

УДК 681.3:61

Автоматизированная система для биомедицинских исследований. Шифман И.М. // Научное приборостроение. Электронно-ионная оптика. Л.: Наука, 1989, с. 129-133.

Сформулированы основные требования к техническим средствам, предназначенным для комплексных исследований водно-солевого обмена биологических объектов; описана биотехническая система исследований водно-солевого обмена, обеспечивающая изменение концентраций осмотически активных веществ и ионных концентраций в биологических жидкостях. Лит. - 3 назв., ил. - 1.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Система регуляции водно-солевого обмена (ВСО), обеспечивающая поддержание постоянства электролитного состава и объема жидкостей внутренней среды при адаптации к различным условиям водного и солевого режимов, является одной из важнейших гомеостатических систем организма. Ее функционирование обеспечивается взаимосвязанной деятельностью систем, регулирующих осмотическую концентрацию, ионный состав, кислотно-щелочное равновесие и объем жидкостей внутренней среды.

Изучение механизмов поддержания кислотно-щелочного равновесия, ионо-, осмо- и волеморегуляции, а также законов их взаимодействия является неотъемлемой частью как фундаментальных физиологических исследований, так и клинических биохимических тестов. Для проведения соответствующих исследований необходимо обеспечить адекватные измерения следующих величин:

pH;

общей концентрации осмотически активных веществ (осмолярности);

концентраций Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- ионов, определяющих электролитный состав биологических жидкостей;

девиаций объема жидкостей внутренней среды.

Прогресс в изучении механизмов ВСО во многом определяется разработкой соответствующих методов исследования, технических средств и технологий. К числу наиболее перспективных методов следует отнести криоскопический метод измерения осмолярности, основанной на измерении депрессии температуры кристаллизации раствора по отношению к чистому растворителю и потенциометрические методы измерения ионных концентраций, pH и девиаций объема жидкостей внутренней среды (путем измерения концентрации введенного роданид-иона).

Исходя из закона Рауля, для разбавленных растворов (к которым относятся биологические жидкости) между понижением температуры кристаллизации и концентрацией растворенного вещества существует зависимость

$$\Delta T_{кр} = \frac{R(T_A)^2 M_A}{1000 (\Delta H_{пл})_A} m = K_{кр} m,$$

где $K_{кр} = 1,858$ – криометрическая постоянная; m – молярность растворенного вещества; количество растворенного вещества, моль; R – газовая постоянная.

$8,31 \cdot 10^3 \frac{Дж}{кмоль \cdot град}$; $(H_{пл})_A$ – молекулярная теплота плавления чистого растворителя; T_A – температура кристаллизации чистого растворителя; M_A – молекулярная масса растворенного вещества.

Линейная зависимость депрессии температуры кристаллизации от осмолярности пробы биологической жидкости, отсутствие существенного влияния атмосферного

давления и сравнительная простота технической реализации обуславливает широкое внедрение криоскопического метода измерения осмолярности [1].

В основе потенциометрических методов измерения лежит применение ионоселективных электродов (ИСЭ) со специфически ионочувствительными мембранами. Потенциал ИСЭ связан с концентрацией определяемого иона уравнением Нернста-Никольского [2]:

$$E_{исэ} = E_0 + \frac{RT}{Z_M F} \ln \left(a_M + \sum_i K_{S_i} \cdot a_{S_i}^{Z_M/Z_{S_i}} \right),$$

где E_0 — стандартный электродный потенциал; T — абсолютная температура; Z_M — заряд определяемого иона; F — число Фарадея; a_M — активность определяемого иона в исследуемой пробе (для биологических жидкостей $a_M \approx c_M$ — концентрация определяемого иона); K_{S_i} — коэффициенты селективности ИСЭ; a_{S_i} — активности влияющих ионов ($a_{S_i} \approx c_{S_i}$); Z_{S_i} — заряды влияющих ионов.

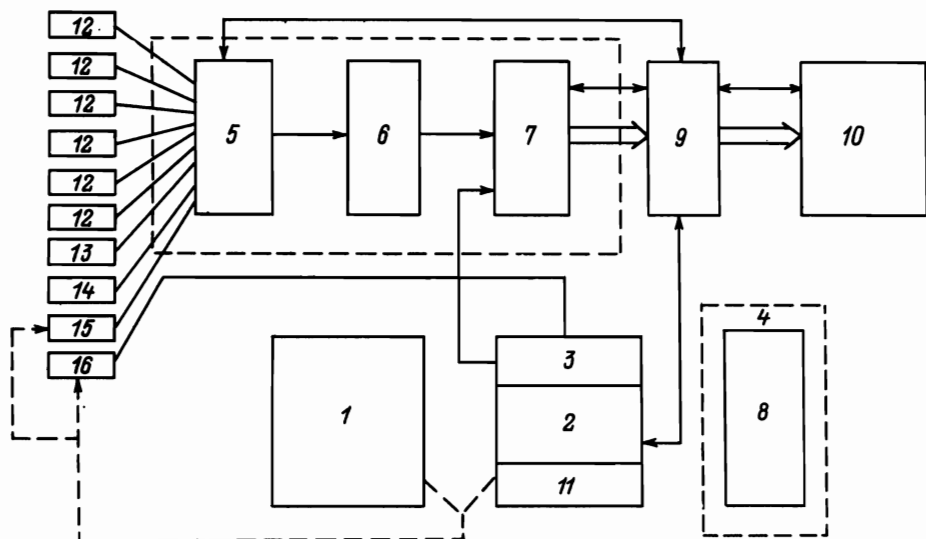
Перспективность потенциометрических методов измерения концентраций обуславливает возможность измерения концентрации активных ионов вещества и относительную простоту технической реализации.

Несмотря на наличие отечественных и зарубежных осмометров, иономеров и автоматических ионометрических анализаторов медицинского назначения [3] до недавнего времени не предпринималось попыток создания достаточно универсальной биотехнической системы для медико-биологических задач, связанных с изучением ВСО. Необходимость создания такой системы объясняется тем, что при комплексных исследованиях агрегатирование измерительных устройств, построенных по приборному принципу, приводит к значительным неудобствам: необходимости использовать дополнительные устройства для экранирования и термостатирования исследуемых объектов; отсутствию информационной совместимости приборов с ЭВМ, что исключает возможность управления ходом эксперимента и обработки информации в реальном масштабе времени; необходимости размещения значительных объемов оборудования и выполнения большого количества рутинных операций; необходимости использования дополнительных технических средств для регистрации, накопления и обработки измерительной информации; необходимости дополнительного использования ЭВМ для анализа корреляционных связей и т.д.

Очевидно, что биотехническая система лабораторного анализа, предназначенная для изучения процессов водно-солевого обмена (БТС-ЛА-ВСО), должна обеспечивать решение следующих задач:

- подготовку пробы биологической жидкости (ПБЖ);
- измерение температуры ПБЖ;
- поддержание постоянной заданной температуры ПБЖ;
- измерение рН ПБЖ;
- измерение осмолярности ПБЖ;
- одновременное селективное измерение концентраций шести различных видов ионов;
- одновременное селективное измерение девиаций концентраций двух видов ионов;
- дифференциальное измерение концентраций взаимовлияющих ионов;
- автоматический режим управления экспериментом в реальном масштабе времени;
- диалоговый режим управления экспериментом;
- автоматический режим коррекции погрешностей измерения;
- автоматический или полуавтоматический режим калибровки измерительных трактов;
- отображение, регистрацию и накопление измерительной информации;
- соответствующую математическую обработку измерительной информации.

Этим требованиям в значительной степени удовлетворяет БТС-ЛА-ВСО, разработанная в ЛНПО "Буревестник". Система построена по блочно-модульному принципу. Измерение общей концентрации осмотически активных веществ (осмолярности) осуществляется криоскопическим методом, измерение активности ионов — методом прямой потенциометрии. БТС имеет девять измерительных каналов (осмометрический, температурный и семь потенциометрических каналов). Структурная схема системы представлена на рисунке.



Структурная схема БТС-ЛА-ВСО

При помощи термостата 1 осуществляется термостатирование исследуемого объекта в диапазоне от -15 до $+40$ °C с погрешностью $\pm 0,1$ °C. В термостате реализован релейный принцип регулирования. Исполнительными органами служат элементы Пельтье. Исполнительное устройство 2 предназначено для установки сменных кювет с пробями биологических жидкостей и подачи первичных преобразователей. В корпусе исполнительного устройства размещен измерительный усилитель осмометрического канала 3, к которому подключен термоуп 16.

Электронное устройство 4 предназначено для коммутации первичных преобразователей, усиления, аналого-цифрового преобразования входной информации для ввода в ЭВМ, а также для дешифрации команд управления от ЭВМ. В состав электронного устройства входят высокоомный коммутатор каналов 5, к которому подключены ИСЭ 12, электрод сравнения 13 и термоуп 15; электрометрический усилитель 6; аналого-цифровой преобразователь 7 и блок питания 8.

Высокоомный коммутатор построен на магнитоуправляемых контактах, прошедших специальную технологическую обработку. Это обеспечивает сопротивление изоляции не ниже 10^{14} Ом.

Электрометрический усилитель в ионометрии является буферным элементом с высоким входным сопротивлением, низким уровнем собственных шумов и малым дрейфом нулевого уровня. Описываемый усилитель построен по структуре МДМ с однополупериодной модуляцией специальными оптронами с частотой, синхронизированной с

частотой сети для подавления сетевых помех. Сопротивление закрытого ключа модулятора не ниже 10^{10} Ом. Для увеличения входного сопротивления весь усилитель охвачен последовательной отрицательной обратной связью по напряжению. Это обеспечивает входное сопротивление усилителя не ниже 10^{14} Ом. Уровень собственных шумов усилителя при сопротивлении источника сигнала 10^9 Ом не превышает 20 мкВ, время установления сигнала не более 5 с, дрейф нулевого уровня — не более 2 мкВ/°С.

Четырехканальный аналого-цифровой преобразователь построен по методу двойного интегрирования и имеет диапазон 20000 квантов с уровнем квантования 100 мкВ. Динамический диапазон усилителя составляет 100 мкВ–2 В, время преобразования 200 мс. Осмометрический и ионометрический усилители подключены к разным каналам АЦП.

Обмен информацией между блоками системы и ЭВМ осуществляется побайтно через интерфейсный блок 9.

ЭВМ 10 в БТС выполняет функции управления отдельными блоками системы (подъем измерительной головки 11, включение вибратора, переключение каналов АЦП и коммутатора каналов и т.д.), прием и обработку информации в реальном масштабе времени, регистрацию и накопление измерительной информации.

Основу математического обеспечения составляют программа предварительной калибровки и измерения осмолярности, программа предварительной калибровки и измерения концентраций ионов, pH и температуры.

В связи с тем, что в качестве термочувствительного элемента в осмометрическом канале используется терморезистор, имеющий экспоненциальную характеристику, предусмотрена калибровка осмометрического канала четырьмя стандартными растворами и последующая кусочно-линейная аппроксимация результатов измерений. При измерении проба переохлаждается до заданной температуры, после чего на определенное время автоматически включается вибратор, инициирующий кристаллизацию, отслеживается резкое повышение температуры пробы и измеряется ее максимальное значение.

Для обеспечения оптимизации выбора концентраций стандартных растворов используется дополнительная программа, позволяющая, исходя из параметров терморезисторов, диапазона измерений и заданной точности, установить оптимальные точки калибровки измерительного тракта.

В связи с тем, что ИСЭ имеют логарифмическую зависимость потенциала от концентрации измеряемого иона, предусмотрена калибровка каждого из измерительных ионометрических каналов с помощью четырех стандартных растворов и последующая кусочно-линейная аппроксимация результатов измерений. Перед измерением потенциала автоматически закорачивается вход электрометрического усилителя и определяется смещение нулевого уровня, которое затем автоматически вычитается из потенциала ИСЭ.

Один из ионометрических каналов может использоваться для измерения pH, второй для измерения концентрации роданид-иона, остальные ионометрические каналы используются для изучения электролитного состава ПБЖ.

Ввиду общности методик калибровки и измерения, а также в связи с использованием общего измерительного тракта калибровка температурного канала и измерение температуры производятся также с помощью этой программы. По своим функциональным возможностям описываемая БТС является системой открытого типа.

В настоящее время система позволяет производить следующие измерения.

1. Концентрации осмотически активных веществ ПБЖ в диапазоне от 0 до 2000 ммоль/кг H_2O . Объем ПБЖ составляет (150 ± 15) мкл. Предел допускаемой основной относительной погрешности при измерении осмолярности в процентах описывается выражением

$$\delta = \pm \left(1 + 0,5 \left(\frac{2000}{C_x} - 1 \right) \right),$$

где C_x – значение измеряемой концентрации, ммоль/кг H_2O .

2. рН и концентраций активных ионов; предел допускаемой основной относительной погрешности, %:

$$\delta = \pm \left(0,15 + 0,05 \left(\frac{U_K}{U_x} - 1 \right) \right),$$

где U_K – наибольшее значение диапазона измерения, В; U_x – значение измеряемой Э.Д.С., В.

3. Температуры ПБЖ; допускаемая основная относительная погрешность не превышает

$$\delta = \pm \left(0,2 + 0,05 \left(\frac{40}{t_x} - 1 \right) \right),$$

где t_x – измеренное значение температуры, $^{\circ}\text{C}$.

Исследования по совершенствованию и развитию БТС-ЛА-ВСО ведутся по следующим направлениям:

- повышение точности измерения за счет совершенствования технических средств;
- повышение помехоустойчивости за счет использования соответствующих алгоритмов обработки измерительной информации;
- уменьшение объемов ПБЖ;
- совершенствование методик и технологий калибровок и измерений;
- развитие математического обеспечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанов В.И. Разработка и исследование технических средств измерения концентрации осмотически активных веществ в биологических жидкостях и водных растворах: Дис.канд.техн.наук.-Л., 1985.-249 с.

2. Никольский Б.П., Матерова Е.А. Ионоселективные электроды. Л.: Химия, 1980.-238 с.

3. Современное состояние и тенденции развития ионометрической аппаратуры для биохимических исследований. Приборы, средства автоматизации и системы управления. ТС-4//Аналитические приборы и приборы для научных исследований: Вып.2. М., 1984.-56 с.