

Т.В. Приймак¹, Д. М. Червінко¹, І. М. Гасюк¹, О. Г. Попадинець²

¹Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника

²Івано-Франківський національний медичний університет

ТРАНСФОРМАЦІЯ ЧАСТОТНОЇ ДИСПЕРСІЇ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ВИМІРЮВАННІ ІНВАЗИВНИМИ ЕЛЕКТРОДАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІДСТАНИ МІЖ НИМИ

У роботі здійснено дослідження спектрів електричного імпедансу біологічних тканин (зразків печінки свині) залежно від умов експерименту. Діаграми Найквіста отримувались за двоелектродною схемою з використанням інвазивних електродів зі зміною відстані між ними. Отримано та опрацьовано оптимальні модельні еквівалентні електричні схеми досліджуваних систем, а також здійснено обчислення компонентів їх параметрів. Показані зміни частотної дисперсії електричних параметрів. Зроблено висновок про взаємозалежність напруженості електричного поля, використовуваних частот, розміщення електродів у досліджуваному зразку та здатності методу імпедансної спектроскопії розрізняти стан пошкодження біологічних тканин на основі їх електричних властивостей.

Ключові слова: імпедансна спектроскопія, інвазивні електроди, тканини печінки, дисперсія електричних параметрів, тангенс кута діелектричних втрат, резонансна частота.

T.V. Pryjmak, D.M. Chervinko, I.M. Hasiuk, O.H. Popadynets

TRANSFORMATION OF FREQUENCY DISPERSION IN ELECTRICAL PARAMETERS OF LIVER TISSUE DURING MEASUREMENT WITH INVASIVE ELECTRODES BASED ON DISTANCE BETWEEN ELECTRODES

This study investigates the spectra of electrical impedance in biological tissues (pig liver samples) depending on experimental conditions. Nyquist plots were obtained using a two-electrode configuration with invasive electrodes by using different distances between them. Optimal equivalent electrical circuit models of the studied systems were obtained and processed, and the components of their parameters were calculated. Changes in the frequency dispersion of electrical parameters were demonstrated. The study concludes on the interdependence of the electric field intensity, the frequencies which were used, location of the electrodes in the sample, and the ability of impedance spectroscopy to differentiate the state of biological tissue damage based on its electrical properties.

Keywords: impedance spectroscopy, invasive electrodes, liver tissue, dispersion of electrical parameters, dielectric loss tangent, resonance frequency.

Вступ. Метод імпедансної спектроскопії (ІС) знайшов своє застосування у широкому спектрі природничих наук, і, зокрема, у загальній медицині та її більш вузькоспеціалізованих сферах, таких як діагностика, кріохірургія, онкологія [1, 2, 3]. Широке використання ІС пов'язане із рядом його переваг перед іншими методиками аналізу біологічного матеріалу, зокрема, простота використання та навчання для практичного застосування відповідно, мобільність технічної частини, можливість проведення вимірювань у реальному часі, висока чутливість та точність [4].

Суть методу ІС полягає у вимірюванні частотної (ω) залежності дійсної (Z') та уявної частини (Z'') комплексного електричного імпедансу ділянки об'єкта для отримання параметричної частотної (ω) залежності: $Z''(\omega) = f(Z'(\omega))$ (діаграми Найквіста) та інтерпретації отриманих результатів через побудову електричної еквівалентної схеми і розрахунок параметрів її компонентів різними математичними та програмними засобами [5].

Однією із новітніх цілей ІС є не тільки визначення актуального структурно-функціонального стану досліджуваного біологічного матеріалу, а й визначення типу тканин на основі їх електричних властивостей [6]. Подібні переваги існують завдяки загаданій мобільності, наявності різних типів змінних електронних компонентів, необхідних для вимірювання, для прикладу, електродів та існуючих способів їх розміщення [7]. Задля спрощення використання клінічного оснащення проникаючої спрямованості, використовують відповідні інвазивні електроди, які дозволяють досягати визначеної глибини досліджуваної тканини [8].

Варто зауважити, що, на даний момент, згаданий підхід є затребуваний для великої кількості клінічних потреб (наприклад, для точного введення ліків та проведення діагностичних та хірургічних процедур) або для розрізнення між типами м'яких тканин та відділами тіла, що може бути надзвичайно важливим у діагностиці [9].

© Т.В. Приймак, Д. М. Червінко, І. М. Гасюк, О. Г. Попадинець

Якщо локальні вимірювання імпедансу можуть визначати тип тканини навколо вимірювального електроду або поверхневої частини будь-якого іншого клінічного обладнання при інвазивному використанні, це може застосовуватись оператором задля коректного спрямування приладу оператором до бажаної тканини [6]. При наявності адекватної просторової роздільної здатності, такий метод міг би сприяти спрощенню проведення широкого спектру клінічних процедур. Прикладами є біопсія та абляція у невеликих об'ємах, або доставка ліків через шкіру у судину чи невеликий об'єм м'язової, нервової або жирової тканини [10].

Не зважаючи на вказані переваги такого типу методики проведення ІС та його широке застосування, залишається не перевіреним вплив розташування голкових електродів та відстані між ними на параметри комплексного імпедансу у спектрі частот β -дисперсії (10кГц – 1МГц) [11].

У пропонованій роботі здійснено спробу визначення імпедансу із використанням голкових електродів, розміщених на різній відстані для вивчення впливу їх розташування на комплексний опір і його параметри, удосконалення методологічної частини імпедансної спектроскопії та виявлення факторів впливу у біологічному матеріалі на подібний підхід до вимірювання.

Матеріали і методи. Об'єктом для вимірювання було вирішено обрати печінку свині, у зв'язку із доступністю матеріалу та відносною поширеністю його використання. Отримані, одразу після забиття тварини, зразки зберігали у термостаті при температурі - 2°C.

Для проведення імпедансної спектроскопії використали звичайні, стерильні голки, калібром 21G, довжиною близько 38 мм з канюлею типу “Луер” із гострим кінчиком, яка сумісна із шприцами будь-якого об'єму та наконечником. Голки розташовувались на визначеній відстані одна від одної, зокрема, 4 см, 8 см, 12 см, 16 см, 20 см, 24 см, 28 см. Для регулювання відстані застосували орієнтирну лінійку, із діелектричного матеріалу із просвердленими отворами на визначених відстанях. Структура експериментальної еквівалентної електричної схеми обґрунтована та вибрана аналогічною з приведеною нами у попередніх роботах [12].

Реєстрація спектрів електричного імпедансу у вигляді діаграм Найквіста проводилась з використанням спектрометра AUTOLAB PGStat 30 у діапазоні частот 0,01 Гц – 100 кГц. Для зменшення впливу амплітудних значень напруги вимірювального сигналу на стан органічних тканин діапазон потенціалу задавався в межах 0 – 5 мВ .

Моделювання електричних еквівалентних схем та чисельне опрацювання результатів вимірювання для визначення параметрів елементів еквівалентних схем проводилось із допомогою програмних середовищ FRA-2, та Z-View 2.

Реєстрація сигналу проводилась в автоматичному режимі, побудова залежностей дійсних та уявних значень питомої провідності σ' і σ'' , тангенсу кута втрат, резонансної частоти та опрацювання кривих здійснювалось і застосуванням прикладного програмного пакету Origin 8.0.

Частотна дисперсія електричної провідності та діелектричної проникності визначається із діаграм Найквіста за формулами (4, 5). Електрична провідність визначається за формулою:

$$\sigma = \frac{1}{Z^*} = \frac{S}{\rho^* \cdot l}, \quad (1)$$

де Z^* , ρ^* - комплексний імпеданс та питомий електричний опір, відповідно, а S , l – площа та товщина зразка, $\omega = 2\pi f$, ε_0 - електрична постійна, $j = \sqrt{-1}$.

За діаграмою, σ' - ($\sigma'' - \varepsilon_0 \varepsilon_\infty \omega$) (ε_∞ - значення діелектричної проникності при високих частотах) в області низьких частот визначалася величина питомої електропровідності на постійному струмі σ_{dc} при різних температурах.

Величина ε_∞ визначається з діаграми Коула-Коула $\varepsilon'' - \varepsilon'$ шляхом апроксимації експериментальної кривої до перетину з віссю абсцис [14] .

Дійсна ε' і уявна ε'' діалектичні проникності визначаються за формулами:

$$\varepsilon' = \frac{\rho''(\omega)}{(\rho''(\omega))^2 + (\rho'(\omega))^2 \cdot \varepsilon_0 \cdot \omega}, \quad (2)$$

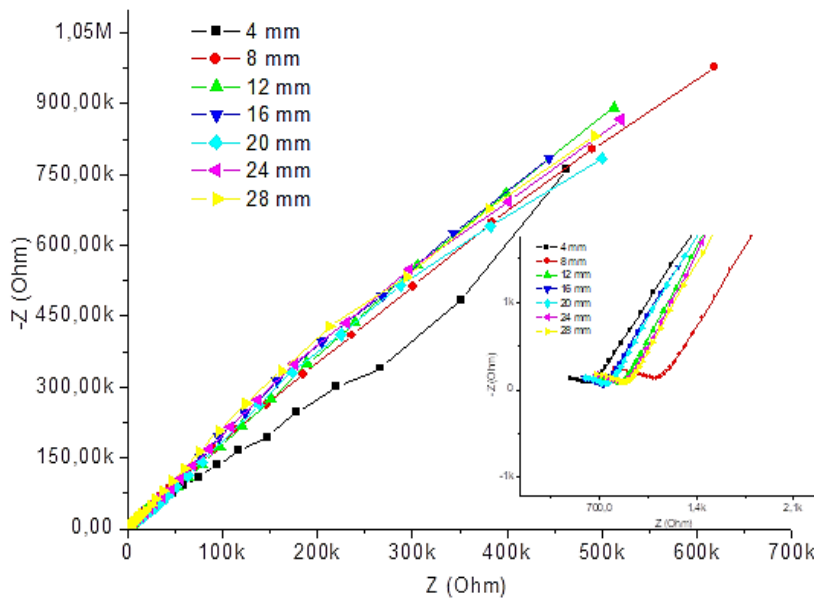
$$\varepsilon'' = \frac{\rho'(\omega)}{(\rho''(\omega))^2 + (\rho'(\omega))^2 \cdot \varepsilon_0 \cdot \omega}, \quad (3)$$

Частотна залежність дійсної та уявної складових комплексної провідності:

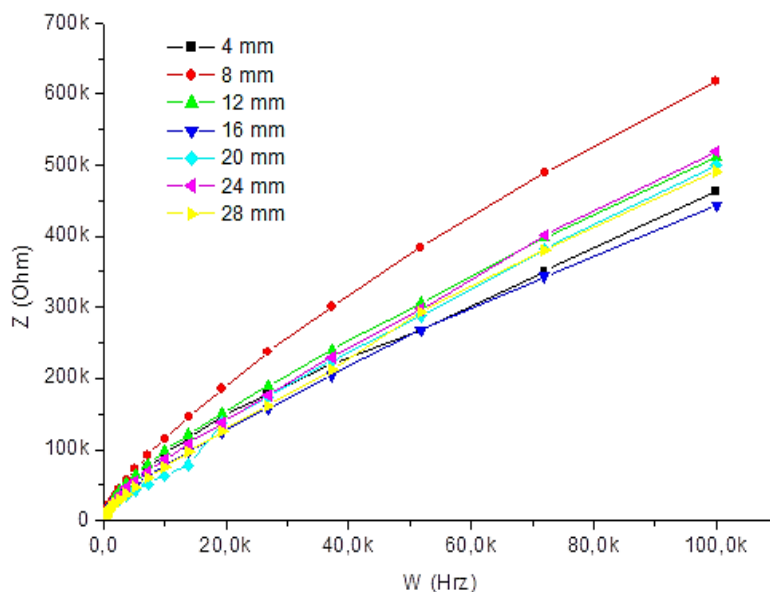
$$\sigma'(\omega) = \frac{\rho'(\omega)}{(\rho''(\omega))^2 + (\rho'(\omega))^2} \quad (4)$$

$$\sigma''(\omega) = \frac{\rho''(\omega)}{(\rho''(\omega))^2 + (\rho'(\omega))^2} \quad (5)$$

Результати та обговорення. Експериментально отримані діаграми Найквіста досліджуваних зразків для різних взаємних розміщень інвазійних електродів, зображені на рис. 1. Частотний діапазон отриманих спектрів становить 0,01 Гц – 100 кГц. Z' і $-Z''$ – дійсна та уявна складові імпедансу, відповідно. У вкладках зображені високочастотні ділянки спектрів.



a)



b)

Рис. 1. Спектри імпедансу тканин печінки із використанням голкових електродів: а) комплексний опір; б) частотна залежність дійсної частини комплексного імпедансу

Було показано, що значення комплексного імпедансу суттєво не змінюються при збільшенні відстані між голковими електродами у досліджуваному діапазоні (рис. 1), що вказує на відсутність суттєвих відмінностей між електричними властивостями чи збільшення опору у використаному органі у різних його ділянках. Окрім цього, зростання частоти теж не впливає зміну уявної частини імпедансу, що вказує на стабільність резистивних властивостей.

Аналіз вищенаведених діаграм Найквіста (рис. 1) дозволив побудувати відповідні електричні еквівалентні схеми, аналогічні до використовуваних нами для моделювання циліндричної конденсаторної комірки [13]. Значення параметрів компонентів вказаних схем наведені у таблиці 1.

CPE- та R - параметри електричних еквівалентних схем зразків відповідних розмірів, де R – це опір, а CPE-T – це елемент постійної фази, для якого визначено проміжні елементи між активним опором (при CPE-P = 0) або ідеальним конденсатором (CPE-P = 1). Для CPE-P < 1, елемент визначається, як псевдоконденсатор.

Динаміка залежності параметрів елементів еквівалентних схем CPE та R від відстані між голковими електродами, використаними під час експерименту, проілюстровані графічно на рис. 3 – 5. Згідно точної інтерпретації, складові елементи схеми R1-CPE, R2-CPE2 та R3-CPE3 відповідають компонентам електричної підсистеми тканини, відповідно, внутрішній області клітинної оболонки та міжклітинних утворень [13].

Табл. 1.

Відстань, см	R1, Ohm	CPE1-T, F	CPE1-P	R2, Ohm	CPE2-T, F	CPE2-P	R3, Ohm	CPE3-T, F	CPE3-P
4	5,89E+05	7,16E-06	7,35E-01	6,27E+02	9,21E-08	6,57E-01	5,50E+05	1,30E-04	1,44E+00
8	4,48E+04	1,77E-05	7,61E-01	1,14E+03	1,79E-07	5,83E-01	5,54E+06	6,67E-06	7,71E-01
12	3,60E+04	1,16E-05	8,09E-01	8,66E+02	1,01E-07	6,17E-01	5,19E+06	8,12E-06	7,88E-01
16	8,06E+03	1,59E-05	1,04E+00	7,43E+02	1,39E-07	6,09E-01	5,31E+06	8,56E-06	7,62E-01
20	3,03E+04	1,00E-05	7,56E-01	7,64E+02	1,75E-07	5,90E-01	1,77E+06	1,16E-05	9,19E-01
24	2,29E+04	1,61E-05	8,32E-01	8,98E+02	2,28E-07	5,70E-01	4,61E+06	8,10E-06	7,88E-01
28	1,01E+04	2,56E-05	8,31E-01	9,10E+02	1,70E-07	5,92E-01	4,49E+06	8,19E-06	7,83E-01

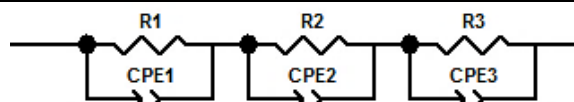


Рис. 2. Електрична еквівалентна схема зразків печінки із використанням голкових електродів для всіх відстаней

Параметри еквівалентних схем (рис. 2).

Було показано, що опори не продемонстрували суттєвих змін при зростанні відстані між електродами, зокрема, внутрішньо-клітинний, проте варто підмітити наявність дещо подібної динаміки змін та форми між кривими зовнішньо-клітинного та мембранного опору (рис. 3).

Не було помітно відмінностей змін CPE-T параметру еквівалентної схеми (CPE-T) трьох ланок, що говорить про стабільність ємнісних властивостей тканинних компонентів та ймовірну відсутність суттєвих пошкоджень досліджуваних органів (рис. 4а). Також бачимо стабільні опірні властивості органу та незначні стрибки значень CPE-P на певних відстанях між електродами, проте без чіткої тенденції (рис. 4б).

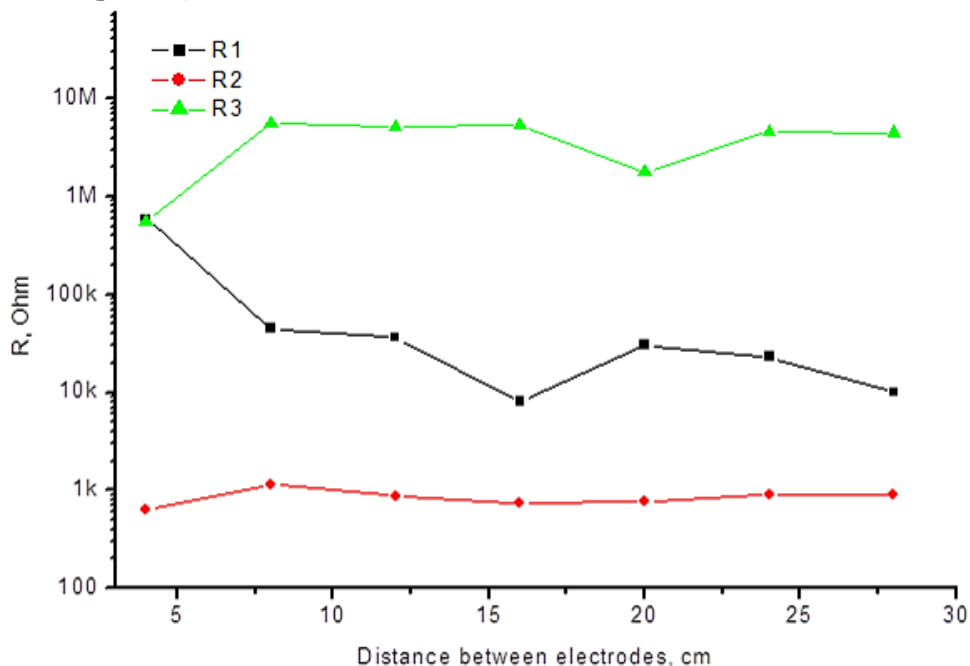
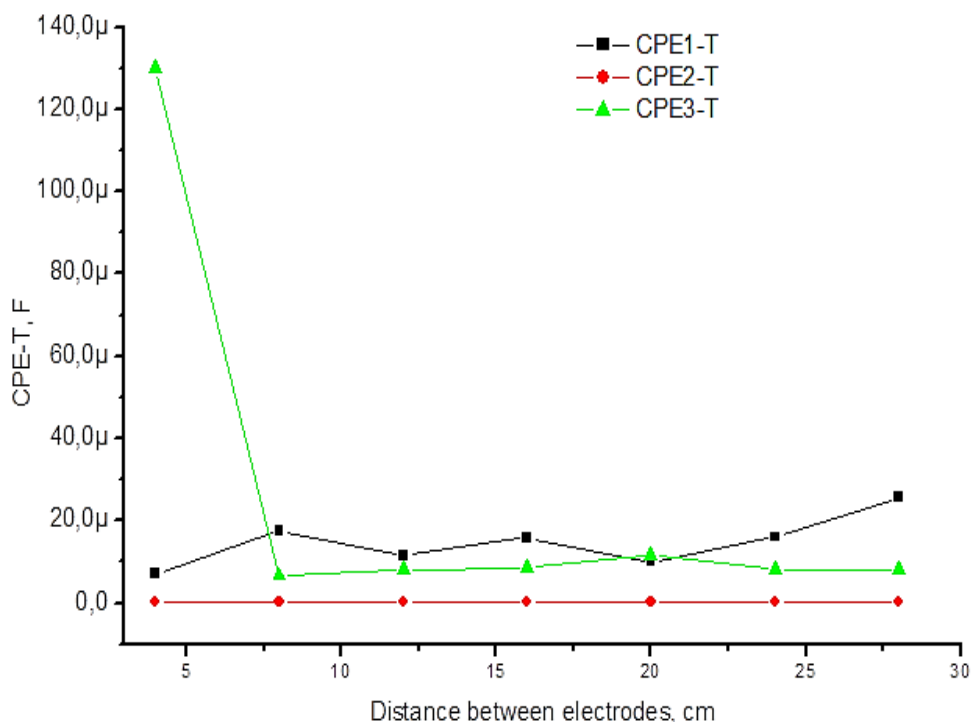
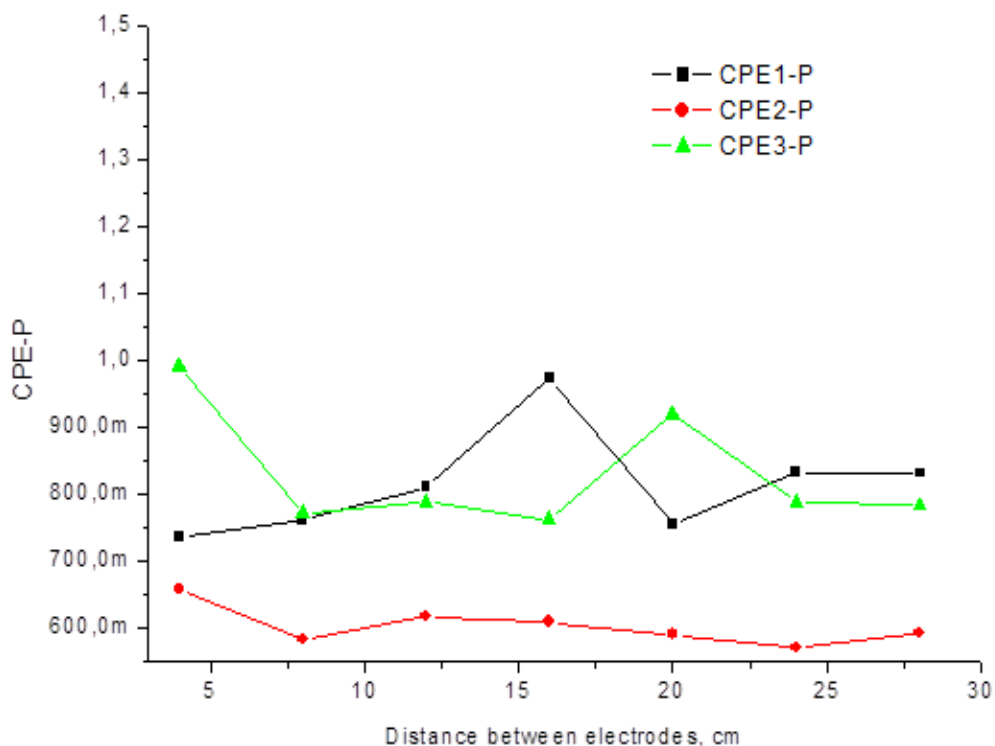


Рис. 3. Вплив відстані між голковими електродами на зміни параметру R еквівалентної електричної схеми при діапазоні частот 0,01 Гц – 100 кГц

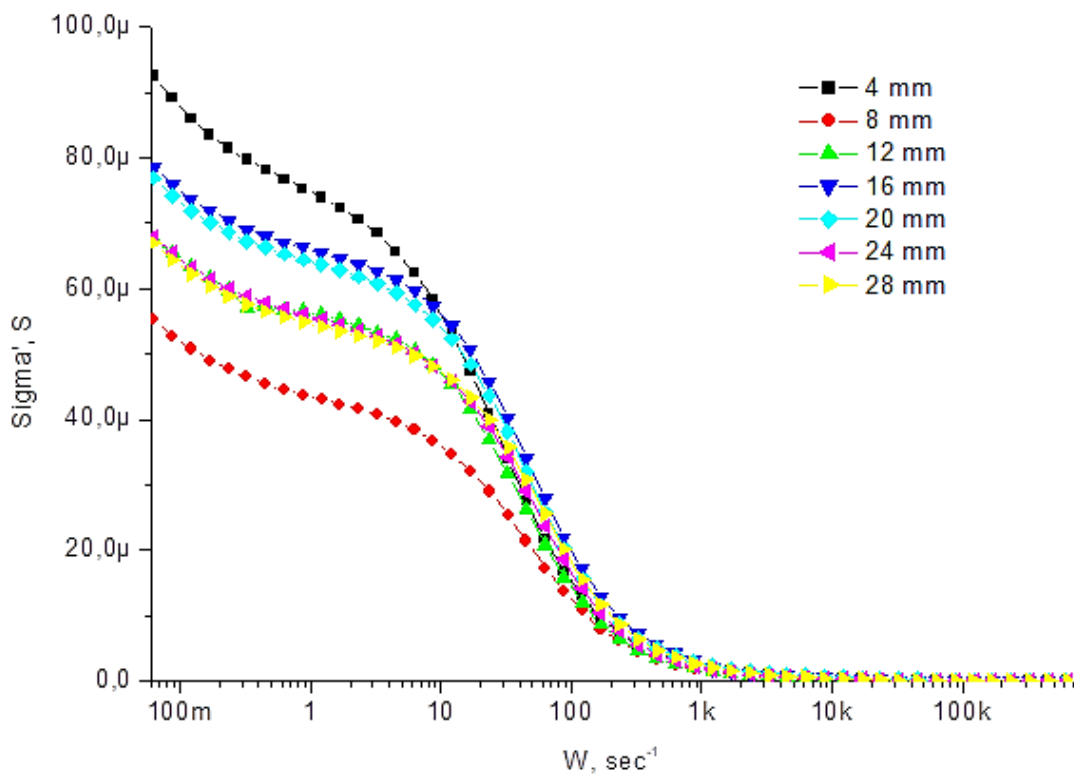


а)

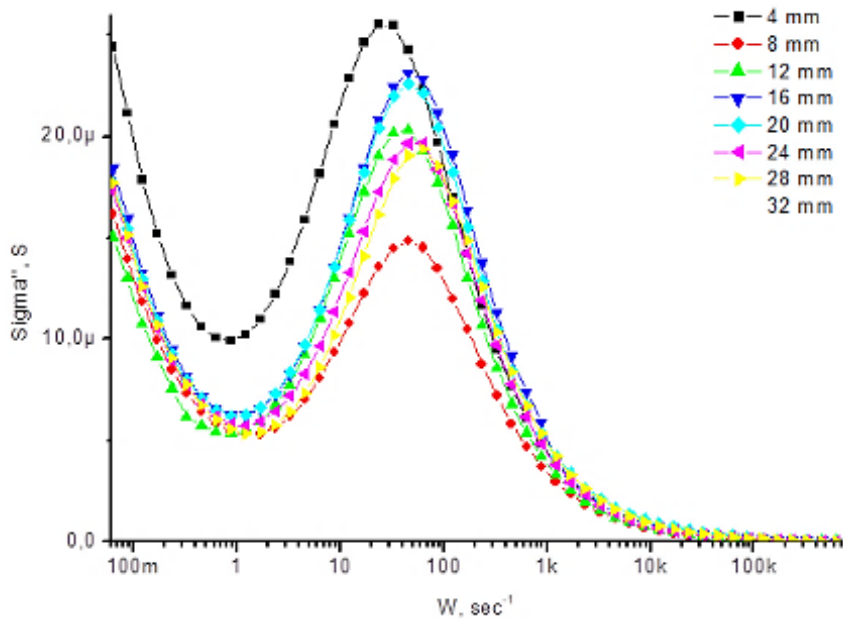


b)

Рис. 4. Вплив відстані між голковими електродами на зміни параметру CPE-T (a) та CPE-P (b) еквівалентної електричної схеми при діапазоні частот 0,01 Гц – 100 кГц



a)



b)

Рис. 5. Спектри залежності дійсної (а) та уявної частини (b) провідності зразків печінки на постійному струмі від відстані між електродами

Спектр залежності дійсної частини провідності демонструє зменшення параметру в зоні переходу із низьких частот до високих із відмінним первинним значенням параметру, яке не залежить від відстані між електродами (рис. 5a). Це може вказувати на вплив ділянки органу, де розміщувались електроди, зокрема, на локальне зменшення кількості рідини та носіїв заряду відповідно, наявність ділянок із колагеном або фіброзом, які володіють меншою провідністю, аніж звичайні тканини при меншій кількості диполів води [15].

Також показано поступове збільшення піку уявної частини провідності, проте без чіткої залежності від відстані між електродами (рис. 5b). Подібна зміна висоти піків на різних ділянках розміщення електродів може бути наслідком впливу окремих частот, як було показано у нашій роботі [13]. При повторній зйомці, через використання певної частоти, для прикладу, 100кГц, виникає більша діелектрична втрата, що сприяє збільшенню уявної частини провідності. Окрім цього, причинами може слугувати згадана відмінна композиція органу у різних його сегментах.

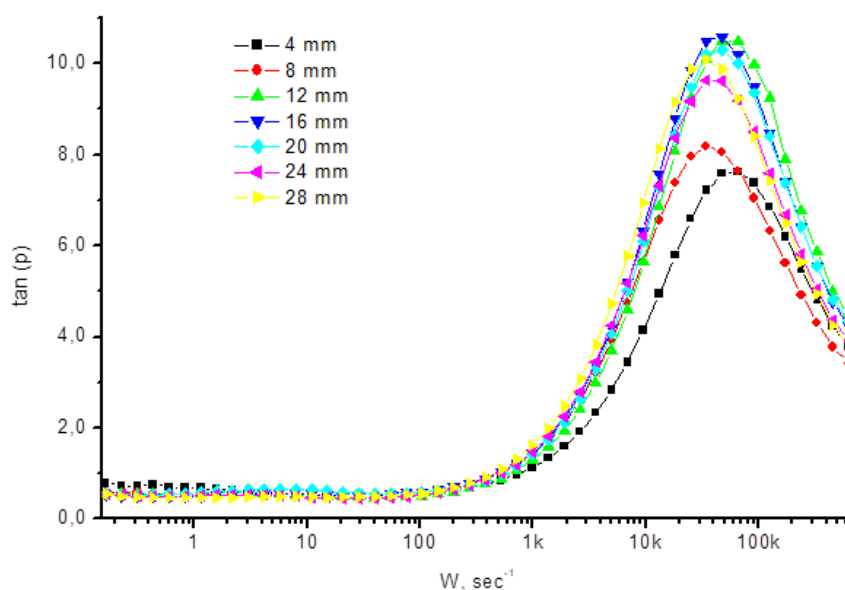


Рис. 6. Спектри залежності тангенсу кута втрат зразків печінки на постійному струмі від відстані між електродами

Спектр тангенсу кута діелектричних втрат демонструє збільшення піків у залежності від відстані між голковими електродами, проте без вираженої тенденції (рис. 6). Це підтверджує тенденцію до збільшення провідності при зміні розташування електродів, проте не прослідковується вираженої залежності від значення відстані між ними. Також це підтверджує можливість ІС розрізняти типи тканин на основі їх електричних властивостей. В силу використання органу без попередньої обробки, кількість ділянок із різним рівнем провідності, тканинного складу та кількості рідини є суттєвою, що дозволяє зробити висновок про достатню чутливість методу ІС до подібних змін.

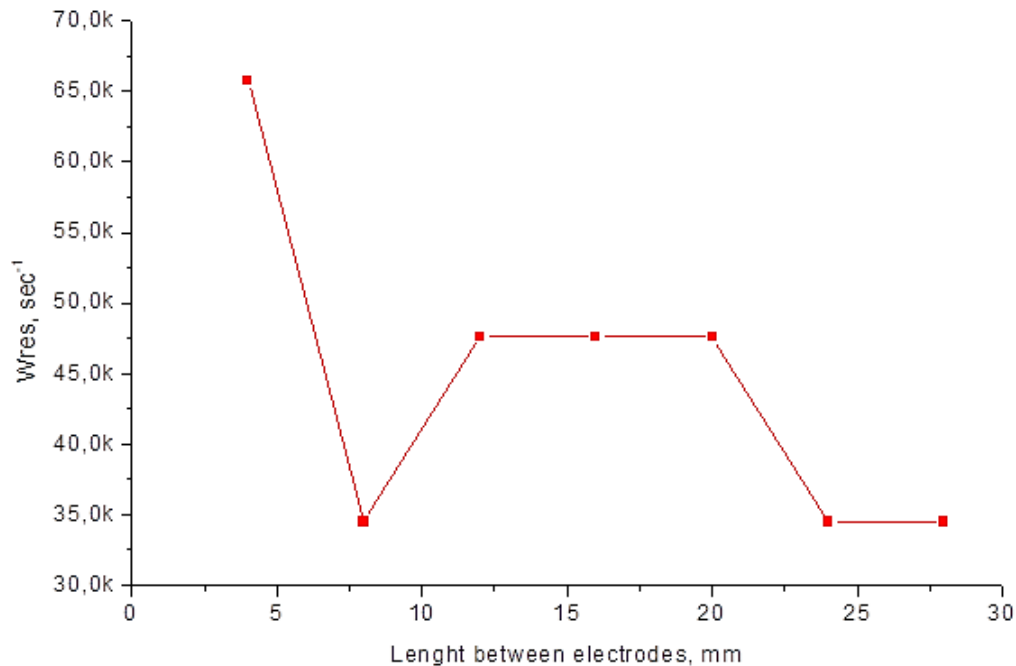


Рис. 7. Залежність резонансної частоти зразків печінки на постійному струмі від відстані між електродами.

Залежність резонансної частоти від частоти показує, що початкове її падіння дозволяє зробити припущення про ймовірно вищу концентрацію іонів у цій зоні або більшої кількості рідини (рис. 7). По мірі збільшення відстані між електродами зауважуємо різкий спад до відстані 8 см із наступним підйомом до 12 см, що вказує на зміну композиції тканини у цій ділянці. Подібна зміна спостерігається на відстані 24 см і далі, що також може говорити про наявність ділянок із меншою провідністю у зв'язку із попереднім фіброзом або певними патологічними змінами, попередньо не зауваженими.

Висновки. Дослідження параметрів діаграм Найквіста печінки із використанням проникаючих електродів, розміщених на різних відстанях, підтверджує придатність методу ІС для дослідження організації тканини та розрізнення ділянок на основі їх електричних властивостей, що дозволяє відстежувати також патологічні зони. Результати вказують на здатність подібного підходу виявляти окремі сегменти органу із зміненою тканинною композицією, що зумовлює виникнення провідності різного типу. Це може бути спричинено широким спектром причин, зокрема, патологічні зміни, різна кількість рідини, носіїв заряду та наявності утворень з низьким рівнем електропровідності.

Одним із основних індикаторів характеру провідності певної області тканини може слугувати резонансна частота визначена із частотної залежності тангенсу кута діелектричних втрат. На початкових стадіях вимірювання, при меншій відстані, частотна залежність ω_{res} має спадний характер. Другий етап змін супроводжується незначним зростанням та наступним спадом цієї величини. Така характеристика може, у перспективі, стати технологічно контрольованою величиною для створення методу швидкої та якісної характеристики композиції досліджуваної тканини.

Список посилань

1. Yu, T. H., Liu, J., & Zhou, Y. X. (2004). Using electrical impedance detection to evaluate the viability of biomaterials subject to freezing or thermal injury. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 378(7), 1793–1800. <https://doi.org/10.1007/s00216-004-2508-2>.
2. Murphy, E. K., Mahara, A., Khan, S., Hyams, E. S., Schned, A. R., Pettus, J., & Halter, R. J. (2017). Comparative study of separation between ex vivo prostatic malignant and benign tissue using electrical impedance spectroscopy and electrical impedance tomography. *Physiological measurement*, 38(6), 1242–1261. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa660e>.
3. Laufer, S., Ivorra, A., Reuter, V. E., Rubinsky, B., & Solomon, S. B. (2010). Electrical impedance characterization of normal and cancerous human hepatic tissue. *Physiological measurement*, 31(7), 995–1009. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/7/009>.
4. M. Aldobali and K. Pal, "Bioelectrical Impedance Analysis for Evaluation of Body Composition: A Review," 2021 *International Congress of Advanced Technology and Engineering (ICOTEN)*, Taiz, Yemen, 2021, pp. 1-10, doi: 10.1109/ICOTEN52080.2021.9493494.
5. Dean, D. A., Ramanathan, T., Machado, D., & Sundararajan, R. (2008). Electrical Impedance Spectroscopy Study of Biological Tissues. *Journal of electrostatics*, 66(3-4), 165–177. <https://doi.org/10.1016/j.elstat.2007.11.005>.
6. Kalvøy, H., Frich, L., Grimnes, S., Martinsen, O. G., Hol, P. K., & Stubhaug, A. (2009). Impedance-based tissue discrimination for needle guidance. *Physiological measurement*, 30(2), 129–140. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/2/002>.
7. Lozano-Nieto, A. (2022). Effects of Electrode Relocation on Bioelectrical Impedance Measurements on Potato Tissue. *European Journal of Engineering and Technology Research*, 7(1), 1–5. <https://doi.org/10.24018/ejeng.2022.7.1.2697>.
8. Kinouchi, Y., Iritani, T., Morimoto, T., & Ohyama, S. (1997). Fast in vivo measurements of local tissue impedances using needle electrodes. *Medical & biological engineering & computing*, 35(5), 486–492. <https://doi.org/10.1007/BF02525528>.
9. Kalvøy, H., Tronstad, C., Nordbotten, B., Grimnes, S., & Martinsen, Ø. G. (2010). Electrical impedance of stainless steel needle electrodes. *Annals of biomedical engineering*, 38(7), 2371–2382. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-9989-2>.
10. Cao, H., Tungjikusolmun, S., Choy, Y. B., Tsai, J. Z., Vorperian, V. R., & Webster, J. G. (2002). Using electrical impedance to predict catheter-endocardial contact during RF cardiac ablation. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 49(3), 247–253. <https://doi.org/10.1109/10.983459>.
11. Abasi, S., Aggas, J. R., Garayar-Leyva, G. G., Walther, B. K., & Guiseppi-Elie, A. (2022). Bioelectrical Impedance Spectroscopy for Monitoring Mammalian Cells and Tissues under Different Frequency Domains: A Review. *ACS measurement science au*, 2(6), 495–516. <https://doi.org/10.1021/acsmeasuresciau.2c00033>.
12. Taras Pryimak, Oksana Popadynets, Ivan Gasiuk, Taras Kotyk. (2021). Electrical impedance spectrum transformation of liver tissues under the influence of temperature. *International Journal of Engineering Research and Applications*, 11(12), 1–11. <https://doi.org/10.9790/9622-1112010111>.
13. Pryimak, T., Chervinko, D., Voitkiv, H., & Hasyuk, I. (2024). Amplitude-Frequency Effect of Mixed Electric Field on Impedance Spectrum Parameters of Biological Tissue. *Physics and Chemistry of Solid State*, 25(2), 269–277. <https://doi.org/10.15330/pcss.25.2.269-277>.
14. Olekhovich, N.~M., Radyush, Y.~V., \& Pushkarev, A.~V. \ 2012, *Physics of the Solid State*, 54, 2236. doi:10.1134/S1063783412110248.
15. Ashoorirad, Masoomah & Saviz, Mehrdad & Fallah, Ali. (2019). On the electrical properties of collagen macromolecule solutions: Role of collagen-water interactions. *Journal of Molecular Liquids*. 300. 112344. 10.1016/j.molliq.2019.112344.