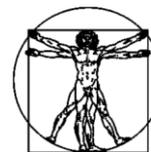


DOI: 10.15593/RZhBiomech/2020.2.06
УДК 612.21



**Российский
Журнал
Биомеханики**
www.biomech.ru

АНАЛИЗ ИМПЕДАНСНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

С.П. Драган, А.В. Богомолов, В.И. Кезик

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Российская Федерация, 123098, Москва, ул. Живописная, 46, e-mail: s.p.dragan@rambler.ru

Аннотация. Целью исследования являлась модификация метода импульсной осциллометрии дыхательной системы биообъектов в интересах возможности его применения для экстраполяции медико-биологических эффектов воздействия экстремальных физических факторов условий профессиональной деятельности с животных на человека. Метод основан на верифицированном алгоритме определения импедансных характеристик легких человека (резонансной частоты, активной и реактивной частотно-зависимых компонент импеданса) с помощью двухмикрофонной техники. Измерение импедансных характеристик дыхательной системы животных (30 крыс, 15 кроликов и 15 овец) в диапазоне частот от 5 до 100 Гц проводили на декапитированных животных при присоединении трахеи к экспериментальной установке, включающей громкоговоритель, волновод, два измерительных микрофона, импедансную стенку и соединительную трубку, предназначенную для подключения установки к трахее. Импедансные характеристики дыхательной системы у людей (40 спортсменов в возрасте 20–30 лет) в том же частотном диапазоне измеряли в процессе свободного дыхания: на окончании волновода в качестве перфорированной панели устанавливали стандартный загубник. В результате измерений определяли частоту резонанса дыхательной системы, коэффициент поглощения акустических колебаний, резистанс на частоте резонанса и акустическую добротность дыхательной системы. Результаты теоретико-экспериментальных исследований свидетельствуют, что резонансные частоты дыхательной системы у людей, кроликов и овец близки между собой, а резонансные частоты дыхательной системы крыс и человека существенно отличаются. Это позволяет использовать кроликов и овец в качестве адекватной биологической модели при экстраполяции результатов воздействия экстремальных факторов с животных на человека в части состояния дыхательной системы. Экстраполяцию аналогичных результатов с крыс на человека необходимо проводить с учетом соотношения импедансных характеристик дыхательных систем.

Ключевые слова: дыхательная система, импеданс дыхательной системы, двухмикрофонный метод, измерение импеданса, резонансные характеристики дыхательной системы, экстраполяция медико-биологических эффектов.

ВВЕДЕНИЕ

Важным аспектом медико-санитарного сопровождения специалистов опасных профессий является разработка медико-биологических методов исследования, критериев и предельно допустимых уровней физических факторов условий

© Драган С.П., Богомолов А.В., Кезик В.И., 2020

Драган Сергей Павлович, д.т.н., заведующий лабораторией, Москва

Богомолов Алексей Валерьевич, д.т.н., проф., ведущий научный сотрудник, Москва

Кезик Владимир Иванович, старший научный сотрудник, Москва

профессиональной деятельности [9, 19]. Отсутствие общепринятых подходов к решению названных задач обуславливает необходимость установления предельно допустимых уровней экстремальных физических факторов экспериментальным путем с использованием лабораторных животных разных видов [13, 14]. В связи с этим особую актуальность имеет разработка методов экстраполяции медико-биологических эффектов экстремальных факторов с животных на человека [18, 20].

При проведении исследований медико-биологических эффектов экстремальных физических факторов особую значимость приобретают методы, позволяющие сделать достоверное заключение о состоянии функциональных систем организма. Эти методы должны обладать высокой чувствительностью к изучаемым факторам и иметь надежные, статистически значимые критерии для градации состояния биообъектов. Кроме того, для экстраполяции результатов с экспериментальных животных на человека необходимо в арсенале средств иметь методы, позволяющие получать идентичные показатели состояния функциональных систем организма человека и экспериментальных животных разных видов [5, 12, 17].

Как свидетельствуют результаты медико-биологических исследований [19, 20], к критическим органам при действии большинства экстремальных факторов относятся органы дыхания. В настоящее время применяют различные подходы к диагностике состояния органов дыхания, наиболее распространенными являются лучевые, эндоскопические, лабораторные и функциональные методы. Состояние дыхательной системы человека определяют различными пробами и тестами, связанными с задержкой дыхания, переменной положения тела в пространстве и различными физическими нагрузками. Для исследования функции внешнего дыхания наиболее часто применяют методы спирометрии, пневмотахографии, бодиплетизмографии и др., основанные на измерениях объемной скорости потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха при спокойном и форсированном дыхании, а также на измерениях статических легочных объемов [1, 7, 8].

В современной практике пульмонологических исследований развитие получил метод импульсной осциллометрии [6, 10, 11, 15, 16]. Этот метод основан на импедансных измерениях дыхательной системы в диапазоне звуковых частот 5–35 Гц и позволяет измерить резонансные частоты легких и компоненты импеданса (активное и реактивное сопротивление периферических и верхних дыхательных путей). Величины активного и реактивного сопротивления периферических и верхних дыхательных путей сопротивления используют в качестве критериев состояния дыхательных путей. Названные методы диагностики функции дыхательной системы используются для людей и выполняются в кооперации с пациентами. Применить эти методы для обследования животных практически невозможно.

Изложенное обуславливает актуальность разработки модификации метода импульсной осциллометрии дыхательной системы биообъектов, применимого для экстраполяции данных с животных на человека. Метод основан на верифицированном алгоритме определения импедансных характеристик легких человека (резонансной частоты, активной и реактивной частотно-зависимых компонент импеданса) с помощью двухмикрофонной техники.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Для измерения импедансных характеристик животных их трахею присоединяли к волноводу, представляющему собой трубу постоянного сечения. Присоединение осуществляли через соединительную трубку, вставленную в перфорированную панель (импедансную стенку), установленную на окончании волновода: соединительная

трубка фактически является горлом акустического резонатора. На другой стороне волновода устанавливали громкоговоритель, формирующий плоские звуковые волны.

Для каждого вида животных (крысы, кролики и овцы) изготовлены соединительные трубки для присоединения трахеи диаметром и длиной, соответствующими антропометрическим характеристикам животных. Схема установки для измерения импедансных характеристик дыхательной системы животных представлена на рис. 1.

При помощи двух стандартных микрофонов М1 и М2, установленных стационарно на боковой поверхности волновода на определенном расстоянии (L) друг от друга, измеряли уровни звукового давления P_1 и P_2 в двух точках и определяли разность фаз φ между сигналами давления [2–4]. По этим данным рассчитывали частотно-зависимые значения комплексного коэффициента отражения от перфорированной панели и компоненты импеданса дыхательной системы. Алгоритм расчета получен на основании точного решения уравнения Эйлера вида

$$\rho dv/dt = -\text{grad } P.$$

Без учета множителя $e^{i\omega t}$ решение можно записать в виде

$$P_1 = P_0 (1 - r),$$

$$P_2 e^{i\varphi} = P_0 e^{ikL} (1 - r e^{2ikL}),$$

где P_0 – давление в падающей волне; θ – аргумент коэффициента отражения в месте расположения первого микрофона; k – волновое число; φ – разность фаз сигналов, регистрируемых с двух микрофонов; L – расстояние между микрофонами; r – комплексный коэффициент отражения, $r = |r| e^{i\theta}$.

В результате эквивалентных преобразований записанных соотношений получены выражения для модуля и аргумента коэффициента отражения:

$$|r| = \frac{\sqrt{(N^2 - 1)^2 + 4N^2 (\cos^2 kL + \cos^2 \varphi) - 4N(N^2 + 1) \cos \varphi \cdot \cos kL}}{N^2 + 1 - 2N \cos(kL + \varphi)},$$

$$\theta = \text{Arctg} \{ [2N \sin kL (N \cos kL - \cos \varphi)] / [N^2 - 1 - 2N \cos kL (N \cos kL - \cos \varphi)] \},$$

где $N = P_1/P_2$.

Компоненты импеданса (резистанс – активный компонент R_1 и реактанс – реактивный компонент Y_1) дыхательной системы ($Z = R + jY$) для каждой частоты через коэффициент отражения (r) и его угол (θ) рассчитывали по формулам

$$R_1 = \frac{1 - r^2}{1 + r^2 + 2r \cos(\theta + 2kl_2)},$$

$$Y_1 = \frac{-2r \sin(\theta + 2kl_2)}{1 + r^2 + 2r \cos(\theta + 2kl_2)},$$

где l_2 – расстояние от первого микрофона до импедансной стенки.

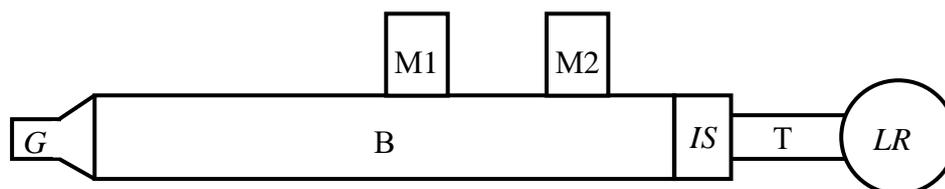


Рис. 1. Схема установки для измерения импедансных характеристик дыхательной системы, использующей двухмикрофонную технику: В – волновод; G – громкоговоритель; IS – импедансная стенка; Т – трахея (горло резонатора); LR – легкие (резонатор); М1 и М2 – измерительные микрофоны)

Коэффициент поглощения α вычисляют по формуле

$$\alpha = 1 - r^2.$$

Используя записанные выражения, на основе экспериментальных данных определяли частотные зависимости коэффициента поглощения и компоненты импеданса дыхательной системы. Резонансную частоту дыхательной системы определяли по максимуму коэффициента поглощения (α), или минимуму коэффициента отражения (r), или по частоте, на которой реактивный компонент импеданса равен нулю (точка пересечения кривой $Y_1(f)$ с осью абсцисс) [2–4].

Коэффициент поглощения дыхательной системы на резонансной частоте связан с компонентами импеданса:

$$\alpha(f) = \frac{4R_1(f)}{[R_1(f)+1]^2 + Y_1(f)^2}.$$

Этот метод позволяет с высокой точностью определять резонансную частоту и коэффициент поглощения звука дыхательной системой в широком диапазоне частот.

Информативным показателем также является акустическая добротность дыхательной системы (q), которая характеризует остроту максимума кривой поглощения $\alpha(f)$ в области резонанса и рассчитывается как

$$q = \frac{f_0}{f_2 - f_1},$$

где f_1 и f_2 – границы полосы пропускания, определяемой по уровню снижения коэффициента поглощения в $\sqrt{2}$ раз.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Измерение импедансных характеристик дыхательной системы животных (крысы, кролики, овцы) проводили на декапитированных животных при присоединении трахеи к установке (рис. 1).

Подготовку животного к измерениям проводили следующим образом. Сначала производили неполную декапитацию, пересекая шейный отдел позвоночника с находящимся в нем спинным мозгом на уровне 3–4 позвонка с сохранением целостности трахеи (пересекали магистральные сосуды шейного отдела позвоночника). Животное умерщвляли. После этого обнажали трахею и накладывали на нее зажим выше щитовидного хряща, полностью отделяя голову от туловища. Далее трахею отделяли от пищевода и накладывали на нее зажим в области ниже щитовидного хряща (щитовидный хрящ отсекали с сохранением максимальной длины трахеи).

После выполнения этих действий декапитированное животное укладывали на спину, на горизонтальную поверхность рядом с волноводом установки так, чтобы конец трахеи без перекосов и натяжений мог быть надет на соединительную трубку до упора (рис. 2). Измерения производили только при условии соблюдения герметичности соединения трахеи и измерительной установки (при отсутствии герметичности резонанс дыхательной системы не регистрируется).

Экспериментальные измерения импедансных характеристик дыхательной системы выполнили у 30 крыс, 15 кроликов и 15 овец. В эксперименте принимали участие половозрелые животные-самцы. Работа с животными осуществлялась согласно протоколу исследований в полном соответствии с Женевской конвенцией 1985 года «Международные принципы биомедицинских исследований с использованием животных» и Хельсинкской декларацией 2000 года о гуманном отношении к животным.



Рис. 2. Измерение импедансных характеристик дыхательной системы кролика

Импедансные характеристики дыхательной системы у людей измеряли в процессе свободного дыхания. На окончание волновода в качестве перфорированной панели устанавливали стандартный загубник. При измерениях пациент брал загубник в рот и контролировал положение уголков губ, чтобы плотно прилегали к загубнику и обеспечивали герметичность соединения, язык должен находиться под загубником так, чтобы не перекрывать выходное сечение загубника. Пациент дышал носом в спокойном режиме поверхностным дыханием. Длительность процедуры составляла 15–20 секунд. Исследования проведены на 40 спортсменах в возрасте 20–30 лет.

Измерения импеданса дыхательной системы у животных и людей осуществляли с использованием полигармонического сигнала в диапазоне частот от 5 до 100 Гц.

ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты измерения импеданса дыхательной системы животных и человека приведены в таблице: частота резонанса (f_0 – определяли по кривой $Y_1(f)$); коэффициент поглощения (α) на частоте f_0 ; резистанс (R_1) на частоте f_0 и акустическая добротность дыхательной системы (q).

Физиологический смысл регистрируемых импедансных характеристик дыхательной системы животных и человека заключается в следующем. Резонансная частота дыхательной системы характеризует жизненную емкость легких: при прочих равных условиях чем больше объем легких, тем ниже резонансная частота дыхательной системы. Однако прямой связи между объемом легких и резонансной частотой нет, поскольку на ее величину влияет соотношение диаметра и длины трахеи, а также эластичность легочной ткани.

Средние значения резонансных частот дыхательной системы кроликов и людей составляют 21,4 и 24,3 Гц соответственно, у овец эта частота несколько ниже и равна 13,2 Гц.

Диапазон отклонения резонансных частот от средних значений – коэффициент вариации, определяемый как соотношение стандартного отклонения к среднему значению, отличается несущественно. У людей коэффициент вариации равен 0,15, а у кроликов и овец 0,11 и 0,13 соответственно. Близкие значения резонансных частот дыхательной системы свидетельствуют о правомерности переноса экспериментальных результатов с овец и кроликов на человека при исследованиях влияния экстремальных факторов на легкие биообъектов.

**Результаты измерений импедансных характеристик дыхательной системы
животных и человека**

Статистические характеристики	f_0 , Гц	$\alpha(f_0)$	$R_1(f_0)$	q
Крысы				
Среднее значение	74,40	0,80	3,10	1,10
Стандартное отклонение	41,0	0,14	1,40	0,20
Коэффициент вариации	0,55	0,18	0,44	0,18
Максимальное значение	212,0	1,0	7,50	1,40
Минимальное значение	35,0	0,40	1,40	0,70
Кролики				
Среднее значение	21,40	0,70	3,85	1,20
Стандартное отклонение	2,40	0,08	0,80	0,16
Коэффициент вариации	0,11	0,12	0,21	0,13
Максимальное значение	28,0	0,80	6,0	1,50
Минимальное значение	17,0	0,50	2,70	0,80
Овцы				
Среднее значение	13,20	0,90	0,60	1,30
Стандартное отклонение	1,70	0,10	0,20	0,30
Коэффициент вариации	0,13	0,05	0,25	0,19
Максимальное значение	18,0	1,0	0,90	2,0
Минимальное значение	10,0	0,90	0,40	1,10
Человек				
Среднее значение	24,30	0,97	0,90	0,30
Стандартное отклонение	3,80	0,03	0,26	0,06
Коэффициент вариации	0,15	0,03	0,28	0,20
Максимальное значение	31,0	1,0	1,68	0,45
Минимальное значение	18,0	0,85	0,51	0,20

Резонансные частоты дыхательной системы крыс существенно выше, чем у людей, кроликов и овец: среднее значение составляет 74,4 Гц, а коэффициент вариации равен 0,55. В доступной литературе приведены результаты многочисленных экспериментов по исследованию влияния высокоинтенсивных звуковых полей на легкие крыс. При этом предполагается, что легкие крыс являются надежной биологической моделью легких человека, на этой основе результаты экспериментов экстраполируются на человека, и делается вывод о потенциальной опасности действия физического фактора. Большая разница между частотными характеристиками дыхательной системы человека и крыс ставит под сомнение эти результаты. Очевидно, что результаты обследования легких крыс можно экстраполировать на человека только с учетом частотных характеристик воздействующего физического фактора и соотношения импедансных характеристик дыхательной системы крысы и человека.

Величины коэффициента поглощения дыхательной системы у всех обследованных видов близки: средние значения находятся в диапазоне 0,7...1,0, а коэффициенты вариации изменяются от 0,03 до 0,18. Активный компонент импеданса на частоте резонанса $R_1(f_0)$ у крыс и кроликов (3,10 и 3,85) существенно отличается от значений, измеренных у овец и человека (0,60 и 0,90 соответственно). Следует отметить, что коэффициент поглощения и активный компонент импеданса $R_1(f_0)$ на резонансной частоте связаны между собой. Однако характер частотной зависимости резистанса в широком динамическом диапазоне может свидетельствовать о нарушении проводимости трахеи и бронхов, что в дальнейшем предполагается использовать в качестве диагностического критерия состояния дыхательной системы.

Параметр добротности является критерием состояния ткани легких. В соответствии с современными представлениями при ателектазе, когда ткань легкого теряет свою воздушность и спадает, увеличивается жесткость дыхательной системы, что приводит к увеличению ее добротности. А при эмфиземе, когда происходит патологическое расширение воздушных пространств, жесткость дыхательной системы снижается, добротность при этом уменьшается. Средние значения добротности дыхательной системы у животных близки и находятся в диапазоне 1,1–1,3. У человека величина добротности существенно ниже и составляет около 0,30.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты теоретико-экспериментальных исследований свидетельствуют, что резонансные частоты дыхательной системы у людей, кроликов и овец близки между собой, а резонансные частоты дыхательной системы крыс и человека существенно отличаются. Это позволяет использовать кроликов и овец в качестве адекватной биологической модели при экстраполяции результатов воздействия экстремальных факторов с животных на человека в части состояния дыхательной системы. Экстраполяцию аналогичных результатов с крыс на человека необходимо проводить с учетом соотношения импедансных характеристик дыхательных систем.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2553.2020.8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адигаев Б.М., Рахимова Н. Биомеханика внешнего дыхания // Альманах мировой науки. – 2015. – № 2–1 (2). – С. 9–10.
2. Богомолов А.В., Драган С.П. Математическое моделирование акустической импедансометрии дыхательного тракта // Обзорение прикладной и промышленной математики. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 61–63.
3. Богомолов А.В., Драган С.П. Математическое обоснование акустического метода измерения импеданса дыхательного тракта // Докл. Академии наук. – 2015. – Т. 464, № 5. – С. 623.
4. Богомолов А.В., Драган С.П., Ерофеев Г.Г. Математическая модель поглощения звука легкими при акустической стимуляции дыхательной системы // Докл. Академии наук. – 2019. – Т. 487, № 1. – С. 97–101.
5. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Иванченко А.В., Насонова Т.А. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения. – Воронеж: Научная книга, 2010. – 237 с.
6. Драган С.П., Богомолов А.В. Метод акустической импедансометрии дыхательного тракта // Медицинская техника. – 2015. – № 5 (293). – С. 19–21.
7. Дьяченко А.И. Биомеханика вибраций в грудной клетке человека // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 31.

8. Дьяченко А.И., Мехедова Е.Б., Шулагин Ю.А. Изменение дыхательного импеданса в условиях водной иммерсии // Российский журнал биомеханики. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 86–94.
9. Иванов И.В., Ушаков И.Б. Принципы экстраполяции экспериментальных данных с лабораторных животных на человека // Военно-медицинский журнал. – 2019. – № 12. – С. 50–56.
10. Кирюхина Л.Д., Володич О.С., Денисова Н.В., Нефедова Н.Г., Ковалева С.А., Арчакова Л.И. Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 34–40.
11. Мишланов В.Ю. Исследование функции внешнего дыхания путем измерения электрического импеданса легких и дыхательных путей на различных частотах зондирующего переменного тока // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 24–28.
12. Осипов А.П., Аксенова В.М., Самоделкин Е.И. Физиология и патология системы дыхания у позвоночных животных. – Пермь, 2011. – 114 с.
13. Попов В.И., Карпов В.Н., Ушаков И.Б., Жиляев Е.Г., Чубирко М.И., Федоров В.П. Многофакторное планирование и анализ в медико-биологических исследованиях. – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2000. – 68 с.
14. Попов В.И., Ушаков И.Б., Степанян Н.А., Химица И.Н. Методологические вопросы изучения комбинированного действия факторов: принципы, уровни и особенности анализа // Новости клинической цитологии России. – 1999. – Т. 3, № 1–2. – С. 86–88.
15. Савушкина О.И., Черняк А.В., Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 439–446.
16. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Зайцев А.А., Науменко Ж.К., Татарский А.Р. Импульсная осциллометрия в диагностике обструкции дыхательных путей среднетяжелой степени выраженности // Клиническая практика. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 33–39.
17. Скопичев В.Г., Яковлев В.И. Частная физиология. Кн. 2: Физиология продуктивных животных. – СПб: Квадро, 2017. – 560 с.
18. Солдатов С.К., Зинкин В.Н., Богомолов А.В., Драган С.П. Фундаментальные и прикладные аспекты авиационной медицинской акустики. – М.: Физматлит, 2019. – 216 с.
19. Ушаков И.Б. Комбинированные воздействия в экологии человека и экстремальной медицине. – М.: Издатцентр, 2003. – 442 с.
20. Ушаков И.Б., Турзин П.С., Давыдов Б.И. Рискметрия в медико-биологических исследованиях // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 16–18.

ANALYSIS OF IMPEDANCE CHARACTERISTICS OF THE RESPIRATORY SYSTEMS OF ANIMALS AND HUMAN

S.P. Dragan, A.V. Bogomolov, V.I. Kezik (Moscow, Russian Federation)

The aim of the study was to modify the method of pulsed oscillometry of the respiratory system of biological objects in the interests of the possibility of its application to extrapolate the medical and biological effects of extreme physical factors of the conditions of professional activity from animals to humans. The method is based on a verified algorithm for determining the impedance characteristics of the human lungs (resonant frequency, active and reactive frequency-dependent components of the impedance) using a two-microphone technique. The impedance characteristics of the respiratory system of animals (30 rats, 15 rabbits, and 15 sheep) in the frequency range from 5 to 100 Hz were measured on decapitated animals when the trachea was connected to an experimental setup including a loudspeaker, waveguide, two measuring microphones, an impedance wall, and a connecting tube designed to connect the installation to the trachea. The impedance characteristics of the respiratory system in humans (40 athletes aged 20–30 years) in the same frequency range were measured during free breathing: a standard mouthpiece was installed as a perforated panel at the end of the waveguide. As a result of the experiment, the resonance frequency of the respiratory system, the absorption coefficient of acoustic vibrations, the resistance at the resonance

frequency and the acoustic quality factor of the respiratory system were determined. The results of theoretical and experimental studies indicate that the resonant frequencies of the respiratory system in humans, rabbits and sheep are close to each other, and the resonant frequencies of the respiratory system of rats and humans are significantly different. This allows the use of rabbits and sheep as an adequate biological model for extrapolating the effects of extreme factors from animals on humans in terms of the state of the respiratory system. Extrapolation of similar results from rats to humans should be carried out taking into account the ratio of the impedance characteristics of the respiratory systems.

Key words: respiratory system, respiratory system impedance, two-microphone method, impedance measurement, resonant characteristics of the respiratory system, extrapolation of biomedical effects.

Получено 31 марта 2020