 20 и 40 мм от генератора. Отношение максимальных амплитуд, измеренных датчиками, определяет коэффициент затухания, а сдвиг фаз между сигналами – длину волны.

Измерение диэлектрических характеристик поверхности жидкостей с помощью данного устройства выполняется следующим образом. В прозрачную кювету (4), выполняющую роль рабочей емкости, заливают исследуемую жидкость (5) (рис. 1), на поверхность которой вводят контролируемое вещество, в данном случае, конденсат выдыхаемого воздуха легких человека. Прикладывая переменное напряжение частотой 100 Гц (длительность генерации в одном кадре 256 мс) и амплитудой 2 кВ к цилиндрическому электроду (1), создается колебательный процесс в жидкости и распространение капиллярных волн, изменение амплитуды которых регистрируется двумя оптическими датчиками (7,8), расположенными на расстоянии 20 и 40 мм от генератора.

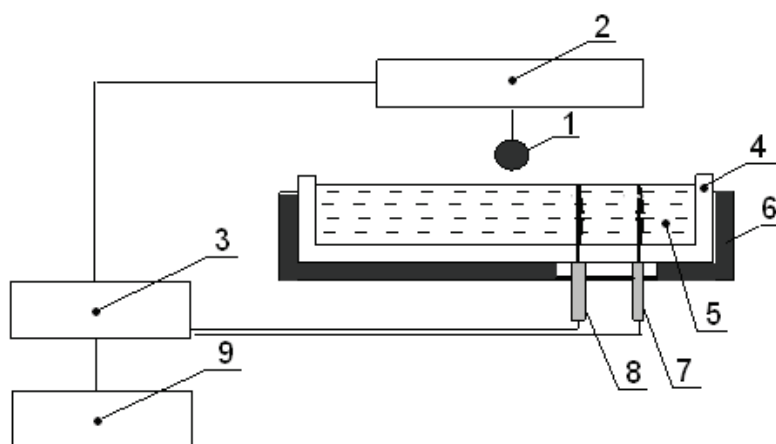


Рисунок 1. Измеритель параметров поверхности жидкости. 1 – цилиндрический электрод; 2 – усилитель электрического сигнала; 3 – ЦАП – цифроаналоговый преобразователь; 4 – прозрачная кювета; 5 – измеряемая жидкость; 6 – подставка для кюветы; 7, 8 – оптопары; 9 – компьютер

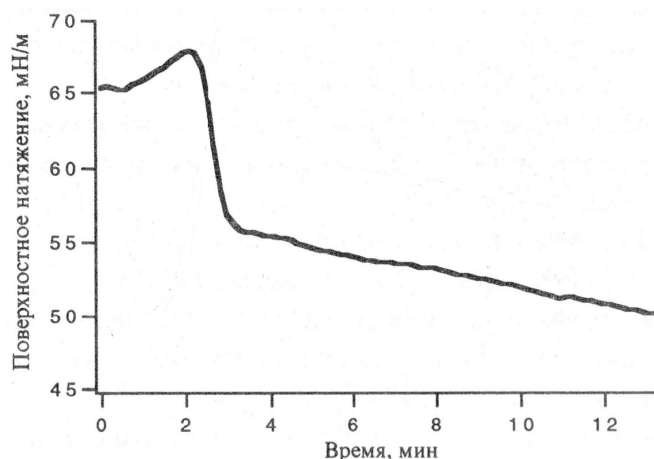


Рисунок 2. Изменение величины поверхностного натяжения сурфактанта от времени после добавления сурфактанта в измерительную ячейку

Измеряя отношение максимальных амплитуд капиллярных волн, измеренных датчиками и АЦП (3), определяют коэффициент затухания, а сдвиг фаз между сигналами – длину волны. Далее с помощью соотношений гидродинамики вычисляется поверхностное натяжение жидкости с исследуемым на его поверхности поверхностно активным веществом. Оценки были проведены в наших предыдущих работах. Описание распространения поверхностных волн заданной жидкости с помощью уравнения Навье-Стокса, позволило определить поверхностное натяжение, как функцию от частоты переменного электрического поля, волнового вектора и коэффициента затухания поверхностной волны. Приведены расчеты, учитывающие влияние липидных монослоев на распространение поверхностных волн. Показано, что наличие на поверхности жидкости липидной пленки меняет длину капиллярных волн и величину коэффициента затухания при заданной частоте электрического поля.

Таким образом, измеряют кинетику изменения поверхностных свойств жидкости при формировании монослоя сурфактантных фосфолипидов как показано на рисунке 2. При добавлении конденсата выдыхаемого воздуха в измерительную ячейку первоначально устанавливается уровень поверхностного натяжения около 65 мН/м связанный, с быстрым распределением части липидного материала сурфактанта на поверхности. Затем следует кратковременный небольшой рост и резкое снижение поверхностного натяжения на 3 минуте до 55 мН/м, которое затем продолжается с меньшей скоростью вплоть до 50 мН/м.

Предлагаемый способ позволяет использовать бесконтактную генерацию капиллярных акустических волн с помощью электрического поля, которое приводит к деформации ее свободной поверхности вследствие явления электрострикции и обеспечивает повышение чувствительности результатов измерений диэлектрических параметров контролируемой жидкости.

Таким образом, предложенный экспресс метод позволяет эффективно оценивать состояние сурфактантной системы легких человека в экстремальных ситуациях, например, во время операций или же на стадии диагностики заболевания.

Использование запатентованной конструкции генератора капиллярных волн позволило разработать экспресс метод определения качества сурфактанта человека для целей диагностики легких. Преимуществом метода является малое время измерения параметров сурфактанта и его низкая стоимость. Полученные результаты могут служить исходными данными для последующих экспериментов по применению электрострикционной генерации капиллярных волн в изучении поверхностных свойств липидных монослоев, в частности, в условиях различных физико химических воздействий.

Работа выполнялась в рамках госзадания ИПЭ им. В.А. Котельникова РАН, а также в соответствии с госзаказом Министерства здравоохранения РФ.

Список литературы / References:

1. Parra E., Perez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem Phys Lipids.*, 2015, vol. 185, pp. 153-175, doi: 10.1016/j.chemphyslip.2014.09.002.
2. Lewis J.E., Brackenbury A. Role of exogenous surfactant in acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2003, suppl. 4, pp. 324-328.
3. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 2015, № 3, с. 35-42. [Lvov D.K., Kolobukhina L.V., Deryabin P.G. Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrome. *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2015, no. 3, pp. 35-42. (In Russ.)]
4. Junqiang L. et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 2020, vol. 295, no. 1, p. 18, doi: 10.1148/radiol.20200236.

5. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактантотерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*, 2019, т. 9, № 1. [Rozenberg O.A. Pulmonary surfactant preparations and surfactant therapy for ARDS in surgical intensive care (literature review). *Creative surgery and oncology*, 2019, vol. 9, no. 1, doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65. (In Russ.)]
6. Пилипчук Н.С. и др. *Способ исследования состояния сурфактанта при туберкулезе легких*. 1413528 SU. [Pilipchuk N.S. et al. *A method for studying the state of surfactant in pulmonary tuberculosis*. 1413528 SU. (In Russ.)]
7. Мизев А.И. и др. *Способ оценки состояния легочного сурфактанта*. 2500347 RU. 2013. [Mizev A.I. et al. *Method for assessing the state of pulmonary surfactant*. 2500347 RU. 2013. (In Russ.)]
8. Казаринов К.Д., Полников И.Г. Патент на изобретение № 2735315. *Измеритель параметров поверхности жидкости*. Дата гос. регистрации в Гос. Реестре изобретений РФ 29 октября 2020. Приоритет изобретения 03 марта 2020 г. [Kazarinov K.D., Polnikov I.G. Patent for invention no. 2735315. *Meter of liquid surface parameters*. State date registration in the State Register of Inventions of the Russian Federation October 29, 2020. Invention priority March 03, 2020. (In Russ.)]

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR STUDYING THE PULMONARY SURFACTANT SYSTEM USING ELECTRIC GENERATION OF CAPILLARY WAVES (EXPRESS METHOD)

Kazarinov K.D.¹, Malinin V.S.¹, Shchelkonogov V.A.^{1,2,3}, Chekanov A.V.²

¹ Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics

Vvedensky sq., 1, Fryazino, Moscow region, 141190, Russia; e-mail: kazarinov@ms.ire.rssi.ru

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia

³ MIREA – Russian technological University

Vernadsky prospectus, 86, Moscow, 119571, Russia

Received 15.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0517

Abstract. Based on the use of a new design of a capillary wave generator, a method is proposed for studying the human surfactant system for diagnosing patients suffering from pulmonary diseases, including after infection with COVID-19. The study of the surfactant system of the lungs (SSL) in a healthy organism and in pathology is one of the important tasks of modern pulmonology. The proposed method for monitoring human exhaled air condensate consists in applying a condensate sample to the surface of an aqueous solution, on which capillary waves are created due to the phenomenon of electrostriction, the change in the amplitude and phase of which makes it possible to determine the surface tension of the liquid and the parameters of the surfactant layer. To this end, we have developed a design and received a patent for the invention of a liquid parameter meter containing a liquid cuvette, a generator associated with a system for creating capillary waves on the liquid surface and a system for recording the characteristics of liquid vibrations. Improving the technology of the CCL control process is aimed at solving the problems of reducing the time of measuring the CCL and reducing the cost of the method.

Key words: *capillary wave generation method, surface properties of lipid monolayers, pulmonary surfactant, surface tension at the interface between two media, surfactants, wavelength and attenuation of surface waves.*