

Дереча Д.О., Велигоцький Д.В.,
Лазоренко Я.П., Міцай В.П., Мамілов С.О.

**Молекулярна динаміка
летких біомаркерних
сполук при їх елімінації
газотранспортними
потоками
в біологічних
структурах**



Інститут магнетизму НАН України та МОН України

Дереча Д. О., Велигоцький Д.В., Лазоренко Я.П., Міцай В.П.,
Мамілов С.О.

**Молекулярна динаміка
летких біомаркерних сполук
при їх елімінації
газотранспортними
потокami в біологічних
структурах**

КИЇВ 2023

Дереча Д.О., Велигоцький Д.В., Лазоренко Я.П., Міцай В.П., Мамілов С.О. Молекулярна динаміка летких біомаркерних сполук при їх елімінації газотранспортними потоками в біологічних структурах. Київ, 2023, 188 с.

В роботі викладено опис математичної моделі транспорту респіраторних газів і сполук низької концентрації у бронхіально-легеневих структурах і їх видалення циклічним диханням, результати досліджень щодо утворення, транспорту і видалення із організму ряду летких органічних сполук, потенційних біомаркерів і вплив на їх фізико-хімічні і концентраційні властивості як умов та методів визначення, так і ряду ускладнень в організмі. Наведено результати вивчення концентраційного розподілу летких компонентів видихуваного повітря із застосуванням хроматографії, флуоресцентної спектроскопії, плівкових золь-гелевих сенсорних структур.

Описано створення і вивчення властивостей газосенсорних композитних матеріалів, чутливих до молекул ацетону та аміаку наднизької концентрації. Описані полімерні структури на основі полівінілового спирту і хітозану та вивчення умов міжфазної газопроникності та процесів масопереносу активних компонентів із них в модельне середовище. Досліджено процеси транспорту кисню та монооксиду вуглецю і їх детектування в крові неінвазивними методами модуляційної оптичної спектроскопії ближнього інфрачервоного діапазону.

Рис.91. Табл. 10. Бібліографія 243 назви

Рецензент: доктор фізико-математичних наук, професор, О.І. Товсолиткін (Інститут магнетизму НАН України та МОН України)

Друкується за рішенням вченої ради Інституту магнетизму НАН України та МОН України (протокол №6-23 від 29.06.2023р.)

ВСТУП.

Вивчення фізики процесів дихання і діючих в їхній основі фізико-хімічних механізмів переносу маси дихальних газів як фундаментальної основи матеріальних відносин організму людини і навколишнього середовища залишаються актуальною проблемою біофізики.

Легені є головним органом виведення з організму летких сполук і газоподібних речовин різного біологічного походження, що проникають з рідинної фази крові через мембрани в газову фазу альвеоли, звідки розпочинається рух і формування потоків газової фази по множині генерацій розгалужень повітропроводів трахео-бронхіального тракту аж до видалення видихом в навколишнє середовище.

Є визнаним фактом, що після вдихування атмосферного повітря сталого компонентного складу вже через декілька секунд в кінці циклу видиху формуються інші співвідношення у видихуваному газовому потоці. На відстані 18-20 см від входу в трахею, в зоні альвеол і поверхні розділу їх з потоками крові, молекулярний склад вихідної газової суміші набуває іншого співвідношення при тому ж значенні тиску. Поряд з компонентами первинного атмосферного повітря у видиху з'являються сотні інших компонентів наднизької концентрації, природа появи яких, функціональна визначеність, фізичні чи фізико-хімічні обґрунтування молекулярної динаміки компонентів суміші газів і летких органічних сполук в структурах легень залишається мало вивченими.

На цей час молекулярний аналіз видихуваного повітря, як біологічного матеріалу, є областю активних досліджень. Все нові сполуки доповнюють перелік речовин, які можуть інструментально визначатись у вологому видихуваному повітрі, а вивчення їх міжмолекулярних взаємодій і потенціалів перенесення компонентами клітин, потоками крові, біологічних рідин, газів та через поверхні розділу набувають розвитку в молекулярній біофізиці.

Наявність у газових потоках надвеликої кількості речовин різної хімічної активності і в переважній більшості наднизької концентрації, будова легень, з їх складною множинною дихотомією, змінною розмірною геометрією бронхіальних ходів, рухомим альвеолярним простором множини окремих

альвеол і поверхнею пристосованою до дифузійного міжфазного масообміну з потокам молекул газів і летких сполук, значно обмежують пряме інструментальне дослідження та визначають їх застосування поєднано з методами моделювання в рамках класичної молекулярної фізики,

Із застосуванням цих методів вдалося отримати оцінки швидкості перемішування, різні відомості про мікроструктури, коефіцієнти перенесення, фазові переходи, адсорбцію, утворення кластерів в тонких шарах та поблизу адсорбуючих стінок, та іншу динаміку окремих полімерних ланцюгів, розчинів, біополімерів (білків і нуклеїнових кислот), води, водних розчинів і адсорбції води для опису класичних стадій хімічних реакцій і коагуляції колоїдів, розрахунку в'язкості в потоці і інших результатів,

Проте нам не вдалося виявити робіт щодо інтегрального опису і вивчення процесів елімінації біомаркерних сполук наднизької концентрації легеневи́м диханням. Не виявлено і робіт, в яких би досліджувалась молекулярна динаміка парціальних тисків газів і летких сполук, їх швидкості по генераціям легеневи́х структур дихотомії.

Значно менше відомо про молекулярну динаміку більшості сполук, що виділяються, про фізико-хімічні потенціали їх взаємодії, Ці та інші дані свідчать про складність проблеми і відсутність завершеності пошуку методів і біофізичних засобів її дослідження.

РОЗДІЛ 1.

ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РУХУ МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПОНЕНТІВ НАДНИЗЬКОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПАРОГАЗОВОЇ СУМІШІ ЛЕГЕНЕВИМ ДИХАННЯМ.

Дослідженню легеневого дихання і газообміну у людини присвячено велечезний обсяг медичної, фізіологічної, біофізичної та спеціальної література, яка добре висвітлює питання щодо складу компонентів видихуваного повітря у відносно великій концентрації і їх зміни в різних ситуаціях. Пануюча більшість відомої літератури стосується співвідношення таких компонентів видихуваного повітря як вуглекислий газ, кисень, азот, пари води. Дещо менше літератури стосується нейтральних газів і їх застосуванню у підводних, високогірних умовах, а також як джерел наркозного впливу. Досліджувались і зміни складу і концентрацій компонентів-ксенобіотиків, які застосовуються в спеціальних дослідженнях чи в медичній практиці. Характерною ознакою визначень складу компонентів видихуваного повітря виступає виявлене розмаїття компонентів низького концентраційного вмісту у видиху.

Фахова увага в літературі щодо вмісту у видихуваному повітрі компонентів, вміст яких вимірюється у мікро- и наноконцентраціях, почалася з результатів дослідження Нобелівського лаурета Полінга, який у 1971 році методом мас-спектрметрії з охолодженням показав наявність великої кількості раніше нерозпізнаних летких органічних сполук наднизької концентрації в нормальному людському диханні. Зараз відомо, що зразок видиху містить, в середньому до 400 різних летких органічних сполук, головним чином в пікомолярних (тобто, до 10^{-12} моль/л) концентраціях. Проте до нашого часу для більшості з них не встановлено, в результаті яких процесів вони утворюються, при яких умовах транспортуються, а їх властивості детально не вивчено.

Розвиток знань про склад та динаміку дихальних газів в організмі тісно пов'язаний з удосконалюванням засобів і біофізичних методів вивчення

структурних і кінетичних особливостей системи дихання і газообмінної функції людини в умовах її життєдіяльності, яка неупинно розширюється.

Паралельно з тим, як виникали і розвивалися знання про роль повітря і його складу для існування організму, про окисні процеси, як основні джерела енергії, про анатомо-морфологічну структуру і функцію системи дихання, про фізико-хімічні, фізіологічні, біофізичні умови руху газів на різних етапах їхнього шляху в організмі. [103]

Ідентифіковані речовини відносяться до різних класів хімічних сполук – граничних, неграничних, нафтоєвих, ароматичних вуглеводнів (найбільша частка), кисень-утримуючих сполук (в тому числі альдегіди, кетони, спирти, ефіри, інші сполуки серед яких окис вуглецю, мурашина та оцтова кислоти, п-крезол), азот-утримуючих, сірко-утримуючих, хлор-утримуючих сполук [6, 10, 12, 24, 25, 26, 28, 50, 61, 86, 127, 160, та інші].

Походження молекул сполук, які містяться у видихуваному повітрі, обґрунтовується по різному. Одні автори стверджують, що молекули сполук можуть бути спочатку локалізовані в ротовій порожнині, у трахеобронхіальній структурі чи в альвеолах, в рідині, яка вистилає тонким шаром нижчі відділи дихальних шляхів, ротову і носову порожнини [1, 8, 9, та ін.]. Інші автори вважають, що основні леткі і нелеткі компоненти видиху є продуктами метаболізму клітин, які вистилають шляхи транспорту повітря [16, 17, 18, 28, та ін.].

Стверджується, що такі сполуки складають першу лінію захисту від окисдантів навколишнього середовища, які надходять разом із вдихуванним повітрям (дим тютюну, озон, окисли азоту), алергенів, мікробної і бактеріальної інфекції [10, 11, 13, 24, 25, 61, та ін.], а якісні і кількісні характеристики цих сполук віддзеркалюють пошкодження дихальних шляхів, запалення, ефекти лікування, а тому можуть використовуватись для відслідковування за динамікою легєневих хвороб [14, 15, 32, 35, 168, 172 та ін.].

Інші автори досліджень свідчать про більш складні шляхи біотрансформації летких і нелетких сполук до того часу, як вони попадають у вологе видихуване альвеолярне середовище і далі видихуване повітря, де можна провести аналіз компонентного складу. [3, 5, 7, 10, 26, 44, та ін.]. Пропорційність внеску кожної структури у вимірюваний рівень тієї чи іншої

сполуки, яка є у конденсаті чи видихуваному повітрі, ще недостатньо досліджено.

Передбачається, що мікрофракції вуглеводнів є продуктом послідовних вільнорадикальних перетворень ненасичених жирнокислотних залишків ліпідів, які є головною складовою частиною мембран всіх клітин, і постійно, з різним ступенем інтенсивності, підтримують біоенергетику і електронне збудження в клітинах. Останнє є результатом вивільнення електрона з зовнішньої орбіти окисленої молекули ненасиченої жирної кислоти при взаємодії цієї молекули з вільними радикалами, які мають високу хімічну активність. Молекула ненасиченої жирної кислоти, втрачаючи електрона, сама стає вільним радикалом і тим самим набуває високої хімічної активності [23, 27, 44, 134 та ін.].

Надмірна активація цих процесів порушує структурну організацію біологічних мембран, насамперед ліпідну, і виступає одним із універсальних та провідних механізмів руйнування клітин, ключовою ланкою патогенезу багатьох захворювань організму. Інше джерело утворення летких органічних сполук пов'язується із змінами метаболізму кетонів. Вільні жирні кислоти можуть окислюватись як енергетичні субстрати у більшості тканин організму; проте такі сполуки не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і мають бути спочатку перетворені в печінці у кетонові тіла. Кетонові тіла виконують функції метаболічного "палива", а також субстратів в процесах ліпогенезу і мієліногенезу.

Від концентрації вільних жирних кислот і кетонових тіл у плазмі крові залежить і утилізація глюкози в периферійних тканинах.

Доведено, що через інсулінову нестачу активується розпад жирової тканини, що приводить до підвищеного утворення кетонових тіл, а саме, ацетону. Ацетон виводиться із організму з сечею і видихуваним повітрям, причому в таких кількостях, що його запах інколи легко відчувається у видихуваному хворим повітрі.

Механізми обмінних процесів та їх вплив на утворення летких метаболітів вивчено ще недостатньо.

1.1. Вивчення джерел утворення і руху молекул газів та сполук наднизьких концентрацій у трахео-бронхіальному тракті з видихом.

Вивчення повного складу видихуваного повітря, слідів газоподібних речовин у видихуваному повітрі, стає самостійною областю досліджень.

Проте пануюча більшість відомої літератури стосується співвідношення таких компонентів видихуваного повітря як вуглекислий газ, кисень, азот, пари води.

Література щодо вмісту у видихуваному повітрі компонентів, вміст яких вимірюється у мікро- и наноконцентраціях малочисельна, як і література щодо механізмів та умов утворення і транспорту компонентів видихуваного повітря з наднизькою концентрацією.

За даними Анаєва Є.Х. [49], з 1966 по травень 2003 року в базі пошукової системи MEDLINE знайдено 138 публікацій стосовно конденсату видихуваного повітря (КВП), причому, 14 із них є оглядами літератури. За цими даними у дітей КВП досліджували рідше (14,7%), ніж у дорослих. В 30,7% робіт аналізувалась наявність перекису водню, 16,1% - ейкозаноїдів (лейкотриєнів і ізопростану-8) і 7,3% -нітритів. Більшу частину досліджень КВП було виконано при бронхіальній астмі (28,2%) і хронічній обструктивній хворобі легень (15,3%). 83,3% робіт за даними було присвячено вивченню механізмів захворювання легень, а 7,3% - оцінкам ефективності лікування. Публікації були із 17 країн, в тому числі 28 - із Росії (20 робіт було опубліковано до 1998 року, 12 із яких було присвячено дослідженню ліпідів). Із Великобританії було 20 публікацій, по 16 - із Німеччини і Італії, 11 - із США, що вказувало на регіональні прихильності до цього методу. Ця тенденція зберігається і у останні роки, [1, 7, 10, 19, 32, 34, 49, 65, 138, та інші].

Походження молекул сполук, які містяться у видихуваному повітрі, обґрунтовується по різному. Одні автори стверджують, що молекули сполук можуть бути спочатку локалізовані в ротовій порожнині і ковтку, у трахеобронхіальній структурі чи в альвеолах, в рідині, яка вистилає тонким шаром нижчі відділи дихальних шляхів, ротову і носову порожнини [1, 8, 9, та ін.].

Вважається, що основні нелеткі компоненти конденсату є продуктами метаболізму клітин, які вистилають шляхи транспорту повітря (16, 17, 18, 28, та ін.). Стверджується, що такі сполуки складають першу лінію захисту від оксидантів навколишнього середовища, які надходять разом із вдихуваним повітрям (дим тютюну, озон, окисли азоту), алергенів, мікробної і бактеріальної інфекції [10, 11, 13, 24, 25, 61, та ін.], а якісні і кількісні характеристики цих сполук віддзеркалюють пошкодження дихальних шляхів, запалення, ефекти лікування, а тому можуть використовуватись для відслідковування за динамікою легеневих хвороб [14, 15, 32, 35, 168, 172 та ін.].

Інші автори досліджень свідчать про більш складні шляхи біотрансформації летких і нелетких сполук до того часу, як вони попадають у вологе видихуване повітря [3, 5, 7, 10, 26, 44, та ін.].

Пропорційність внеску кожної структури у вимірюваний рівень тієї чи іншої сполуки, яка є у конденсаті чи видихуваному повітрі, ще недостатньо досліджено.

У таблиці 1 приведено молекулярні газоподібні сполуки, для яких було відзначено зміни їхнього вмісту у видихуваному повітрі людини при деяких патологіях чи стресорних навантаженнях, що є підставою для більш детального дослідження таких процесів.

Таблиця 1.
Газоподібні молекули у видиху людини і їхня діагностична значимість

Молекула	Захворювання чи стресорне навантаження
Водень (H_2)	Розлад травлення дитин Розладу шлунково-кишкового тракту Мальабсорбція вуглеводнів
Окис вуглецю (CO)	Анемії (гемолітична, сидеробластична, серповидно-клітинна) Карбоксигемоглобінемія при гострому і хронічному опроміненні Довгострокове перебування при підвищеному вмісті O_2 . Гіпербілірубінемія немовлят Оксидативний стрес. Гематоми, гемоглобінурія, приклампсія, інфекції, талассемія Інфекція дихальних шляхів Астма
Окис азоту (NO)	Хронічна обструктивна хвороба легень Астма Гіпертензія Бронхоектазис Інфекція верхніх дихальних шляхів Риніт Запальні процеси в шлунку (гастрит), у тому числі інфекція <i>Helicobacter pylori</i> Рак органів травлення Важкий сепсис Хронічні

	інфекційні запальні процеси (гастрит, гепатит, коліт) Видихуваний NO може застосовуватися для моніторингу ефективності протизапальної терапії при стабільній і нестабільній астмі .
Аміак (NH ₃)	Гостра і хронічна променева хвороба Метаболізм моноамінів у легенях Ниркова недостатність: при нефритах, гіпертонічній хворобі, атеросклерозі ниркових артерій, токсикозі і нефропатії вагітних, токсичних пошкодженнях нирок Недостатність печінки при жовтухах, гепатитах, цирозі печінки, токсичному гепатиті Рак легень. Аміак є продуктом гідролізу сечовини. Багато бактерій виробляють уреазу, яка гідролізує сечовину до аміаку. Рівень аміаку в КВП значно вищий при астмі і захворюваннях верхніх дихальних шляхів Рівень аміаку в КВП може застосовуватись для диференціальної діагностики вірусних і бактеріальних хвороб легень.
Метан (CH ₄)	Розлад шлунково-кишкового тракту. Мальабсорбція вуглеводнів
Перекис водню (H ₂ O ₂)	Ослаблена дихальна функція легень. Гостра і хронічна променева хвороба. Астма
CS ₂ і пентан	Фактор ризику при захворюваннях коронарних артерій. Шизофренія.
Етилен (C ₂ H ₄)	Оксидативний стрес, перекісне окислювання ліпідів. Запальні процеси (хронічна астма, запалення внутрішніх органів). Гострий інфаркт міокарда. Руйнування, викликувані вільними радикалами
Етан (C ₂ H ₆)	Маркер вітаміну Е у дітей . Убіхінольний статус при перекісному окислюванні ліпідів Курції і некурці. Маркер руйнувань, викликуваних вільними радикалами Рак легень
Етан (C ₂ H ₆) і пентан	Перекісне окислювання ліпідів при пересадженні печінки Маркер перекисного окислювання ліпідів
Фенол (H ₂ CO)	Фармакокінетика і метаболізм фенолу
Бутан і пентан	Маркери перекисного окислювання ліпідів, захворювання печінки, (цироз печінки, первинний жовчний цироз, хронічний активний гепатит, жирова дистрофія)
Метанол Етанол Ацетальдегід	За захворювання центральної нервової системи Цукровий діабет Алкоголізм
Ацетон (CH ₃ COCH ₃)	Функція підшлункової залози при гострому деструктивному панкреатиті і дієтичному розбалансі. Важка серцева недостатність. Рак легень

Пентан і його похідні	Рак молочної залози. Гострий інфаркт міокарда Відторгнення трансплантованого серця Ревматоїдний артрит Загострення бронхіальної астми
Етан	Рак легень
Ізотопичні модифікації CO ₂	Інфікування бактерією <i>Helicobacter pylori</i> . Проходження їжі через шлунково-кишковий тракт. Дисфункція печінки, у т.ч. цироз. Надлишковий ріст бактерій. Дисфункції підшлункової залози. Засвоєння лактози Мальабсорбція. Метаболізм жовчі. Метаболізм глюкози
Алкани (гексан, метилпентан і похідні бензолу, стирин, похідні гептану, декан, О-толуєдин, гепатенал, ноан, анілін і продукти перекисного окислювання ліпідів	Рак легенів

Кожна з перерахованих сполук характеризується своєю роллю в процесах життєдіяльності організму, специфічними механізмами утворення і фармакокінетикою, тобто способами і шляхами асиміляції чи виведення. Ці закономірності для більшості біологічно активних газоподібних молекул ще недостатньо вивчені.

Наприклад, лише в останні роки було виявлено, що молекули CO і NO, що донедавна розглядалися винятково як екзогенні сполуки з токсичною дією, відіграють найважливішу роль у житті організму [89].

Тому для кожної досліджуваної ендогенно-утвореної сполуки має бути спеціальний розгляд усієї послідовності перерахованих вище процесів і вивчення їхнього впливу на вміст досліджуваної речовини у видихуваному повітрі. На основі такого аналізу може бути складено уявлення про діагностичну значимість тієї чи іншої молекулярної сполуки і можливих способів її використання як біомаркера.

Передбачається, що мікрофракції вуглеводнів є продуктом послідовних вільнорадикальних перетворень ненасичених жирнокислотних залишків ліпідів, які є головною складовою частиною мембран всіх клітин, і постійно, з різним ступенем інтенсивності, підтримують біоенергетику і електронне збудження в

клітинах. Останнє є результатом вивільнення електрона з зовнішньої орбіти окисленої молекули ненасиченої жирної кислоти при взаємодії цієї молекули з вільними радикалами, які мають високу хімічну активність. Молекула ненасиченої жирної кислоти, втрачаючи електрона, сама стає вільним радикалом і тим самим набуває високої хімічної активності [23, 27, 44, 134 та ін.].

Надмірна активація цих процесів порушує структурну організацію біологічних мембран, насамперед ліпідну, і виступає одним із універсальних та провідних механізмів руйнування клітин, ключовою ланкою патогенезу багатьох захворювань організму. Інше джерело утворення летких органічних сполук пов'язується із змінами метаболізму кетонів. Вільні жирні кислоти можуть окислюватись як енергетичні субстрати у більшості тканин організму; проте такі сполуки не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і мають бути спочатку перетворені в печінці у кетонові тіла. Кетонові тіла виконують функції метаболічного "палива", а також субстратів в процесах ліпогенезу і мієліногенезу.

Від концентрації вільних жирних кислот і кетонових тіл у плазмі крові залежить і утилізація глюкози в периферійних тканинах.

Доведено, що через інсулінову нестачу активується розпад жирової тканини, що приводить до підвищеного утворення кетонових тіл, а саме, ацетону. Ацетон виводиться із організму з сечею і видихуванням повітрям, причому в таких кількостях, що його запах інколи легко відчувається у видихуваному хворим повітрі.

Механізми обмінних процесів та їх вплив на утворення летких метаболітів вивчено ще недостатньо.

В останні роки опубліковано багато монографій і статей про фізіологічні особливості механізму переносу дихальних газів, особливо кисню та вуглекислого газу, у легенях, у головному мозку, у серці, у нирках, у печінці, м'язах, в інших органах і тканинах у багатьох тварин [207-213]. У цих і в ряді інших експериментальних дослідженнях представлені дані про розподіл парціального тиску газів, про споживання кисню і артеріо-венозної різниці вмісту газів у крові, про стан кислотно-лужної рівноваги в крові й напруженості в ній газів, про біохімічні процеси за участю дихальних газів.

Проте в цих роботах відсутні відомості про джерела та умови утворення, механізми масопереносу слідових кількостей молекул летких органічних сполук у респіраторних потоках, в структурі органів і тканин.

Труднощі виявлення окремих молекул летких сполук, закономірностей їх динаміки в процесах масопереносу з іншими газами і сполуками ускладнюються ще й тим, що фундаментально не досліджено багато теоретичних проблем механізмів їх переносу у легеневих структурах, у гетерофазних електролітних середовищах, у циркулюючій системі крові і біологічних рідинах. Ще не повні відомості про основні статичні і динамічні властивості механізмів і рушійних сил, фізико-хімічної взаємодії газів і летких сполук у легеневих структурах, крові, органах і тканинах, у цілісному організмі.

Небагато відомостей і про топографію градієнтів парціального тиску (напруженості) як показника рушійної сили переносу молекул газів і летких сполук в легеневих і міжфазних структурах, в органах і тканинах, в умовах руху кисню, вуглекислого газу і азоту, парів води, сукупності летких і нелетких органічних сполук, обумовлена методичною складністю і відсутністю в розпорядженні дослідників адекватних інструментальних засобів. Аналогічна проблеми і виникають і при визначенні абсолютного значення маси кисню, вуглекислого газу і азоту в органах і тканинах різних ссавців, хоча на важливість таких відомостей посилялось багато дослідників.

1.2. Біофізичні методи та засоби аналізу летких ендогенних метаболітів наднизької концентрації у потоках дихання.

Інструментальне вивчення біофізичних механізмів утворення, транспорту і видалення в навколишнє середовище чисельних летких метаболітів, що транспортуються кров'ю та респіраторними потоками, набуло самостійної спрямованості після 1972 року, коли Л. Полінгом, лауреатом Нобелівської премії, вперше було проведено газохроматографічний мікроаналіз замороженого видихнутого повітря і визначено у його складі велике молекулярне органічне розмаїття, яке не обмежувалось вуглекислим газом, киснем, азотом чи мікрокомпонентами навколишнього середовища.

Зараз відомо, що у видиху може визначатись біля 400 різних речовин, проте для більшості з них не встановлено, в результаті яких процесів вони виникають, а їх властивості детально не вивчено.

Ідентифіковані речовини відносяться до різних класів хімічних сполук – граничних, неграничних, нафтоених, ароматичних вуглеводнів (найбільша частка), кисень-утримуючих сполук (в тому числі альдегіди, кетони, спирти, ефіри, інші сполуки серед яких окис вуглецю, мурашина та оцтова кислоти, п-крезол), азот-утримуючих, сірко-утримуючих, хлор-утримуючих сполук (та інші).

Багатьма роботами відзначається, що нові дані про роль в обмінних процесах ендогенного оксиду азоту, оксиду вуглецю, летких вуглеводнів, ацетону, аміаку, кисень-, азот-, хлор- сірко-утримуючих летких сполук, які визначаються у видихуваному повітрі, несуть значне інформаційне навантаження, і водночас потребують вивчення біофізичних складових їх поведінки в різних ситуаціях, розроблення відповідних методів аналізу і інструментального забезпечення.

Сучасні аналітичні методи дозволяють виділити ізомери органічних сполук, а також визначити види сполук металів або відношення ізотопів деяких елементів. Складні види аналізу дозволяють визначити зміни в структурі ДНК або інших макромолекул, що викликаються зв'язуванням з хімічно активними речовинами. Ці сучасні методи, безсумнівно, набувають виключно важливого значення в дослідженні біомаркерів, при цьому більш низькі пороги визначення і підвищена достовірність аналізів роблять їх використання більш ефективним.

Багатообіцяючі результати досягнуті в області біомаркерів впливу мутагенних хімічних речовин. Ці сполуки є хімічно активними і утворюють аддукти з такими макромолекулами як білки і ДНК. Наприклад, вплив оксиду етилену призводить до реакцій з основами ДНК, а після вищеплення ураженої основи N-7-(2-гідроксиетил) гуанін виводиться з сечею.

Слово біомаркер, скорочене від біологічний маркер - термін, що означає вимірювану подію, яка відбувається в біологічній системі, якою є людський організм. Явище потім інтерпретується як відображення або маркер більш загального стану організму або тривалості життя. У гігієни праці біомаркери використовуються в дослідженнях в пробірці, в природних умовах включаючи,

в дослідження на людині. Біомаркери зазвичай використовуються як індикатор стану здоров'я або ризику захворювання., як біомаркери впливу, біомаркери ефекту та біомаркери чутливості.

Будучи досить достовірними, біомаркери можуть бути використані в декількох цілях. На рівні індивідуума за допомогою біомаркери можна підтвердити або спростувати діагноз конкретного виду отруєння або іншого негативного ефекту, викликаного хімічними речовинами. У здорової людини за допомогою біомаркери можна визначити індивідуальну гіперчутливість до конкретних хімічних впливів і, таким чином, прогнозувати ризик і надати необхідну консультацію. Стосовно до груп працівників, які зазнали впливу, біомаркери можуть бути використані для оцінки дотримання вимог охорони навколишнього середовища або ефективності профілактичних заходів в цілому. Якщо сполука метаболізується в організмі, один або кілька метаболітів можуть бути обрані як біомаркери впливу.

Постійно зростає кількість досліджень з використанням методів, що мають потенційне значення для біологічного моніторингу. Разом з тим потрібні більш прості і більш чутливі аналітичні методи. При обмеженій чутливості деяких методів при впливах низького рівня, куріння сигарет або інші фактори можуть суттєво впливати на результати вимірювань, ускладнюючи інтерпретацію результатів. Залежність між концентрацією в крові і рівнем в різних органах різних хімічних речовин варіює в широкому діапазоні і зазвичай залежить від тривалості впливу і часу, що пройшов з моменту впливу.

Деяка кількість абсорбованої речовини виводиться з повітрям, що видихається під впливом сили тиску парів розчинника. Циркуючи в крові, розчинник взаємодіє з різними компонентами організму і, в кінцевому підсумку, буде розщеплений ферментами. Результат метаболічних процесів можна оцінити, визначивши конкретні значення утвореної сполуки.

Як біомаркер ефекту може виступати ендогенний компонент або вимір функціональної здатності або інший індикатор стану рівноваги організму або системи органів, на які надано вплив. Такі маркери ефекту, як правило, є доклінічними індикаторами аномалій.

Ці біомаркери можуть бути специфічними і неспецифічними. Специфічні біомаркери корисні, так як вказують на біологічний ефект конкретного впливу.

Неспецифічні маркери не вказують на конкретну причину ефекту, але відображають загальний, комплексний ефект комбінованого впливу. Таким чином, обидва види біомаркерів можуть широко використовуватися в діагностичних засобах.

Так високу чутливість до ацетону виявлено у плівок диоксиду титану TiO_2 , отриманих шляхом трафаретного відтиску з спеціально підготовленої пасти на підкладку оксиду алюмінію з золотими електродами. Розмір наночастинок діоксиду титану становив 21 нм. Сенсорний відгук датчика полягає у зміні електричного струму, що проходив по плівці, і вимірювався пікоамперметром. Вдалося зареєструвати концентрацію ацетону 1.5 ppm. Високу сенсорну чутливість до ацетону виявили також плівки InN і плівки InN, що леговані Pt. Межа чутливості складала 0.4 ppm, час відгуку 150 сек для 10 ppm. Сенсори характеризувались порівняно низькою робочою температурою (200 °C). Плівки InN-Pt показали більшу чутливість до ацетону, в порівнянні з нелегованими плівками InN. Селективність по відношенню до інших сполук є невідомою.

Реєстрація сигналу відгуку металооксидного сенсора може здійснюватись не лише вимірюванням електропровідності. Існує ряд публікацій, в яких сенсорний відгук таких плівок отримується шляхом реєстрації так званої люмінесценції з переносом заряду. Так, досліджено сенсорні властивості плівкових систем мікро-октаедричних і гексагональних наночастинок Mn_3O_4 . Наночастинки синтезувались гідротермальною обробкою $KMnO_4$ в додециламін- Na_2SO_3 -етанол/додециламін-етанол системі. Аналіз сенсорних та структурних особливостей таких плівок показав, що кращі сенсорні властивості до парів ацетону проявляє плівка з мікро-октаедричними наночастинками Mn_3O_4 : межа чутливості складала 400 mg/m^3 . Більшої сенсорної чутливості до ацетону вдалося досягти для металооксидних плівок на основі наночастинок La_2O_3 . На поверхні таких плівок спостерігалась інтенсивна люмінесценція з переносом заряду, яка реєструвалась на довжині хвилі 490 нм в якості сенсорного відгуку на пари ацетону. Межа чутливості складала 80 mg/m^3 при температурі плівки 36,1 °C і швидкості продування газовою сумішшю 200 мл/хв. Сенсорна плівка проявляла високу селективність по відношенню до аміаку, толуолу, бензолу, формальдегіду, етанолу, метанолу, етилацетату і

ацетальдегіду. Сенсор проявив стабільність відгуку протягом 80 годин роботи з відхиленням менше 5% (концентрація 19 мг/л). Однак чутливість такої сенсорної системи є низькою для визначення концентрації ацетону у видихуваному повітрі [28].

Використання в якості матеріалу плівки нанорозмірних частинок ZrO_2 , легованих Er_2O_3 , дало можливість отримати значно вищу сенсорну чутливість до парів ацетону. Межа чутливості до ацетону складала 0.4 ppm на довжині хвилі люмінесценції з переносом заряду 460 нм, при температурі 247 °C і швидкості продування газовою сумішшю 280 мл/хв. Також розглядаються сенсорні матеріали на основі цеолітів з іммобілізованим флуоресцентним барвником Нільським Червоним.

1.3. Моделювання властивостей руху і просторового розподілу молекул сполук наднизької концентрації у структурах легенів циклами дихання.

Вивченню механізмів переносу і масообміну органічних сполук наднизьких концентрацій продуктів метаболізму, що видаляються видихом вже присвячене ряд публікацій вітчизняних і зарубіжних дослідників, в яких міститься значний теоретичний і експериментальний матеріал та застосовані інструментальні методи і засоби аналізу зразків видихуваного повітря.

Література щодо моделювання механізмів утворення і масопереносу летких сполук в респіраторних газових потоках рідкісна. Значна кількість відомих моделей присвячена вивченню різних аспектів здійснення процесів дихання і газообміну, легеневого транспорту газів, газотранспортної функції крові, функціонально-анатомічних структур систем організму, що забезпечують перенос кисню, вуглекислого газу і азоту на окремих етапах їхнього шляху в організмі.

Запропоновані біофізичні концепції ґрунтуються на класичних роботах про процеси і біомеханіку дихання, про режими руху і розподілу газів у легенях, про дифузійну здатність легенів, про міру кислотності крові і її буферних і газотримуючих властивостей, про властивості насичення газами органів і тканин та інших характеристик. В роботах попередніх дослідників сформувано систему фізичних величин, що характеризують особливості транспорту газів,

що входять до складу повітря і штучних газових середовищ, їхній розподіл і масообмін на окремих ділянках руху в організмі.

В останні десятки років завдяки розвитку комп'ютерних засобів набувають поширення аналітичні форми опису причинних зв'язків і механізмів переносу респіраторних газів в організмі для обґрунтування певних гіпотез і припущень. Більше того, відносно зовсім недавно, за відсутності методів комп'ютерного обчислення, навіть уявлення про те, що математично можна прогнозувати протікання процесів переносу кисню, вуглекислого газу, азоту, а також інших газів на окремих етапах їхнього шляху в організмі, здавалося нездійсненним. Не можна було очікувати тієї якості, яку потрібно одержувати від строгої теорії: у точній кількісній мірі вираховувати результат зміни процесу транспорту газів з урахуванням залежності від умов зовнішнього середовища, рівня функціонального навантаження, морфометричних, фізіологічних характеристик і режиму діяльності не однієї, а декількох функціональних систем організму. Від просторової неоднорідності концентрації газів, різної швидкості і різнобічної спрямованості їхнього руху та багатьох інших чинників. Впливали і неминучі обмеження, що пов'язані з експериментальними можливостями виявлення в цілісному організмі причинно-наслідкового зв'язку між явищами різної природи, що забезпечують в ньому спрямований перенос маси газу. Властиво, бракувало і засобів аналізу і засобів синтезу накопичених знань.

Добре відома зараз структурна організація шляхів переносу газів містить дихальні шляхи, альвеоли і капіляри, артеріальне, венозне, капілярне русло, систему крові, що рухається, між капілярні простори органів і тканин, субклітинні і клітинні компоненти. Перші розроблені моделі механіки зовнішнього дихання ставили своєю метою пояснення окремих елементів взаємозв'язку архітектури легенів людини та її функцій, як-то перепадів тиску, швидкості і конвекції чи дифузії тощо. Так модель M.Paiva [197] імітувала розподіл тиску по генерації бронхіального дерева. Модель M.Y. Jaffrin and Kesic (1974) математично описано і аналізувалися залежності опору і аеродинаміки повітря у одному розгалуженні генерації бронхів. Л.А. Сидоренко запропонувала метод розрахунку розподілу парціальних об'ємів видиху за вхідними його визначення по кисню і азоту.

Потреба у зіставленні функціональних властивостей апарату зовнішнього дихання з морфометрією легенів вперше була чітко сформульована в монографії Вейбелем у 1963 р. Наведені морфо метричні дані довжини, діаметру кожної з 23 генерації надали поштовх для розробки моделей, розраховані на пояснення результатів конкретного виду діагностики з врахуванням лише найістотніших, проте ще не всіх (для цього виду діагностики) деталей будови легенів.

Моделювання більш складних динамічних систем, що імітують транспорту багатокomпонентної газової суміші, системи з розподіленими параметрами, обмежується рядом факторів, в тому числі і можливостями обчислювальних процедур та часом їх імітаційного здійснення. Так, для імітаційного моделювання процесів транспорту газів у бронхолегеневих структурах за спрощеною структурою моделі прийшлося обчислювати майже 13 тисяч рівнянь тільки для 14 покоління бронхів, що значно менше реальної структури.

Газова суміш, що заповнює легеневі структури часто приймалась як однофазне середовище, що містить декілька різних у хімічному відношенні компонентів (суміш), то кожний з компонентів окремо і суміш у цілому є суцільним середовищем. Гіпотеза суцільності, як відомо, припускає, що всі властивості середовища безперервним образом залежать від просторових координат. Це дозволяє при описі процесів переносу в суцільному середовищі активно користуватися апаратом диференціального обчислення.

Розділ 2.

Дослідження і моделювання процесів транспорту летких ендогенних сполук і їх детектування у потоках легеневого дихання

Дихання — складний безупинний процес, що залежить від діяльності не однієї, а декількох функціональних систем і здійснюється в середовищах, неоднорідних по морфоструктурі, хімічному складу, фізичним, фізико-хімічним властивостям. Процесом дихання здійснюється одна з ключових життєво важливих функцій в організмі – направлений транспорт визначеної кількості кисню до клітин тканин і видалення утвореної вуглекислоти та інших летких метаболітів. В такій багатофазній структурі, умовно показаній на схемі (рис.2.1.), рух молекул певної органічної сполуки від місця утворення і до видалення у навколишнє середовище піддається асоціаціям, фазним і трансмембранним переходам у середовищах з різними фізичними і фізико-хімічними властивостями і приєднаннями до інших молекул-носіїв чи від'єднаннями від них при певних умовах.

Суттєвий вплив на молекулярний портрет видихуваного повітря можуть мати і такі фактори як частота і об'єм дихання, ритм дихання, фаза та часова структура дихального циклу, об'ємна швидкість газового потоку в легневих структурах, газовий склад альвеолярного повітря, а також склад вдихуваного повітря, його температури і вологості та інші фактори.

У цьому дослідженні основна увага акцентувалась на створенні моделі і вивченні умов, природи рушійних сил транспорту і поля концентраційних градієнтів респіраторних газів в суміші з молекулами сполук наднизької концентрації, у альвеолах, трахео-бронхіальних структурах,

Інша частина дослідження стосувалась розроблення та дослідження біофізичних методів і засобів селективної чутливої детекції у видиху певних молекул летких сполук наднизької концентрації.

Ланцюжок процесів, у яких бере участь будь-яка газоподібна речовина, яка видаляється потоком видиху і може бути детектованою проходить ряд процесів.

МЕХАНІЗМИ ТРАНСПОРТУ ГАЗІВ

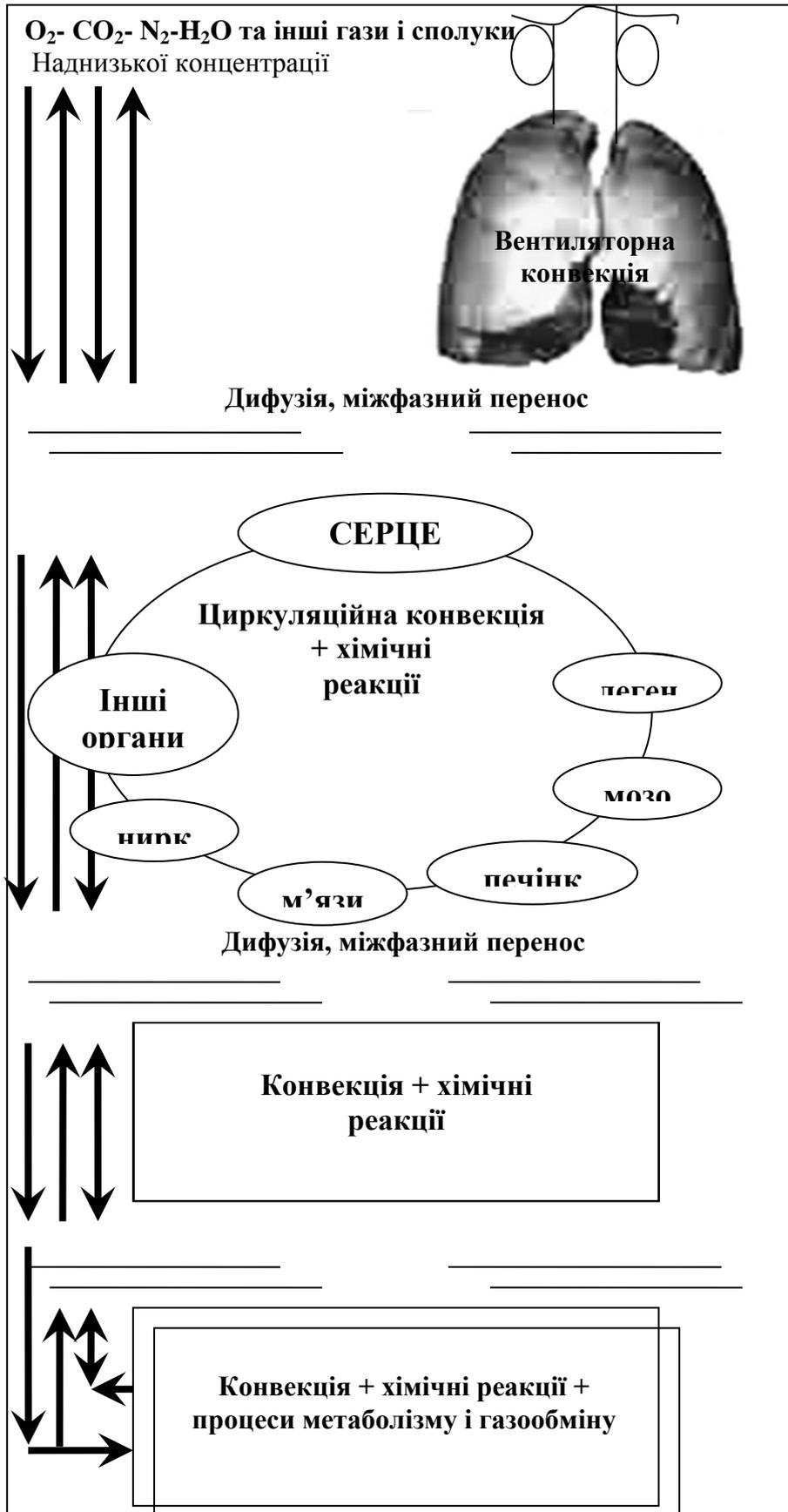


Рис. 2.1. Загальна схема руху респіраторних газів і сполук та механізмів, які забезпечують цей рух

- утворення молекул чи сполук якої-небудь біохімічної реакції чи складного метаболічного процесу;
- приєднання до носія чи самостійного перенесення чи дифузії в кровоносну систему;
- можливого проміжного нагромадження (буферуванням);
- можливого захоплення молекул системами утилізації, асиміляції чи природної хімічної трансформації;
- транспорту їх у капілярне русло легенів;
- дифузії молекул і перемішування з вдихуваним повітрям в альвеолярному просторі легень:
- конвекція та дифузії в газове середовище простору трахео-бронхіального тракту;
 - видалення у оточуюче середовище видихом .

В наших експериментальних дослідженнях увага концентрувалась на уточненні наявності та концентраційній наповненості тільки окремих молекул, потенційних біомаркерів, насамперед тих, вимірювати які дозволяли наявні газовий хроматограф, флюорометри, люмінесцентні аналізатори, пульсоксиметри, карбоксиметри, а також розробки плівкових газосенсорних матеріалів з домішками барвників, квантових точок та інших компонентів, що набували певної чутливості і селективності до певних молекул наднизької концентрації у повітрі.

Нами була розроблена імітаційна модель транспорту чотирьох респіраторних газів і 3 сполук наднизькими концентраціями, імітація транспорту і розподілу газів по 10 групам органів і тканин надавала можливість прогнозувати динаміку парціальних тисків газів і сполук і тканинах (рис.2.2).

Вибір такої структури моделі обумовлено задачами моделювання і обмеженістю обчислювальними можливостями.

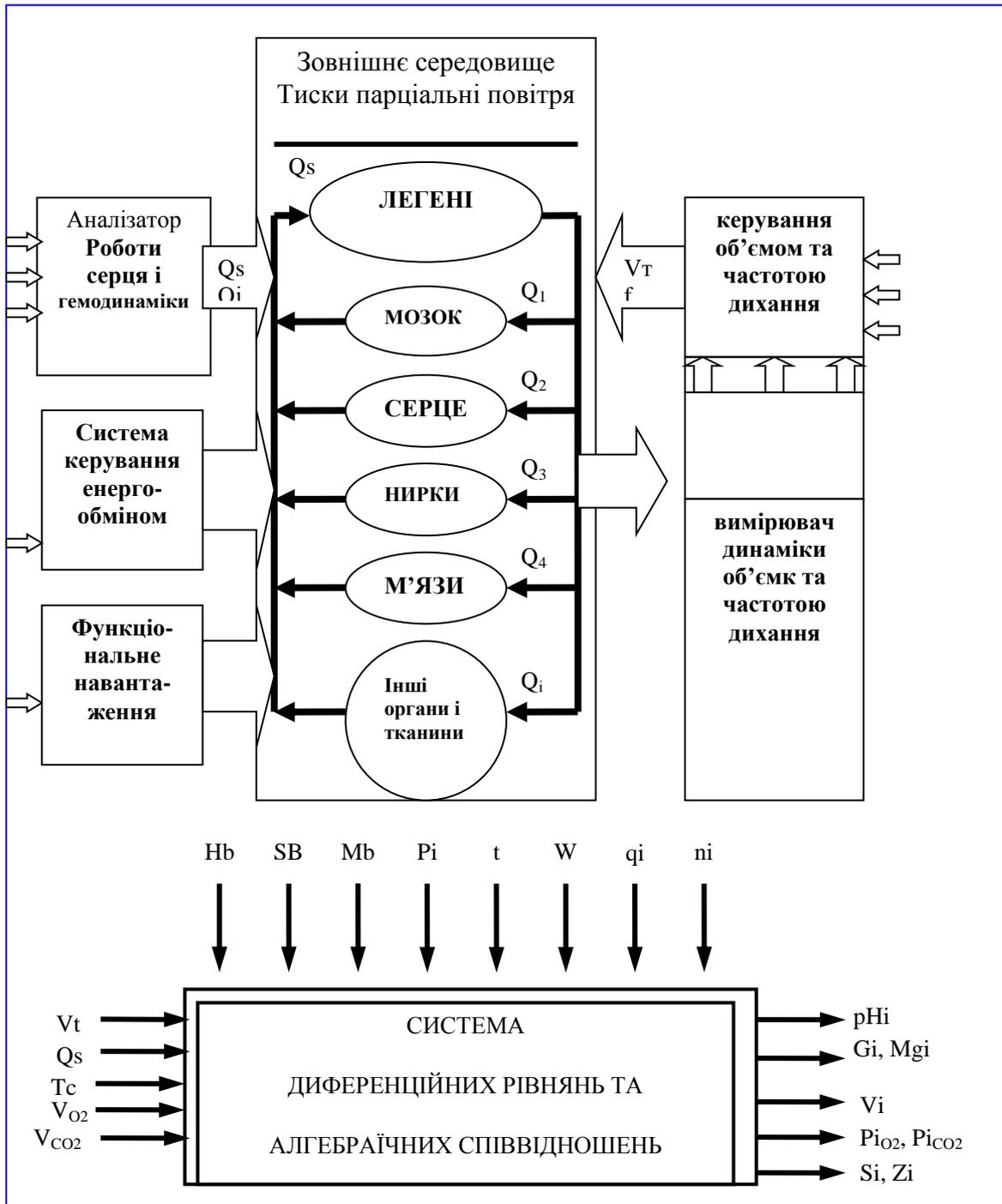


Рис. 2.2. Структурна схема імітаційної моделі (А) і групи основних змінних, які вираховуються: змінні (Б), стану (справа), вимірюваних для керування (зліва), контрольованих збурень (зверху) процесу масопереносу газів в організмі

Позначення: V_T – об'єм дихання; T_c – тривалість циклу дихання; Q_s – об'ємна швидкість системного кровотоку; V_{O_2} , V_{CO_2} – швидкість споживання кисню і видалення вуглекислого газу; H_b , M_b , S_B – концентрація гемоглобіну: міоглобіну, буферних лугів; P_{iO} – парціальні тиски газів у оточуючому середовищі; V_i – швидкість повітряного потоку; P_{iO_2} , P_{iCO_2} – парціальні тиски газів і їх градієнти; S_i , Z_i – насиченість крові газами; pH_i – рН крові; G_i – міжфазні потоки газів; M_{gi} – запаси газів;

Результатом першої ітерації моделювання стала програма яка дозволяла отримувати масив даних про динаміку парціальних тисків протягом дихальних циклів у групі основних органів і тканин. На рис. 2.3 показано екран монітора із структурою даних і умов їх функціонування. Процеси руху газів у легенях аналізувались спрощено без впливу складної анатомічної структури трахео-бронхіальної структури.

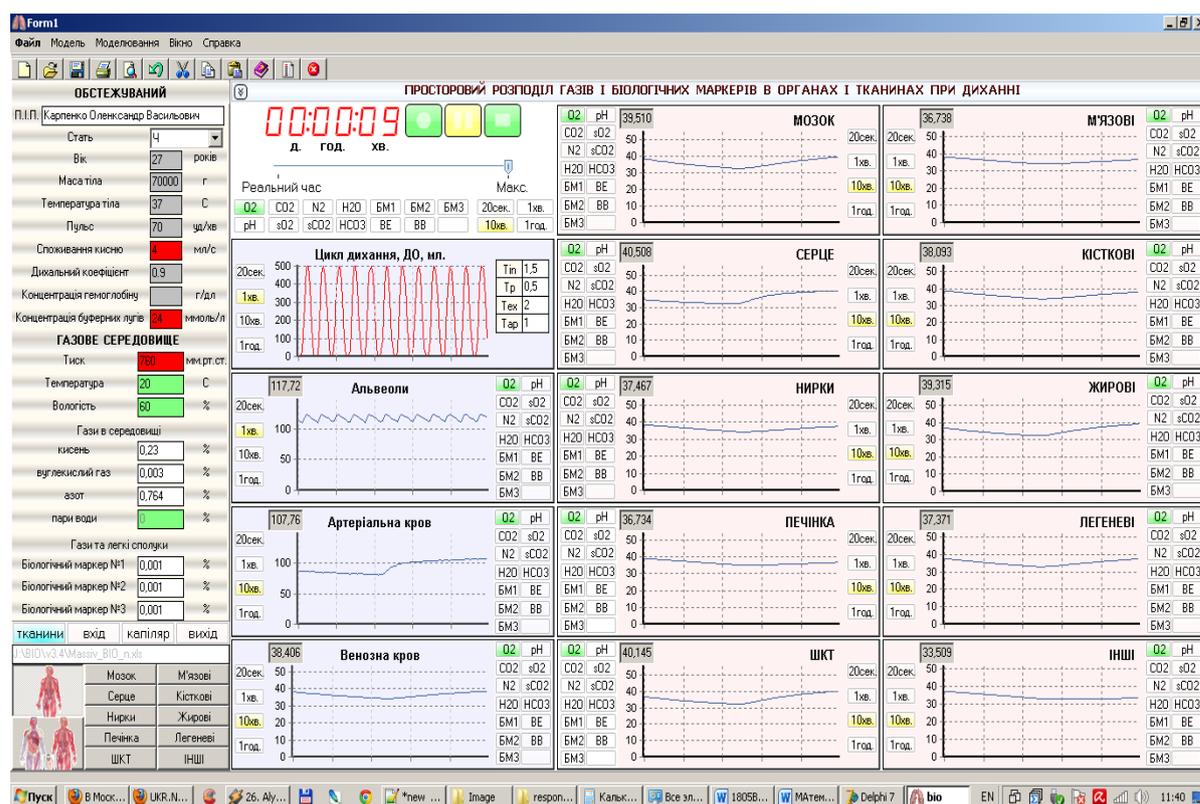


Рис.. 2.3 Моделювання і прогнозування просторового розподілу парціальних тисків газів і трьох сполук наднизької концентрації - потенційних біологічних маркерів в легенях

З'ясувались в основному коливання і просторовий розподіл значень парціальних тисків респіраторних газів і їх альвеолярно-капілярних, капілярно-тканинних, артеріо-вензних градієнтів, Задачам транспорту газів і сполук у легневих структурах газів і сполук наднизької концентрації і їх детекції у видиху значної уваги і вивчення не приділялось

2.1. Анатомічна будова верхніх і нижніх дихальних шляхів і модельна їх інтерпретація

Анатомічна будова верхніх і нижніх дихальних шляхів, як і фізичних факторів, що визначають газообмін, є складною.

Великою кількістю наукових досліджень зазначається на можливі джерела утворення окремих молекул органічних сполук в слідових чи збільшених кількостях саме трахеобронхіальному тракті. Наявні нині результати досліджень стосовно будови, функцій і процесів, які здійснюються в легеневих структурах при диханні, насамперед на рівні забезпечення, узгодженої діяльності війчастих і слизовидільних структур, вказують, що саме легеневі структури, а не тільки міжфазний альвеоло-капілярний обмін можуть бути первинними продуцентами значної кількості ендогенних метаболітів і формування їх вихідної концентрації у видихуваному повітрі, яке доступне для інструментальних вимірів і детекції новоутворених молекул-біомаркерів.

Бронхіальне дерево - це частина легенів, що представляє собою структуру, яка ділиться трубочками як розгалуження дерева., Стовбур дерева - це трахея, а від неї відходять три бронхи, які надалі діляться попарно, утворюючи розгалуження, подібно гроні дерева., Розподіл, при якому одна структура дає початок наступним двом, називається дихотомічним. На самому початку головний лівий бронх ділиться на два розгалуження, що відповідають двом часткам легені, а правий- на три. В останньому випадку розподіл бронха називається трихотомічним і зустрічається рідше. Далі число розгалужень (генерацій збільшується), а геометричні розміри зменшуються і від відносно твердих форм повітропроводів зменшуються аж до переходу грони випуклостей, створюючи рухомі альвеолярні області. (Рис. 2. 4)

Кількість поділів (або порядків генерації) бронхів налічується по різних моделях від 16 до 23. Бронхи третього порядку називають сегментарними, тому що кожному їхньому розгалуженню відповідає сегмент - самостійна частина легені. Подальший поділ сегментарних бронхів багаторазово збільшує їхнє число, причому діаметр розгалуження з кожним наступним порядком зменшується.

Детально структуру, кількість і розміри розгалужень бронхіального дерева на всьому його поділу і з чисельними характеристиками виклав у своїй

Особливості будови легневих структур і шляхи руху та взаємодії молекул сполук-метаболітів

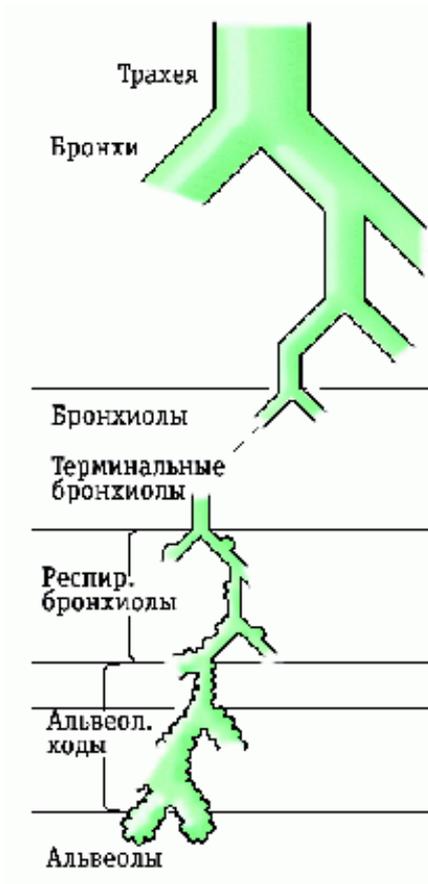
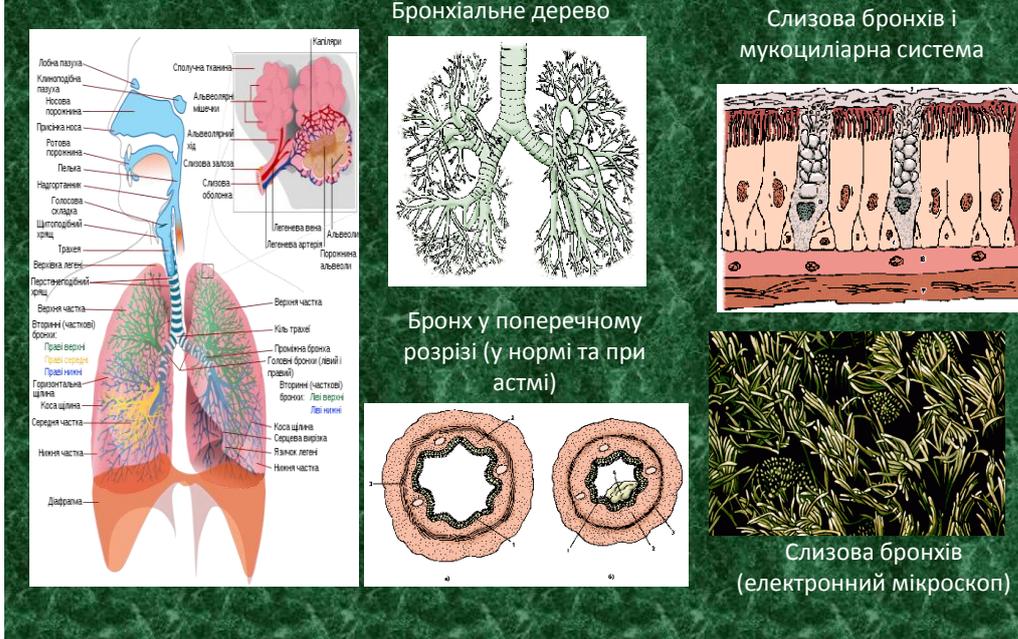


Рис. 2.4. Особливості будови легневих структур, в яких відбувається рух і перерозподіл концентрації компонентів рухомого газового середовища при диханні.

книзі «Морфометрія легенів людини» (E.R. Weibel. Morphometry of the human lung, Springer-Verlag, 1963), переведеної на російську мову в 1970 р. швейцарський учений Э. Вейбель. У розділі «Геометрія і розміри повітряних шляхів кондуктивної (повітрепровідної) і транзиторної (перехідної) зон» він зіставляв дані реальних вимірів людських легенів і математичного обчислення їхніх моделей. На рис 2.5. зображені основні зони «умовної» легені, як автор їх представив у книзі.

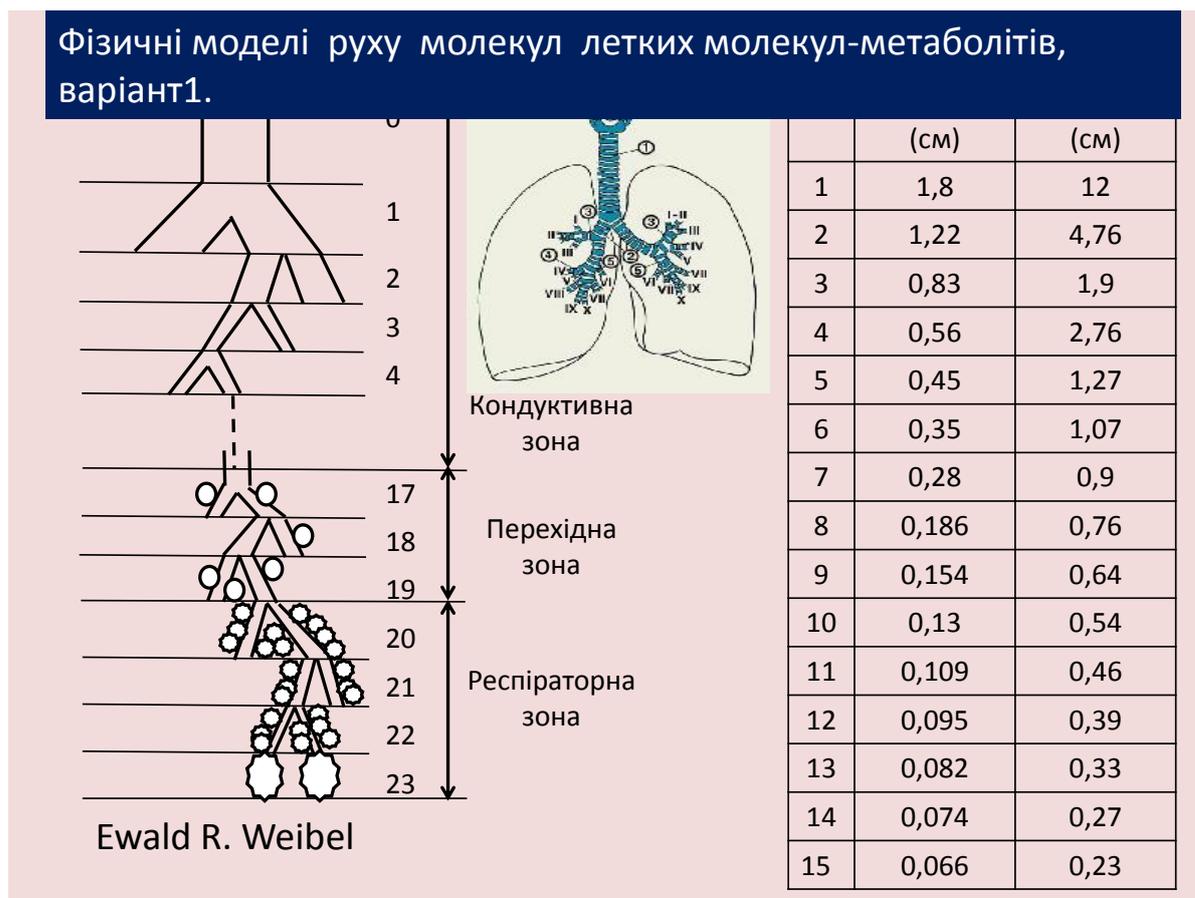


Рис. 2.5. Розміри характеристики бронхіального тракту по генераціях.

Бронхіальні розгалуження 1–16-го порядку зподілу відносяться до кондуктивної (повітрепровідникової) зони. Вони включають бронхи (1–4-й порядок), бронхіоли (4–15-й порядок) і термінальні бронхіоли (16-й порядок). Інші вчені називають розгалуження 4–10-го порядків розподілу бронхами середнього і дрібного калібру, але це не є принциповим.. Після 16-го порядку розподілу беруть початок транзиторна (перехідна) і респіраторна зони. Їхні основні відділи представлені респіраторними бронхіолами (17–19-й порядок) і

альвеолярними ходами (20–22-й порядок). Респіраторні бронхіоли здійснюють в основному функцію носія повітря, а альвеолярні ходи — газообмінну. Після 22-го порядку розподілу починається власне альвеолярна зона, представлена альвеолами — замкнутими мішечками. Якщо хтось із цікавих читачів добереться до цієї книги, то побачить, що діаметр розгалужень повітрепровідникової зони, розподілу, становить від одного до десятих часток міліметра!

Розподіл розгалужень реального бронхіального дерева, як уже було сказано, відрізняється від ідеального парного розгалуження й, починаючи з першого покоління — часткових бронхів, з'являється трихотомическое розподіл, а також розгалуження у формі неправильної дихотомії (коли один з дочірніх бронхів у діаметрі значно менше). Тому бронхіальних розгалужень третього порядку — сегментарних — налічується не 8, а 20 (за іншим даними — 19). Але якщо наявність 19–20 сегментарних розгалужень — не зухвалого сумніву анатомічний факт, те починаючи з 4-го порядку розподілу реально оцінити їхня кількість можна тільки орієнтуючись на парний розподіл.

Приблизно підрахувати загальна кількість повітрепровідникових розгалужень з 1-го по 19-й порядок включно нескладно. Досить: 19-20 сегментарних бронхів (3-і покоління) помножити на 2, доходячи до 19-го порядку, а потім кількість розгалужень бронхіального дерева всіх рівнів скласти разом. Виходить величезна цифра - сотні тисяч розгалужень, з яких тільки кілька десятків тисяч мають діаметр 1 мм, а розміри інших - значно менші. Реальна будова бронхіальної системи легенів складніша.

Між бронхіальною (повітрепровідниковою) і альвеолярною (газообмінною) зонами розташовується перехідна зона, що частково виконує обидві функції. Повітря, проходячи по дрібним повітрепровідним розгалуженням, які утворюють пористу тканину, що грає роль своєрідного фільтра, зігрівається і очищається від пилу, сажі, мікробів і інших часток, які осаджуються в просвіті бронхів і бронхіол. Об'єм вдихуваного повітря дорослою людиною в добу становить у середньому 15–25 тис. літрів. І все це повітря очищається, зігрівається і знешкоджується. Для очищення від бруду, пилу і мікробів цієї мети існує спеціальний механізм очищення, названий у медицині мукоциліарним (від лат. *mucus* — слиз, *cilia* — вія). Внутрішня поверхня бронхів (слизова оболонка)

побудована з особливих клітин — війчастих. На їхній поверхні розташовуються спеціальні вирости — війчасті, які роблять безперервні коливальні рухи в напрямку до трахеї і разом зі слизом, що перебуває на її поверхні, виводять всі шкідливі частки нагору — у глотку. Із глотки слиз видаляється або непомітно проковтується людиною. Слиз, необхідний для нормальної роботи мукоциліарного ескалатора, виробляється особливими клітинами, які через свою форму називаються бокаловидними. Для забезпечення нормальної життєдіяльності слизової в підслизовому шарі розташовується капілярна мережа живильних її кровоносних судин. На Рис. 2.5. показана схематично будова цього покриття.

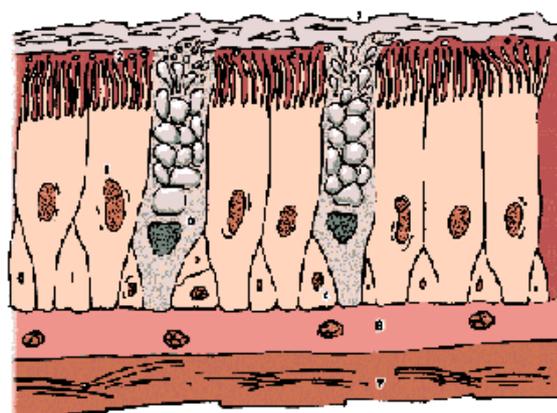


Рис. 2.5. Слизова бронхів і мукоциліарна система: 1 — війчасті клітини; 2 — вій; 3 — бокаловидні клітини; 4 — базальні клітини; 5 — шар слизу на поверхні вій; 6 — підслизовий шар; 7 — бронхіальна мускулатура

Але, як і у випадку із бронхіальним деревом, ця схема не відбиває реальної картини. І якщо подивитися на фотографію, зняту за допомогою електронного мікроскопа (Рис. 2.6), то бачиться величезне поле, суцільно покрите віями, в окремих місцях якого розташовуються величезні бокаловидні клітини - «фабрики» слизу. Так виглядає слизова бронхів.



Рис.2.6. Слизова бронхів, знята за допомогою електронного мікроскопа ().

Насправді система мукоциліарного транспорту побудована і функціонує набагато складніше. Відомо, що крім бокаловидних клітин, в утворенні бронхіального секрету беруть участь перибронхіальні залози — серозні і слизові. Серозні клітини і залози продукують рідкий секрет, а слизові — густий. Тому бронхіальний секрет — це суміш, що складається з рідкої фази (частини) — зв'язуючої фази золя — чи гелю. Ефективна робота мукоциліарного механізму визначається, з одного боку, активністю коливань вій, а з іншого боку - співвідношенням фаз гель-золь.

Бронхіальний слиз, що утворює стрічку механізму, складається, таким чином, із двох шарів. Нижній шар, що оточує вій, — рідкий (золь), а верхній шар, з яким взаємодіють кінчики вій, просуваючи слиз, — густий (гель). Збільшення кількості густого секрету викликає злипання вій і утрудняє їхній рух. А надлишок рідкої фази (золь) взагалі зупиняє ескалатор, тому що з поверхні вій слизовий шар, що утворює його стрічку, як би сповзає, і цей складний механізм виходить із ладу. Моделей цього механізму в літературі нам не зустрічалося. Слиз не тільки виводить різні частки із бронхів, але й здійснює захисну функцію, запобігаючи ушкодженню слизової оболонки. Покриваючи поверхню слизової, вона здійснює механічний захист. Глікопротеїни слизу — високомолекулярні біологічні полімери — здатні абсорбувати хімічні агенти, наприклад окисли сірки, азоту, захищаючи слизову від хімічного ушкодження.

Антимікробні речовини — лактоферин і лізоцим — руйнують бактерії, перешкоджаючи розвитку інфекційного запалення, а інтерферон, що робить протівірусну дію, захищає бронхіальне дерево від вірусів. Присутні в бронхіальному субстраті імуноглобуліни класу А створюють захисну дію шляхом аглютинації (склеювання) бактерій і вірусів. Захист від руйнуючих слизову протеолітичних ферментів убитих бактерій здійснює альфа-1-антитрипсін. Крім гуморальних механізмів захисту, у бронхіальному дереві існують і клітинні: на поверхні епітеліальних клітин нерідко виявляються нейтрофільні лейкоцити, які здійснюють фагоцитоз (поглинання) різних мікробів, а лімфоцити, продукуючи антитіла, зокрема імуноглобуліни класу А, цьому допомагають.

Отже, очищення повітря, необхідного для нормального подиху, забезпечує слизова оболонка з мукоциліарним механізмом. Але мукоциліарний механізм може не впоратися з очищенням великого обсягу повітря, якщо він сильно забруднений. Тому в процесі еволюції виникла необхідність регулювати надходження повітря (його потік). Цю важливу функцію виконує інша оболонка - м'язова. Вона складається з так званої гладкої мускулатури, скорочення якої викликає спазм (звуження просвіту) бронхіального дерева. З фізіологічної точки зору спазм бронхів - це захисна реакція, спрямована на запобігання доступу в легені сторонніх частинок і зменшення повітряного потоку, забрудненого патологічними (шкідливими) аерозолями рідин, газів і ін. Бронхоспастична реакція - це захисний рефлекс бронхів, він реалізується нервово-рефлекторним шляхом. Невеликий спазм бронхів, спрямований на те, щоб запобігти або послабити вплив на легені несприятливих факторів зовнішнього середовища. Фізіологічний механізм скорочення гладкої мускулатури бронхів реалізується в такий спосіб.

Подразнення чутливих нервових закінчень у слизовій оболонці викликає їхнє збудження, що передається по аферентним (чутливим) волокнах блукаючого нерва (n. vagus) у його центр. Виниклий імпульс збудження передається потім із центра по еферентним (руховим) волокнах блукаючого нерва до їхніх закінчень у гладкій мускулатурі бронхів, що приводить до викиду з них медіатора (хімічного передавача нервових імпульсів) — ацетилхоліну.

Вивільнення ацетилхоліну і викликає скорочення гладких м'язів бронхів і розвиток спазму.

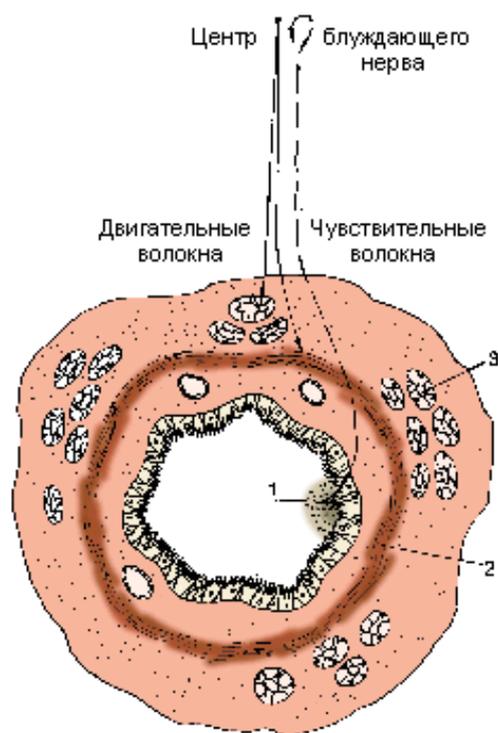


Рис. 2.7. -рефлекторний шлях розвитку бронхоспазма: 1 — закінчення чутливого волокна блукаючого нерва; 2 — гладка мускулатура бронхів; 3 — залози підслизового шару

Якщо подразник дуже агресивний (наприклад, хімічні речовини: окисли сірки, азоту й ін. або тютюновий дим), то одночасно зі спазмом гладкої мускулатури стимулюється виділення бронхіального секрету. Ці механізми є захисними, і їхнє завдання — не допускати влучення в дихальні шляхи шкідливих речовин або часток, а що потрапили — негайно нейтралізувати і потім евакуювати.

2.2. Вивчення і моделювання процесів транспорту летких сполук наднизької концентрації і їх молекулярної динаміки в бронхо-легеневих структурах циклічним диханням.

Рух і перенос дихальних газів у легневих структурах має певні особливості і забезпечується апаратом зовнішнього дихання - грудною кліткою, діафрагмою, легнями, поєднаною функцією яких підтримуються циклічні зміни об'єму альвеол і рушійної сили переносу маси компонентів. Формуються градієнти загального і парціальних тисків у множині структур повітропроводів трахео-бронхіального тракту, і як наслідок, руху атмосферного повітря до альвеол і видалення з них альвеолярного, а з ним летких сполук наднизької концентрації, джерелом яких є міжфазний масообмін з потоками крові легневих капілярів.

Побудована нами модель бронхіального дерева організована з припущенням, що кількість повітропроводів збільшується за правильною дихономією і всі розгалуження на певній генерації мають свої однакові розміри. Спрощено прийнято, що всі покоління повітропроводів від трахеї, до бронхів і бронхіол мають циліндричну форму, а повітроводи цієї моделі діляться на 20 поколінь та завершуються альвеолярними мішечками та альвеолами у 21-23 поколіннях. Розмірні характеристики бронхіального тракту по генераціях відповідають морфо метричній моделі Вейбеля показано на рис. 2.5.

Для аналізу і обрахунку геометричних розмірів діаметра, довжини, поперечного перерізу як функції номеру генерації одного компонента № дихотомічної генерації бронхів нами запропоновано аналітичні залежності для розрахунку діаметра, довжини, площі поперечного перерізу бронхіального каналу кожної генерації бронхів, :

Діаметра бронха	$f(x)_d = \frac{2.6d_1}{1.5 + 0.75x^{3/2}}$	де $f(x)_d$ – аналітична формула для діаметрів генерації бронхів; a_1 - діаметр трахеї,
-----------------	---	--

Довжина бронха	l	
Площа перерізу повітропроводу бронха	$S(n) = \frac{1,1S_1}{2 + 0,1n^3}$	s_1 – площа перетину бронха першого номера генерації, x – номер генерації.

Функціонально бронхіальне дерево умовно розділено на кондуктивну, транзиторну та респіраторну зони. Кондуктивна зона відповідає лише за транспорт респіраторних газів,

У транзиторній зоні вже починається процес респірації, а респіраторна зона відповідає виключно за обмін газами між альвеолярним повітрям та кров'ю легених капілярів. Покоління з 0 до 16-го називаються анатомічно мертвим простором оскільки вони слугують тільки для транспорту респіраторних газів. Покоління 17-19 називаються транзиторною зоною оскільки на стінках бронхіол цих поколінь вже починають з'являтися окремі альвеоли.

Покоління 20-23 це альвеолярні ходи які закінчуються альвеолярними мішечками окутаними альвеоло-капірними мембранами.

Моделювання будови легених структур та процесів, що відбуваються з метаболітами у фази дихального циклу потребує певних спрощень модельної імітації і обмеження аналізу числа компонентів. В моделі імітується дихання повітрям у складі 7 газів, з них чотири респіраторних (кисень, вуглекислий газ, азот, пари води) та 3 компоненти -домішки, що утворюються у альвеолах і видихаються у наднизькій концентрації. Передбачається на комбінації складу і умов вивчати різні варіанти імітаційні явища. швидкості руху, просторового розподілу парціального тиску в альвеолах, по генераціях бронхів, в трахеї і у видиху в «слідових» кількостях газіві сполук та інші стани.

2.3. Аналіз фізичних чинників впливу на рух повітря у повітропроводах генерацій трахво-бронхіального тракту

Задачею цього підрозділу є аналіз фізичних впливу на рух видихуваної суміші. таких чинників як бронхіальний опір, режим течії, ролі, міжфазного переносу та інших факторів, що не мають однозначних чисельних оцінок залишаються маловивченими.

Фізичною умовою руху газового середовища є наявність градієнта тиску на подолання опору потоку газів. У загальному випадку градієнти тиску представляються сумою градієнтів тиску на подолання опору тертя по довжині потоку і місцевих опорів ΔP_s , що виникають в основному внаслідок зміни співвідношення площі розрізу й кута розгалуження бронхів і бронхіол. Щодо руху в дихальних шляхах перепад тиску може бути представлений сумою

$$\Delta P = \Delta P_T + \Delta P_s + \Delta P_y \quad (1)$$

де: ΔP_T ΔP_s ΔP_y - перепад тиску, викликаний відповідно опором тертя по довжині потоку; місцевим опором, формованому при змінах площі розрізу суміжних генерацій бронхів і бронхіол; місцевим опором, формованому при зміні кута їхнього розгалуження

Опір тертя по довжині потоку газів визначається по відомій формулі

$$\Delta P_T = \xi \frac{l\rho V^2}{\pi^2 d^2} \quad (2)$$

де: ΔP_T - перепад тиску, Па або Дж/м³;

l, d - довжина й діаметр каналу, м;

ρ - щільність середовища, що рухається, кг/м³;

V - лінійна швидкість потоку, м²/с;

ξ - безрозмірний коефіцієнт тертя по довжині потоку.

Тут перепад тиску ΔP_T характеризує втрати питомої енергії (віднесеної до одиниці об'єму) на подолання сил тертя потоку газів у каналі.

Перепад тиску на місцевих опорах, якими є змінна площа перерізу і розгалуження суміжних генерацій легеневих структур, викликаний зміною величини й напрямки середньої швидкості потоку. У першому наближенні місцеві опори визначаються по формулі Вейсбаха

$$\Delta P_m = \xi_m \frac{V^2}{2g} \quad (3)$$

де: ξ_m - коефіцієнт місцевих опорів.

Величина цього коефіцієнта визначається сумою двох, як ми вмовилися раніше, що представляють ΔP_z і ΔP_y . Перший відбиває інтенсивність втрат енергії при раптовій зміні площі розрізу каналу, а другий - при зміні кута розгалуження дочірніх каналів.

Для знаходження коефіцієнтів місцевих втрат ми використали наступні формули (4):

$$h = \xi \frac{V^2}{2g} = 45\bar{\lambda} \cdot B \cdot \frac{V^2}{2g} \quad (4)$$

де: B - постійний коефіцієнт для характеристики конкретного кута розгалуження.

За літературним даними величина коефіцієнта є функцією кута розгалуження. Вона змінюється від 0,125, коли кут розгалуження 20° , до 0,88, коли кут розгалуження 80° . Нижче буде показаний вплив кута розгалуження бронхів і бронхіол на величину перепаду тиску в кожній генерації і на всіх легеневих структурах у цілому. Сумарний перепад тиску на подолання опору потоку газів у легеневих структурах представляється формулою:

$$\Delta P = \left(\bar{\lambda} B \cdot 45 + \frac{\bar{\lambda} \cdot l_n}{d_n} + 1 - \frac{d_n^2}{d_{n-1}^2} \right) \cdot \frac{\rho V_n^2}{2} = \left(\bar{\lambda} B \cdot 45 + 1 - \frac{d_n^2}{d_{n-1}^2} + \bar{\lambda} \frac{l_n}{d_n} \right) \frac{8\rho \dot{V}_n^2}{\pi^2 d_n^4} \quad (5)$$

З рівняння (5) видно, що для одержання характеристики розподілу перепаду тиску (витрат питомої енергії) у дихальних шляхах необхідно мати відомості про зміну б-ти показників: швидкості потоку V , довжині l і діаметра каналу d , щільності середовища ρ і коефіцієнта опору тертя по довжині ξ , і коефіцієнта місцевих опорів для кожної генерації бронхів і бронхіол. Значення коефіцієнта ξ , залежить від структури потоку, що рухається, визначати яку досить складно, особливо в умовах нестационарного потоку. У той же час із теоретичної механіки рідин і газів відомо, що вид залежності перепаду тиску від структури потоку є важливою фізичною умовою формування потоку маси газів: при одній і тій же величині перепаду тиску, але різній структурі - турбулентній чи ламінарній - об'ємна швидкість переміщення газів неоднакова. Для масопереносу газів ця важлива властивість, тому що кількість газу, що може надійти в легені за один вдих, а також додаток сили на формування потоку в умовах турбулентного або ламінарного режимів його руху буде різним.

Як показав аналіз літератури, ще не знайдено критерії, які дозволяють у динаміці дихання точно прогнозувати генерації бронхів і бронхіол, де відбувається зміна турбулентного режиму руху середовища на ламінарний, або навпаки. Більш того, немає єдиної думки про те, який режим плинну газового середовища є властивим для легень: ламінарний, турбулентний або змішаний, перехідний. Найпоширенішим кількісним критерієм визначення режиму руху газів і рідин є число Рейнольдса

$$Re = \frac{Vd}{\nu} = \frac{4\dot{V}\rho}{\pi d^2} \quad (6)$$

де: V - швидкість середовища, см/с і діаметр каналу, см;

ν - коефіцієнт кінематичної в'язкості для повітря, його величина становить 0,16 см²/с.

При швидкості потоку повітря в трахеї 1 л/с число Рейнольдса відрізняється по величині для кожної генерації легеневих структур і є лише небагато з них, для яких число Re вище 2300.

Як показали наші розрахунки від співвідношення геометричних розмірів: довжини і діаметра бронхів і бронхіол, кута їхнього розгалуження істотно залежить режим течії і як наслідок, маса повітря, перенесеного через канал за одиницю часу.

Зокрема, збільшення довжини біфуркації веде до росту величини перепаду тиску, а збільшення її діаметра - до його зниження. Причому, зміна діаметра є більше вагомим впливом, ніж зміна довжини каналу.

При низьких швидкостях потоку границя ламінарної області потоку зміщається у бік більших бронхів. Характерно, що якщо як критерій для визначення границь турбулентного потоку прийняти число $Re > 2300$, то виявляється, що турбулентна і ламінарна область потоку повинні граничити на рівні 4-го покоління бронхіол при тій же швидкості газів.

Концентрація компонентів альвеолярного газу грає важливу роль у забезпеченні динаміки спрямованого їх масопереносу через стінки альвеол і капілярів і залежить не тільки від механізмів об'ємного (конвективного), але й дифузійного і міжфазного переносу.

Грунтуючись на запропонованій Вейбелем морфометричній моделі легенів людини, ми провели аналіз енергетичного і масового балансу газів, а також умов їхнього руху протягом фаз дихального циклу в 23 генераціях легеневих структур, у трахеї і респіраторній зоні легенів. Кожний повітроносимий шлях у моделі представлений кондуктивною, транзитною і респіраторною зонами, які утворені шляхом правильної дихотомії бронхів і бронхіол. Прийнято в моделі, що трахея має два дочірні відгалуження.

Таблиця 2.1. характеристики режимів течії потоку повітря по генераціях
 бронхіального тракту при швидкості 1 л/с

Номер генерації	Діаметр см (10^{-4})	Довжина, см	Число Рейнольдса	Опір потоку			Швидкість см/с
				Ламінарний	Турбулентний	перехідний	
0	1,8	12	4423	0,26	2,58	1,42	393
1	1,22	4,76	3263	0,8	1,93	1,3	427
2	0,83	1,9	2390	0,84	1,43	1,15	461
3	0,56	2,76	1277	2,96	4,0	3,38	507
4	0,45	1,27	1106	1,625	1,54	2,01	393
5	0,3	0,07	710	1,8	1,27	2,19	325
6	0	0,9	444	1,92	0,92	2,11	254
7	0,23	0,76	270	1,78	0,59	1,83	188
8	0,186	0,64	164	1,61	0,365	1,55	138
9	0,1	0,54	104	1,74	0,28	1,59	110
10	0,13	0,46	40	1,32	0,14	1,12	73
11	0,109	0,39	35	1,09	0,078	0,864	51
12	0,095	0,33	19	0,676	0,031	0,495	31
13	0,082	0,27	12	0,675	0,021	0,465	24
14	0,074	0,23	7	0,49	0,01	0,31	16
15	0,066	0,2	3,5	0,21	0,0027	0,124	8
16	0,06	0,16	2	0,16	0,0019	0,089	5,4
17	0,054	0,14	1,2	0,1	0,0006	0,051	3,9
18	0,05	0,117	0,6			0,014	
19	0,047	0,099	0,32			0,013	
20	0,045	0,083	0,15			0,006	0,97
21	0,043	0,07	0,09	0,007		0,002	
22	0,041	0,059	0,046				0,37
23	0,041	0,05	0,023			0,0005	

2.4. Аналіз процесу масопереносу суміші газів у респіраторній зоні легенів протягом фаз дихального циклу.

Респіраторну зону легенів, де власне проходить межа газової фази з гемічною і здійснюється спрямований перенос компонентів газової суміші з газового середовища в кров і із крові в газове середовище, являють собою сотні мільйонів альвеол, які є випукленими стінок альвеолярних ходів і мішечків 20-23 поколінь повітреносими шляхів. У кожній альвеолі параметри газового середовища (тиск, температура, об'єм, маса газів) не постійні, а змінюються в часі протягом кожної фази дихального циклу. При розгляді енергетичного балансу альвеолярних газів можна встановити, що разом із надходженням повітря у альвеоли вноситься деяка кількість теплової енергії і маси молекул. Одночасно відбувається обмін теплової енергії з поверхнею альвеол і легеневих структур.

Термодинамічні процеси в одиничній альвеолі будемо розглядати як квазістаціонарні витікання, які протікають при постійних режимах. Кількість теплової енергії, що надходить із газом, дорівнює добутку його кількості $dM_{вх}$ на тепломісткість $i_{вх}$, що дає підставу записати рівняння у наступному виді:

$$i_{вх} \cdot dM_{вх} - i_{вих} \cdot dM_{вих} - dq_{обм} = dV + dL \quad (7)$$

де: $i_{вх}$; $i_{вих}$ і - тепломісткість суміші газів, які надходять в чи перебувають в альвеолі.

Кількість тепла $dq_{обм}$, переданого осередком через поверхню контакту висловимо за допомогою відомої [73] залежності (закон теплопроводності Фур'є)

$$dq_{обм} = L_c \cdot F(\tau_j - \tau_c) \cdot dt = L_c \pi d_n l_n (\tau_n - \tau_c) \quad (8)$$

де: L'_c - коефіцієнт теплопередачі;

F - поверхня теплообміну, для циліндричних поверхонь обчислюється по формулі;

τ_n - температура газу в об'ємі альвеоли;

τ_c - температура поверхні стінки, прийнята нами рівній температурі тіла;

n - індекс, що позначає номер генерації легеневих структур;

r - радіус циліндричної структури.

Поверхня альвеоли визначається по формулі:

$$S = 0,487 \cdot V_i^{2/3} \quad (9)$$

де V_i - об'єм альвеоли.

Умови теплообміну в генераціях легеневих структур вивчені мало і не є досить відомими для оцінки величини коефіцієнта теплопередачі.

$$L_c = L_0 \gamma = \frac{L_c}{RT} \cdot Vn \quad (10)$$

де: L_c - коефіцієнт пропорційності;

R - газова постійна повітря, $R = 8,314$ Дж (К-моль)

Vn - тиск суміші газів в одній структурі.

У процесі дихання температура газової суміші в бронхах і альвеолах, мабуть, змінюється. Частина тепла при цьому передається стінкам бронхіол, альвеол і навколишньою стінкою, внаслідок чого температура стінок легеневої повинна безупинно змінюватися. Для спрощення подальших розрахунків, ці зміни будуть зважати несуттєвими, тобто приймемо температуру стінок постійній, рівній температурі тіла $t_c = t = \text{const}$. З огляду на, що величина внутрішньої енергії рівняється добутку питомої внутрішньої енергії на кількість речовини, тобто $U_j = uM_j$ а питома внутрішня енергія u рівняється добутку

температури на теплоємність відповідно при постійному об'ємі C_v , і постійному тиску C_p , $U_j = uM_j$; $u = C_v T_n$; $i = C_p T_n$ рівняння запишемо в наступному виді

$$p \cdot \tau_{j_{ex}} dM_{j_{ex}} - C_p \tau_{j_{ex}} \cdot dM_{ex} - L_0 B_n F_j (\tau_j - \tau_c) \cdot dt = C_v \tau_n \cdot dM_n + dL \quad (11)$$

Зміна внутрішньої енергії газової суміші в розглянутому об'ємі дорівнює різниці між надходженням кількості теплової енергії в об'єм, її виходом і здійсненням роботи розширення.

Приріст кількості газу в альвеолі $dM_{j_{ex}}$, що вноситься з потоком на вигоді в осередок рівняється добутку щільності газу на приріст об'єму газу, тобто

$$dM_{ex} = \rho_{ex} dV_{ex} \quad (12)$$

або $dM_{ex} = \rho_{ex} V_{ex} dt$

Аналогічно представляється залежність зміни кількості суміші газів, що виходить із альвеоли

$$dM_{ex} = \rho_{ex} V_{ex} dt \quad (13)$$

де: $V_{вх}$, $V_{вих}$ - об'ємна швидкість газового потоку;

$\rho_{вх}$ $\rho_{вих}$ - щільність суміші газон відповідно при вдиху й при видиху.

При малих геометричних розмірах однієї структури об'ємна швидкість газового середовища по довжині осередку відрізняється несуттєво, тобто $V_{вих} = V_{вх} = V_n$. Тому, здійснивши необхідні підстановки, одержимо

$$Mn C_n \frac{d\tau_n}{dt} = c_p V_n \cdot (\tau_{ex} \cdot \rho_{ex} - \tau_{ex_{вих}} \cdot \rho_{ex_{вих}}) + B \frac{dV_n}{dt} - L_0 B_0 F_n (\tau_n - \tau_c) - C_v \tau_n \cdot \frac{dM}{dt} \quad (14)$$

З термодинаміки відомо, що відношення $C_p/C_v = K$, де K - показник адіабати для повітря при температурі 0°C рівний 1,4, а теплоємність повітря при постійному тиску $C_p = 1,006$. Виразивши щільність газу ρ через еквівалентний їй

тиск, одержимо в загальному виді рівняння, що характеризує зміну температури суміші газів у дихотомічному осередку n-ої генерації легеневих структур.

$$\frac{d\tau_n}{dt} = \frac{1,4 \cdot T_n \cdot \dot{V}_n}{B_n \cdot V_n} \cdot \left(\frac{B_{n-1} \cdot \tau_{bx}}{T_{n-1}} - \frac{B_{n+1} \cdot \tau_n}{T_n} \right) - \frac{R_n T_n}{C_v V_n} \cdot \frac{dV_n}{dt} - \frac{L_0 F_n R T_n}{C_v V_n} \cdot (\tau_n - \tau_c) - \frac{\tau_n R T_n}{B_n V_n} \cdot \frac{dM_n}{dt} \quad (15)$$

де: $T_{n-1}; T_n$ температура в град.Кельвіна.

З рівняння бачимо, що швидкість зміни температури суміші газів у розглянутому об'ємі залежить від різниці добутку тиску вхідної й вихідної суміші газів на її темпері від інтенсивності теплообміну з боку осередку від швидкості зміни кількості суміші газів в осередку й від її об'єму.

При диханні об'єм респіраторної зони змінюється зі швидкістю $\frac{dV_R}{dt}$, при цьому здійснюється зовнішня робота розширення суміші газів

$$\frac{dL}{dt} = B_R \cdot \frac{dV_R}{dt} \quad (16)$$

де: $-B_R$ - тиск суміші газів у респіраторній зоні;

$\frac{dV_R}{dt}$ - швидкість зміни об'єму респіраторної зони.

У респіраторну зону суміш газів або надходить при вдиху, або витісняється з її при видиху. Тому щодо респіраторної зони рівняння (15) приймає вид:

$$A(\tau) = \begin{cases} \frac{B_{23} \cdot \tau_{23}}{\tau_{23} + 273} & \text{при } V_R > 0 \\ \frac{B_{23} \cdot \tau_{23}}{\tau_{23} + 273} & \text{при } V_R < 0 \end{cases} \quad (17)$$

У рівнянні (14) $\frac{dM_R}{dt}$ виражає швидкість зміни кількості газу, що надходить у респіраторну зону легенів і виходить із її за той самий інтервал часу dt . З рівняння матеріального балансу треба:

$$\frac{dM_R}{dt} = \rho(t) \cdot \dot{V}_R + G_2 - G_1 + G_4 + G_3 + \sum_{i=1}^q G_{iD\delta} \quad \rho(t) = \begin{cases} \rho_{ex}, & \text{при } V_R > 0; \\ \rho_R, & \text{при } V_R < 0 \end{cases} \quad (18)$$

де: $\rho_{вх}$, - щільність газової суміші, що входить у респіраторну зону легенів при вдиху;

ρ_R - щільність газової суміші в респіраторній зоні;

V_R -- об'ємна швидкість газового потоку на межі в респіраторної і транзиторної зоні легенів;

$\sum_{i=1}^q G_{iD\delta}$ - дифузійні потоки кисню ($i=1$), вуглекислого газу ($i=2$), азоту ($i=3$), водяної пари ($i=4$) між респіраторною й транзиторною зонами легенів;

$G_1 G_2 G_3 G_4$ - відповідно дифузійні потоки кисню, вуглекислого газу, азоту й водяної пари через альвеолокапілярні структури;

i - індекси.

Для зручності подальшого викладу матеріалу домовимось, що індекс буде привласнюватися всім параметрам, які мають відношення до характеристики масопереносу кисню 1; індекс 2- вуглекислого газу; індекс 3 - азота; індекс 4 - водяної пари; 5,6 і 7 - інші гази. Щільність суміші газів ρ пропорційна сумі парціальних тисків газів

$$\rho_{ex} = \sum_{i=1}^a n_i \rho_i$$

Припускаючи, що зміна 1-кількості 1-го газу в респіраторній зоні легенів пропорційно різниці потоку, які вносять газ у респіраторну зону і які його

виносять за один і той же час, знаходимо, що рівняння швидкості зміни парціального тиску газу в респіраторній зоні легенів має вигляд:

$$\text{а) кисню } \frac{dp_{iR}}{dt} = \frac{1}{V_R} \left[P_{iR}(t) \dot{V}_R + \frac{1}{n_i} (G_{1ex} - G_{1j}) - P_{iR} \frac{dV_R}{dt} \right] \quad (19)$$

$$\text{б) вуглекислого газу } \frac{dP_{2R}}{dt} = \frac{1}{V_R} \left[P_{2R}(t) \dot{V}_R + \frac{1}{n_2} (G_{2j} - G_{2ex}) - P_{2R} \frac{dV_R}{dt} \right] \quad (20)$$

$$\text{в) азоту } \frac{dP_{3R}}{dt} = \frac{1}{V_R} \cdot \left[P_{3R}(t) \dot{V}_R + \frac{1}{n_3} (G_{3ex} - G_{3j}) - P_3 \frac{dV_R}{dt} \right] \quad (21)$$

$$\text{г) водяної пари } \frac{dP_{4R}}{dt} = \frac{1}{V_R} \left[P_{4R}(t) \cdot \dot{V}_R + \frac{1}{n_4} (G_4 - G_{4ex} + G_{4RC}) - \frac{dV_R}{dt} P_{4R} \right] \quad (22)$$

$$\begin{aligned} P_{1R}(t) &= P_{123}, \text{ при } V_R > 0 \quad P_{1R}, \text{ при } V_R < 0 \\ P_{2R}(t) &= P_{123}, \text{ при } V_R > 0 \quad P_{2R}, \text{ при } V_R < 0 \\ P_{3R}(t) &= P_{323}, \text{ при } V_R > 0 \quad P_{3R}, \text{ при } V_R < 0 \\ P_{4R}(t) &= P_{423}, \text{ при } V_R > 0 \quad P_{4R}, \text{ при } V_R < 0 \end{aligned} \quad (23)$$

де: P_{123} , P_{223} , P_{323} , P_{423} - парціальний тиск газів в 23 поколіннях легеневих структур відповідно кисню, вуглекислого газу, азоту, водяної пари;

$Z_{1вх}$, $Z_{2вх}$, $Z_{3вх}$, $Z_{4вх}$ - дифузійні потоки газів через межу розділу респіраторної зони й 23 покоління легеневих структур.

Кількості 1-го газу, що проходить дифузійним шляхом через межу розділу респіраторної й транзиторної зон підкоряється дифузійним законам. Їхнє математичне вираження щодо опису 1-переносу газу в респіраторній зоні легенів представляється в наступній формулі:

$$G_{iex} = \frac{n_i D_i}{l_i} S_R (P_{iR} - P_{iTR}) \quad (24)$$

де: D_i - коефіцієнт -дифузії 1-го газу в суміші газів;

l_i - довжина дифузійного шляху;

S_R - площа поверхні розділу респіраторної і транзиторної зон;

P_{iR} - парціальний тиск 1-го газу в респіраторній зоні легенів;

P_{iTR} - парціальний тиск 1-го газу в 23 поколінні транзиторної зони легенів.

Відповідно до математичної теорії переносу газів [75], коефіцієнт дифузії газу в суміші газів є величина змінна, залежна від багатьох факторів, у тому числі й від концентрації складених компонентів суміші газів. У літературі є повідомлення про формули для обчислення коефіцієнта дифузії газу в суміші газів. Одна з них має такий вид [75]

$$D_{iR} = \frac{1 - Y_1}{\frac{Y_2}{D_{1,2}} + \frac{Y_3}{D_{1,3}} + \frac{Y_4}{D_{1,4}}} \quad (25)$$

де: D з індексами 1,2,3,4 - коефіцієнти дифузії для відповідних бінарних сумішей;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 , - молярні частини компонентів газових сумішей.

Проведені розрахунки показують, що збільшення концентрації компонента на 10% веде до зменшення коефіцієнта дифузії на 8%. Сумарне (результуюче) дифузійне джерело суміші газів на границі роздягнула двох структур буде рівняється:

$$\sum_{i=1}^q G_{i\text{вс}} = \frac{S_R}{l_{in}} \cdot \sum_{i=1}^q [n_i D_i (P_{iR} - P_{iTR})] \quad (26)$$

Сумарна зміна маси газової суміші в альвеолах або в респіраторній зоні легенів у цілому буде рівним зміні маси компонентів суміші за той самий часовий інтервал

$$\frac{dM_R}{dt} = \sum \frac{dM_{iR}}{dt} = \sum \frac{d(\rho_i V_R)}{dt} \quad (27)$$

Природно, що збільшення маси газів в альвеолах служить причиною зміни й загального тиску газів в альвеолах. Відповідно до рівняння Менделеева-Клапейрона й з урахуванням закону Дальтона про рівність тиску суміші сумі парціальних тисків компонентів, загальний тиск газу в альвеолах буде рівним:

$$B = \frac{M}{\mu V_R} \cdot RT = \frac{RT}{V_R} \cdot \sum \frac{M_i}{\mu_i} = RT \sum \frac{q_i}{\mu_i} \quad (28)$$

Де: M - маса газу в об'ємі;

V_p - об'єм;

T - температура в градусах Кельвіна;

M - молекулярна вага;

R - газова постійна.

Перепад тиску між респіраторною та транзиторною зонами, що виникає внаслідок різної швидкості зміни маси, температури газів, об'єму зон, служить причиною переміщення газового середовища, сполука якої прийнято називати альвеолярним повітрям. Швидкість потоку альвеолярного повітря з альвеол в 23 генерації легеневих структур визначається по рівнянню (28).

За аналогічною схмою олдпедено аналіз і отримання аналітичних характеристик процесу масопереносу компонентів газової суміші в транзиторній та кондуктивній зонах легенів і трахеї.

2.5. Аналіз процесів фізико-хімічної взаємодії альвеолярних газів із кров'ю легеневих капілярів.

Зміни, що відбуваються з газами в крові по мірі її просування по легеневому капіляру від легеневої артерії до легеневої вени, моделювалися як динаміка процесів масопереносу газів у j послідовно з'єднаних частинах легеневої мікросудини. При опису масопереносу газів ми спрощено зважали, що просування крові по легеневому капіляру швидкість зміни масопереносу

фізично розчиненого кисню у крові капіляра $\frac{dq_1 \Phi}{dt}$ є результатом взаємодії

чотирьох потоків, а саме, потоку фізично розчиненого кисню $q_1 \Phi_{вх}$, внесеного

кров'ю з венозного кінця капіляра, потоку газу через альвеолокапілярні структури G_{ij} потоку фізично розчиненого газу, винесеного кров'ю з даної ємності q_{1Bx} , а також потоку газу, створюваного зміною швидкості масопереносу кисню в результаті його хімічної реакції з гемоглобіном. У математичній формі це твердження представлено в наступному вигляді

$$\frac{dq_1\Phi_j}{dt} = q_{1\Phi_{ex}} - q_{1\Phi_{ввх}} + G_{1j} + \frac{dq_{1R}}{dt} \quad (29)$$

$$\frac{d(L_1 P_{1cL} \cdot V_{cL})}{dt} = \dot{Q}_L \cdot L_1 (P_{1Vj} - P_{1cj}) + G_{1jL} + Q_L \cdot Hb \gamma_1 (\eta_{cj-1} - \eta_{cL}) + V_{cL} \cdot Hb \cdot \gamma_1 \frac{d\eta_{0jL}}{dt}$$

де: \dot{Q}_L - об'ємна швидкість кровотоку;

P_{1Vj} - напруженість кисню у крові, що надходить з венозної частини капіляра ($j=1$) у проміжні ємності капіляра ($J=2, j=n$) ємності кінцевих капілярів j - індекс, зазначений до якій з ємностей застосовується дане рівняння й параметри;

P_{1cj} - напруженість кисню в крові, що виходить з капілярного русла;

G_{1j} - потік кисню через альвеолярно-капілярну структуру; $\frac{dq_{1R}}{dt}$ - швидкість

масопереносу кисню в крові в результаті хімічної реакції з гемоглобіном.

Hb - концентрація гемоглобіну в крові, ммоль/л

γ_1 - постійна Гюфнера, рівна $0,601 \cdot 10^{-4} \frac{\text{ммоль}O_2}{\text{гHb}}$ або $3,89 \frac{\text{ммоль}O_2}{\text{ммольHb}}$

$\eta_{Vj}; \eta_{cL}$ - ступінь насичення гемоглобіну киснем у крові, відповідно у мікросудину й впливає з його

V_{cL} - об'єм мікро судини, см³;

L_1 - коефіцієнт розчинності кисню в крові.

Кінетику реакції гемоглобіну з киснем описується рівнянням:

$$\frac{d[HbO_2]}{dt} = K'[O_2] \cdot [Hb] - K[HbO_2] \quad (30)$$

де: $[HbO_2] = [Hb](1 - \eta)$ - концентрація оксигемоглобіну в крові;

$[O_2] = L_1 P_1$ - концентрація кисню в одиниці об'єму крові;

K' , K - коефіцієнти, що характеризують швидкість прямої і зворотної реакції. За даними $K' = 3 \text{ моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$; $K = 12 - 15 \text{ с}^{-1}$

Після підстановок і перетворення рівняння (30) здобуває наступний вигляд:

$$-\frac{d\eta}{dt} = K_1 L_1 P_1 - K_2 (1 - \eta) \quad (31)$$

З урахуванням рівняння (31) швидкість зміни парціального тиску кисню в крові легеневих мікро судин характеризується наступною залежністю

$$\frac{dq_{1\Phi_{c_jL}}}{dt} = \dot{Q}_L L_1 (P_{1vj} - P_{1cj}) + G_{1jL} + Q_i \cdot Hb \cdot \gamma_1 (\eta_{ij-1} - \eta_{cj}) - V_{c_jL} \cdot Hb \gamma_1 [K' L_1 P_1 - K_2 (1 - \eta_{c_jL})]$$

$$P_{1c_jL} = q_{1\Phi_{c_jL}} / L_1 \quad (32)$$

Обчислення ступеня насичення гемоглобіну киснем можливе по відомим у літературі формулам, наприклад, по формулі

$$S_{O_2} = \eta = (1 - e^{-bp})^2; \quad b = 0,0678p - 0,454 \quad (33)$$

$$\text{або } \eta = (1 - 1,75e^{-0,048m \cdot p} + 0,75 \cdot e^{-0,12mp})$$

$$m = 0,05(37 - \tau) + 1,1(p - 7,4) + 1; \quad (34)$$

Припускаючи, що швидкість масопереносу вуглекислого газу в крові легеневих капілярів пропорційна різниці між кількістю вуглекислого газу, що надходить у легеневій капіляр із кров'ю легеневої артерії, кількістю CO_2 , що переходить в альвеоли й кількістю CO_2 , які виносяться з легеневих капілярів кров'ю легеневої вени (артеріальною кров'ю) за один і той же час, а також з огляду на умовний поділ капілярної мережі на j послідовно з'єднані ємності, рівняння динаміки масопереносу вуглекислого газу в мікро судині ми представили в наступній формі:

$$\frac{dq_{2j}}{dt} = (q_{2\Phi_v} - q_{2\Phi_j}) + (q_{2v} \text{ВНСО}_3 - q_{2j} \text{ВНСО}_3) + (q_{2v} \text{HbCO}_2 - q_{2j} \text{HbCO}_2) - G_{2j} + \frac{dq_{2j} \text{ВНСО}_3}{dt} + \frac{dq_{2j} \text{HbCO}_2}{dt} \quad (35)$$

де: $\frac{dq_{2j}}{dt}$ швидкість масопереносу CO_2 фізично розчиненого в плазмі крові, розглянутого об'єму мікросудини;

$q_{2\Phi_v}; q_{2v} \text{ВНСО}_3$ - потік CO_2 , що доставляє в розглянутий об'єм легеневого капіляра потоком змішаної венозної крові, відповідно у формі фізичного розчинення, бікарбонатних сполук, карбогемоглобіну;

G_{2j} - потік вуглекислого газу в альвеоли;

$\frac{dq_{2j} \text{HbCO}_2}{dt}$ - швидкість утворення (поглинання) CO_2 при зміні стану гемоглобінового буфера в крові легневих капілярів;

$\frac{dq_{2j} \text{ВНСО}_3}{dt}$ - швидкість утворення (поглинання) CO_2 при зміні швидкості бікарбонатного буфера в крові легеневого капіляра.

Потік фізично розчиненого CO_2 кров'ю, що рухається, у розглянутий об'єм легеневої мікро судин визначається з умов нерозривності потоку крові в балансі маси газу.

$$q_{2v} \Phi - q_{2j} \Phi = Q_L L_2 (P_{2v} - P_{2cjl}) \quad (36)$$

де: $P_{2v}; P_{2cjl}$ - парціальний тиск (напруга) вуглекислого газу в змішаній венозній крові й у крові, що залишає розглянутий об'єм мікросудин відповідно;

L_2 - коефіцієнт розчинності CO_2 у крові, який дорівнює $2,25 \cdot 10^{-5} \frac{\text{ммоль}}{\text{гПа} \cdot \text{см}^3}$

Зміни кількості фізично розчиненого вуглекислого газу в об'ємі легеневого капіляра внаслідок різниці потоків CO_2 , що доставляє в капіляр з бікарбонатами

крові, що притікає, і відносимого з розглянутого об'єму кров'ю, що відтікає, і балансу маси газу, що складає в хімічному зв'язку з бікарбонатами крові, що рухається, визначається наступною залежністю

$$q_{2V} \text{BHCO}_3 - q_{2cL} \cdot \text{BHCO}_3 = Q_L (BB_V \cdot Z_V - BB_{cL} \cdot Z_{cL}) + BB \frac{dZ_{cL}}{dt} \cdot V_{cL} \quad (37)$$

де: $Z_V; Z_{cL}$ - концентрація вуглекислого газу, що складає в хімічному зв'язку з бікарбонатами відповідно в змішаній венозній крові й крові, що залишає розглянутий об'єм капіляра;

$BB_V; BB_{ijL}$ - концентрація бікарбонату відповідно в змішаній венозній крові та в крові, що залишає капіляр.

Кінетика реакції вуглекислого газу з бікарбонатами крові пропорційно швидкості зміни концентрації реагуючих компонентів,

$$\text{Т. е. } \frac{d\text{BHCO}_2}{dt} = f_1[\text{CO}_2] \cdot [\text{BH}] - f_2 [\text{BH}_2],$$

а ступінь насичення крові CO_2 , що складається у зв'язці з бікарбонатами

$$-\frac{dZ}{dt} = f_1[L_2 P_2] - f_2(1 - Z) \quad (38)$$

де: f_1 і f_2 - константи швидкості прямої та зворотної реакції.

Якщо поступити так, як і при дослідженні гемоглобіну і розділити кров на кілька порцій, наситити їхньою вуглекислою при різних тисках газу, то може бути отримана дисоціацій на залежність вуглекислого газу в крові. Отримана залежність характеризує властивості крові як переносника вуглекислого газу також як крива дисоціації оксигемоглобіну рис.2.8 характеризує його кісньозв'язуючі властивості. У роботі представлена така залежність (рис.2.8).

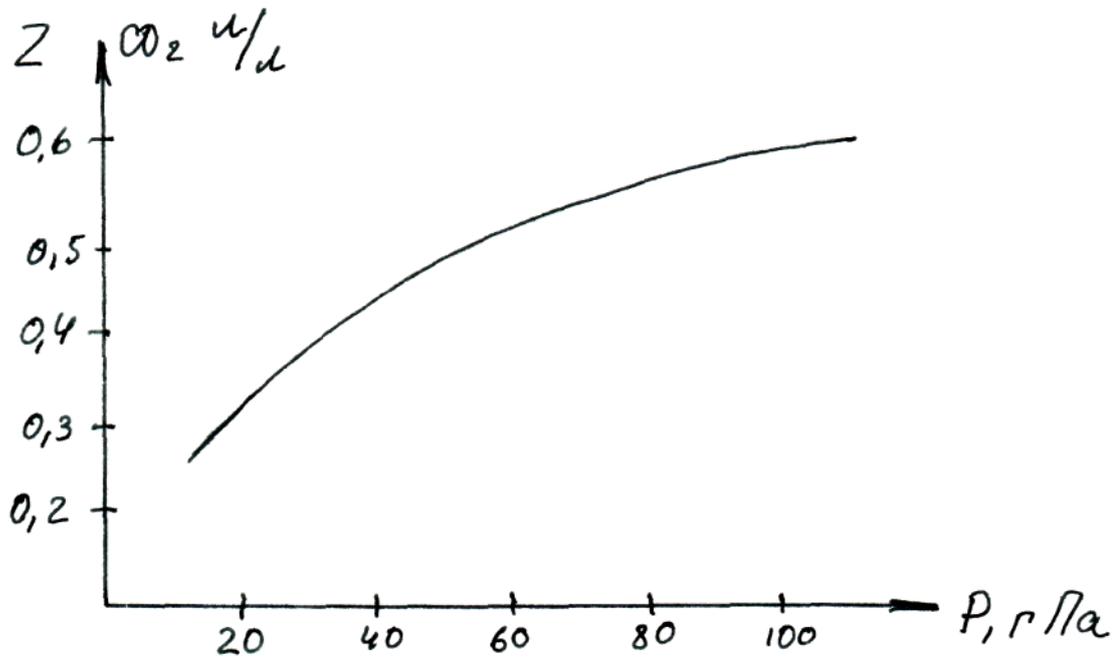


Рис. 2.8. Графічна залежність концентрації CO_2 у крові від його напруги.

Для опису представленої залежності в математичній формі ми запропонували рівняння:

$$Z_j = \gamma_2 \cdot \frac{P_{2j}}{35,91 + 1,28P_{2j}} \quad (39)$$

де: Z_j - ступінь насичення крові вуглекислим газом;

P_{2j} - напруга вуглекислого газу в крові, гПа;

γ - коефіцієнт розчинності.

Надалі ми будемо вважати, що аналогічна залежність зберігається на всіх ділянках руху крові.

Крім бікарбонатної форми вуглекислий газ переноситься кров'ю у формі карбогемоглобіну. Утворення карбогемоглобіну перебуває в прямому зв'язку з кількістю не окисненого гемоглобіну. Цей зв'язок не лінійний, а матеріальний баланс карбогемоглобіну і CO_2 виражає рівняння:

$$\begin{aligned}
q_2 Hb_{CO_2} - q_{2CjL} H_{bCO_2} &= Q_L \cdot \{f_6 \cdot Hb(1 - \eta_{cj-1,L}) \cdot L_2 \cdot P_{2Cj-1,L} - \\
f_7 Hb(1 - \eta_{cjL}) \cdot L_2 \cdot P_{2CjL}\} \cdot V_{CjL} \frac{d[HbCO_2]_{CjL}}{dt} & \quad (40)
\end{aligned}$$

Швидкість утворення вуглекислого газу в легеновому капілярі в процесі дисоціації карбогемоглобіну визначається, як добуток концентрації реагуючих речовин.

$$\begin{aligned}
\frac{d[HbCO_2]}{dt} &= f_6 Hb(1 - \eta_{cjL})(L_2 P_{2CjL}) - f_7 [HbCO_2] = \\
&= f_6 Hb(1 - \eta_{cjL})(L_2 P_{2CjL}) - f_7 Hb(1 - \eta_{cjL})(1 - Z_{CjL}) \gamma_2 & (41)
\end{aligned}$$

де: $[HbCO_2]$ - фракція /концентрація/ карбогемоглобіну;

$f_6 : f_7$, - константи швидкості прямій і зворотної реакції

$$f_6 = 15 \cdot 10^3 \frac{1}{\text{мол} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{C}^{-1}}, f_7 = 6 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$$

Підставивши рівняння (36-41) в (35), і преобразуючи його стосовно $\frac{d(L_2 P_{zejL} V_{cjL})}{dt}$ отримаємо вираз для обчислення динаміки напруги вуглекислого газу в крові легених капілярів.

Врахування наведених вище результатів дозволило отримати більш вдосконалену програму для проведення моделювання динаміки парціальних тисків протягом дихальних циклів у групі основних органів і тканин. На рис. 2.9 показано інтерфейс програми із структурою даних і умовами її функціонування, а також вікна виводу інформації .

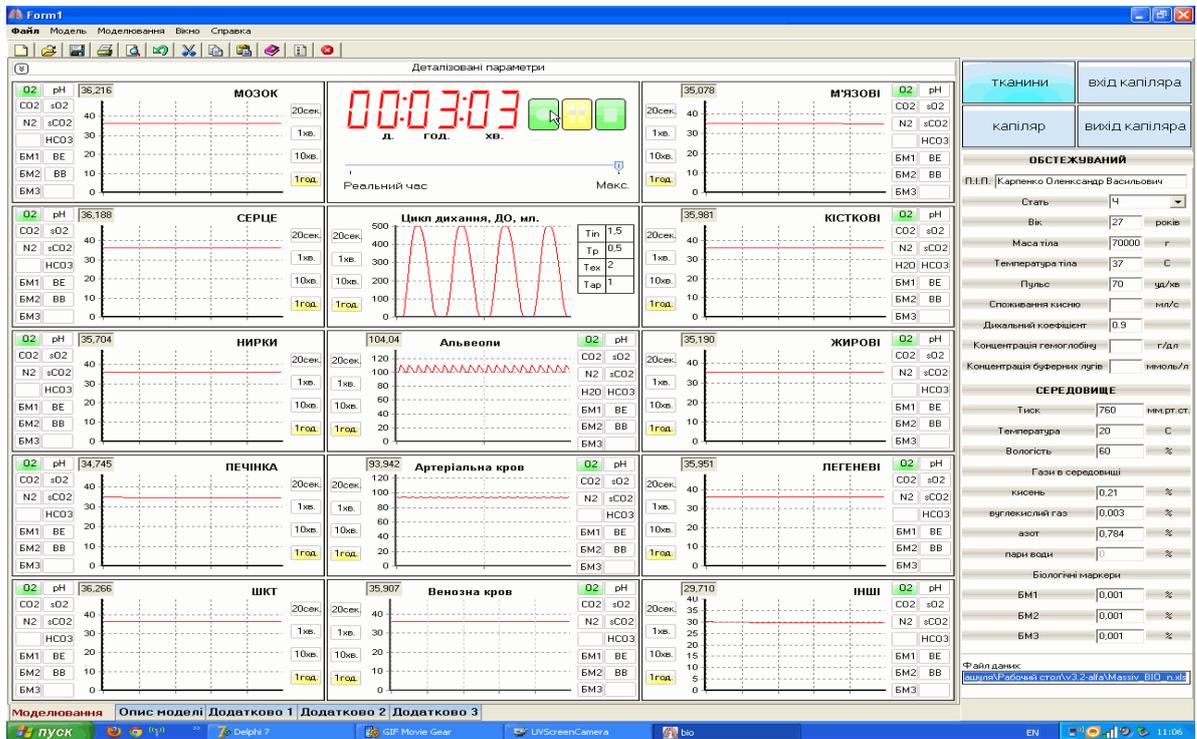


Рис. 2.9. Інтерфейс програми моделювання та прогнозування просторового розподілу парціальних тисків газів та летких сполук наднизької концентрації - потенційних біологічних маркерів в легенях

Розділ 3.
ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО СКЛАДУ
ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ МЕТОДАМИ ГАЗОВОЇ
ХРОМАТОГРАФІЇ.

Проведеними дослідженнями складу видихуваного повітря з використанням методу газової хроматографії підтверджено наявність множини органічних сполук, які виділяються організмом у дуже низьких концентраціях, співрозмірних з наявними у повітрі, яке вдихається. Дослідження проводили із застосуванням комп'ютеризованого газового хроматографа КристалЛюкс 4000М з термодесорбером, генератором водню і ПІ детектором. (рис. 3.1)



Рис.. 3.1. Обладнання: Хроматограф КристалЛюкс 4000М комп*ютери-зований (зліва) і термодесорбер, підключений до газового хроматографа

Попередньо газохроматограф калібрувався методом внутрішнього стандарту із застосуванням зразків відомих речовин. Отримання проб і концентрування специфічних органічних сполук із продуктів життєдіяльності проводили на декількох сорбентах, з яких було вибрано полімерний сорбент тенакс, що представляє собою полі-2,6-діфеніл-п-феніленоксид і виділяється відносно високою питомою вологоємністю - 6 мг/г, високою термостабільністю, гідрофобністю а також хімічною інертністю до більшості органічних сполук. Відбір проби суміші видиху здійснювали декількома способами : шприцами, чи

збираючи альвеолярну (останню) частину видиху в скляні ємності, чи безпосередньо пропускаючи видихувану суміш через капсули термодесорбера, наповнені сорбентом за відомою схемою (рис.3.2).

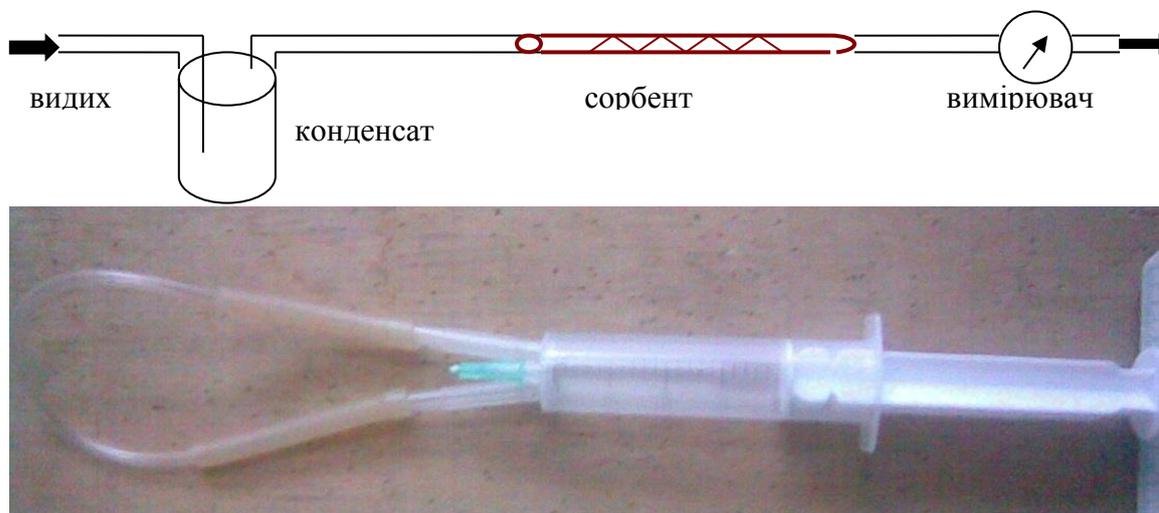


Рис.. 3.2. Одна з конструкцій пробозабірника і схема відбору проби для дослідження сорбційних якостей активованого вугілля, щодо легких вуглеводнів.

Надалі працювала система газового хроматографа (рис.3.1). Дослідження проводили за участю добровільців.

Досліджувався компонентний образ зразків видихуваного повітря на вміст наднизьких концентрацій декількох сполук вуглеводнів, сполук альдегідної групи – ацет-альдегіду. сполук кетонної групи – ацетону, метил-етил кетону, сполук кетонної групи – ацетону, метил-етил кетону, сполук ароматичної групи – бензолу, толуолу, сполук ароматичної групи – бензолу, толуолу

Хроматографічний аналіз газів виконувався в газо-адсорбційному варіанті хроматографа. для визначення легких газів: ацетону, метану, етану, етилену, ацетилену, та інших молекул (з яких 28 були тестованими) з адсорбцією на колонках . - з порпаком N (60-80 меш), з тенаксом, молекулярними ситами 5 А (60-80 меш). з $Al_2O_3 + NaOH$, силікагелем різних фракцій, активованим вугіллям (гранули та волокно). Після продування пробовідбірника проведено хроматографічне вимірювання повітря безпосередньо відібраного пробовідбірником «шприц»

Взяття зразків видиху розпочиналось через 15 хвилин після попереднього полоскання ротовини дистильованою водою і займало приблизно по 5 хвилин для кожної людини.

Звичайно, вказаний склад газів, які людина вдихає, має впливати і на склад і концентрацію газів і летких сполук, які видаляються з легеневих структур при видиху. Склад видихуваного повітря дуже непостійний і залежить від інтенсивності обміну речовин, а також від частоти і глибини дихання. Варто затримати видих чи зробити кілька глибоких дихальних рухів, як склад видихуваного повітря зміниться. На рис.3.3, як приклад, приведені фрагменти комп'ютеризованих хроматограм газовиділень з видихуванним повітрям, що видихається молодими людьми віком 20 - 30 років.

- Аналіз тривав 20 хв. Температура термостатування колонки складала 100 0C протягом усього аналізу. Тиск газу-носія складало 30 атм. Зведено результати аналізів представлені нижче:

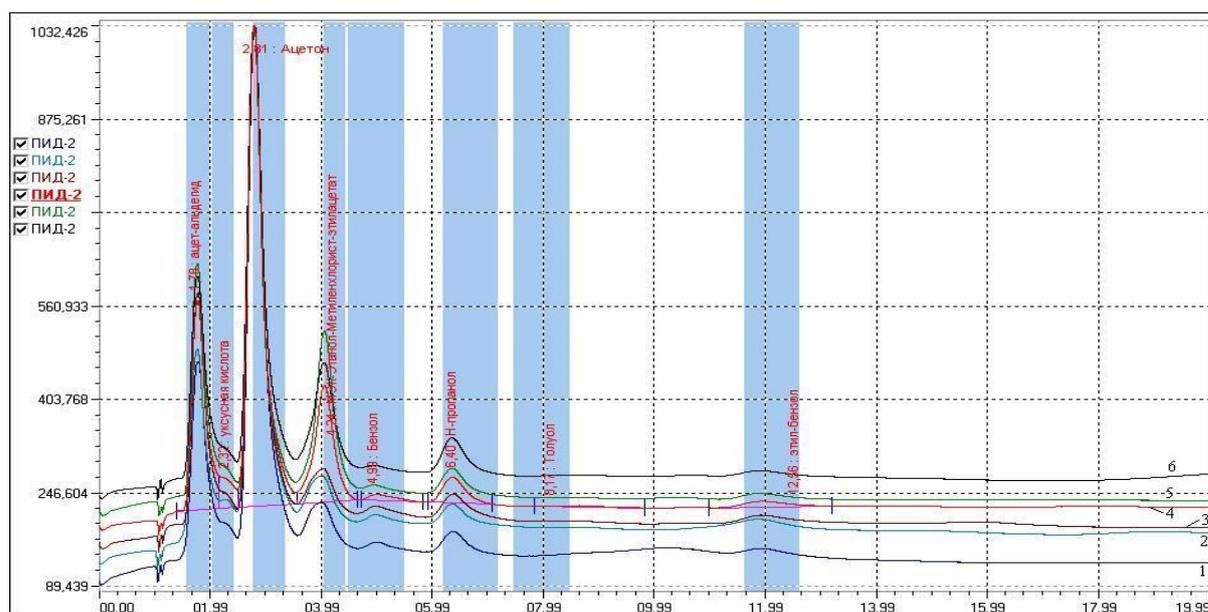


Рис. 3.3. - Хроматограми видиху, де: 1 - 1 видих (1 відбір); 2 - 3 видиху (3 проби); 3 - 5 видихів (5 проб); 4 - 10 видихів (5 проб); 4 - 10 видихів (10 проб); 5 - 20 видихів (20 проб); 6 - 40 видихів (40 проб). По осі абсцис — номер мас-спектра, по осі ординат — відносна інтенсивність хроматографічного піку (максимальна умовно приймається за 0).

Найменування ідентифікованих речовин, відповідно номерам піків на хроматограмі, наведені у таблиці.

Підвищення кількості відборів-видихів призводить до більшого накопичення речовин. Однак час, витрачений на аналіз, також збільшується. Біля 50% загального вмісту виявлених компонентів приходить на ацетон ($1,3 \text{ мг/м}^3$), ізопрен ($0,33 \text{ мг/м}^3$) і ацетоннітрил ($0,24 \text{ мг/м}^3$).

При виконанні фізичного навантаження присіданням виділення з видихуваним повітрям ацетону і амінів зростало в три рази, окису вуглецю і фенолів – до п'яти раз, аміаку – майже в шість разів порівняно з виділенням цих речовин у осіб, які знаходились у спокійному стані. Можна бачити, що при збільшенні кількістю відборів проб кількість речовин, що реєструються зростає, також зростає їх концентрація, що дає можливість набагато легше розрізнити візуально піки речовин на хроматограмі. Однак таке поліпшення досягається шляхом витрат часу, що може служити негативним моментом при використанні даного методу для загальнодоступної діагностики. Тому, оптимум результатів можна обмежити 10 відборами зразків у одного обстежуваного.. Надалі вдосконалення методу дозволило скоротити час аналізу для такої кількості відборів з 4 до 2-2,5 хв - що приблизно в 2-10 рази швидше. З використанням газового хроматографа КристаллЛюкс-4000М проведено 7 вимірювань компонентів у випарах слини людини, а саме їх метаболітів, що виділяються при термостатуванні та з врахуванням наявності полярних і неполярних речовин. Відповідно були задіяні колонки: - Колонка (карбовакс 20М - 15%) з полімерної фракцією - поліетиленгліколем з середньою молекулярною масою 400 г / моль; - колонка з Al_2O_3 , довжина 3 м , діаметр 3 мм, максимальна температура роботи $250 \text{ }^\circ\text{C}$ використана для досліджень на наявність полярних речовин. Параметри хроматографування: - Для колонки (карбовакс 20М - 15%) з полімерної фракцією з полімерною фракцією. Аналіз тривав до 35 хв, температура колонки $100 \text{ }^\circ\text{C}$. Тиск газу-носія становило 30 атм. Результати хроматографування представлені нижче на рис.3.4.

В області легких фракцій на хроматографічних кривих зразків видиху було виділено 3 піка Другий пік характеризувався змінами в часі виходу - від 1,86 до 2,36 с. Ці варіації свідчать про недостатню ефективність розділення газових фракцій на використовуваній «короткій» хроматографічній колонці.

Третій пік, як показало введення ацетону як контролю, був утворений саме цією сполукою.

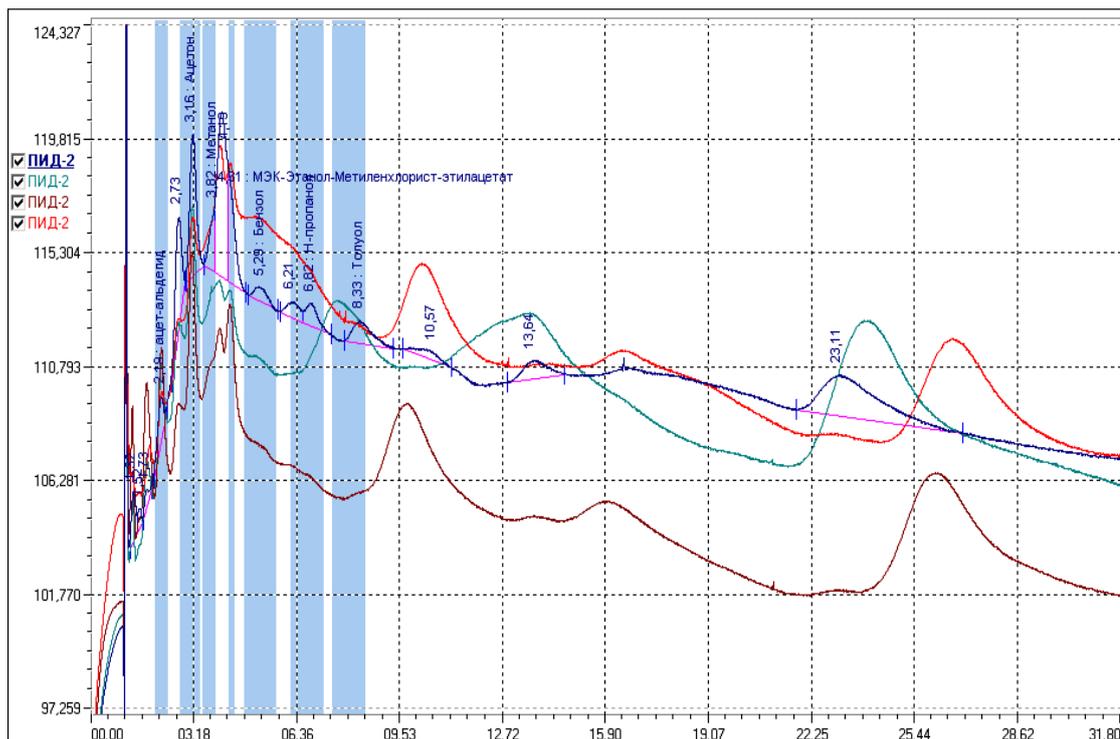


Рис.3.4. – Суміщена хроматограма ротової рідини однієї людини на полярній колонці за один раз (а) і за декілька протягом дня (б). Визначено зміни концентрації 6 компонентів – ацетальдегіду, ацетону, метанолу, етанолу, метану, етану.

Для визначення газового складу 2-го піку був проведений аналіз часу виходу відомих летких речовин (свідків), на підставі якого можна припустити, що до його складу можуть входити етанол і ацетальдегід. Незважаючи на недостатню ефективність розділення речовин, що утворюють 2-й пік, ми використовували його при аналізі впливу факторів ризику на вміст летких сполук у видихуваному повітрі. При статистичному аналізі використовували також площі хроматографічних піків, що відображають концентрацію летких сполук. Для другого піку також було використано час виходу піку, варіації якого були обумовлені різним співвідношенням легких або важких фракцій.

Отримані дані аналізували з використанням пакета прикладних програм Statistica 7.0. Оцінку значущості відмінностей між показниками здійснювали за критерієм Стьюдента. При невідповідності нормальності розподілу по тесту Колмогорова-Смирнова використовували непараметричні методи, при

порівнянні порівняльних вибірок - тест Манна-Уїтні. За достовірний брали 95% рівень статистичної значущості. Отримані дані представлені у вигляді середньої M і помилки середньої m ($M \pm m$). Взаємозалежності між ІМТ і хроматографічними характеристиками аналізували методом рангової кореляції. Для оцінки впливу факторів ризику на показники, що відображають вміст вуглеводнів у видихуваному повітрі, використовували коваріаційний аналіз з ІМТ в якості коваріати. Для наближення до нормального розподілу значення ацетонового піку було логарифмовано і в такому вигляді використовувалися при статистичній обробці результатів, але в таблицях і на рисунках наведені нетрансформовані первинні значення.

Цей метод має перевагу, що полягає у можливості багаторазового відбору повітря та відповідного відстеження мікро кількостей речовин за рахунок їх накопичення на сорбенті. Це підтверджується даними хроматографічного аналізу, представленого нижче на рис.3.6.

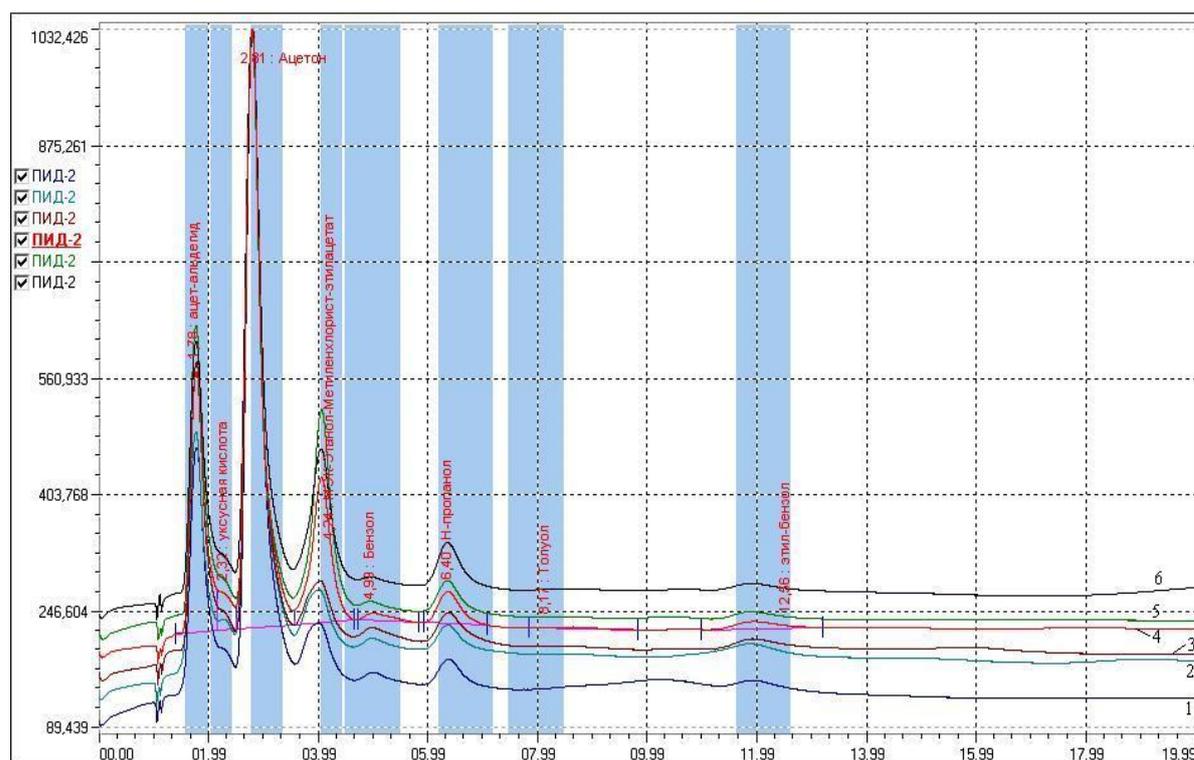


Рис.3.6 – Хроматограми видихнутого повітря, де: 1 – 1 видих (1 відбір); 2 – 3 видиху (3 відбору); 3 – 5 видихів (5); 4 – 10 видихів (5 відборів); 4 – 10 видихів (10 відборів); 5 – 20 видихів (20 відборів); 6 – 40 видихів (40 відборів) у однієї особи

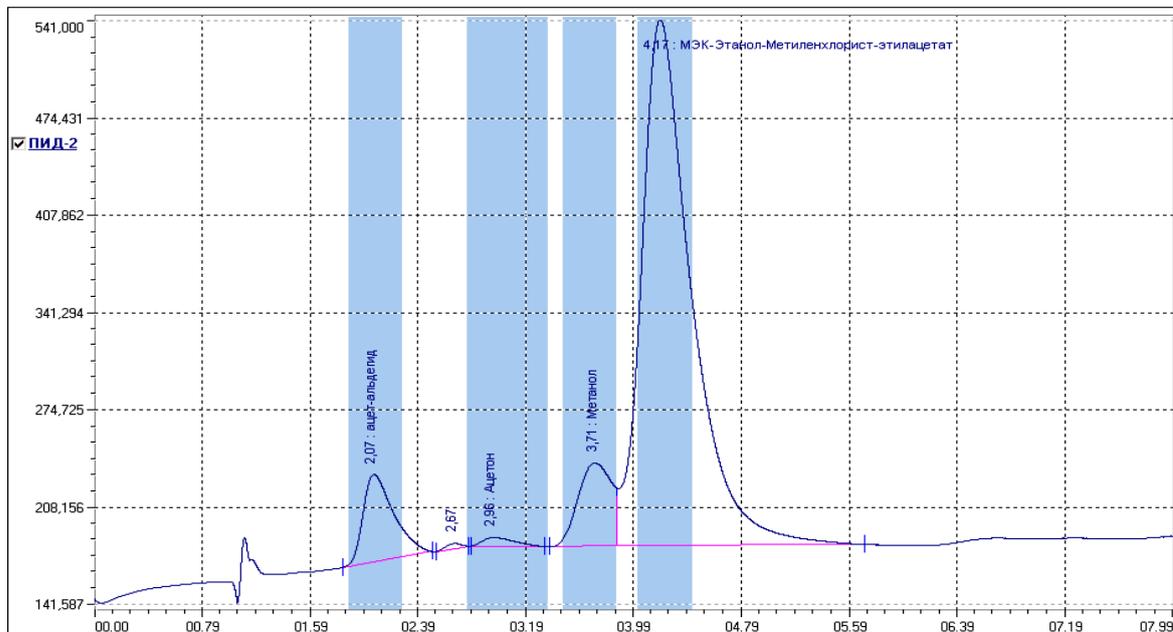
Порівняння кількості відборів повітря, що видихається, і даних отриманих в результаті хроматографічного аналізу.

Кількість виборів	Кількість речовин знайденихх за результатами хроматографії	Час на аналіз, хвилин
1	11	0,5
3	15	1
5	15	2
10	16	4 (2)
20	16	12
40	15	20

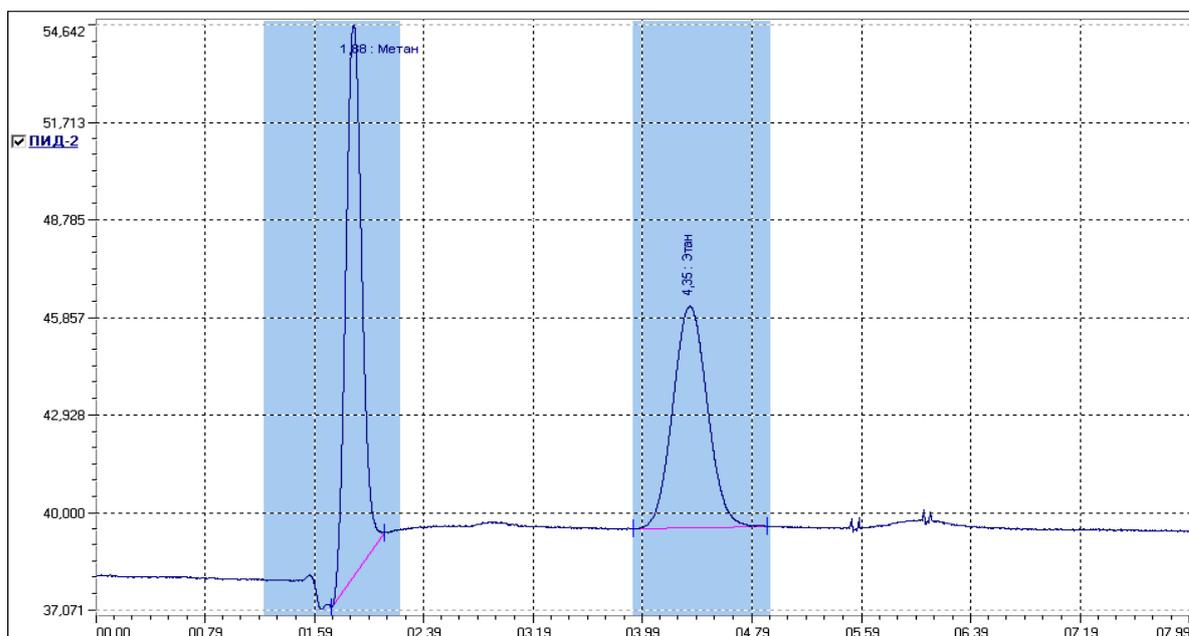
Досліджувався компонентний образ зразків видихуваного повітря на вміст наднизьких концентрацій декількох сполук вуглеводнів, сполук альдегідної групи – ацет-альдегіду. сполук кетонної групи – ацетону, метил-етил кетону, сполук кетонної групи – ацетону, метил-етил кетону, сполук ароматичної групи – бензолу, толуолу, сполук ароматичної групи – бензолу, толуолу, з різними колонками

- Колонка (CARBOWAX 20M – 15%) з полімерною фракцією – поліетиленгліколем з середньою молекулярною масою 400 г/моль, которая привіта на Al_2O_3 , довжина 3 м та діаметр 3 мм, максимальна температура роботи 250 °С , використана для дослідження на наявність полярних речовин. П параметри хроматографірования: Тривалість аналізу від 35 хвилин, температура колонки 100 °С. Тиск газа–носія складав 30 атм.

Результаты хроматографірования представлены ниже на рисунках 3.7:



А)



Б)

Рис.3.7. – Хроматограми одного яблука на полярній (а) и неполярній (б) колонці

Для дослідження полярних речовин був розроблен хроматографічний метод з використання програмного забезпечення NetChromWin V2.1.

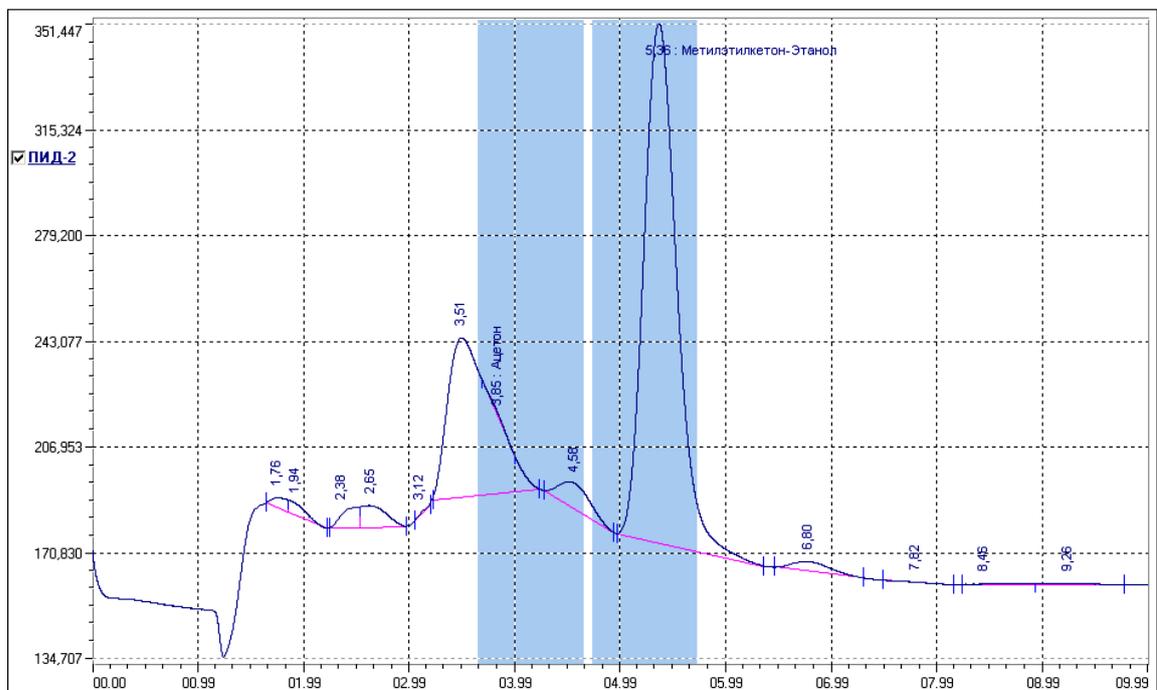
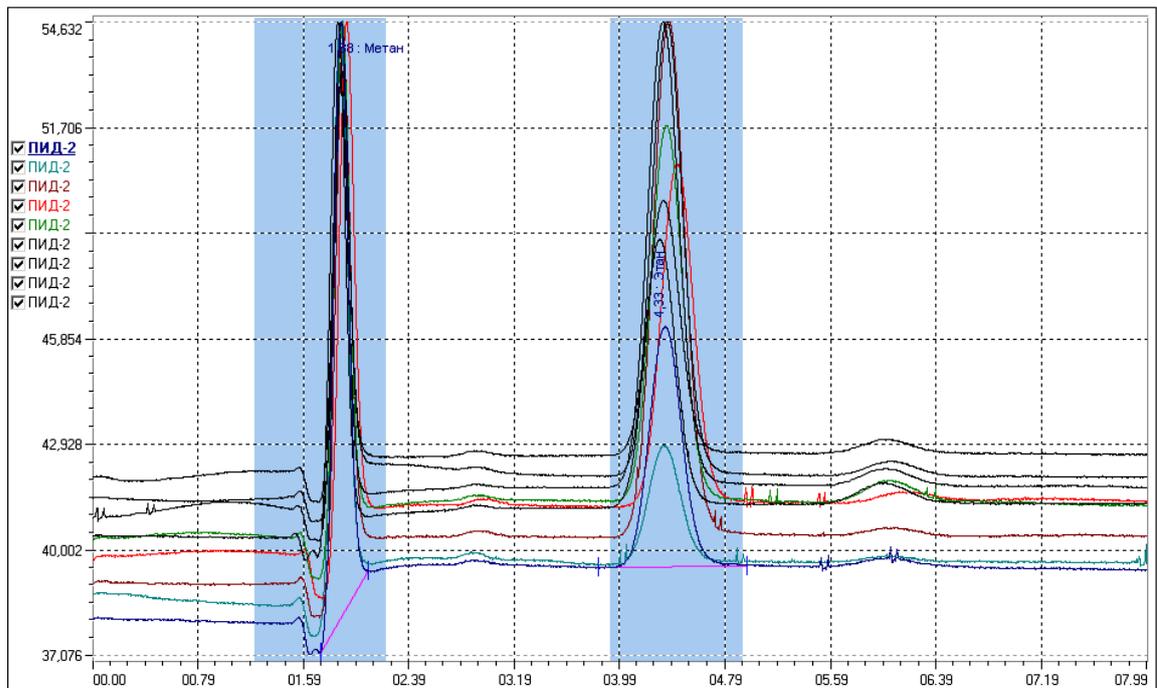


Рис.3.8 – Дослідження складу слини однієї людини

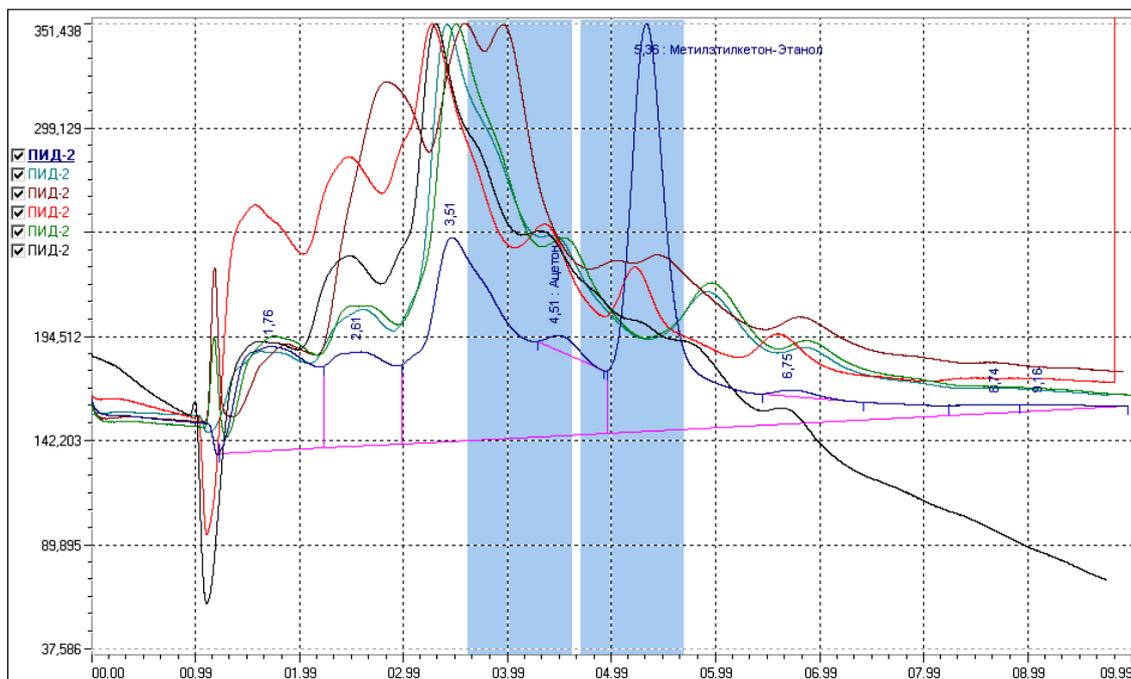


Рис. 3.9 – Порівняльна хроматограма складу слини однієї людини. Всього було визначено порядку 13 полярних компонентів у слині людини:

Аналізуючи власні результати і літературні дані отримані хромато-маспектрометром виявляється орієнтовно такий набір сполук, що видаляються видихом (Табл. 3.2)

Специфічні сполуки, які визначаються у видиху людини Таблица 3.2

Речовина	Виділення, мкг/мл*год.				
	з видихуваним повітрям	з сечею	Речовина	з видихуваним повітрям	з сечею
Граничні вуглеводні					
Метан	$2,52 \cdot 10^4$	$9,87 \cdot 10^3$	Триметилгексан	$2,35 \cdot 10^2$	$4,61 \cdot 10^2$
Етан	$1,34 \cdot 10^4$	$4,78 \cdot 10^3$	Гептан	$2,21 \cdot 10^2$	$3,74 \cdot 10^2$
Пропан	$1,17 \cdot 10^4$	$2,64 \cdot 10^3$	п- Нонан и	$1,26 \cdot 10^2$	$3,38 \cdot 10^2$
Пентан	$2,46 \cdot 10^3$	$3,03 \cdot 10^3$	1 2,5,5-	$1,23 \cdot 10^2$	$2,95 \cdot 10^2$
Ізопентан	$2,13 \cdot 10^3$	$2,66 \cdot 10^3$	Декан і ізомери	$1,19 \cdot 10^2$	$2,41 \cdot 10^2$
2-Метилпентан	$3,22 \cdot 10^2$	$1,86 \cdot 10^3$	Ундекан і	$1,07 \cdot 10^2$	$2,05 \cdot 10^2$
3-Метилпентан	$3,04 \cdot 10^2$	$1,26 \cdot 10^2$	Додекан і	$1,01 \cdot 10^2$	$1,93 \cdot 10^2$
Гексан	$2,62 \cdot 10^2$	$8,31 \cdot 10^2$	2-Метилгексан	$2,29 \cdot 10^2$	$5,86 \cdot 10^2$
Октан	$2,34 \cdot 10^2$	$6,72 \cdot 10^2$	3-Метилгексан	$2,56 \cdot 10^2$	$5,99 \cdot 10^2$

Неграничні вуглеводні					
Етилен	2,24·10 ²	1,27·10 ³	Децен-1	66,410 ²	4,63·10 ²
Бутилен	1,14·10 ²	6,64·10 ²	Дізоамілен	21,0 10 ²	3,59·10 ²
Ізопрен	1,35·10 ³	6,56·10 ³	Ундецен-1	29,110 ²	3,01·10 ²
Гептен-1	87,3	5,12·10 ²	Додещен-1	20,410 ²	2,68·10 ²
Тридецен-1	17,5	1,43·10 ²			
Нафтенові вуглеводні					
Циклобутан	1,82·10 ²	5,41·10 ²	Етилциклогекса	1,92·10 ²	6,14·10 ²
1	1,94·10 ²	6,37·10 ²	Триметилциклог	1,96·10 ²	6,25·10 ²
Метилциклопе	2,33·10 ²	8,44·10 ²	Пропилциклогек	1,33·10 ²	3,48·10 ²
Циклогексан	2,76·10 ²	9,36·10 ²	Амілциклогекса	1,28·10 ²	2,36·10 ²
Триметилцикл	1,71·10 ²	7,48·10 ²	Індан	87,1 10 ²	1,09·10 ²
1,3-	1,25·10 ²	1,01·10 ²	Гексагідроіндан	1,82·10 ²	64,310 ²
Ароматичні вуглеводні					
Бензол	5,24·10 ³	7,53·10 ³	Н- Лропилбензол	61,3 -10 ²	2,39- 10 ²
Толуол	9,63·10 ²	1,85·10 ³	1-Метил-3	81,2·10 ²	2,94-
Етилбензол	8,54·10 ²	2,44·10 ³	1-Метил-4	1,03-	4,36-
Ксилол	3,92·10 ²	7,74·10 ²	1 -Метил-2-	92,4·10 ²	3,98-

Кисеньутримуючі сполуки

1. Альдегіди

Ацетальдегід	1,21·10 ²	1,86·10 ²			
II. Кетони					
Ацетон	3,31·10 ²	3,56·10 ²	2-Гексанон	1,36·10 ²	1,74·10 ²
Метилетилкетон 2	1,12·10 ⁴	4,54·10 ⁴	4-Гептанон	1,12·10 ²	1,36·10 ²
2-Бутанон	2,20·10 ²	2,97·10 ²	3-Октен-2-он	70,1·10 ²	1,04·10 ²
Метилізобутилкетон	1,23·10 ²	1,48·10 ²			
III. Спирти					
Метанол	2,68·10 ²	6,64·10 ²	Циклогексил	7,04·10 ²	1,14·10 ³
Етанол	9,68·10 ²	8,15·10 ²	Ізоаміловий	6,62-	9,17-
Пропапол	9,03·10 ²	2,12·10 ³	Бензиловий	3,08-	5,26-
Ізопропанол	4,12·10 ³	3,47·10 ³	3-Метіл-1-	7,54·10	1,03-
Бутанол	6,82·10 ²	9,39·10 ²			
IV. Ефіри					
Етилацетат	3,53·10 ²	9,64·10 ²	Етилгексано	1,23·10 ²	1,59-
1,4-Діоксан	7,68·10 ²	1,07·10 ³	Етилоктаноа	92,7--10 ²	1,84·10 ²

Бутилацетат	$2,76 \cdot 10^2$	7,38-	Діфеніловий	$1,75 \cdot 10^2$	$3:37 \cdot 10^2$
Ізобутилацетат	$1,62 \cdot 10^2$	4,47.10	Етилбутаноат	$65,0 \cdot 10^2$	$1,54 \cdot 10^2$
Ізоамілацетат	$2,54 \cdot 10^2$	8,65-	3-Метил-2-	$72,4 \cdot 10^2$	$1,97 \cdot 10^2$
Інші сполуки					
Окис вуглецю	$2,71 \cdot 10^4$	1,62-	Муравина	$8,11 \cdot 10^3$	$8,99 \cdot 10^3$
Фенол	$3,23 \cdot 10^2$	4,13-	Оцтова	$1,58 \cdot 10^3$	$1,44 \cdot 10^3$
Фуран	$4,27 \cdot 10^2$	$5,48 \cdot 10^2$	Ізопропіламін	$3,49 \cdot 10^2$	$6,83 \cdot 10^3$
п-Крезол	$1,92 \cdot 10^3$	$2,43 \cdot 10^3$	Ацетонітрил	$2,36 \cdot 10^2$	$4,48 \cdot 10^2$
Ментол	$1,81 \cdot 10^2$	$9,52 \cdot 10^2$	Діметилдісульфі д	18,4	40,3
Метиламін	$4,21 \cdot 10^2$	8	2,3,4--	24,5	44,1
Аллілтіоізоціанат	15,6	$50,1 \cdot 10^2$	Етиленсульфі	$28,5 \cdot 10^2$	$75,3 \cdot 10^2$
Хлорутримуючі сполуки					
Хлороформ	$1,75 \cdot 10^2$	$7,03 \cdot 10^2$	Хлористий	$1,51 \cdot 10^2$	2,63.1
Трихлоретилен	$1,17 \cdot 10^2$	$5,79 \cdot 10^2$	Дихлорметан	$1,32 \cdot 10^2$	2,18.1
Тетрахлоретилен	$1,05 \cdot 10^2$	$2,54 \cdot 10^2$	Трихлоретан	$33,5 \cdot 10^2$ -	1,11.1
Хлорбензол	$1,12 \cdot 10^2$	$2,13 \cdot 10^2$			

Як видно з таблиці, ідентифіковані речовини можуть бути віднесені до різних класів хімічних сполук— вуглеводнів граничних, неграничних, нафтоєвих, ароматичних; кисень утримуючих сполук (альдегідів, кетонів, спиртів, ефірів), азот-, хлор-, сіркоутримуючих та інших. Ідентифіковано сліди кисеньутримуючих сполук альдегідів (у першу чергу ацетальдегіду, гексаналя, пентаналя, октаналя, гептаналя, нонаналя, бензальдегіду), кетонів (метилетілкетону, ацетону, 2-бутанону, 4-гептанону), спиртів (етанолу, метанолу, ізопропанолу), ефірів (етилацетату, бутилацетату, 1,4-діоксану), а також мурашиної кислоти, п-крезолу і фенолу. Серед сіркоутримуючих сполук істотних концентраціях виявляється діметилдісульфід, серед хлорутримуючих — хлороформ, хлористий метил, азотутримуючих — метиламін, ізопропіламін, ароматичних вуглеводнів — бензол, толуол, ксилол, неграничних — ізопрен, етилен, бутилен, граничних — метан, етан, пропан.

Більшість речовин, які реєструється у видихуваному повітрі, мають відношення до чистоти вдихуваного повітря. В той же час є і такі сполуки, концентрація яких відрізняється суттєво.

Біля 50% загального вмісту виявлених компонентів приходить на ацетон (1,3 мг/м³), ізопрен (0,33 мг/м³) і ацетоннітрил (0,24 мг/м³).

При виконанні фізичного навантаження виділення з видихуваним повітрям ацетону і амінів зростало в три рази, окису вуглецю і фенолів – в п'ять раз, аміаку – майже в шість разів порівняно з виділенням цих речовин у осіб, які знаходились у спокійному стані.

Такі зміни потребують відповідного обліку та коригування. На підставі раніше проведених нами досліджень зроблено висновок, що коригуючим коефіцієнтом на вплив різного рівня фізичного навантаження може слугувати співвідношення швидкості виділення вуглекислого газу і споживання кисню.

РОЗДІЛ 4.

РОЗРОБЛЕННЯ ГАЗОСЕНСОРНОГО МАТЕРІАЛУ, ФЛУОРЕСЦЕНТНО-ЧУТЛИВОГО ДО НАДНИЗЬКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ АЦЕТОНУ У ВИДИХУ

- Продукти клітинного метаболізму - кетони присутні у видихуваному повітрі людини у наднизьких концентраціях (100 ppb – 5 і вище ppm). Вимірюючи їх концентрацію у зразках видиху можна надчутливо відслідковувати зміни певних клітинно-молекулярних процесів, розпізнавати чи діагностувати різні захворювання, визначати розвиток захворювань на ранній стадії при наявності адекватних методів та сенсорних засобів їх вимірювання, в тому числі індикаторними смужками. Проте їх чутливість і селективна здатність часто є не високою, в межах вище 10 ppm.

4.1. Синтез газосенсорних плівкових матриць- адсорбатів ацетону наднизьких концентрацій на основі аеросил- нільський червоний

В цьому розділі роботи проведено синтез і дослідження селективності і електронної взаємодії з молекулами кетонної групи, насамперед ацетону. полімерного плівкового композиту з іммобілізованими кумариновими барвниками, гідрофільний пірогенний діоксид кремнію (аеросил) марок А-300. активаторів хімічної люмінесценції Вивчалась необхідна хімічна стабільність та здатність змінювати флуоресцентні властивості при взаємодії з молекулами ендогенних кетонів у концентраціях менше 10 ppm.

При цьому поряд розроблялись методики і виготовлення макетного зразка потенційного аналізатора ацетону наднизької концентрації у видихуваному повітрі.

Для виготовлення дисперсних плівкових систем готувались розчини люмінесцентно активних речовин, і іммобілізаторів для забезпечення експериментальних вимірювань застосовувались наступні матеріали: дистильована вода, органічні барвники: нільський червоний (синтез), нільський синій («Шостка», Україна), бромфеноловий синій водорозчинний ЧДА

(“Shanghai Synnad”, Китай), кумарин 4 (7-гідрокси-4-метилкумарин, 99%, «Авокадо», Великобританія), кумарин 30 (CAS №41044-12-6, ООО НПФ «Альфа-Аконис», Росія), кумарин 47 (CAS №91-44-1, ООО НПФ «Альфа-Аконис», Росія), кумарин 7 (CAS №27425-55-4, ООО НПФ «Альфа-Аконис», Росія), родамін 6Ж (CAS №989-38-8, ООО НПФ «Альфа-Аконис», Росія), гідроксиламін солянокислий (ТД «Селен», Україна); ацетон, метилетилкетон, етанол 96%, розчин амміаку водний 10%, кислота хлороводнева ХЧ, гідроксид натрію, гексан ЧДА, полімер карбоксиметилцелюлоза (КМЦ), полімер полівініловий спирт (ПВС), гідрофільний пірогенний діоксид кремнію (аеросил) марок А-300, А-180 і А-90 з питомою поверхневою площею 312 м²/г, 1,8·10² м²/г і 134 м²/г відповідно, гідрофобізований пірогенний діоксид кремнію (бутасил або діетиленглікольаеросил), силікагель-60 з питомою поверхневою площею 500±50 м²/г і розміром частинок 37-63 мкм («УкрОргСинтез», Україна), силікагель з іммобілізованими реагентами для індикаторних трубок (на ацетон) газоаналізатора УГ-2.

Синтез плівкових матриць-адсорбатів на основі пірогенного діоксиду кремнію (аеросилу) здійснювався у два способи:

1) Перший спосіб був розроблений для виготовлення плівкових матриць-адсорбатів мікрометрових товщин (порядку 5-100 мкм), нанесених на підкладку. Використовувався метод центрифугування. Спочатку отримувалась суспензія частинок аеросилу: в заданий об'єм рідкої фази (20 мл) вводилась певна маса аеросилу відповідної марки. В якості рідини застосовувалась суміш етилового спирту з дистильованою водою у заданому співвідношенні. Проводилась гомогенізація суспензії за допомогою магнітної мішалки (протягом 1 хв.). Далі суспензія диспергувалась за допомогою ультразвукового диспергатора УЗДН-А (30 секунд, інтенсивність =5, синхронізація = 6). Для додаткового підвищення гомогенності суспензія ще раз перемішувалась за допомогою магнітної мішалки безпосередньо перед використанням (2 хв).

Отримана суспензія (10 мл) наливалась в спеціально розроблений пристрій, який являє собою рівний металевий циліндр (діаметр 51 мм, висота 12 мм), до торця якого щільно приклеєна підкладка за допомогою ціаноакрилатного клею. Пристрій з суспензією вводився в ячейку центрифуги РС-6.

Проводилась седиментація дисперсних частинок аеросилу на підкладку при заданих частоті обертів (2600 об/хв) і часі центрифугування (30 хв). В результаті на підкладці утворювалась плівка аеросилу, розчинник обережно видалявся шприцем. Висушування плівки проводилась повільно – циліндр з плівкою накривався пластиною з малим отвором для поступового випаровування рідини – щоб пройшли релаксаційні процеси, які мінімізують утворення мікротріщин. Підкладка звільнялась від металевого циліндра і обережно розрізалась на елементи потрібного розміру.

На практиці було визначено, що оптимальні характеристики рівномірності структури, задовільної адгезії шару аеросилу до підкладки і мінімального розтріскування досягаються за наступних параметрів синтезу:

- матеріал підкладки: полімерна прозівка для струйного принтеру.
- рідка фаза: 94 % етанол - 6 % вода. Висока адгезія до підкладки, незначне розтріскування.
- рідка фаза: 95 % етанол - 5 % вода. Задовільна адгезія, розтріскування практично відсутнє.
- тверда фаза: аеросил від 1 мг до 50 мг на 20 мл рідкої фази. Незначне розтріскування, рівномірність товщини шару.

Використання полімерних прозірок для лазерного принтера, скляних пластин, слюди і інших матеріалів в якості підкладок не забезпечувало задовільної адгезії шару аеросилу до підкладки. Застосування рідких фаз з концентрацією етанолу більше 95 % не давало можливості отримати задовільну адгезію шару аеросилу до підкладки для вказаного методу синтезу. Застосування рідких фаз з концентрацією етанолу менше 94 % призводило до вираженого розтріскування плівкового шару аеросилу, однак для порівняно тонких плівок (менше 5-10 мг аеросилу на 20 мл рідкої фази) вдавалося отримати задовільну структуру. При використанні аеросилу в кількостях більше 50 мг на 20 мл рідкої фази відбувалось значне розтріскування плівкового шару.

Під згаданим вище суб'єктивним поняттям «задовільна адгезія» розуміється така величина адгезії шару аеросилу до підкладки, при якій плівковий шар не пошкоджується від механічних навантажень, що виникають при різних маніпуляціях, необхідних для дослідження плівкових зразків. Під поняттям

«незадовільна адгезія» мається на увазі така величина адгезії, при якій хоча б частково порушується цілісність плівкового шару при відповідних маніпуляціях. Під поняттям «висока адгезія» розуміється така величина адгезії шару аеросилу до підкладки, коли цілісність плівкового шару не порушується від механічних навантажень, що значно перевищують такі, які виникають при дослідженнях плівкових зразків.

2) Другий спосіб був розроблений для виготовлення плівкових матриць-адсорбатів субміліметрових товщин (порядку 100 мкм - 1 мм) без використання підкладки, що давало можливість позбутися негативного впливу оптичних або хімічних властивостей підкладки на досліджувані властивості плівкового шару. Використовувався метод прямого пресування. Спершу зважувалась необхідна кількість аеросилу і рівномірно вміщувалась у металевий циліндр. З одного боку циліндр торцем був встановлений на скляній полірованій пластині, з іншого в нього вставлявся металевий пуансон з діаметром, що на долі міліметра менший за внутрішній діаметр циліндра. До пуансону прикладалася певна сила, яка спричиняла пресування порошка (аеросилу). В результаті на торці, обмеженому скляною пластиною утворювалась таблетка. Механічна міцність таблетки була достатньою, щоб вона не пошкоджувалась від навантажень, які виникають в процесі досліджень. Таким методом синтезувались плівкові матриці-адсорбати на основі аеросилу з іммобілізованим кумарином 4. Для синтезу матриць-адсорбатів аеросилу з іммобілізованим 2,4-динітрофенілгідразином відважувалась аеросил вагою 15,0 мг, до нього додавався 0,1 мл насиченого розчину 2,4-динітрофенілгідразину в кислому буфері (відповідно до [48]). Отримана суміш перемішувалась і впресовувалась у циліндричну оправку, розміщену на скляній підкладці. Надлишок суміші знімався скляною пластиною, так щоб товщина утвореної плівки була рівною висоті циліндра по всій площі плівки.

Іммобілізація барвників на плівки аеросилу, отримані методом центрифугування, проводилась з етанольного розчину заданої концентрації. На плівку певної маси і площі вводився заданий об'єм розчину барвника (мікропіпеткою-дозатором). В результаті дії капілярних сил розчин рівномірно розподілявся по об'єму плівки з подальшою іммобілізацією барвника з розчину

на поверхню дисперсних частинок. Проводилось випаровування розчинника. Після іммобілізації барвників адгезія покриття до підкладки не погіршувалась. Іммобілізація барвників при синтезі плівок методом прямого пресування проводилась завчасно на аеросил, з якого потім формувалася таблетка. Для цього зважувалась необхідна кількість аеросилу (50 мг) і заливалася певним об'ємом етанольного розчину барвника (1 мл) заданої концентрації. Після цього здійснювалось висушування розчинника. Отриманий порошок аеросилу з іммобілізованим барвником подрібнювався перед використанням.

Підкладками для плівок використовувались скляні пластини, лавсанова плівка для лазерного принтера, слюдяні пластини, дерев'яна поверхня, бетонна поверхня, папір, клейка стрічка (скотч), поліетиленова плівка, вкрита емалевою фарбою металева поверхня, кварцеве скло, скляна пластина, пластмаси (5 різних об'єктів), плексиглас, алюмінієва поверхня. Для осушення повітря використовувався сорбент типу силікагель, хемосорбент CaCl_2 дегідратований (регенерований). Для приготування розчинів і дозування застосовувались шприци різних об'ємів, колби, бюкси, пробірки, мірні колби та мірні циліндри, мікропіпетка Eppendorf (об'єм дозування 12-200 мкл) з піпетками і спеціально розробленим ін'єктором легкотекучих рідин (ацетон, гексан). Також використовувались: вата бавовняна гігроскопічна нестерильна, чашечки Петрі, пластикові трубки і капіляри, об'єми з герметичними кришками та ін.

Експериментальні вимірювання оптичних властивостей зразків здійснювались наступними приладами і засобами: автоматизований спектрофотометр Specord M 40 UV-VIS з приставкою для вимірювання флуоресценції та набором стандартів флуоресценції і світлофільтрів (спектри оптичного пропускання, поглинання та спектри збудження флуоресценції, діапазон 200-900 нм), кварцеві кювети для спектрофотометрів зі звичайними кришечками та спеціально розробленими кришечками з можливістю вводу газової проби заданого об'єму. Використовувався стандарт флуоресценції GG17 та відсікаючі світлофільтри RA61 і OA57 з поглинанням в області від 200 нм до 606 нм і 555 нм відповідно (Specord M 40 UV-VIS), інтерференційний фільтр з максимумом пропускання біля 655 нм, фотопомножувач з високовольтним джерелом живлення і блоком збору і пересилання на комп'ютер даних, спектрометр SOLAR TII SL40-2.

Контроль складу газових сумішей здійснювався автоматизованим газовим хроматографом Кристаллюкс 4000М з хроматографічною колонкою CARBOWAX 20М-15% (спирти, кетони) і колонкою на неполярні речовини.

Синтез нільського червоного проводився за наступною методикою. 0.92 г барвника нільського синього Б розчинювалось у 500 мл 0.5 % H_2SO_4 . Розчин піддавався кип'ятінню зі зворотнім холодильником протягом 2 годин.

Нільський синій, 5-аміно-9-диетиламіно-бензо[α]феноксазин, являється лужним, хлоридні та сульфатні солі якого мають синій колір, в той час як вільна основа є червоною. Нільський червоний, 9-диетиламіно-5Н-бензо[α]феноксазин-5-он, є нейтральним барвником червоного кольору, інтенсивно флуоресціюючим у видимому діапазоні.

Після охолодження маточного розчину з нього виділявся нільський червоний шляхом багатократного екстрагування ксилолом на розділювальній воронці. Розчин барвника у ксилолі мав виражений червоний колір з яскравою оранжевою фотолюмінесценцією. Розчин випарювався нагріванням під витяжкою. В результаті утворився темно-пурпурний осад.

Аналіз спектрів оптичного поглинання розчинів осаду в ультрафіолетовій і видимій областях і люмінесценції в видимій області показав, що спектри синтезованої речовини (рис.4.1 (а, б)) практично ідентичні до відомих [100] спектрів (рис. 4.2 (а, б)) відповідних розчинів барвника нільського червоного (у водно-етанольному розчиннику, 70% води), за винятком дещо більшої величини поглинання в ультрафіолетовій області, що можна пояснити залишками сторонніх домішок з розчинника ксилолу, в який екстрагувався барвник. Не було виявлено помітного впливу наявності цих домішок на фотолюмінесцентні властивості барвника. Чистота барвника, виготовленого за даною методикою, оцінюється в більше 98%.

Однак для більшого ступеня очищення було проведено розділення осаду на фільтрувальному папері з підігрівом $\sim 80-100$ °С. В результаті дії капілярних сил в об'ємі паперу вийшла невідома домішка олійчастої консистенції, а на поверхні паперу залишився темно-червоний твердий осад – барвник нільський червоний. Осад знімався механічним чином. Непрямим доказом, що синтезована речовина є барвником нільським червоним слугувала наявність яскраво

виражених фотофлуорохромних властивостей барвника, притаманних нільському червоному.

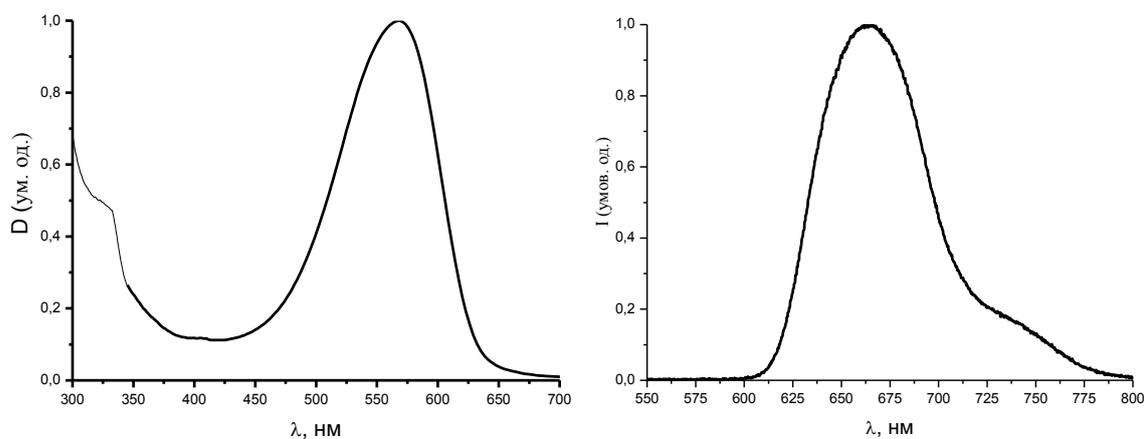


Рис. 4.1. . Спектри оптичного поглинання (а, в) і люмінесценції (б, г) водно-етанольного розчину(70% води) синтезованого барвника нільського червоного По осі ординат – значення у відносних одиницях нормовані на 1.

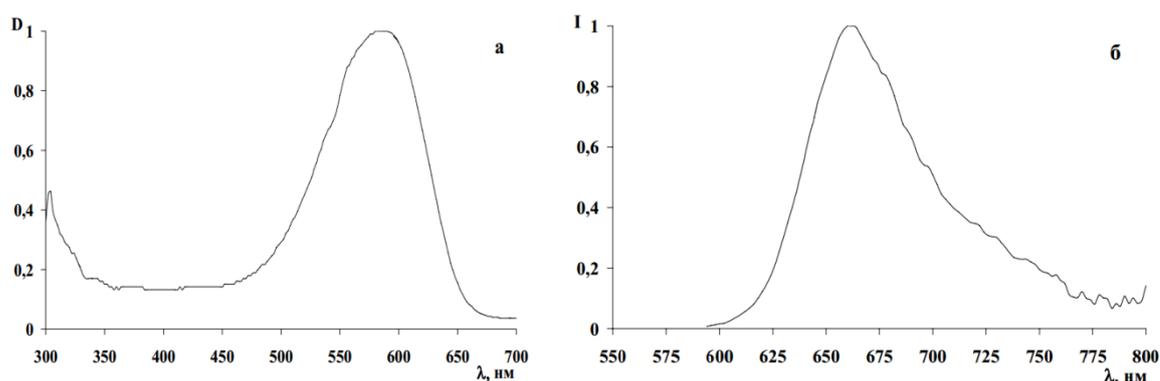


Рис. 4.2. . Спектри оптичного поглинання (а, в) і люмінесценції (б, г) водно-етанольного розчину(70% води) барвника нільського червоного літературних даних (а, б) [100]. По осі ординат – значення у відносних одиницях нормовані на 1.

Синтез плівкових матриць-адсорбатів на основі пірогенного діоксиду кремнію (аеросилу) здійснювався за наступною методикою. Спочатку отримувалась водна суспензія частинок аеросилу: в заданий об'єм дистильованої води вводилась певна маса аеросилу відповідної марки. Проводилась гомогенізація суспензії за допомогою магнітної мішалки. Далі суспензія диспергувалась за допомогою ультразвукової ванни. Отримана суспензія наливалась в спеціально розроблений пристрій, який являє собою рівний металевий циліндр, до торця якого щільно приклеєна підкладка за

допомогою ціаноакрилатного клею. Пристрій з суспензією вводився в ячейку центрифуги РС-6. Проводилась седиментація дисперсних частинок аеросилу на підкладку при заданих частоті обертів, часі центрифугування і контрольованій температурі. В результаті на підкладці утворювалась плівка аеросилу, вода обережно видалялась шприцем. Дегідратація плівки проводилась повільно – циліндр з плівкою накривався пластиною з малим отвором для слабого випаровування води – щоб дати змогу відбутись релаксаційним процесам, мінімізуючи утворення мікротріщин. Підкладка звільнялась від металевого циліндра і обережно розрізалась на елементи потрібного розміру.

Імобілізація барвників на плівки аеросилу проводилась з етанольного розчину заданої концентрації. На плівку певної маси і площі обережно вводився заданий об'єм розчину барвника (мікропіпеткою). В результаті дії капілярних сил розчин рівномірно розподілявся по об'єму плівки з подальшою іммобілізацією барвника з розчину на поверхню дисперсних частинок. Проводилось випаровування розчинника. Після іммобілізації барвників адгезія покриття до підкладки не погіршувалась.

Визначено, що в якості підкладки для плівкових матриць-адсорбатів доцільно обрати плівки з лавсану. В порівнянні з іншими випробуваними підкладками: скляні пластини, слюдяні пластини, дерев'яна поверхня, бетонна поверхня, папір, клейка стрічка (скотч), поліетиленова плівка, емальована металева поверхня, кварцеве скло, скляна пластина, пластмаси (5 різних об'єктів), плексиглас, алюмінієва поверхня, – лавсанова плівка показала (у сукупності факторів) оптимальні адгезійні властивості, рівномірність структури та товщини, оптичну прозорість, доступність у продажу, здатність до втримання форми.

4.2. Установка для тестування оптосенсорних характеристик плівкових зразків.

Розроблено установку для вимірювання оптосенсорних властивостей плівок (рис. 4.3).

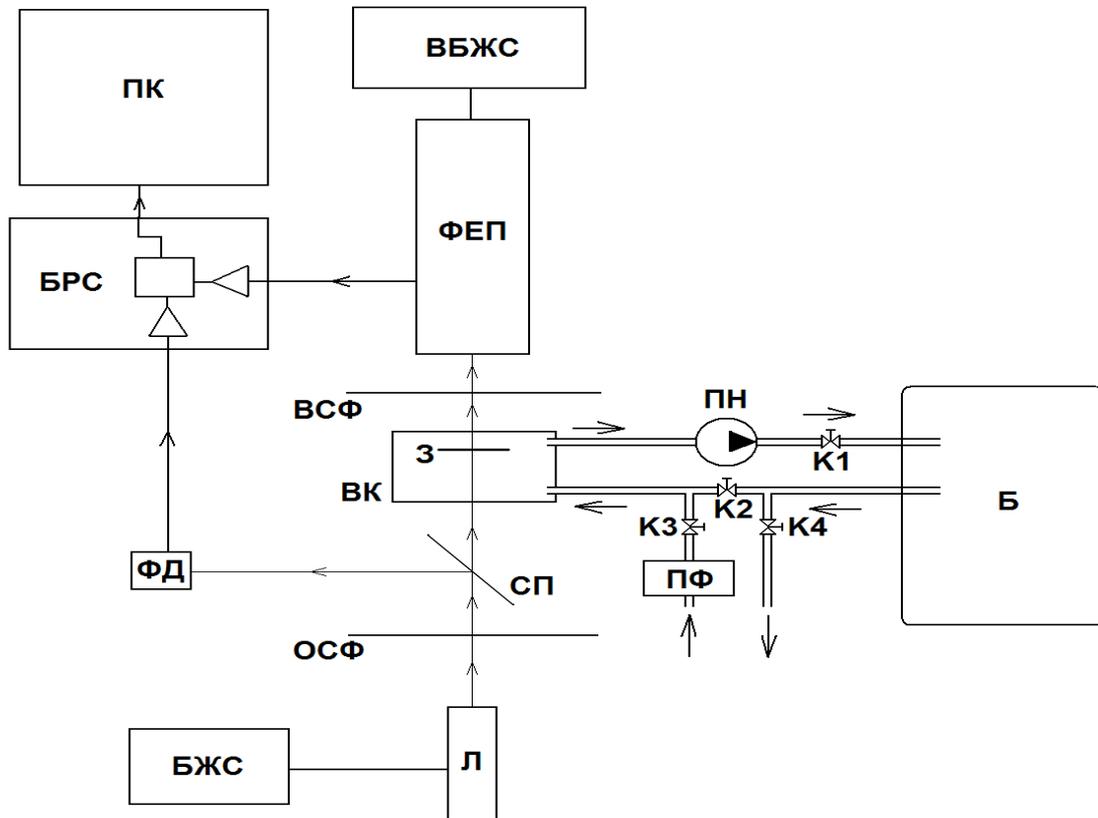


Рис. 4.3. Схема установки для дослідження оптосенсорних характеристик плівкових зразків. Пояснення в тексті.

Інша частина випромінювання потрапляє на фотодіод **ФД** для контролю інтенсивності. В разі реєстрації фотолюмінесцентних характеристик, встановлюється відсікаючий світлофільтр **ВСФ**, який поглинає збуджуюче лазерне випромінювання і пропускає люмінесцентне. Люмінесцентне випромінювання реєструється фотопомножувачем **ФЕП**. У випадку реєстрації оптичного пропускання/поглинання зразків відсікаючий світлофільтр **ВСФ** вилучається і випромінювання, що пройшло крізь зразок, потрапляє на фотопомножувач, яким реєструється.

Електричні сигнали з фотодіода і фотопомножувача потрапляють на блок реєстрації сигналів **БРС**, який складається з підсилювачів, аналогово-цифрових перетворювачів і блоку живлення. Цифрові значення сигналів надходять по

інтерфейсу USB на персональний комп'ютер ПК. Електричне живлення лазерного джерела випромінювання і фотопомножувача здійснюється за допомогою стабілізованого блоку живлення БЖС і високовольтного стабілізованого блоку живлення ВБЖС відповідно.

Газовий вузел установки може працювати у трьох режимах: генерація газової суміші заданої концентрації, прокачування суміші через комірку зі зразком і прокачування чистим повітрям комірки зі зразком і всієї газової системи. Генерація газової суміші заданої концентрації здійснюється шляхом введення відповідної кількості речовини в герметичний балон Б. При цьому клапани К1, К2 і К4 повинні бути закритими для забезпечення герметичності. Після дифузійного перемішування проби в балоні суміш готова для використання. Для прокачування газової суміші через комірку зі зразком вмикається повітряний насос ПН, закриваються клапани К3 і К4, відкриваються клапани К1 і К2. Для прокачування системи чистим повітрям вмикається повітряний насос, закривається клапан К2, відкриваються клапани К1,

К3, К4. В цьому випадку повітря надходить в систему ззовні через протипильовий фільтр ПФ. Реєстрація цифрових даних здійснювалась за допомогою спеціального програмного забезпечення.

Для розрахунків та побудови спектральних даних використовувалось програмне забезпечення Origin Pro 8.0, Maple 14, Turbo Pascal 7.0 та „Калькулятор”. Також використовувались: MS Office, Google Chrome, Foxit Reader, MS Paint.

4.3. Дослідження фотолюмінесцентних реакцій плівкових матриць-адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим барвником нільським червоним при взаємодії з ендogenous кетонами.

Проведеними дослідженнями фотолюмінесцентних властивостей плівкових матриць адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим органічним барвником нільським червоним при взаємодії з ендogenous кетоном - ацетоном. виявлено, що при взаємодії з ацетоном реєструється спектральний відгук в діапазоні максимальної люмінесценції.

Проведеною реєстрацією спектрів збудження флуоресценції плівок на основі аеросилу з іммобілізованим нільським червоним при взаємодії з різними концентраціями ацетону (0-5000 ppm), виявлено, що в області 550-570 нм зміна інтенсивності флуоресценції має найбільшу величину, в порівнянні з іншими спектральними областями.

Можна зробити висновок, що оптимально вимірювати сенсорний відгук таких плівок в області ~ 560 нм. Дослідження сенсорної чутливості плівкової системи аеросилу з іммобілізованим нільським червоним концентрацією барвника $3 \cdot 10^{-3}$ М. із стаціонарним прокачуванням газової суміші (1 л) через комірку зі зразком показало наступне. Перші 2 хвилини через комірку прокачувалось повітря, наступні 3 хв — проба повітря з домішкою ацетона заданої концентрації, наступні 5 хв — , наступні 3 хв — проба повітря з домішкою ацетона заданої концентрації, наступні 5 хв — знову повітря: Рис.4.4.

Кінетика збудження флуоресценції (560 нм) плівкової системи на основі аеросилу з іммобілізованим нільським червоним. 120-300 сек — час прокачування 1 Відновлюваність чутливості газосенсорного матеріалу продуванням .

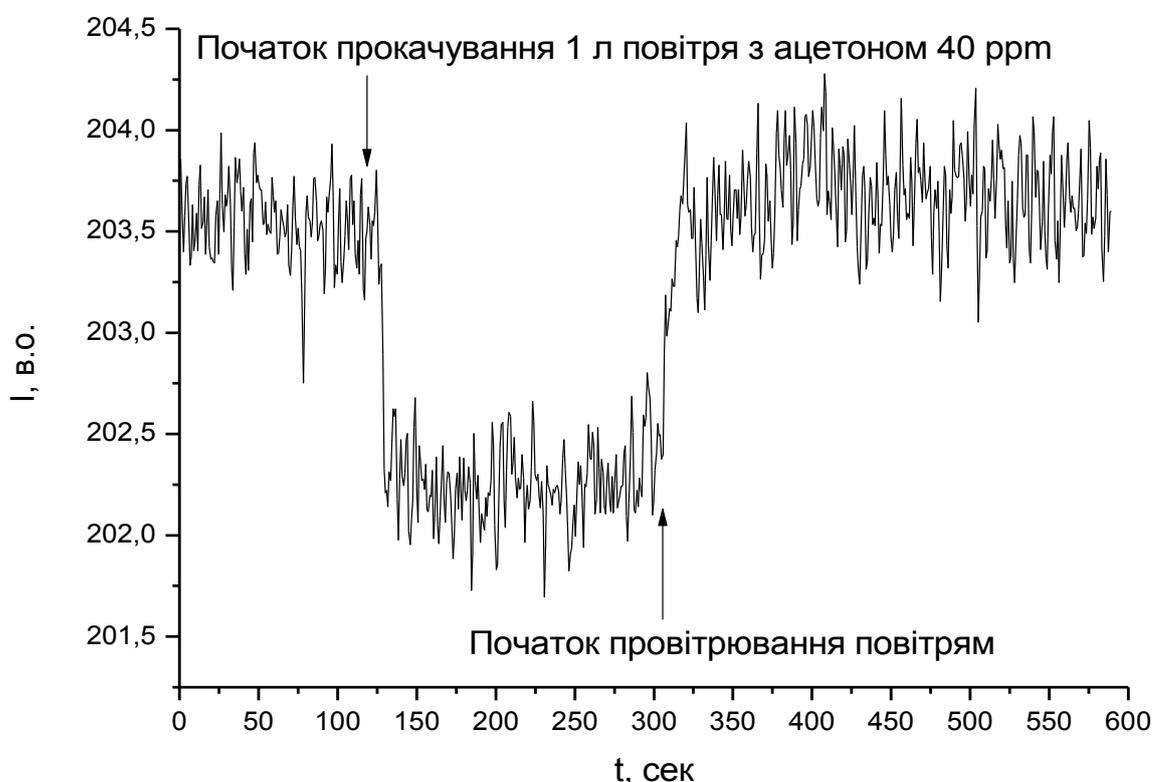


Рис.4.4. Відновлюваність матеріалу до нового вимірювання ацетону

Інший час — прокачування повітря без ацетону. Флуоресценція складала 560 нм. Реєстрація флуоресценції проводилась інтегрально в діапазоні ~605-900 нм. З графіку можна зробити висновок, що час сенсорного відгуку і час відновлення сенсорного відгуку складає близько 20-30 секунд. Відновлення сенсорного відгуку було практично повним

Сенсорний відгук системи на певну концентрацію ацетону встановлювався як різниця (зміна) інтенсивності флуоресценції під час прокачування повітря без ацетону (усереднене протягом 60 с), і через деякий час після початку прокачування повітря з домішкою ацетону (усереднене протягом 60 с). Дослідження виконані для 4 концентрацій (рис. 4.5): Для кожної концентрації (крім 40 ppm) виміряно 5 точок даних з усередненням. Для точки 4 (40 ppm) виміряно лише 3 точки даних з технічних причин, незважаючи на це статистична похибка для цієї концентрації виявилась меншою, ніж в інших, тому результат не можна вважати недостовірним.

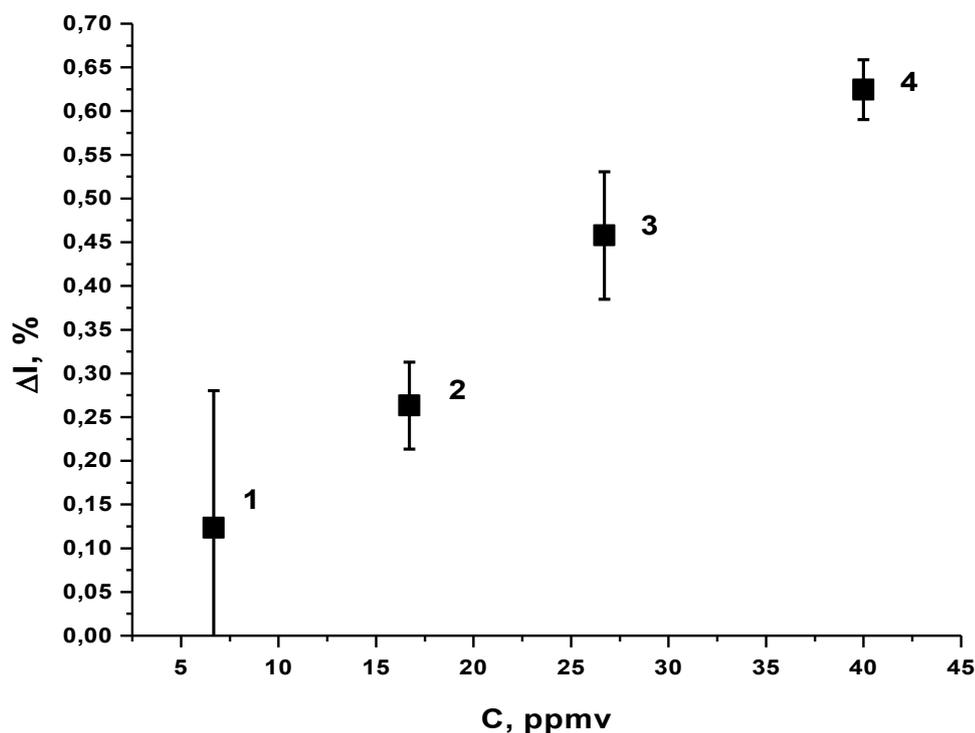


Рис. 4.5. Значення флуоресцентного сенсорного відгуку плівкової системи на основі аеросилу з іммобілізованим нільським червоним ($\sim 10^{-3}$ M), від концентрації ацетону: 1 — 6,67 ppm, 2 — 16,7 ppm, 3 — 26,7 ppm, 4 — 40 ppm.

Механізм зміни фотолюмінесцентних реакцій плівок-адсорбатів з іммобілізованим нільським червоним пояснюється наявністю виражених

флуорофотохромних властивостей молекули барвника, що призводить до зміни довжини хвилі (зсув у короткохвильову область – так званий гіпохромний зсув) полоси поглинання при наявності сольватного оточення молекул ацетону, адсорбованих на поверхню наночастинок діоксиду кремнію. Вимірювання цього зсуву в існуючих умовах проводили по зміні інтенсивності фотолюмінесценції на довжинах хвиль, де воно є максимальним.

4.4. Дослідження оптично-абсорбційних реакцій плівкових матриць з адсорбатами на основі аеросилу з іммобілізованим бромфеноловим синім і гідроксиламіном солянокислим при взаємодії з ендogenousними кетонами

Дослідження оптично-абсорбційних властивостей плівкових матриць-адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим бромфеноловим синім і гідроксиламіном солянокислим при взаємодії з ендogenousними кетонами виявило здатність таких плівок змінювати спектр оптичного пропускання при взаємодії з леткими молекулами ацетону в слідових кількостях як зміна кольору плівкової системи. Механізм такої зміни пояснюється тим, що молекули ацетону, адсорбовані плівкою аеросилу, реагують з молекулами гідроксиламіну солянокислого, в результаті чого утворюються молекули кетоксиму і хлороводневої кислоти. Молекули хлороводневої кислоти, утворені внаслідок реакції, також адсорбуються на плівці аеросилу, і призводять до зміни кольору індикаторного барвника бромфенолового синього з синього на жовтий внаслідок переходу при кислій реакції.

Виявлено, що така зміна кольору в спектрально-абсорбційному значенні пояснюється зникненням полоси поглинання барвника бромфенолового синього з максимумом ~ 604 нм при переході з лужного чи нейтрального стану в кислий (рис 4.6).

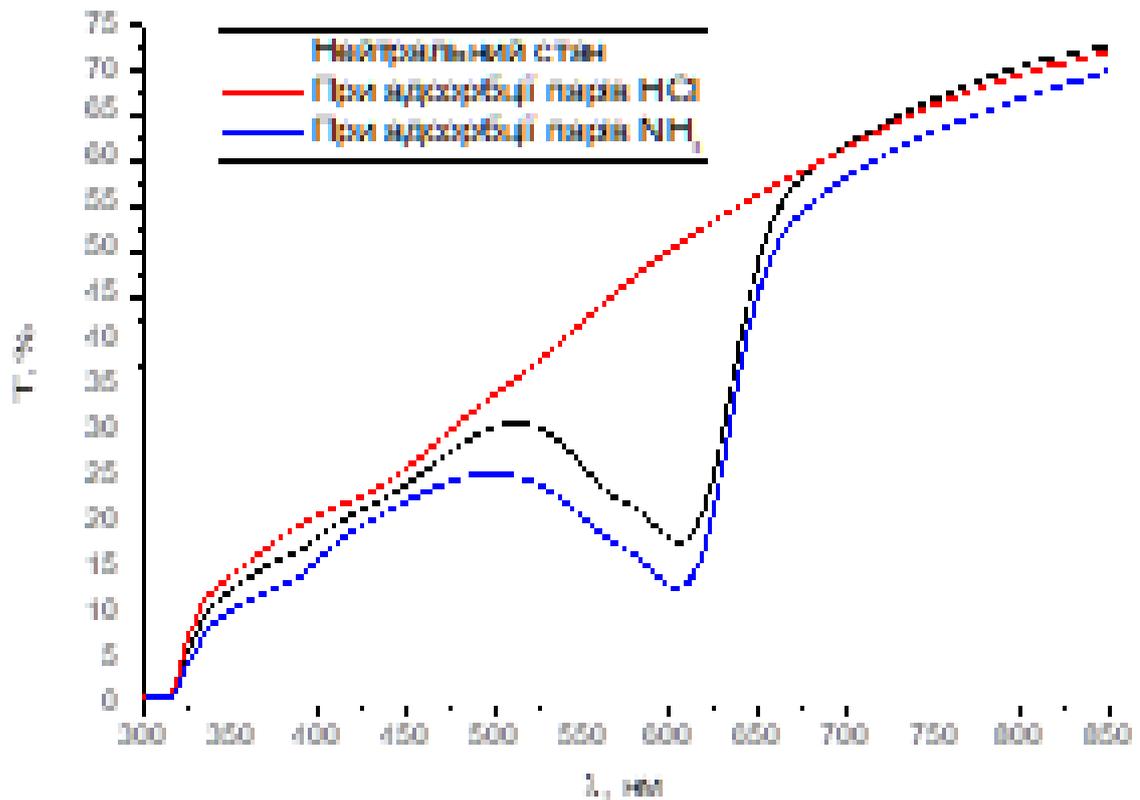


Рис.4.6. Спектр оптичного пропускання плівкової системи на основі аеросилу з іммобілізованим бромфеноловим синім (іммобілізація з насиченого водного розчину) в нейтральному стані і після взаємодії з молекулами HCl (кисла реакція) і NH₃ (лужна реакція).

Для виявлення впливу вологи на реакцію плівки було проведено дослідження кінетики оптичного пропускання плівкової системи на основі аеросилу з іммобілізованим гідроксиламіном солянокислим і бромфеноловим синім і плівкової системи на основі аеросилу з іммобілізованим бромфеноловим синім (без гідроксиламіну) із стаціонарним прокачуванням 1 л повітря через комірку з плівкою. В певний час реєстрації (30 хв) в балон з прокачуваним повітрям вводилась невелика кількість дистильованої води (~ 100 мг/л) для збільшення вологості повітря внаслідок випаровування води. Дослідження проводилось на довжині хвилі 604 нм, де зміна пропускання є найбільш вираженою (максимум полоси поглинання).

Імобілізація барвника проводилась з насиченого водного розчину.

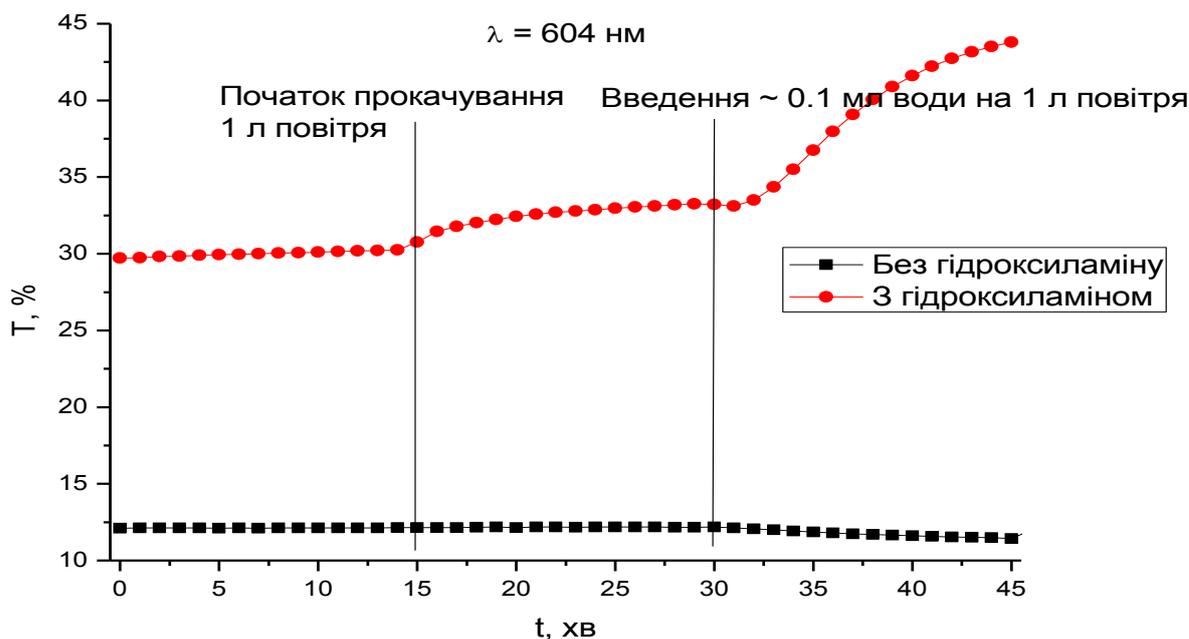


Рис.4.7. Кінетика оптичного пропускання (604 нм) плівкових систем на основі аеросилу з: 1) іммобілізованим бромфеноловим синім; 2) іммобілізованим бромфеноловим синім і гідроксиламіном солянокислим. Початок прокачування 1 л повітря - 15 хв, додавання в повітря води ~100 мг/л - 30 хв.

З рисунку видно як волога впливає на оптичне пропускання плівки, в якій присутній гідроксиламін солянокислий, водночас для плівки, де іммобілізований лише барвник, такої реакції не спостерігається. З цього можна зробити висновок, що волога, або якісь компоненти повітря (наприклад, двоокис вуглецю), які потрапляють у зволожену, в повітря, реагують з гідроксиломіном солянокислим і мають суттєвий вплив на оптичні властивості плівки. Такий вплив сильно заважає виявленню реакції плівки на молекули ацетону в повітряній суміші, тому зроблено висновок, що повітря необхідно осушувати. Крім того, помітний дрейф величини поглинання плівки з гідроксиломіном солянокислим з часом (15-30 хв), що пояснюється поступовою його реакцією з якоюсь домішкою у повітрі або нестабільністю плівки, а отже плівка потребує додаткової стабілізації.

Визначення кінетики оптичного пропускання плівкової системи на основі аеросилу з іммобілізованим гідроксиламіном солянокислим і бромфеноловим синім із стаціонарним прокачуванням 1 л повітря через комірку з плівкою

показало наступне (рис. 4.7). Під час реєстрації від 25, 35, 45 хвилин через комірку прокачувалась проба повітря об'ємом 1 л з концентраціями 5, 5, 2.5 ppm ацетону відповідно. Дослідження проводилось на довжині хвилі 604 нм пропускання є найбільш вираженим максимумом полоси поглинання..

4.5 Дослідження фотолюмінесцентних реакцій плівкових матриць-з адсорбатами на основі аеросилу і іммобілізованим кумариновим барвником 7-гідрокси-4-метилкумарином на ендogenousні кетони

Досліджуючи фотолюмінесцентні властивості плівкових матриць-з адсорбатами на основі аеросилу з іммобілізованим барвником 7-гідрокси-4-метилкумарином при взаємодії з ендogenousними кетонами показали, що в етанольному розчині флуоресценція 7-гідрокси-4-метилкумарину гаситься молекулами ацетону (рис.4.9.)

На відміну від інших кумаринів (кумарин-7, кумарин-30, кумарин-47) таке гасіння флуоресценції барвника ацетоном пояснюється динамічною природою гасіння люмінесценції обумовленою взаємодією збудженої молекули барвника з молекулами ацетону.

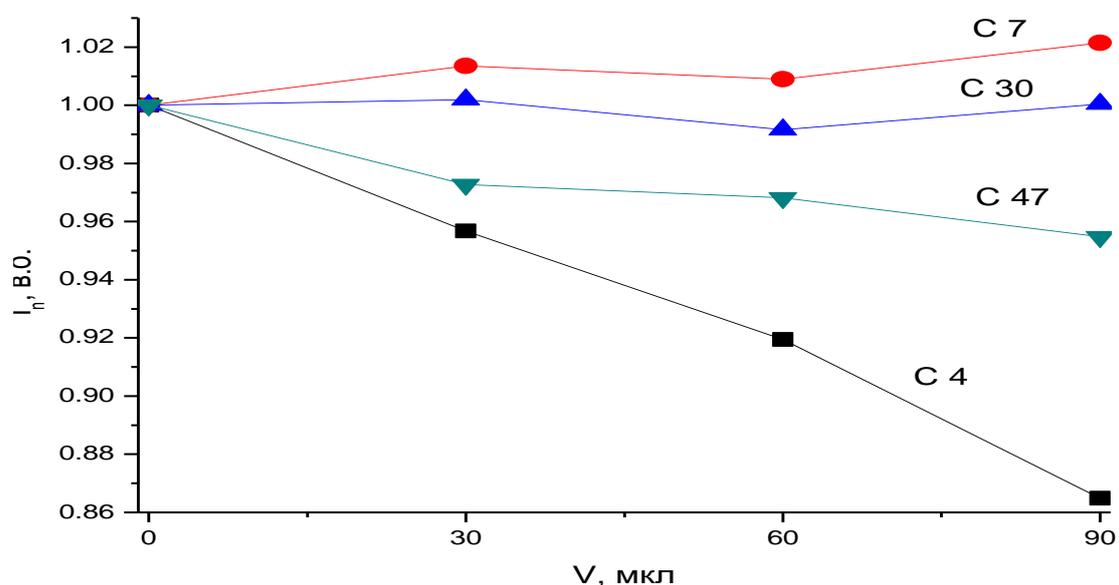


Рис 4.9. Нормована на 1 інтенсивність флуоресценції етанольних розчинів кумаринів (~2 мл) при додаванні певного об'єму ацетону. С 4 – 7-гідрокси-4-метилкумарин, С 7 – кумарин 7, С 30 – кумарин 30, С 47 – кумарин 47.

Проведено дослідження фотолюмінесцентних реакцій плівкових матриць адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим органічним барвником 7-гідрокси-4-метилкумарином при взаємодії з ендегенним кетоном — ацетоном. Виявлено, що спектр збудження флуоресценції таких (іммобілізація з 1 мл розчину 10^{-3} М на 50 мг аеросилу А380) плівкових структур (див. рис. 4.10) характеризується основним максимумом біля 332 нм. Реєстрація флуоресценції проводилась інтегрально для довжин хвиль 365-900 нм. Зі спектрів видно, що при взаємодії з леткими молекулами ацетону зразки плівок проявляють гасіння люмінесценції без зсуву полоси збудження флуоресценції. Визначено, що флуоресцентні вимірювання таких зразків в повітрі з ацетоном оптимально проводити в області 333-335 нм, враховуючи ступінь гасіння люмінесценції, максимальну інтенсивність сигналу (високе значення сигнал/шум) і особливості роботи вимірювального приладу (джерело збудження і т.ін.).

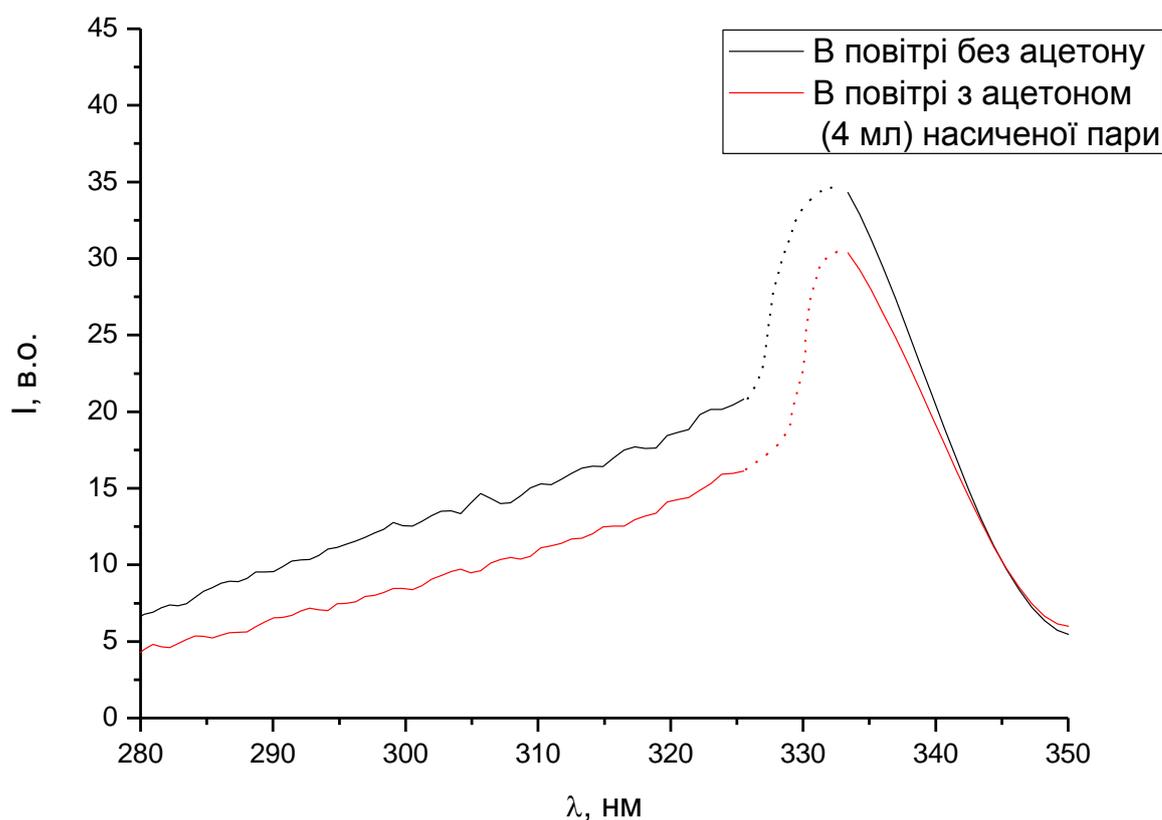


Рис. 4.10. Спектр збудження флуоресценції плівки аеросилу А380 з іммобілізованим барвником кумарином 4 (1 мл розчину 10^{-3} М на 50 мг) в повітрі без ацетону і в повітряному середовищі з ацетоном (4 мл насиченої пари). Прилад Spexord M40 UV-VIS.

Проведено дослідження оптосенсорних властивостей плівкових матриць адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим органічним барвником

кумарином 4 при взаємодії з слідовими кількостями ацетону в повітрі. Виявлено, що високу сенсорну чутливість до ацетону і високе відношення сигнал-шум проявляють матриці-адсорбати аеросилу А380 з іммобілізованим кумарином 4 (іммобілізація 1 мл розчину 10^{-3} М на 50 мг аеросилу) отримані методом прямого пресування, діаметром 6 мм. Вимірювання проводились з використанням установки для дослідження флуоресцентних властивостей плівкових зразків з стаціонарним прокачуванням газової суміші (1 л) через комірку зі зразком. Довжини хвиль вимірювання встановлювались відповідно оптимальних значень. Першу хвилину (один з графіків кінетики: рис. 4.11) через комірку прокачувалось повітря без домішок (заштриховано чорним), наступні 2 хв — проба повітря з домішкою ацетону або етанолу заданої концентрації (заштриховано синім і зеленим), наступні 5 хв — знову повітря без домішок (заштриховано жовтим).

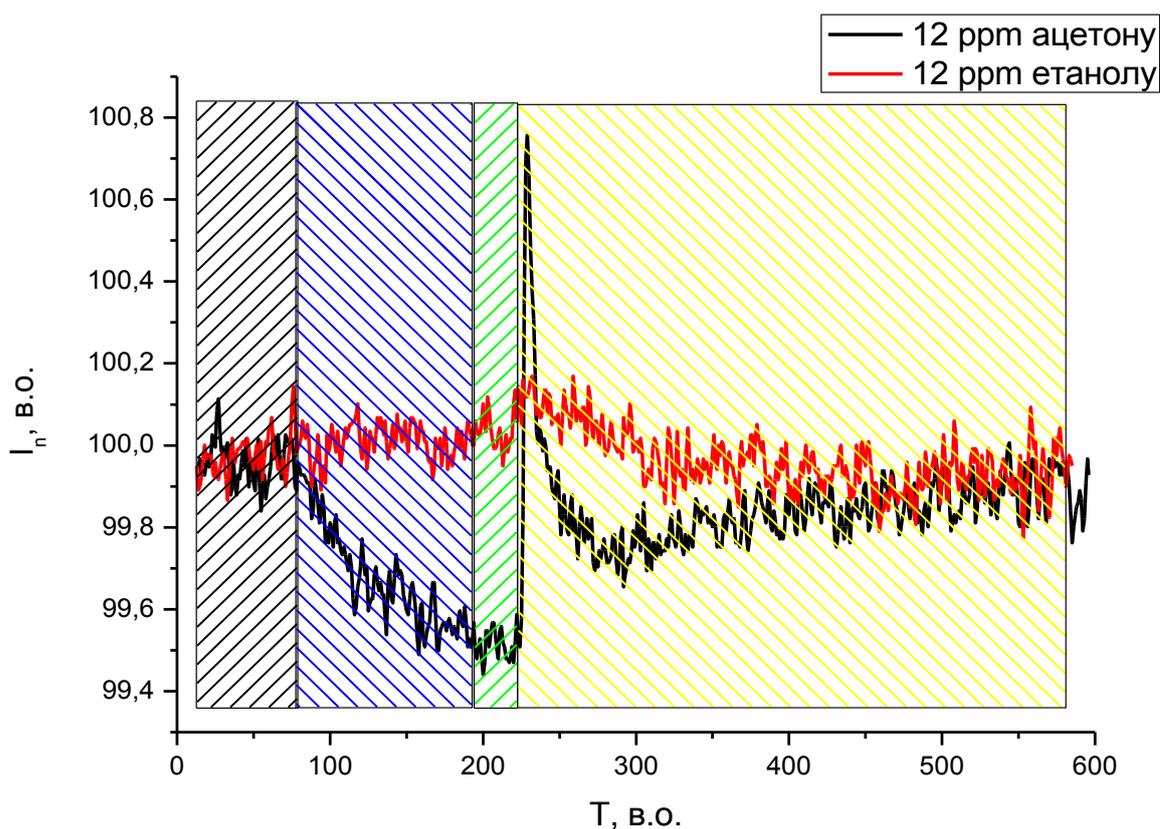


Рис. 3.7. Кінетика збудження флуоресценції (збудження 335 нм) плівкової системи аеросилу А380 з іммобілізованим кумарином 4 (іммобілізація 1 мл розчину 10^{-3} М на 50 мг аеросилу, діаметр 6 мм, маса плівки 15 мг). Заштриховано чорним — прокачування повітря без домішок, синім і зеленим - з домішкою 12 ppm ацетону або 12 ppm етанолу, жовтим – прокачування повітря без домішок.

Довжина хвилі збудження флуоресценції складала 335 нм. Реєстрація флуоресценції проводилась інтегрально в діапазоні 360-900 нм.

З графіку можна зробити висновок, що час сенсорного відгуку складає близько 100 сек (заштриховано зеленим – час встановлення рівноваги концентрації домішки і кількості адсорбованих молекул, зміна інтенсивності флуоресценції практично зникає), час відновлення сенсорного відгуку складає близько 200-300 секунд. Варто відзначити, що короткочасний ріст інтенсивності флуоресценції після початку провітрювання (на початку області жовтого штрихування) найпевніше пов'язаний з конструкційними особливостями установки (перепади тиску) і не впливає на сенсорний відгук (вимірюється у області зеленого штрихування). Відновлення сенсорного відгуку є практично повним. З графіку видно, що сенсорний відгук на ацетон значно перевищує відгук на етанол, спостерігається протилежний характер відгуку (домішки етанолу призводять до незначного росту інтенсивності флуоресценції, ацетону – значного гасіння флуоресценції). Отже, досліджені плівкові системи проявляють високу сенсорну чутливість до ацетону і селективність по відношенню до етанолу.

Експериментальні вимірювання оптичних властивостей зразків здійснювались наступними приладами і засобами: автоматизований спектрофотометр Specord M 40 UV-VIS з приставкою для вимірювання флуоресценції та набором стандартів флуоресценції і світлофільтрів (спектри оптичного пропускання, поглинання та спектри збудження флуоресценції, діапазон 200-900 нм), кварцеві кювети для спектрофотометрів зі звичайними кришечками та спеціально розробленими кришечками з можливістю вводу газової проби заданого об'єму. Використовувався стандарт флуоресценції GG17 та відсікаючі світлофільтри GVK48 і WK38 з поглинанням в області від 200 нм до 455 нм і 363 нм відповідно (Specord M 40 UV-VIS), спектрометр SOLAR TII SL40-2, автоматизований спектрофотометр Specord 75 IR (спектри оптичного пропускання в області 2.5-25 мкм), автоматизований флуориметр Flx-800T, кварцеві кювети для спектрофотометрів, ЕПР-спектрометр, електрозмішувач з підігрівом, віскозиметри типу ВПЖ-4 та ВПЖ-2, ваги електронні, лабораторний іонометр И160-М, термометр, мікроскоп з підсвіткою, індикаторні стрічки для визначення рН, мірні колби.

Підкладинками для плівкових зразків використовувались скляні пластини, полімерна плівка для лазерного принтера, полімерна плівка для струйного принтера. Для приготування розчинів і дозування застосовувались шприци різних об'ємів, колби, бюкси, пробірки, мірні колби та мірні циліндри, мікропіпетка Eppendorf (об'єм дозування 12-200 мкл) з піпетками і спеціально розробленим ін'єктором легкотекучих рідин (ацетон, гексан). Також використовувались: вата бавовняна гігроскопічна нестерильна, чашечки Петрі, пластикові трубки і капіляри, об'єми з герметичними кришками та ін.

При концентрації флуорофора нижче 10^{-2} моль/л спостерігається лінійна залежність інтенсивності флуоресценції від концентрації речовини. При більш високих концентраціях спостерігається так зване концентраційне гасіння флуоресценції. Зазвичай нижня межа концентрації розчину у флуоресцентному аналізі не перевищує $\sim 10^{-4}$ моль/л.

Як приклад одного з флуорофорних барвників на рис.4.11 показана зміни інтенсивності сигналу флуоресценції плівкових зразків з різною концентрацією хромофору (Кумарин 7 при взаємодії з парами аміаку).

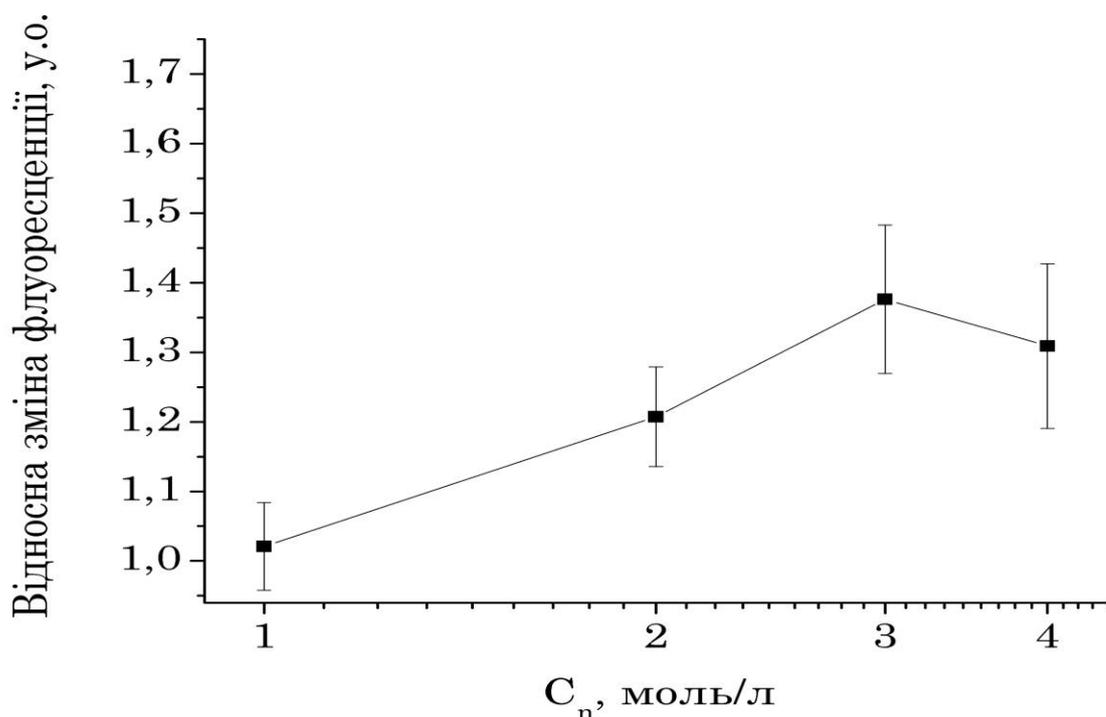
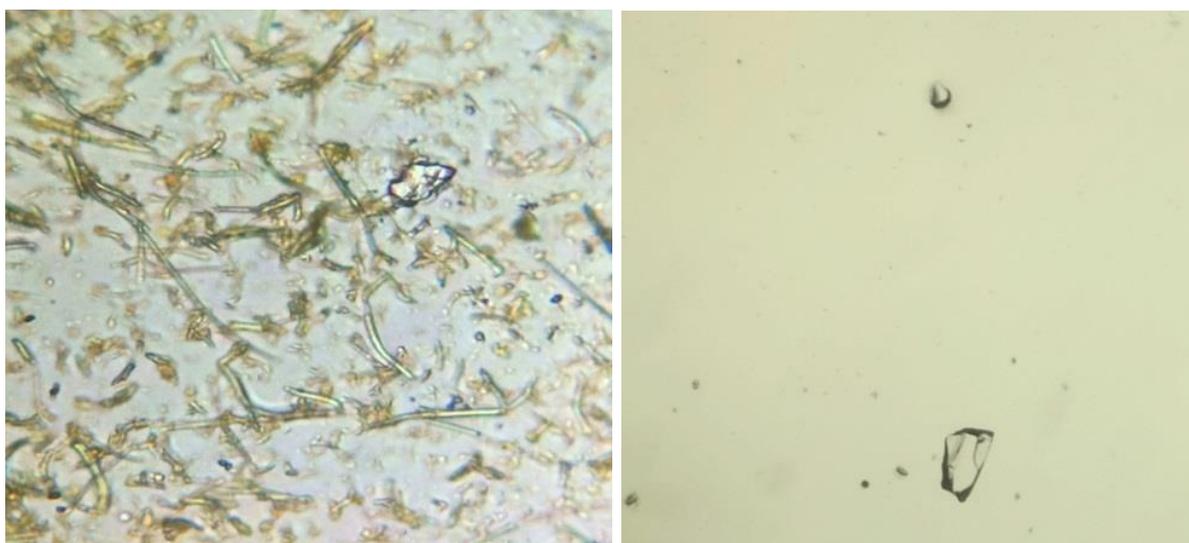


Рис.4.11 Залежність відносної зміни інтенсивності сигналу флуоресценції плівкових зразків з різною концентрацією хромофору під дією досліджуваного аналіту (аміаку).

В експериментах було відмічено, що при збільшеннях концентрації хромофору в плівці спостерігається збільшення інтенсивності флуоресцентного сигналу.

Помічено, що при значному збільшенні концентрації барвника спостерігається агрегація розчину, що свідчить про перенасичення розчину а відтак і плівки хромофором.



а)

б)

Рис. 4.12 а) агрегати кумарину в сенсорних плівках допованих комплексами «Кумарин + квантова точка (CdTe/TGA)» з концентрацією барвника $C=5,2 \cdot 10^{-2}$ моль/л; б) плівка допована комплексом «Кумарин + Квантова Точка (CdTe/TGA)» з концентрацією барвника $C=5,2 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Синтез плівок здійснювався двома методами.

Метод1

Виготовлення плівкових структур і їх хімічна обробка проводилися шляхом приготування суміші 5% водного розчину ПВС ($[-CH_2CH(OH)-]_n$) з розчином колоїдних квантових точок CdTe, стабілізованих тіогліколевою кислотою TGA у співвідношенні (1:1) з органічним барвником- флуорофорами : кумарин-7/кумарином30/діамантовим зеленим)/нільський червоний/родамінбж концентрацією 10^{-3} моль/л. За пластифікатора використовувався гліцерин ($C_3H_5(OH)_3$).

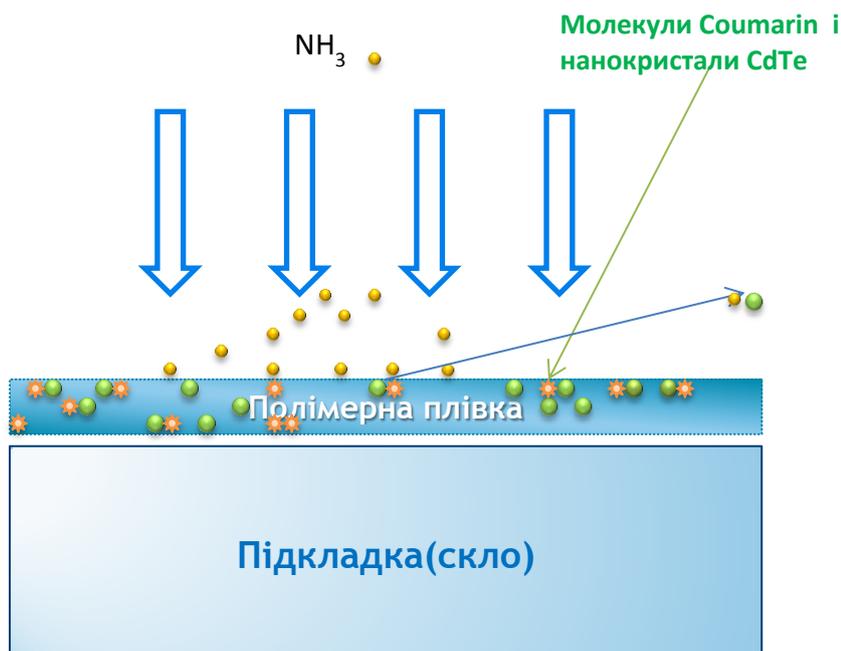


Рис.4.13.Схематичне зображення плівки, отриманої згідно методу 1.

Приготовлений розчин розміщувався електрозмішувачем протягом 120 хв., після чого наносився на скляні підкладки розміром 8x40x2 мм, витримувався там протягом 24 годин при кімнатній температурі, і далі піддавався висушуванню при температурі 65-70° С до постійної маси. Отримані партії полімерних плівок розміром 7x35±2мм товщиною біля 20±5 мкм, прозорих, безбарвних чи темнуватих, залежно від компонентів, використовували для дослідження їх оптичних властивостей як кожної з плівок, так і усереднено по групі для визначення відповідної похибки.

Підкладками для плівкових зразків використовувались скляні пластини, полімерна плівка для лазерного принтера, полімерна плівка для струйного принтера.

За такою ж методикою готувались серії зразків плівок однакових за товщиною, але різних за вмістом барвників. квантових точок. Нижче приведено мікрофотографії структури синтезованих плівок (рис.4.14)



1)

2)

3)

Рис.4.14 Мікроструктура плівок на основі ПВС : 1) з родаміном 6Ж+CdTe, 2) кумарином-7+CdTe, 3) Нільским червоним+CdTe.

Плівка на основі ПВС характеризується відсутністю токсичності, хімічною стійкістю та міцністю.

Метод 2

Для виготовлення полімерних структур було використано полімерну матрицю етиленвінілацетат (ЕВА), високомолекулярний полімер (сополімер етілену).

Для отримання плівок на розігріті до 80°C скляні підкладки наносили полімер етиленвінілацетат (ЕВА), потім на отриманий шар полімеру іммобілізувався шар мілкодисперсного діоксиду кремнію (SiO₂) з розмірами частинок 37-63 мікрон строгою навіскою. На отриманий двошаровий композит наносили суміш етанольного розчину барвника (кумарин-7, кумарин 30, діамантовий зелений) з водним розчином колоїдних квантових точок(CdTe/TGA) в співвідношенні (1:1) , далі отриманий композит піддавався висушуванню при температурі 65-70° С до постійної маси. Отримані партії полімерних плівок розміром 7x35±2мм товщиною біля 80±5 мкм, напівпрозорих з матовою поверхнею, безбарвних чи рожевих чи жовтуватих, залежно від компонентів, використовували для дослідження їх оптичних властивостей. Плівки з ЄВА володіють міцністю при розтягуванні. Водо- і паро- непроникні, але газопроникні. Відрізняються високою хімічною стійкістю, особливо до кислот, лугів і неорганічних розчинників.

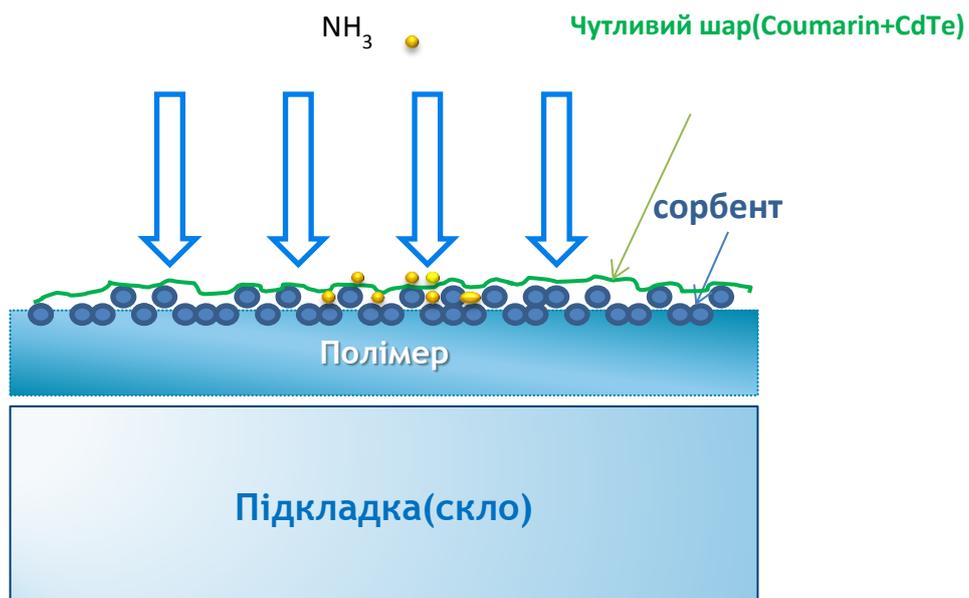


Рис 4.15. Схематичне зображення плівки, отриманої методом 2.

Приклад1: ЕВА (0,2 мл); SiO₂ (0.0072 г); кумарин С7 (C=10⁻³моль/л)(0,1мл); квантові точки CdTe/TGA(0,1мл) (530 нм)

Нижче приведено мікрофотографії структури синтезованих плівок (рис.4.16 та 4.17)

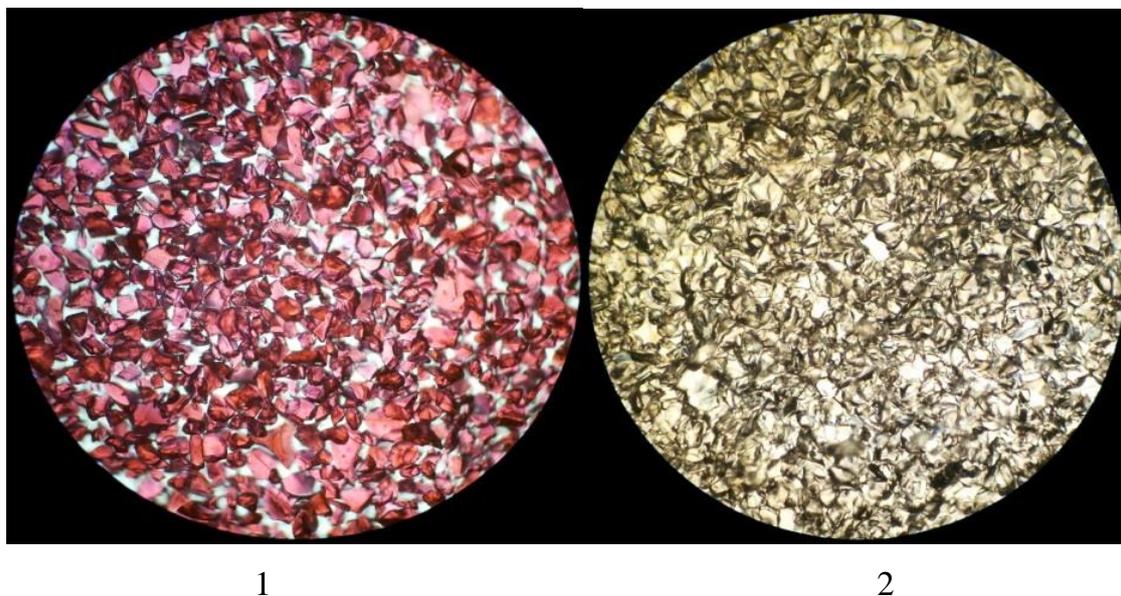
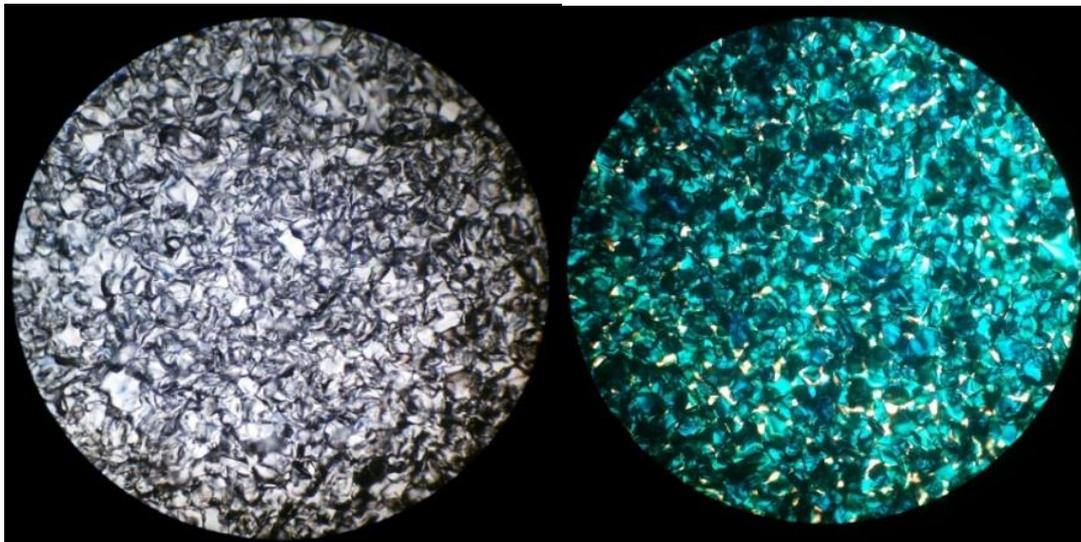


Рис.4.16. Мікроструктура плівок на основі ЕВА+SiO₂ з: 1)родаміном 6Ж+CdTe, 2)кумарином-7+CdTe,



1)

2))

рис.4.17. Мікроструктура плівок на основі ЕВА+SiO₂ з: 1) Нільським червоним+CdTe; 2)Діамантовим зеленим + CdTe

Опрацьовано методику отримання дисперсних плівкових систем – матриць-адсорбатів з іммобілізованими барвниками заданої товщини та складу.

Виготовлено і опрацьовано установку для дослідження оптичних властивостей плівкових зразків при стаціонарному прокачуванні через комірку зі зразком заданого об'єму повітря з домішками заданих молекул у мікроконцентраціях.

Вдосконалено розрахунковий метод і проведено статистично достовірний хроматографічний контроль концентрацій етанолу у газових сумішах, отриманих за методикою калібрування газових сумішей.

Досягнуто здатності матриць-адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим барвником нільським червоним до зміни фотолюмінесцентних властивостей при взаємодії з леткими ендogenous кетонами в слідових кількостях.

Виявлено, що при збудженні світлом біля 560 нм. досягається детекції ацетону сигналом флуоресценції. Доведено здатність таких матриць-адсорбатів до детекції ацетону в області концентрацій ~6-40 ppm. Виявлено, що час сенсорного відгуку час відновлення сенсорного відгуку становить 20-30 секунд..

На матрицях-адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим бромфеноловим синім і гідроксиламіном солянокислим показана їх здатність до

зміни оптично-абсорбційних властивостей при взаємодії з молекулами ацетону в слідових кількостях.

Виявлено, що оптимальною для детекції ацетону є реєстрація оптичного пропускання на довжині хвилі 604 нм. Доведено можливість реєстрації домішок ацетону в повітрі від 2.5 ppm. При цьому висока сенсорна чутливість і селективність таких плівкових систем до ацетону разом з невідновлюваністю сенсорного відгуку після взаємодії з молекулами ацетону приводять до висновку, що їх можна застосовувати в якості одноразових чутливих елементів сенсорів ендogenous кетонів. Система чутлива до вологи і потребує осушення, а плівкові системи потребують додаткової стабілізації характеристик.

Виявлено, що барвник 7-гідрокси-4-метилкумарин виявляє зміни флуоресцентних властивостей при взаємодії з ацетоном, що проявляється гасінням люмінесценції динамічної природи. Досягнуто здатності матриць-адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим барвником 7-гідрокси-4-метилкумарином до зміни фотолюмінесцентних властивостей при взаємодії з леткими ендogenous кетонами. Виявлено, що оптимальним для детекції ацетону є реєстрація флуоресценції плівки при збудженні біля 327 або 340 нм. Виявлено, що такі плівкові структури мають певну селективність до ацетону по відношенню до етанолу. З отриманих результатів зроблено висновок про можливість застосування таких плівкових систем як багаторазових селективних чутливих елементів у сенсорах ендogenous кетонів.

РОЗДІЛ 5.

РОЗРОБЛЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ГАЗОСЕНСОРНОГО МАТЕРІАЛУ, ФЛУОРЕСЦЕНТНО-ЧУТЛИВОГО ДО АМІАКУ НАДНИЗЬКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ У ВИДИХУ

Аміак є продуктом гідролізу сечовини. Багато бактерій виробляють уреазу, яка гідролізує сечовину до аміаку. В дихальних шляхах аміак здатен нейтралізувати вдихувані краплі кислот і аерозолів. Для здорових людей отримані значення концентрації ендogenous аміаку у видихуваному повітрі лежать в діапазоні 100–150 млрд⁻¹.

Для створення аміакочутливих плівкових структур запропоновано методи отримання плівкових структур для чого етанольні розчини барвників готувалися змішуванням на магнітному електрозмішувачі строгої навіски сухого барвника з розчинником етанолом в потрібних концентраціях.. Концентрація барвників в етанолі складала $C=10\text{-}3\text{моль/л}$. Інтенсивність флуоресценції – фізична величина пропорційна числу випромінених квантів і відповідно пропорційна квантовому виходу.

5.1 Синтез газосенсорних плівкових матриць- адсорбатів аміаку наднизьких концентрацій на основі етиленвінілацетату (ЕВА) - нільський червоний

В нашій роботі органічними складовими гібридних полімерних плівок було обрано флуорофори (барвники) - гетероциклічні і гетеро ароматичні структури декількох груп таких як барвники ксантенової, оксазинової, кумаринової групи. Ксантенові барвники – (родамін бж)-в яких у ксантенове ядро введено циклічну карбоксифенільну групу у пара положенні відносно атома кисню ядра. Введення в ксантенове ядро різних замішувачів і циклічних груп дозволяє змінювати положення спектрів поглинання і флуоресценції на ~100 нм. Родамінові барвники відносяться до типу так званих катіонних барвників, які складаються з органічного катіону, і неорганічного аніону (Cl⁻.ClO₄⁻ та ін.). Спектральні властивості цих барвників визначаються оптичними переходами в органічному катіоні.

Нижче в таблиці 5.1 приведено спектрально-люмінесцентні характемалтики барвників в етанолі.

Таблиця №5.1

Барвник	Лпогл, нм	Лфл, нм	ффл
Кумарин-7	435	493	0,95
Родамін	525	550	0,94
Нільській червоний	552	628	0,68

Кумарини - природні сполуки, в основі яких лежить бензо-а-пірон, що являє собою лактон цис-орто-оксикоричної кислоти - представляють собою клас сполук, які містять шестичленний гетеро цикл, включаючи карбонільну групу. Наявність карбонільної групи чинить істотний вплив на відносне розміщення збуджених рівнів і формування люмінесцентних властивостей. Багато похідних кумаринів представляють широкий інтерес у зв'язку з застосуванням в генераційних середовищах лазерів на барвниках, фарбуючих агентів для біомедицинських матеріалів.

Кумаринові барвники та їх похідні дають інтенсивну флуоресценцією в синьо-зеленій області спектру і завдяки цьому знайшли застосування в лазерах на барвниках, в нелінійній оптиці, в якості люмінесцентних зондів. Кумарини з нежорсткою структурою, внаслідок внутрішньо молекулярного переносу заряду, чутливі до полярності середовища.

Спектри поглинання та спектри збудження флуоресценції етанольних розчинів барвників, було отримано на спектрофотометрі Specord M40 UV-VIS, спектри флуоресценції - на флуориметрі Flx-800T

Спектри поглинання та збудження флуоресценції етанольного розчину кумарину К-7 подано на рис. 3.4.2. Спектр поглинання зазначеного розчину має максимум на $\lambda=400$ нм і (маючи вигляд широкої смуги в області 400-489 нм), що майже збігається з табличними даними. Спектр флуоресценції барвника кумарин-7 в етиловому спирті (рис..5.5) має максимум на довжині хвилі 508 нм і слабковиражене плече в області 530-540 нм. Родамін 6Ж-сполука, що відноситься до групи ксантенових барвників має в своїй структурі ксантенове ядро. Ксантенові катіони мають дві мезоструктури, статистичні ваги яких рівні і в основному, і в збудженому флуоресцентному стані.

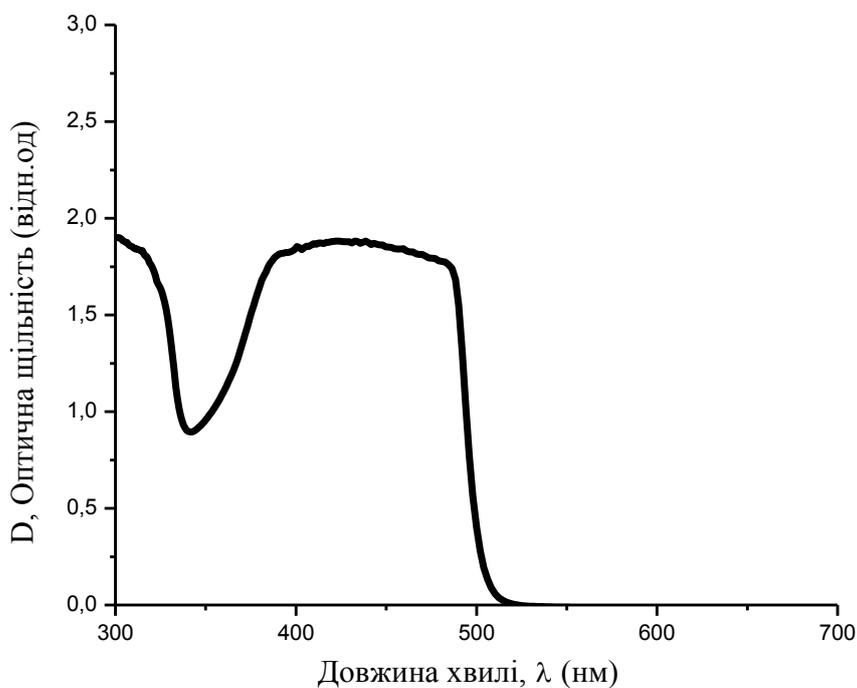
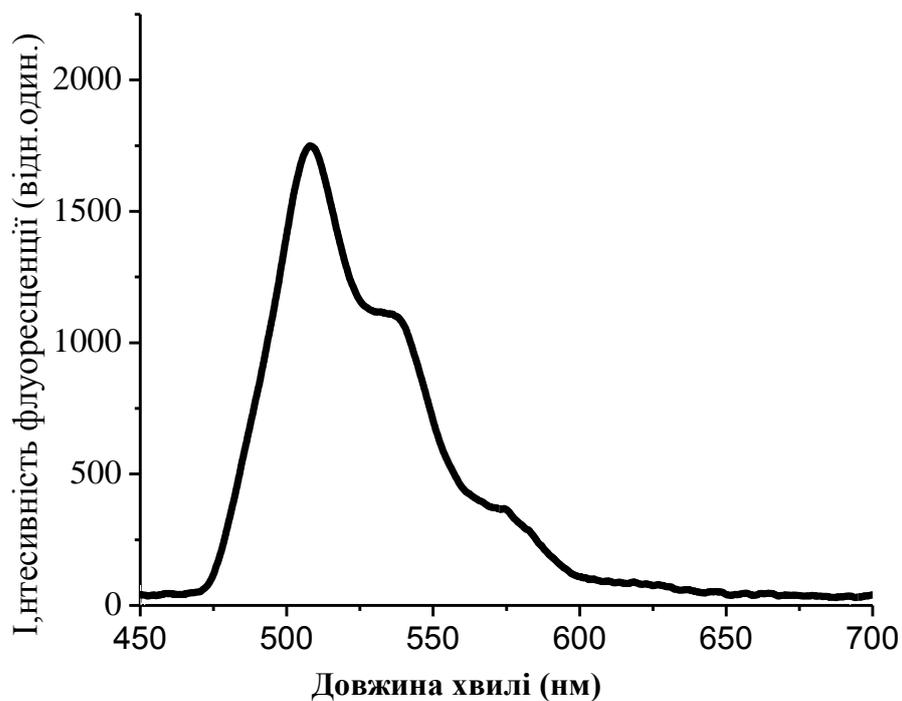


Рис.5.1. Спектри флуоресценції (верхній) і поглинання (нижній) етанольного розчину органічного барвника кумарину К-7.

Це призводить до відсутності статичного дипольного моменту і малим змінам сольватного оточення при збудженні молекули. Як наслідок спектри поглинання і флуоресценції родаміна сильно перекриваються і близькі до дзеркально-симетричних. Стоксів зсув в цій сполучі не більше 20 нм. Перетин

переходів в довгохвильовій смузі $(2,5-4,5) \cdot 10^{-16} \text{ см}^2$. Час життя збудженого стану (3,5-7,5) нс. Другі полоси поглинання родамінів зсунуті на (12000-14000) см^{-1} , їх густини рівні (10-20)% густини довгохвильової смуги.

Дослідження родамінів бж показали, що спектр поглинання зі стану S1 зміщений в короткохвильову сторону відносно смуги переходу S0 S1. Спектр триплет-триплетного переходу істотно ширший синглетних смуг і перекривається зі спектром випромінювання. Для багатьох родамінів характерними є малі вихорди внутрішньої і інтеркомбінаційної конверсії і, відповідно високий вихід флуоресценції (70-90%). Виходи безворотнього фоторозпаду розчинів родамінових барвників помітно менші, ніж для інших класів генеруючих сполук. Для етанольного розчину родаміну бж, що знаходиться в рівновазі з киснем повітря, вихід безворотнього фоторозпаду $\sim 10^{-7}$ моль/квант.

На рис.5.2 та рис. 5.3. подано спектри флуоресценції та поглинання родаміну бж в етанольному розчині, отримані в нашій роботі.

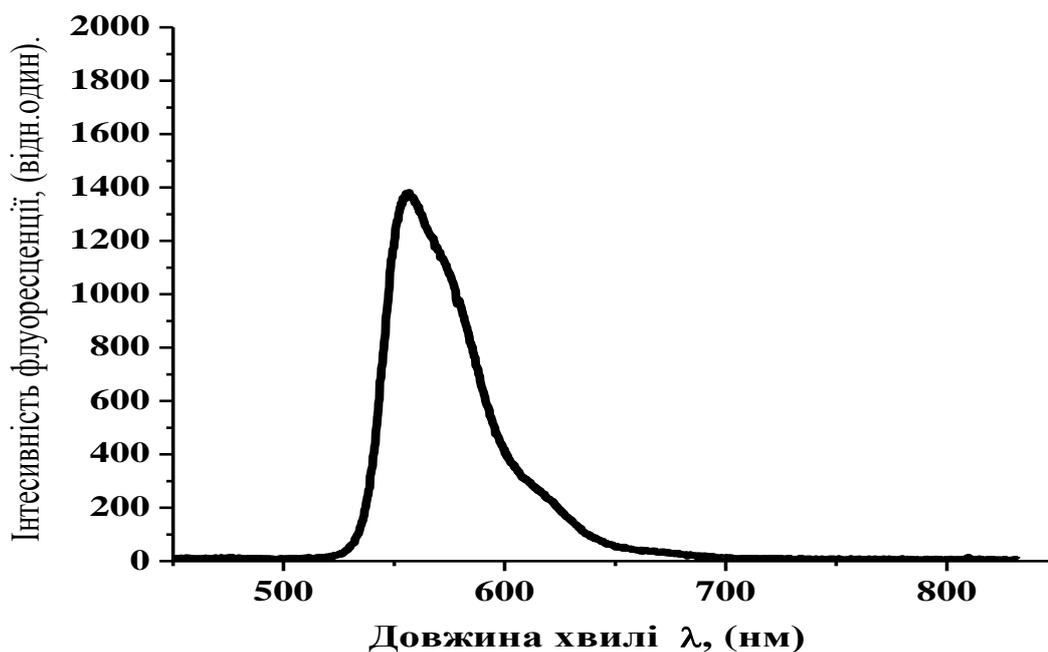


Рис.5.2. Спектр флуоресценції етанольного розчину барвника Родаміну бж

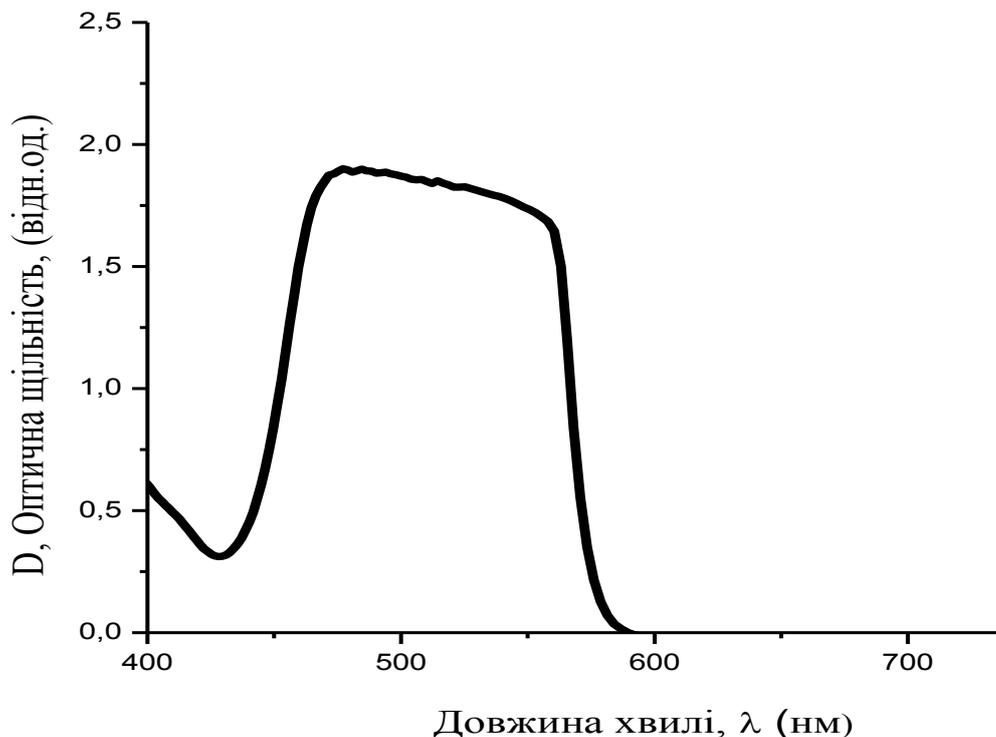


Рис. 5.3. Спектр поглинання етанольного розчину барвника Родаміну бж

Як видно з рисунків Родамін бж поглинає в смузі 473-558 нм, а максимум флуоресценції припадає на $\lambda = 556$ нм.

Внесення до розчину Нільського червоного (НЧ), що є одним з найбільш відомих високо флуоресціюючих барвників додає яскраво виражені сольвато-флуорохромні властивості. Фотофізичні властивості НЧ стали предметом дослідження залежності інтенсивності і положення смуг поглинання і випромінювання від сольватного оточення. При переході від неполярного розчинника до полярного спектри поглинання зазнають червоне зміщення ~ 50 нм (1800 см^{-1}), а флуоресценції – ~ 80 нм (2280 см^{-1}). У воді величина зсуву ще більша і досягає 90 і 110 нм відповідно. Яскраві сольвато-флуорохромні властивості НЧ пояснюються високими значеннями дипольного моменту НЧ як в основному, так і в збудженому стані.

Падіння випромінювальної здатності барвника в протонних розчинниках (різних спиртах) може бути пояснено підсиленням безвипромінювальної дезактивації енергії збудження через коливальну релаксацію Н-зв'язаних комплексів НЧ з розчинником. На рис. 5.4. представлені спектри поглинання, а

на рис 5.5. збудження флуоресценції етанольного розчину нільського червоного концентрації 10^{-3} моль/л.

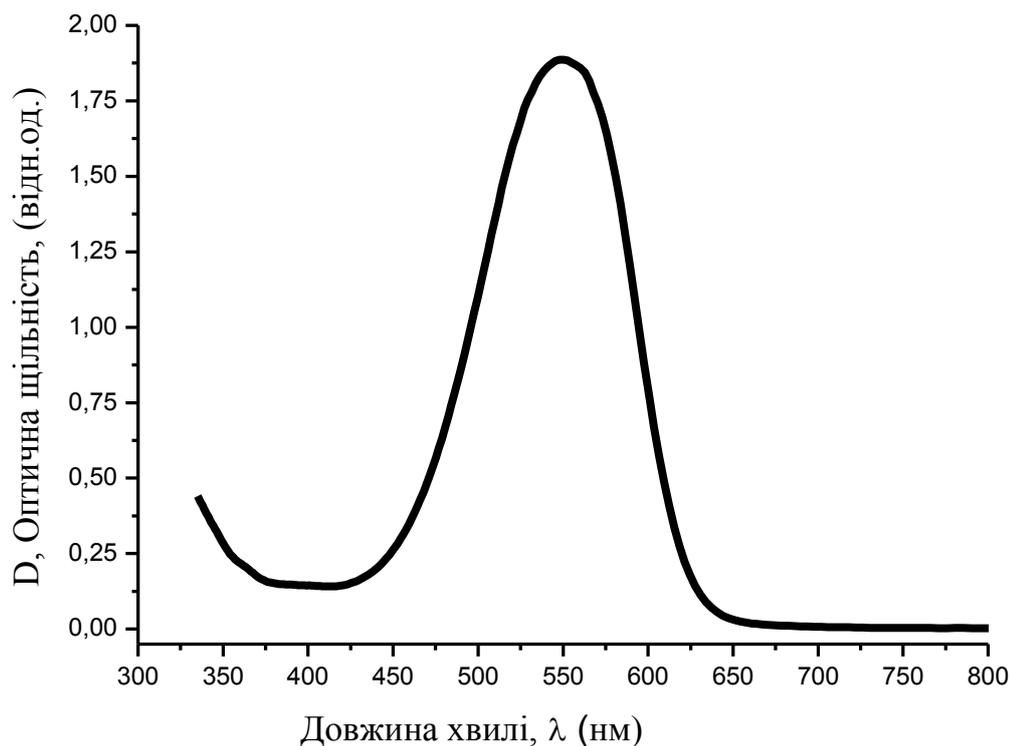


Рис.5.4. .Спектр поглинання етанольного розчину Нільського червоного

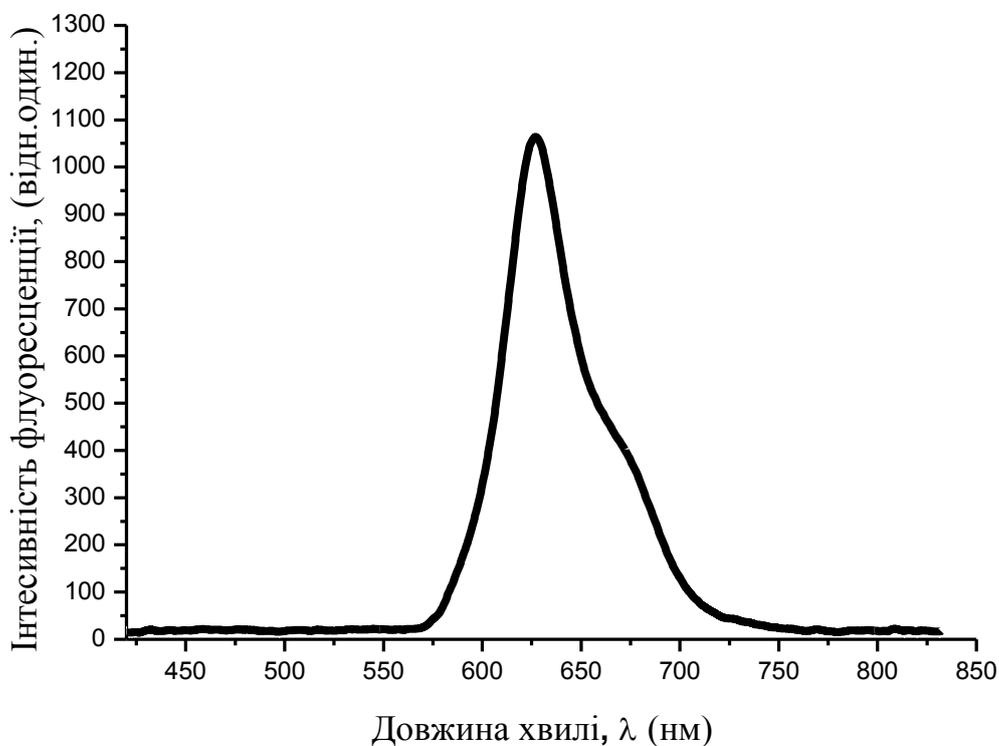


Рис.5.5. Спектр флуоресценції етанольного розчину Нільського червоного

Максимум флуоресценції НЧ в етанолі припадає на $\lambda=627$ нм, максимум поглинання міститься на $\lambda=547$ нм

5.2. Вивчення спектрально-флуоресцентні реакцій колоїдних розчинів квантових точок CdTe в середовищі з парами аміаку низької концентрації

В роботі досліджувалися наночастинки CdTe різних розмірів (з різною флуоресценцією): CdTe $\lambda=530$ нм, CdTe $\lambda=549$ нм, CdTe $\lambda=608$ нм.

Спектри поглинання колоїдного розчину квантових точок CdTe/TGA та плівок зазначених квантових точок на основі ПВС отримано на спектрофотометрі Specord M40 UV-VIS

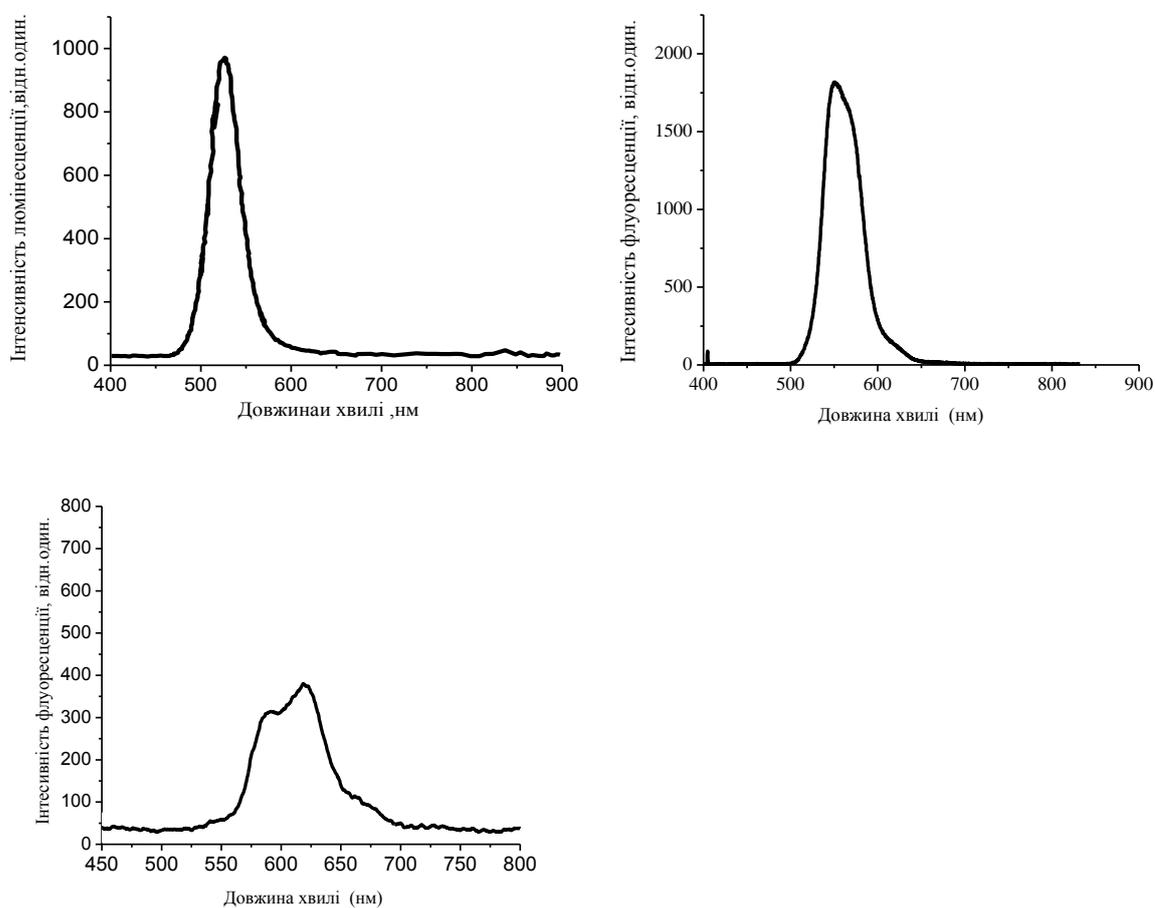


Рис.5.6. Спектр люмінесценції квантових точок: CdTe ($\lambda=530$ нм, розмір частинки $n=2.3$ нм); CdTe ($\lambda=549$ нм, розмір частинки $n=2.3$ нм); CdTe ($\lambda=560(608)$ нм, розмір частинки $n=2.9$ нм)

Водний розчин колоїдних квантових точок CdTe стабілізованих тіогліколевою кислотою використовували для дослідження їх люмінесценції та

люмінесцентного відгуку після контакту з парами аміаку. Спектри флуоресценції (рис.5.6) зазначених розчинів було отримано на автоматизованому флуориметрі Flx-800.

Як показують отримані результати експериментальних досліджень зміни спектрально-люмінесцентних властивостей квантових точок CdTe, стабілізованих тіогліколевою кислотою після контакту з молекулами аміаку інтенсивність їх власної флуоресценції залишалася без змін.

Вивчення ефектів підсилення флуоресценції органічних барвників, що знаходяться поблизу наночастинок для підвищення чутливості молекулярних маркерів в діагностичних системах, показали, що вплив поверхневого плазмонного резонансу (ППР) нанорозмірного металу на флуорофори проявляються в тому, що інтенсивність їх випромінювання може суттєво підсилюватися поблизу поверхні наночастинок. Не дивлячись на те, що теоретично обґрунтована можливість підсилювання випромінювання в десятки і сотні разів, експериментально таке явище як перенос енергії між двома хромофорами (від донора до акцептора) як результат диполь-дипольної взаємодії між донором і акцептором, спостерігати не вдавалось. При зближенні двох об'єктів (донора і акцептора) і перекритті спектру флуоресценції першого зі спектром поглинання другого, енергія передається безвипромінювально – і, якщо акцептор може флуоресціювати, він має засвітитися з подвійною силою як донор енергії в системі FRET. За рахунок вибору діаметра нанометалів з'являється можливість підбирати довжину хвилі емісії для отримання максимального перекриття спектру емісії зі спектром збудження акцептора. У ролі акцептора в даному випадку виступають органічні барвники.

Основними процесами деактивації збудженого стану флуоресціюючої молекули поблизу металу являються безвипромінювальні, та додають

- 1) перенос заряду,
- 2) перенос енергії на метал,
- 3) міжмолекулярна взаємодія, що призводить до гасіння світіння, і власне,

В роботі досліджувалися наночастинок CdTe різних розмірів (з різною флуоресценцією). Для виконання поставленої задачі було приготовано етанольні розчини органічних барвників. Донором енергії були вибрані напівпровідникові нанокмалтали CdTe з флуоресценцією на довжинах хвиль 530 нм, 549 нм, 608

нм, акцептором електронної енергії – кумарин 7, родамін 6Ж, нільський червоний

Донорно-акцепторна система готувалась шляхом фізичного змішування за допомогою магнітного змішувача водного розчину донору (нанокмалтали CdTe) з етанольним розчином акцептору (кумарин/родамін6Ж/нільський червоний). Концентрація акцептора становила 10^{-3} моль/л. Концентрація донорних молекул відносно акцепторних в плівка складала 1:2 (чи 1:1).

Спектри флуоресценції приготованих розчинів вимірювались на автоматизованому флуорометрі Flx800™.

Перекриття спектрів поглинання і флуоресценції донора і акцептора енергії електронного збудження представлені на рис.5.7. та рис. 5.8.

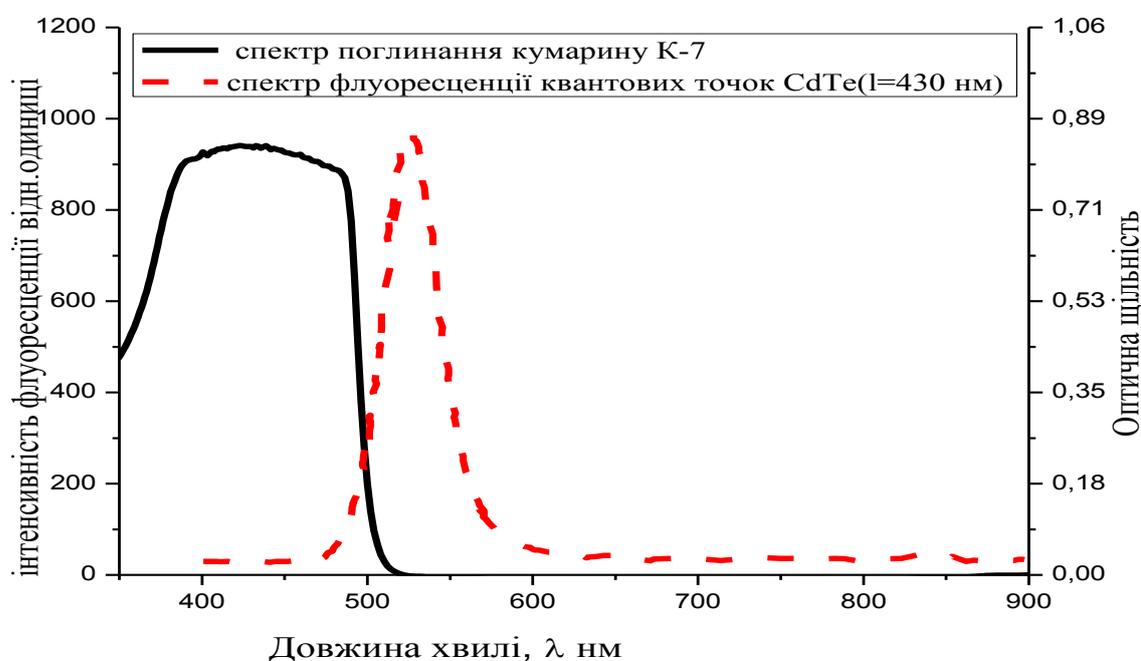


Рис.5.7. Перекриття спектру поглинання кумарину К-7 (акцептора) зі спектром флуоресценції квантових точок CdTe ($\lambda=530$ нм) (донором енергії).

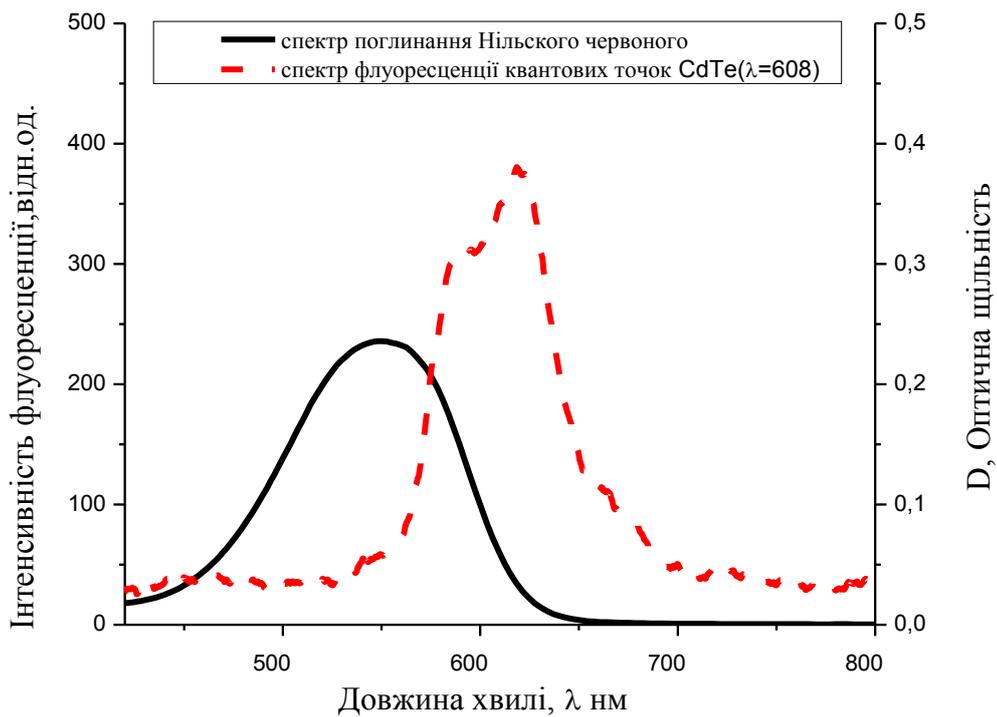
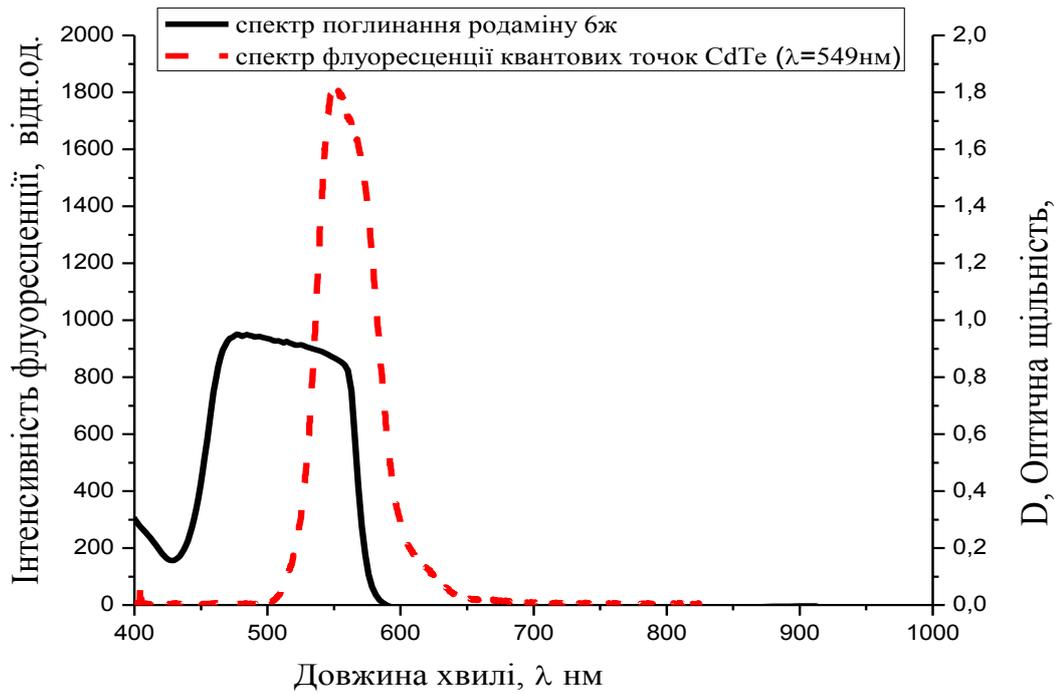


Рис.5.8. Перекриття спектру поглинання родаміну 6ж зі спектром флуоресценції квантових точок CdTe ($\lambda=549$ нм) (донором енергії). Нільського червоного зі спектром флуоресценції квантових точок CdTe ($\lambda=608$ нм) (донором енергії)

Спектри поглинання акцептора і спектр флуоресценції донора енергії мають значну ступінь перекриття. Наявність такого перекриття є необхідною

умовою для здійснення синглет-синглетного переносу енергії. Розміщення максимумів світіння молекул донора і акцептора дозволяє ідентифікувати їх окремо.

Як видно з рис.5.8. для молекул донора спостерігається підсилення флуоресценції акцептора (інтенсивність флуоресценції зросла в рази). Збільшення інтенсивності світіння на тій самій довжині флуоресценції, що і у акцептора можна пояснити сенсibiliзованою флуоресценцією молекул акцептора, котра з'являється в результаті переносу енергії від синглетно збуджених молекул донора енергії до молекул акцептора.

5.3 Дослідження спектрально-флуоресцентні реакцій молекулярних комплексів полімерів з барвниками і квантовими точками в середовищі з парами аміаку низької концентрації

Проведено дослідження спектрально-люмінесцентних властивостей полімерних плівок сталої товщини 20 ± 5 мкм, 80 ± 5 мкм; різного складу, що містили кумаринові, ксантонові та оксазенові барвники разом з напівпровідниковими квантовими точками CdTe.

Спектри поглинання та спектри флуоресценції полімерних плівок отримано на спектрофотометрі Specord M40 UV-VIS, спектри флуоресценції - на флуориметрі Flx-800T.

Полімерні плівки з органічно-неорганічними комплексами було синтезовано за методикою, розробленою автором роботи. Було синтезовано 6 типів плівок :

Плівки за матрицю яких було використано полімер ПВС

1) (ПВС+C-7+КТ); 2) (ПВС + Rh+CdTe); 3) (ПВС +Н.К.+CdTe)

Плівки на основі полімеру етилен вінілацетату (ЕВА)

4) (ЕВА+SiO₂+C-7+CdTe); 5) (ЕВА+SiO₂+ Rh+CdTe); 6) (ЕВА+SiO₂+Н.К.+CdTe)

Барвники розчиняли в етанолі і змішували в необхідному співвідношенні з полімерами. Концентрація барвників складала 10^{-3} моль/л.

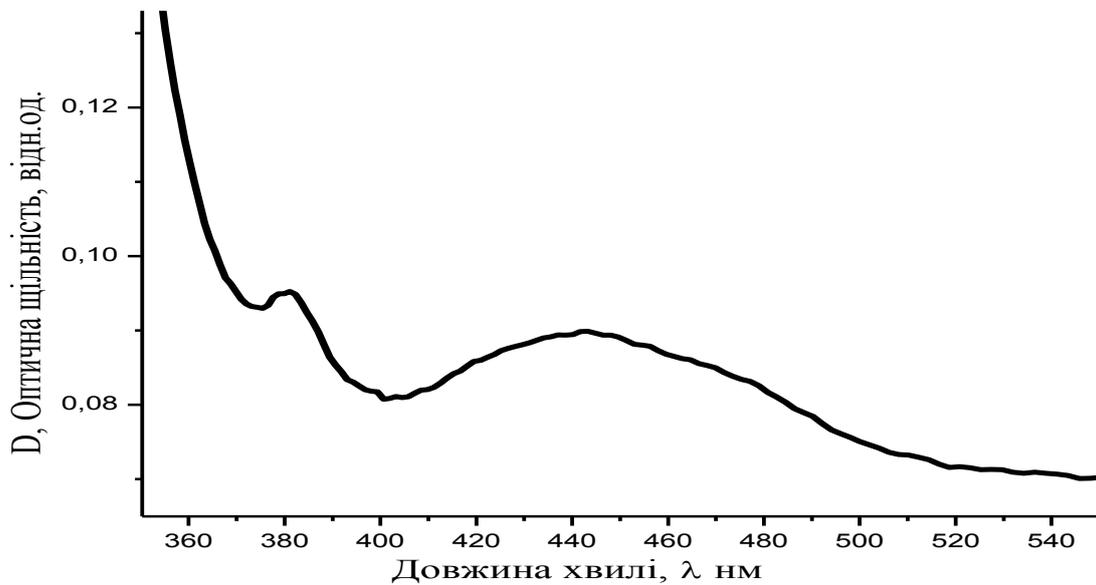


Рис.5.9. Спектр поглинання полімерної плівки на основі ПВС допованої кумариновим барвником Кумарин-7 і CdTe (530 нм).

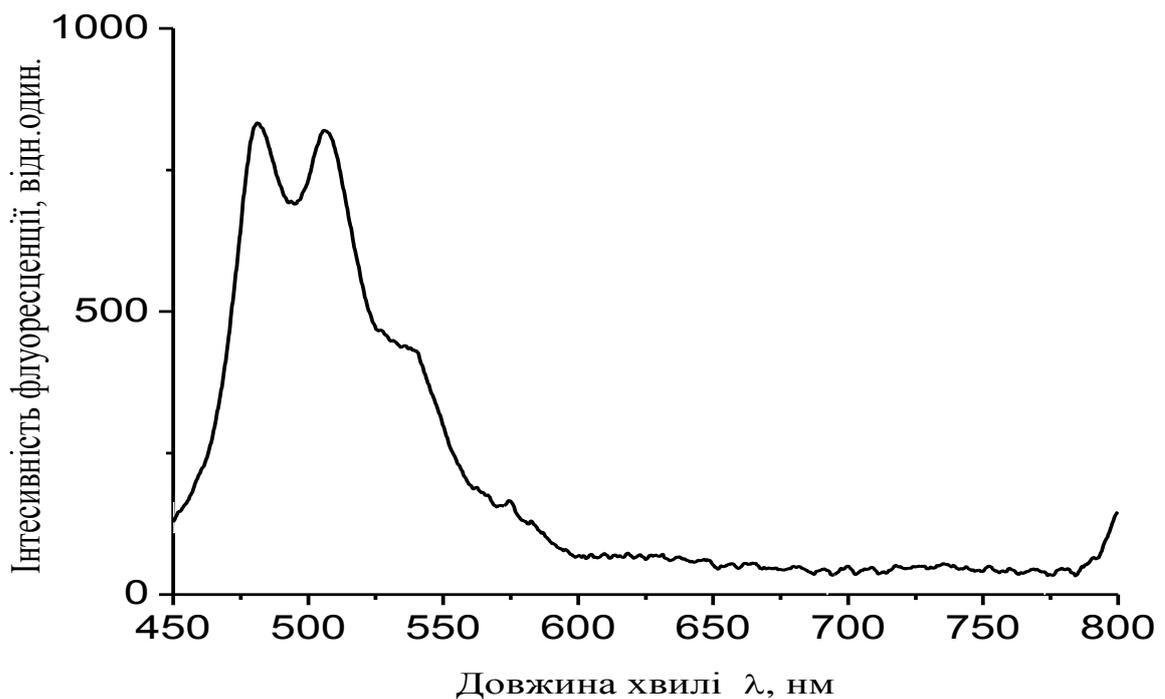


Рис.5.10. Спектр флуоресценції полімерної плівки на основі ПВС допованої кумариновим барвником Кумарин-7 і CdTe (530 нм).

На рис.5.9. представлені спектри поглинання, а на рис 5.10. флуоресценції полімерних плівок допованих барвником Кумарином -7 та нанокмалталами CdTe (530нм). Смуга поглинання плівки має широкий максимум в області $\lambda=440\text{нм}$.

Спектр поглинання зазначеної плівки має два піки $\lambda_1=480$ і $\lambda_2=505$ (другий - можливо флуоресценція квантових точок). Маємо гіпсохромний зсув (в бік менших довжин хвиль) порівняно з етанольними розчинами кумаринового барвнику.

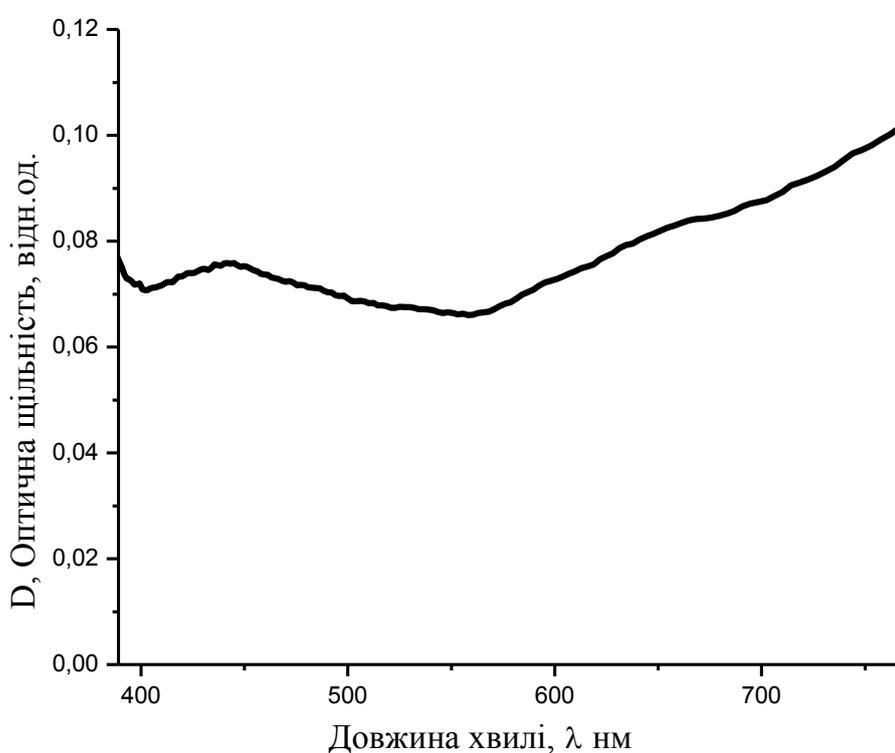
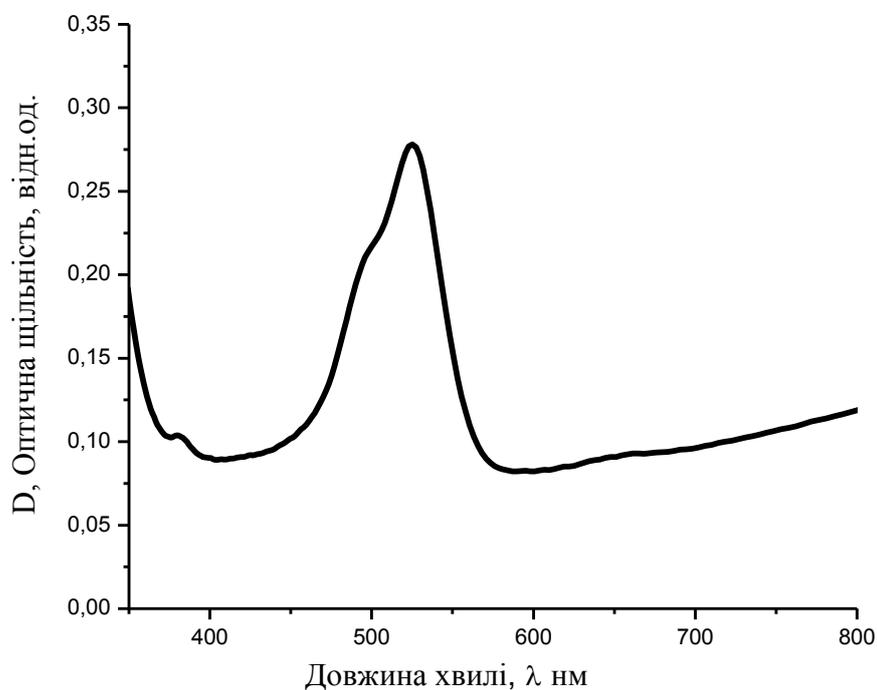


Рис.5.11. Спектри поглинання полімерних плівок з ПВС допованих барвником Родамін бж і CdTe (549 нм) (верхній) та барвником Нільським червоним і CdTe (608 нм) (нижній).

Спектр поглинання полімерної плівки ПВС допованої Родаміном бж/CdTe (549 нм) має смугу поглинання з максимумом $\lambda=523$ нм, пік флуоресценції припадає на $\lambda=544$ нм (Рис.5.11).

На рис.5.11. представлено спектр поглинання плівки з Нільським червоним і CdTe (608 нм) з широкою смугою в області $\lambda=438$ нм. Спектр флуоресценції має декілька піків $\lambda_1 = 453$ нм, $\lambda_2=478$ нм, $\lambda_3= 505$ нм. Порівняно з етанольним розчином Нільського червоного маємо також антистоксовий (гіпохромний зсув).



Рис.5.12. Спектр флуоресценції полімерної плівки на основі ЕВА з шаром SiO₂ допованої кумарином7 і CdTe (530 нм).

Спектр флуоресценції плівки на основі EB+SiO₂ допованої кумарином K7 і CdTe (530 нм) має декілька піків (головний максимум $\lambda=478$ нм), плівка має широку смугу поглинання ($\lambda=404-490$ нм) (Рис.5.12). Наявний гіпсохромний зсув порівняно з етанольним розчином барвника.

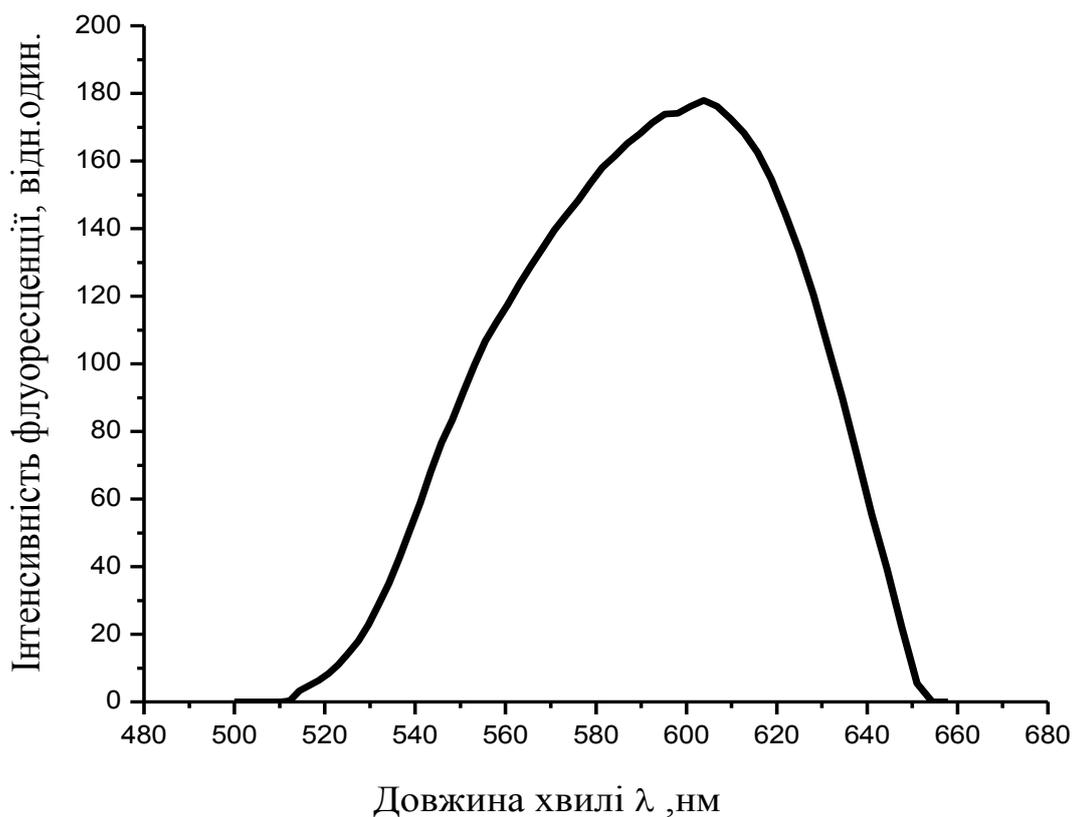
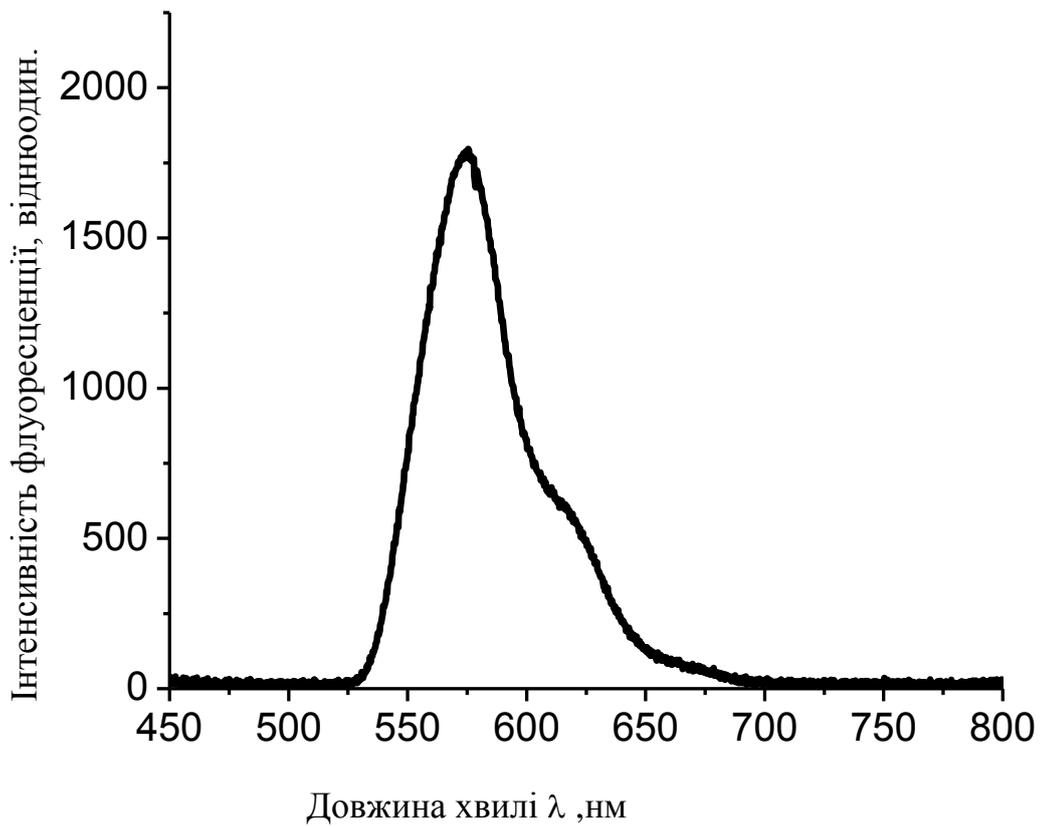


Рис.5.13. Спектр флуоресценції полімерної плівки на основі ЕВА з шаром SiO₂ допованої Родаміном бж і CdTe (549 нм) (верхній) та допованої Нільським червоним. і CdTe (608 нм) (нижній).

Максимум флуоресценції (Рис.5.13, верхній) для плівки ЕВА з SiO₂ допованої родаміном бж/CdTe (549 нм) знаходиться на $\lambda=574$ нм (батохромний зсув, відносно етанольного розчину барвника), пік поглинання даної плівки міститься в області $\lambda=525$ нм.

Спектр флуоресценції плівки на основі EB+SiO₂ допованої Н.Ч. і CdTe (608 нм) має декілька піків (головний максимум $\lambda=603$ нм), плівка має широку смугу поглинання 405-461 нм) (Рис.5.13 нижній). Наявний гіпохромний зсув порівняно з етанольним розчином барвника. ($\lambda=627$ нм)

Дослідженнями впливу середовища матриці на спектральну поведінку молекул барвників показано, що на інтенсивність флуоресценції барвників в плівках на основі полімерів ПВС та ЄВА впливає оточуюче середовище.

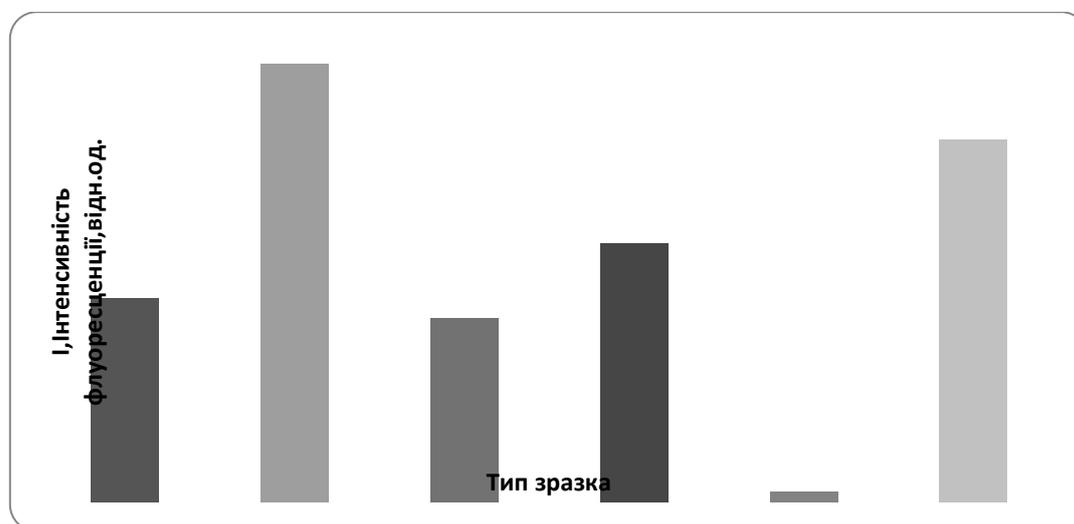


Рис.5.14. Порівняльна діаграма інтенсивностей флуоресценції барвників в полімерних плівках з ПВС та ЄВА

Як видно на рис. 5.14, порівняння значення величини інтенсивності флуоресцентного випромінювання представлених барвників в різних матрицях дає підстави говорити про істотний вплив середовища матриці на спектральну поведінку досліджуваних барвників.

Як показав результат експерименту із двох полімерів найменший вплив на спектральну поведінку молекул барвників в даному випадку має полімер етіленвінілацетат (ЄВА) є істотним чинником виготовлення даного типу зразка.

5.4. Дослідження флуоресцентних відгуків полімерних плівок, допованих органічними сполуками, на наявність молекул наднизької концентрації.

Для виконання поставленої задачі було приготовано серію плівок на основі органічних барвників (кумарину-7, родаміну6Ж, нільського червоного, і високомолекулярного полімеруПВС, та серію плівок з тими ж барвниками і високомолекулярного полімеру ЕВА з моношаром діоксиду кремнія (SiO_2). Концентрація барвників в плівках складала 10^{-3} моль/л. Концентрація аміаку в газовій суміші становила 10 ppm. Флуоресцентний відгук плівок з обраними барвниками на наявність аміаку реєструвалася в режимі динаміки флуоресценції при збудженні 360-485 нм. Реакцією на контакт з парами аміаку було падіння інтенсивності флуоресценції барвників. Важливим критерієм сенсорної здатності є відгук на ГДК шуканої речовини. Експеримент показав, що отриманий матеріал реагує на ГДК аміаку істотним падінням інтенсивності флуоресценції . Нижче наведено діаграму відгуків плівок на основі ПВС з обраними барвниками на 10 ppm аміаку та діаграму відгуків плівок на основі ЕВА на ту ж концентрацію аміаку.

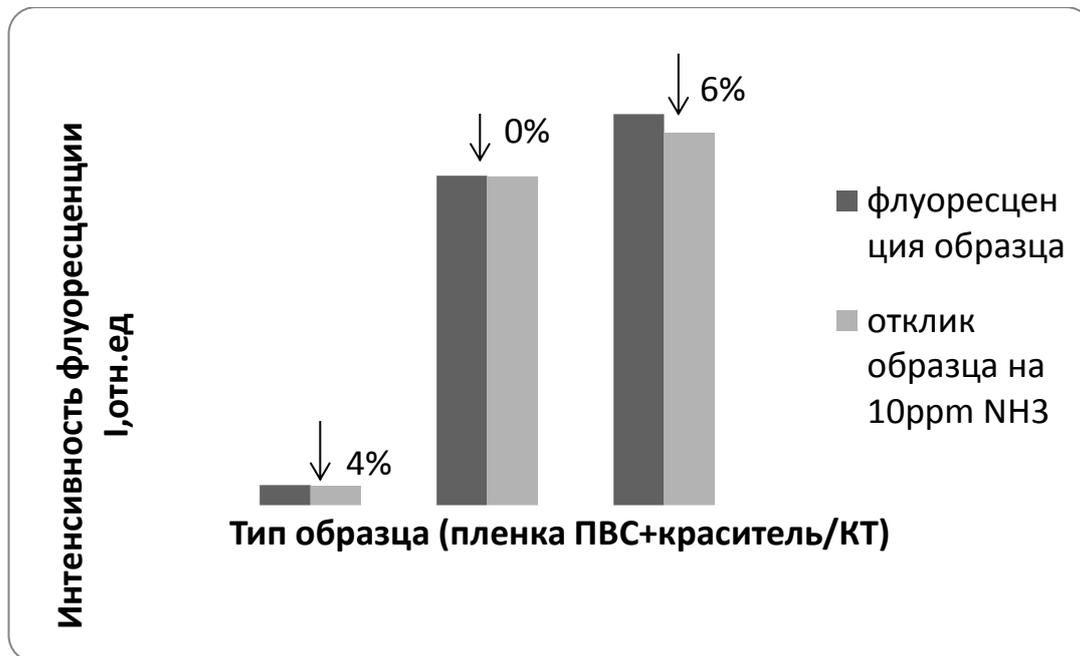


Рис.5.15. Флуоресцентний відгук плівок допованих барвниками (Н.Ч.,Родамін 6Ж,Кумарин-7) на основі ПВС на палутність парів аміаку в концентрації 10 ppm

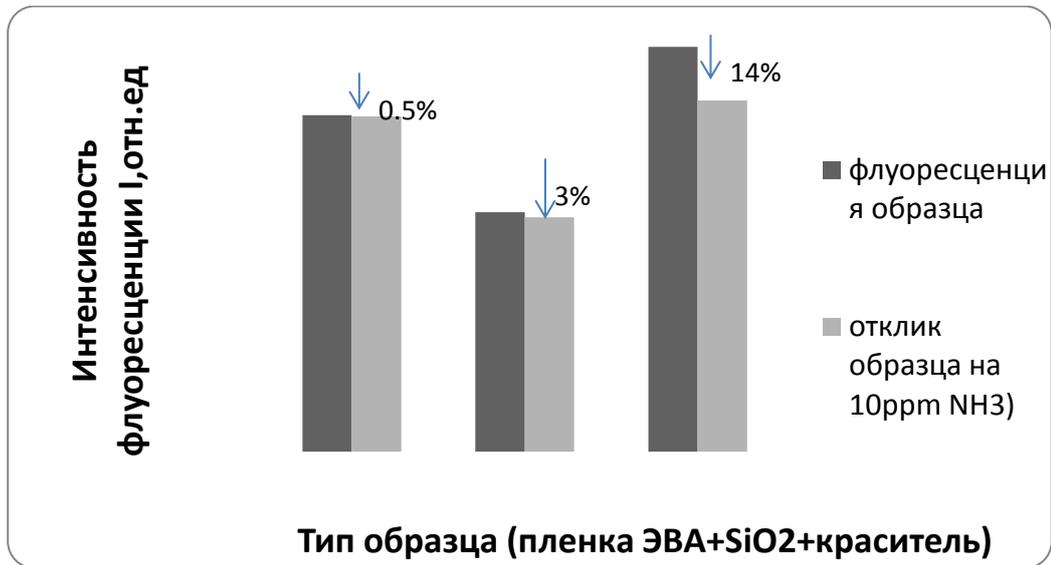


Рис.5.16. Флуоресцентний відгук плівок допованих барвниками (Н.Ч.,Родамін 6Ж,Кумарин-7) на основі ЕВА з SiO₂ на пмалутність парів аміаку в концентрації 10 ppm.

Спектральна поведінка органічних барвників кумарин7, кумарин 30, діамантовий зелений, у складі багат шарового газосенсорного покриття має відмінності дії та чутливості при контакті з молекулами аміаку наднизької концентрації парогазовій пробі.

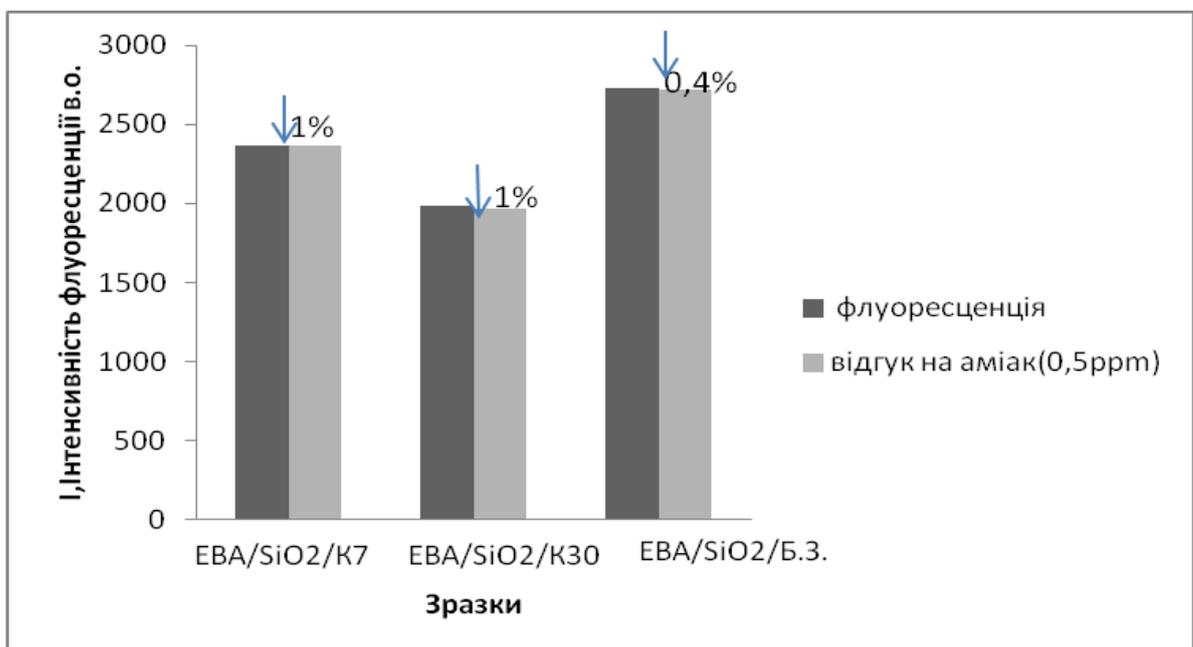


Рис.5.16. Діаграма сигналів флуоресценції барвників кумарину7,кумарину30, діамантового зеленого та їх флуоресцентний відгук на 0,5 ppm аміаку.

Результатом проведених експериментів було встановлено, що барвники кумаринового ряду виявляють істотну сенсорну чутливість до аміаку (в над малих концентрацій -0,5 ppm), що становит 1% падіння інтенсивності флуоресценції порівняно з власною флуоресценцією плівки. Виявлено, що діамантовий зелений також здатен змінювати свої спектрально-флуоресцентні властивості у наявності молекул газоподібного аміаку наднизькі концентрації).

При взаємодії з молекулами газової фази аміаку. з матрицями/ сорбентами: ЕВА/КМЦ, ЕВА/ПДСО, ЕВА/Селікогель (SiO_2) органічним барвником Кумарином 7 спектральні властивості різняться. В дослідженні концентрація аміаку в середовищі становила 2 ppm.

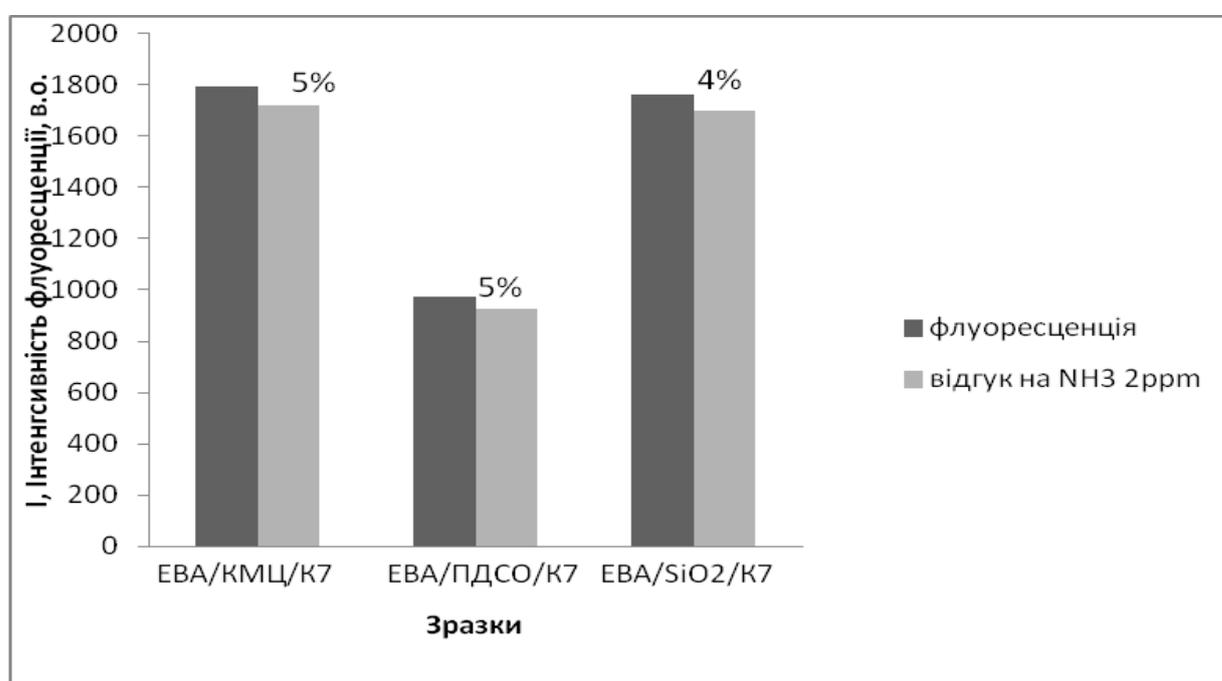


Рис. 5.17. Діаграма сигналів флуоресценції барвника кумарину-7 в залежності від матеріалу матриці(ЕВА+КМЦ/ПДСО/SiO₂)

Мікроструктури плівок на основі ЄВА функціоналізованих шаром SiO₂/КМЦ/ПДМС, барвником кумарин-7/ та нанометалами CdTe (530 нм/549 нм/608 нм) показало, що плівки мають дискретну неоднорідну структуру з шорхуватою поверхнею, обумовленою наявністю шару сорбентів: селікогелю (SiO₂) або ж КМЦ або ПДМС нанесеного на плівку ЕВА розміром. 37-63 мкм. Плівки мають матову поверхню, напівпрозорі, забарвлені в жовтий колір. Володіють хорошою міцністю на розрив. З часом структура плівкових зразків не змінюється, але для деяких з барвників у складі покриття спостерігається процес

незначного знебарвлення(вицвітання), що обумовлений зберіганням зразків не в умовах прямого попадання світла. Нерозчинні у воді.

Для плівок з кумарином спостерігається можливість відновлення інтенсивності флуоресценції після контакту з аміаком.

Вже через 10 хвилину провітрювання плівка відновлювалась. (рис.5.18).



1)

2)

Рис. 5.18. 1) газосенсорне багатошарове покриття; 2) контакт плівки зі шкірою для вимірювання випарів аміаку.

Плівка на скляній підкладинці на основі полімеру ЕВА з шаром SiO_2 функціоналізована етаноловим розчином барвнику К-7, розмішувалася на долоню піддослідного, де теж реєструвались випари аміаку.

На рис. 5.19 приведено флуоресцентний відгук плівок $\text{EVA}+\text{SiO}_2+\text{C-7}+\text{KT}$ на присутність молекул аміаку у нашкірних випарах піддослідної групи людей віком 23-25 років.

Можна припустити, що з плівкою вступає в реакцію аміак, який входить в склад поту, котрий поступово випаровується з крапельок поту на шкірі. Підводний розчин солей і органічних речовин, що виділяються потовими залозами. З потом переносяться феромони і багато біологічно-активних речовин. Склад поту може коливатися в дуже широких межах в залежності від навколишнього середовища.

В склад поту входять продукти мінерального обміну, сірководокислі сполуки, фосфати, хломалтий калій, солі кальція, а також продукти білкового обміну: сечовина, молочна кислота, сечовинна кислота, аміак, деякі амінокислоти леткі

жирні кислоти. Виконані вимірювання показали, що кількісно флуоресценція отриманих плівок значно змінюється при сорбції аміаку.

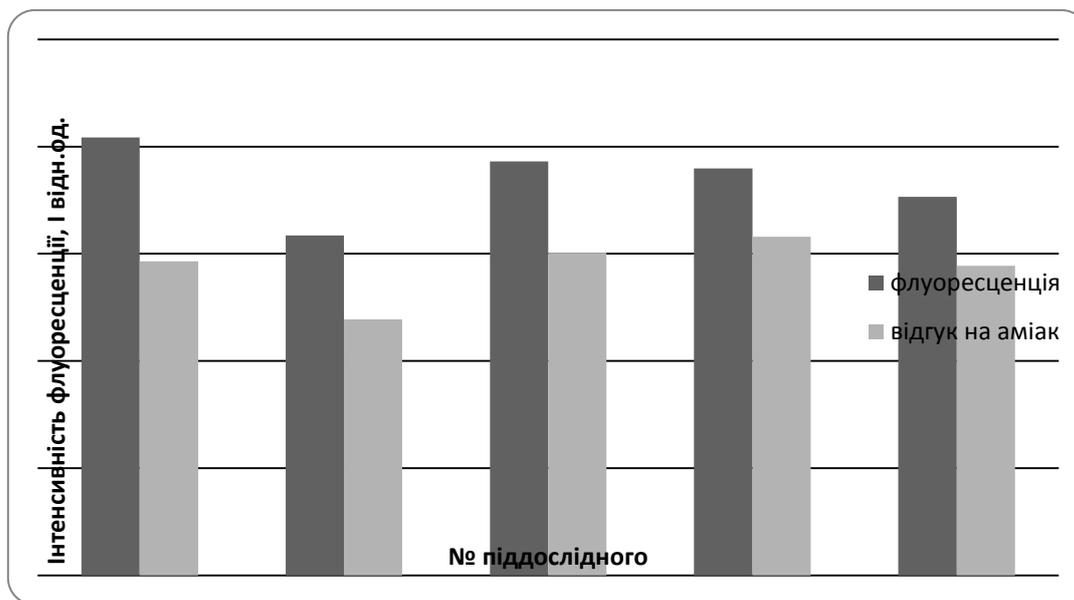


Рис.5.19. Діаграма флуоресцентних відгуків плівок з кумарином та CdTe на присутність молекул аміаку у нашкірних випарах групи людей (вікова група 23-25 років)

Таблиця 3.3

№	Піддослідні	Флуоресцентний відгук (падіння в відсотках%)
1	Піддослідний- №1	27%
2	Піддослідний-№2	28%
3	Піддослідний-№3	25%
4	Піддослідний-№4	23%
5	Піддослідний-№5	18%
6	Піддослідний-№6	19%

5.5. Дослідження кінетики виділення молекул ендogenous аміаку у видиху людини із застосуванням синтезованих покриттів на основі ЕВА сорбентом селикагель та кумарину-7.

Проведено дослідження флуоресцентного відгуку синтезованих плівок на основі барвнику кумарин-30, нанокмалталів CdTe і високомолекулярного

полімеру ЕВА з моно шаром селікагелю (діоксину кремнію (SiO_2)). Концентрація барвника в покриттях складала 10^{-3} моль/л. В експерименті брали участь група піддослідних людей (без прив'язки до віку та здоров'я (умовно здорові)).

Флуоресцентний відгук матеріалу на аміак реєструвався як зміна інтенсивності сигналу власної флуоресценції зразка до взаємодії з аналітом та інтенсивності його флуоресценції після надходження видихнутого людиною повітря у кювету зі зразком (об'єм повітря 1500 мл). Результат подавався як відносна зміна інтенсивності сигналу флуоресценції зразка до та після взаємодії з аміаком у відсотках.

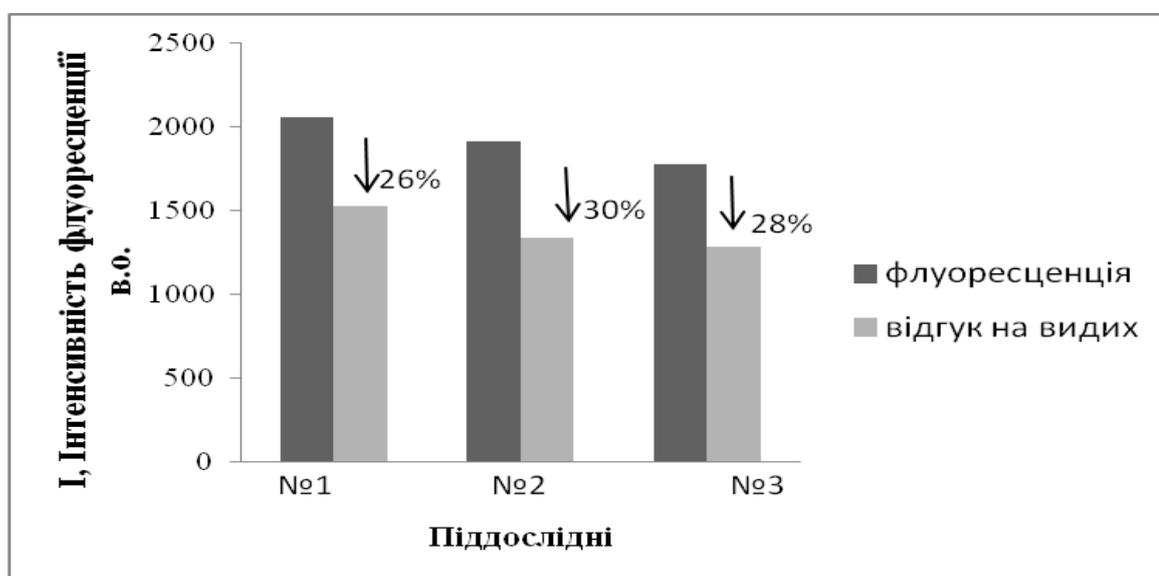


Рис.5.20. Діаграма флуоресцентних відгуків плівок з кумарином та нанокмалталами CdTe на пмалутність молекул аміаку у видихуваному повітрі групи осіб-добровільців.

Як показують результати експериментів (рис.5.20), досліджені зразки трьохшарового покриття з кумарином 30 на основі ЄВА та сорбенту Селікогель проявляють високу сенсорну чутливість до молекул ендogenous аміаку у видиху людини (<1 ppm – за літ. даними). Маємо значне падіння інтенсивності сигналу флуоресценції зазначених зразків газосенсорного покриття, в середньому 28% по групі піддослідних осіб умовно здорових, а отже з нормальним концентрацією аміаку у видиху (<1 ppm).

РОЗДІЛ 6.

СТВОРЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ СТРУКТУР НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ І ХІТОЗАНУ ТА ВИВЧЕННЯ УМОВ МІЖФАЗНОЇ ГАЗОПРОНИКНОСТІ КОМПОНЕНТІВ ПОВІТРЯ

Дослідувались адсорбційні і реологічні властивості лактату хітозану на межі розділу рідина-повітря. Встановлено залежності рівноважного і динамічного поверхневого натягу, поверхнево-реологічних властивостей розчинів лактату хітозану від концентрації на межі розділу рідина-повітря. Отримані експериментальні дані для рівноважного поверхневого натягу лактату хітозану були проаналізовані з позиції моделі адсорбції слабких поліелектролітів білкової природи. Гарне узгодження розрахункових і експериментальних значень величин поверхневого натягу в залежності від концентрації лактату хітозану підтверджує можливість застосування даної теорії не тільки для полімерів білкової, а й іншої природи. Аналіз динамічного поверхневого натягу розчинів лактату хітозану показав, що для них характерний бар'єрний механізм адсорбції. Виявлено, що залежності модуля поверхневої в'язкопружності і фазового кута носять екстремальний характер з вираженим максимумом, що обумовлено можливістю зміни молярної площі поверхні поліелектролітів на межі розділу фаз в залежності від величини адсорбції і структурних властивостей. Значення модуля поверхневої в'язкопружності лактату хітозану займають проміжне положення в порівнянні з наявними в літературі даними для глобулярних і білків з гнучкими ланцюгами, що узгоджується з їх молекулярною структурою. Показано, що хітозан проявляє здатність утворювати пружні адсорбційні шари, що дозволяє використовувати його для формування покриттів і стабілізації дисперсних систем.

Синтезовано гідрогелі на основі полівінілового спирту і хітозану, що утворюються в результаті хімічної зшивки за допомогою діальдегіду карбоксиметилцелюлози (ДКМЦ), а також отриманих за допомогою повторних циклів заморозки/відтаювання (так звані кріогелі), і комбіновані гідрогелі отримані з використанням і зшиваючого агента (ДКМЦ), і повторних циклів заморозки/відтаювання. Проведено аналіз кінетики виходу (десорбції) лікарських речовин (лідокаїн і діоксидин) із створених гідрогелів. Показано, що

кінетика виходу активних компонентів із досліджених гідрогелів визначається дифузією і описується за допомогою моделі дифузії Фіка. Встановлено, що додаткове введення до складу досліджуваних кріогелів перехресно-зшиваючого агенту - діальдегіду карбоксиметилцелюлози призводить до сповільнення виходу лікарських речовин. Розраховані кінетичні залежності коефіцієнтів дифузії показують, що характер отриманих залежностей однаковий як у присутності, так і без ДКМЦ, але для кріогелів з додатковим вмістом ДКМЦ характерні нижчі значення коефіцієнтів дифузії. Розраховані коефіцієнти дифузії демонструють, що зі збільшенням концентрації ДКМЦ сповільнюється вихід лікарських речовин із гелів, що дозволяє досягти пролонгованої дії.

Досліджувався вплив складу полімерної композиції на вологоємність кріоструктурованого ґрунту і стійкість до водної ерозії в лабораторних умовах. Встановлено, що ґрунтово-кріогелеві композити характеризуються більш високими значеннями вологоємності і проявляють стійкість до модельованої в лабораторних умовах водної ерозії в порівнянні з контрольним ґрунтом.

6.1. Характеристика використаних речовин

Таблиця 6.1.

Назва реагенту	Нормативне посилання
1. Натрію періодат NaJO_4 , ч, ТУ 6-09-02-54-74	ТУ 6-09-02-54-74
2. Натрію гідроксид, чда, ГОСТ 4328-77	ГОСТ 4328-77
3. Молочна кислота, SIGMA, L090601373	SIGMA, L090601373
4. Полівініловий спирт MERCK, 814894.1001	MERCK, 814894.1001
5. Хітозан ACROS, 349050500	ACROS, 349050500
6. Кислота соляна, осч, ГОСТ 14261-77	ГОСТ 14261-77
7. Гліцерин дистильований ГОСТ 6824-96	ГОСТ 6824-96
8. Вода дистильована ГОСТ 6709- 72	ГОСТ 6709-72
9. Карбоксиметилцелюлоза натрієва сіль, ТУ У 2231-037- 26289127-2001	ТУ У 2231-037-26289127-2001
10. Додецилсульфат натрію, Merck, K41319434	Merck, K41319434 ФС 42-2308-85 ФС 42-2846-97
11. Діоксидин за ФС 42-2308-85	
12. Лідоканін гідрохлорид за ФС 42-	

2846-97	
13. Пропіленгліколь	UA/8021/01/01
14. Проксанол 268	ТУ У 15.8-13903778-82-2000
15. Діоксизоль UA/8021/01/01	ТУ У 02023732.044-2000
16. Лецитин соняшниковий	ТУ 2635-114-44494179-08
17. Олія волоського горіху	
18. Діметилсульфоксид	UA/10740/01/01
19. Полівінілпірролідон К-25	UA/6565/01/01
20. Хлоргексидину біглюконат (20%)	UA/3515/02/01
21. Екстракт алое	UA/6256/01/01
22. Бетадин	
23. Гентаміцину сульфат	

В роботі використовували полівініловий спирт з молекулярною масою 20 kDa, хітозан з молекулярною масою 75 kDa і ступенем деацетильовання 70%.

Молекулярну масу полімерів визначали віскозиметричним методом, при температурі $25 \pm 0.2^\circ\text{C}$ в капілярному віскозиметрі Уббелоде, діаметр капіляра в якому дорівнює 0.54 мм. Розрахунок молекулярної маси проводили за рівнянням Марка-Куна-Хаувінка. Ступінь деацетилювання хітозану визначали шляхом потенціометричного титрування на іонімірі лабораторному И-160М.

6.2. Підготовка робочих розчинів

1. Розчин лактату хітозану мас. %: 2,0 – 3,0. Для отримання 100 мл розчину в 96 – 95 мл води вносять 2,0 – 3,0 г хітозану, 2 мл молочної кислоти і перемішують пропелерною лопатною мішалкою при температурі 40°C . впродовж 2 год. і залишають на 24 год. до повного розчинення. рН розчину – 3,9-4,2.

2. Водний розчин полівінілового спирту мас. %: 5,0-10,0

Для отримання 100 мл розчину в 92 – 87 мл води вносять 5-10 г полівінілового спирту, гліцерину 2,5-3,0 мл і перемішують пропелерною лопатною мішалкою до розчинення при температурі 90°C . при нагріванні на водяній бані впродовж 2 год.

Водний розчин полівінілового спирту мас. %: 20,0

Для отримання 100 мл розчину в 75 мл води вносять 20 г полівінілового спирту, гліцерину 5,0 мл і перемішують пропелерною лопатною мішалкою до

розчинення при температурі 90⁰С при нагріванні на водяній бані впродовж 2 год.

3. Водний розчин діальдегіду КМЦ

Періодатне окислення Na-КМЦ проводиться при рН 4,7 в 3% водному розчині Na-КМЦ (СП=450 і СЗ=85) при концентрації окислювача NaIO₄ 0,5 М і температурі 25 °С протягом 2,5 год. Ступінь окислення в продукті реакції визначена йодометричним методом і УФ- спектрофотометрично за витратою іонів IO₄ і зміні інтенсивності смуги поглинання діальдегіду КМЦ при λ=222 нм.

6. 3. Синтез гідрогелів.

Спосіб 1: Для приготування гідрогелю використовували 3 мас.% розчин хітозану в молочній кислоті, 10 мас.% розчин полівінілового спирту, гліцерин, діальдегід карбоксиметилцелюлози - як зшиваючий агент, а також лідокаїн і діоксидин - лікарські компоненти. Вміст ДКМЦ в суміші варіювали 0,01 - 0,2 мас.%. Суміш компонентів перемішується протягом 15 хвилин і виливається в форму для формування гідрогелевої пластини. Процес плівкоутворення протікає на відкритому повітрі протягом 4-х діб при температурі 20 - 25⁰С. Отримані гелеві пластини - гнучкі, еластичні.

Спосіб 2:Кріогелеві покриття на основі ПВС і хітозану отримували за наступною методикою. Заздалегідь готували розчин ПВС концентрацією 20 мас.%, в якості пластифікатора використали гліцерин (концентрація в розчині - 4 об.%), 3 мас.% розчин хітозану в молочній кислоті. Далі готували заливальні розчини шляхом введення в розчин ПВС в певних співвідношеннях розчин хітозану і лікарських засобів, отриману суміш перемішували лопатною пропелерною мішалкою впродовж 15 хвилин. Далі розчини заливали в заливальні форми. Потім форми з розчинами поміщали в морозильну камеру при -20⁰С і витримували впродовж 18 год. Потім проводили 2 цикли відтавання/заморожування тривалістю по 1год.

Синтез ґрунтово-гідрогелевих композитів:

Для отримання кріогелей, наповнених ґрунтом, водний розчин ПВС (10 мас.%) або суміш ПВС/КМЦ (3:1) змішували з просіяним ґрунтом в співвідношенні 1:14, 1:7, 1:5, 1:3. Після ретельного перемішування отриману

масу перекладали в пластмасові ємності, після циклу заморожування-відтаювання (-20⁰С /кімнатна температура) отримували кріоструктурований ґрунт.

Ступінь набухання. Пробу зразка зважували в скляночках для зважування і занурювали у посудину з фізіологічним розчином. Через певні проміжки часу пробу виймали з посудини, поміщали на фільтрувальний папір, складений в три шари, покривали згори також трьома шарами фільтрувального паперу і віджимали один раз. Після цього пробу відразу ж зважують в скляночках для зважування.

Ступінь набухання розраховують за формулою:

$$\alpha = (W_s - W_d) / W_d$$

де α – абсорбція модельної рідини зразком перев'язувального засобу; W_d та W_s – вага зразка перев'язувального засобу –сухого і набухлого відповідно, г.

Ступень рівноважного набухання визначають за рівнянням:

$$\alpha_p = (W_e - W_d) / W_d$$

де α_p – найбільша абсорбція модельної рідини (рівноважна); W_d та W_e – вага зразка перев'язувального засобу сухого і максимально набухлого відповідно, г.

6.4. Кінетика виходу лікарських препаратів

Кінетику виходу лікарських препаратів з покриттів визначали методом спектрофотометрії на спектрофотометрі «Спекорд М-40» . Заздалегідь для кожного лікарського препарату визначали коефіцієнт екстинції. Для цього використовували не менш 3-х навісок, що відрізняються у ваговому відношенні у декілька разів, і готували розчини лікарських засобів різних концентрацій.

Знімали спектри цих розчинів на УФ-спектрометрі в УФ-області (200-360 нм) і у видимій області (360-900 нм), визначали оптичну щільність (D) для кожної концентрації (C) і будували калібрувальну криву $D = f(C)$. Тангенс кута нахилу отриманої прямої відповідає коефіцієнту екстинції.

Для визначення кінетики виходу лікарських препаратів з покриттів використовували динамічну модель десорбції антимікробних речовин для створення високого градієнта концентрацій. Динамічна модель заснована на частковій заміні елюату. Навішування зразка поміщали в бюкс, заливали

фізіологічним розчином (20 мл). Через 10 хвилин відбирали для аналізу першу пробу і залишившийся в бюксі розчин повністю заміняли свіжою порцією фізіологічного розчину (20 мл). На спектрофотометрі вимірювали міру поглинання ультрафіолетового або видимого випромінювання (%T) водного витягу при характерній довжині хвилі. Описану операцію проробляли багато разів до припинення десорбції лікарських речовин. По логарифмічній кривій $D = f(\lg(\%T))$ знаходили значення оптичної щільності, які відповідають величинам відсотка пропускання. За отриманими даними будували графік в координатах $D = f(\square)$.

Кількість лікарського препарату (G), що перейшов в розчин в певні проміжки часу визначали або в одиницях оптичної щільності, або в одиницях концентрації за формулою:

$$G=CV, \text{ где } C=D/E$$

C- концентрація лікарського препарату в розчині (г/мл);

D- оптична щільність;

E- коефіцієнт екстинції;

V- об'єм розчину.

Після розрахунку кількості препарату, що перейшов з гелевого перев'язувального засобу в розчин за певні проміжки часу, будували кінетичну криву.

6.5. Вимірювання поверхневого натягу розчинів лактату хітозану.

Для дослідження адсорбційних шарів лактату хітозану використовувався метод форми краплі (тензіометр РАТ-2Р, Sinterface Technologies). Розглянемо більш докладно принцип цього методу.

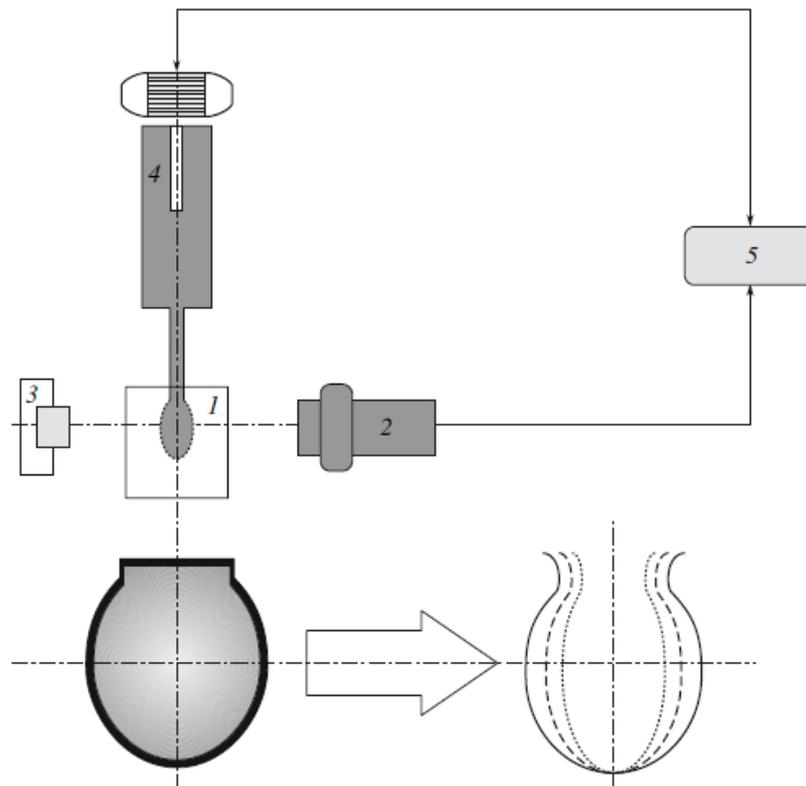


Рис.6.1. Загальна схема вимірювальної системи за методом форми краплі [213]. 1 - вимірювальна комірка, 2 - відеокамера, 3 - джерело світла, 4 - дозуючий пристрій, 5 - комп'ютер.

Тензіометр складається з комірки, в якій крапля розчину формується на кінці капіляра за допомогою дозуючого пристрою і потім її зображення безперервно контролюється відеокамерою, з'єднаної з комп'ютером (рис. Рис.6.1.). Профіль краплі фіксується автоматично з метою подальшого розрахунку поверхневого натягу.

Як правило, крапля не є строго сферичною і приймає складну, невизначену форму (рис.6.2.а). Розрахункова схема, що відповідає формі реальної краплі представлена на рис.6.2.б. Розрахунок форми краплі виконується виходячи з умов рівноваги сил, що діють на її поверхні. Приймається, що кривизна поверхні визначається умовою балансу сил - різниця міжфазних тисків врівноважується капілярним тиском, а саме виконується така умова [214]:

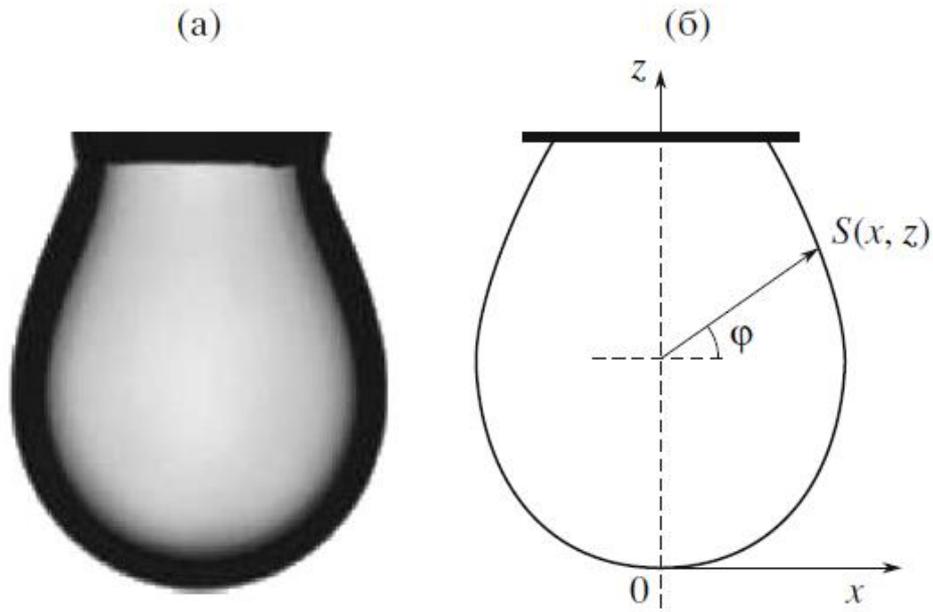


Рис.3.5.2а.. Реальна форма краплі (а) і розрахункова схема (б) [213].

$$P_{\gamma} + \Delta\rho g z = \gamma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (42)$$

де P_{γ} - капілярний тиск на осі краплі, $\Delta\rho$ - різниця густин контактуючих фаз, g - прискорення вільного падіння, γ - поверхневий натяг, R_1 і R_2 - радіуси кривизни в точці S в двох площинах (при цьому покладається, що крапля вісесиметрична).

Рівняння балансу сил для точки S з координатами (x, z) має вигляд:

$$\frac{2\gamma}{R_0} + \Delta\rho g z = \gamma \left(\frac{1}{R^*} + \frac{\sin \varphi}{x} \right) \quad (43)$$

де R_0 - радіус кривизни у вершини краплі, R^* - радіус кривизни поверхні в точці, в якій головні радіуси кривизни R_1 і R_2 рівні між собою, кут φ відраховується від цієї точки.

Шляхом введення параметра $\beta = \Delta\rho g R_0^2 / \gamma$ в рівняння (43) [214], отримуємо рівняння:

$$2 + \beta z / R_0 = \left(\frac{1}{R^* / R_0} + \frac{\sin \varphi}{x / R_0} \right) \quad (44)$$

В умовах дії гравітаційних сил крапля може приймати сувору сферичну форму тільки за умови рівності густин фаз всередині і зовні краплі ($\Delta\rho = 0$) і, відповідно, $\beta = 0$.

Сенс рівняння (44) з точки зору завдання вимірювання поверхневих властивостей полягає у встановленні відповідності між поверхневим натягом і формою краплі (за допомогою програмного забезпечення). Процедура обчислення ґрунтується на зіставленні виміряного профілю з розрахункової («лапласовою») кривою з тим, щоб встановити оптимальні значення підгінних параметрів (констант рівняння рівноваги). Чисельні методи вирішення цього завдання докладно були обговорені в огляді [215].

6.6. Вивчення реологічних характеристик поверхневих шарів лактату хітозану методом форми осцилюючої краплі.

Реологічні характеристики поверхневих шарів лактату хітозану вивчали методом форми осцилюючої краплі (тензіометр PAT-2P SINTERFACE Technologies, Germany) при температурі $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$.

Після досягнення адсорбційної рівноваги площа поверхні (S) краплі розчину лактату хітозану, сформованої на вершині капіляра, піддається періодичній синусоїдальній деформації (осциляції) малої амплітуди ($\Delta S/S = \pm 7 - 8 \%$), з частотою ν в діапазоні 0,005 - 0,2 Гц. При такій дії на поверхню краплі безперервно фіксується поверхневий натяг. При кожній частоті осциляцій з таких експериментів можна визначити дилатаційні реологічні характеристики поверхневих шарів (рис. 2.2). Відставання по фазі між залежностями зміни поверхневого натягу від часу, $\gamma = f(t)$, і зміни площі поверхні краплі від часу, $S = f(t)$, характеризує фазовий кут (ϕ). Дилатаційна пружність (E_γ , мН/м) пропорційна амплітуді ($\tilde{\gamma}$) залежності $\gamma = f(t)$ (рис. 6.2) [216].

Результати експериментів з гармонійними осциляціями поверхні краплі були проаналізовані за допомогою перетворення Фур'є [Ошибка! Закладка не определена., 217]:

$$E(i2\pi\nu) = S_0 \frac{F[\Delta\gamma]}{F[\Delta S]}$$

де S_0 – початкова площа поверхні краплі.

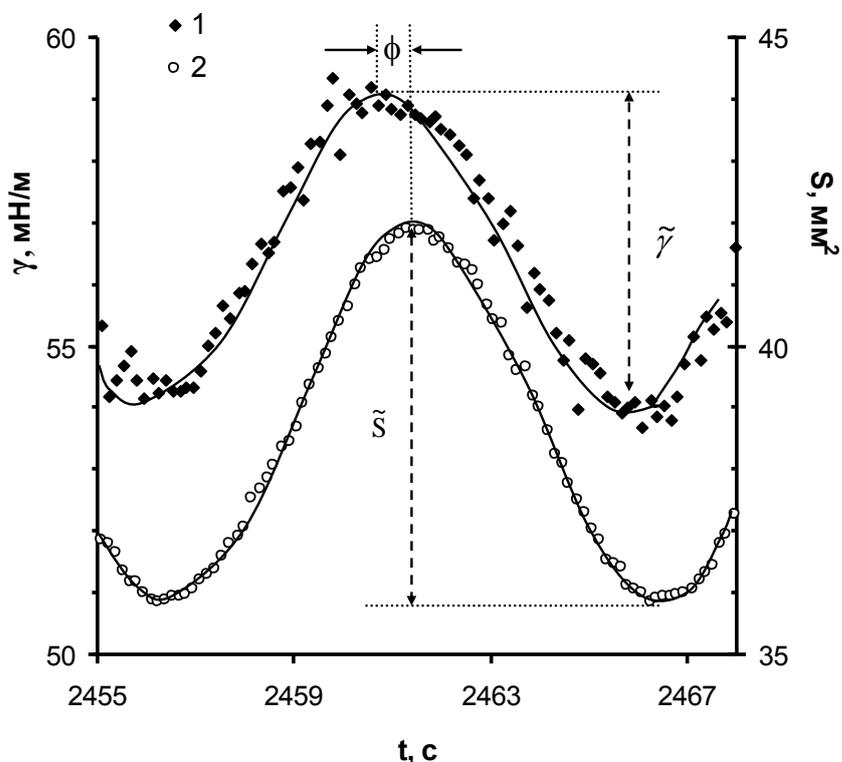


Рис.6.3 Схема визначення реологічних параметрів, згідно з текстом. Приклад отриманих для розчину лактату хітозану залежностей зміни поверхневого натягу (1) і площі поверхні краплі (2) від часу життя поверхні при частоті осциляцій 0,1 Гц.

Дилатаційний модуль (E , мН/м) характеризує в'язкопружні властивості поверхневих шарів поверхнево-активних речовин і враховує усі релаксаційні процеси, що впливають на поверхневий натяг γ . При малій амплітуді ΔS гармонійних осциляцій поверхні з кутовою частотою $\Omega = 2\pi\nu$, $\Delta S = \Delta \bar{S} \exp(i\Omega t)$, можна отримати наступний вираз для дилатаційного модуля в'язкопружності

$$E = \frac{\Delta\gamma}{\Delta S/S_0} = \frac{d\gamma}{d \ln S}$$

Спочатку цей вираз був запропонований Гіббсом для поверхневої пружності мильних плівок. У простому випадку модуль є чисто пружним з граничним значенням E_0 [218]:

$$E_0 = \left(\frac{-d\gamma}{d \ln \Gamma} \right)_{eq}$$

Це граничне значення досягається тільки у тому випадку, якщо немає обміну поверхнево-активною речовиною з прилеглим об'ємом розчину ($\Gamma \times S = \text{const}$) і, якщо поверхневий натяг миттєво досягає рівноважного значення для нової адсорбції. Якщо релаксаційні процеси в або поблизу поверхні чинять вплив на γ або Γ під час вимірів, то відбуваються відхилення від цієї межі. В цьому випадку модуль є поверхневою в'язкопружністю з пружною частиною, яка враховує накопичення енергії, і в'язкістним вкладом, який відбиває втрати енергії в поверхневому шарі внаслідок релаксаційних процесів. Вклади від поверхневої пружності і в'язкості можуть бути виміряні окремо шляхом дії на поверхню маленьких періодичних розтягувань і зжаття при заданій частоті. У таких експериментах модуль в'язкопружності E виражається комплексним числом, і включає реальну E_r (модуль пружності) і уявну E_i (модуль в'язкості) компоненти: $E = E_r + iE_i$. Величина модуля в'язкості визначається множенням дилатаційної в'язкості на кругову частоту $E_i = \Omega \eta_0$.

Експериментально вклад уявної складової у величину модуля в'язкопружності виражається зсувом фаз ϕ між зміною площі поверхні і відгуком - зміною поверхневого натягу. Реальна і уявна частини дилатаційного модуля визначаються виразами [219]:

$$E_r = |E| \cos \phi, \quad E_i = |E| \sin \phi$$

$|E|$ - абсолютне значення комплексного модуля, ϕ - фазовий кут. Вирази для модуля в'язкопружності і фазового кута мають вигляд:

$$|E| = \sqrt{E_i^2 + E_r^2}, \quad \phi = \arctg(E_i / E_r)$$

6.7. Адсорбційні і реологічні властивості лактату хітозану на межі розділу рідина-газ

На рис 6.4. приведена експериментальна залежність рівноважного поверхневого тиску від концентрації лактату хітозану при рН 4,0 на межі розділу рідина - газ. Поверхневий тиск збільшується з ростом концентрації хітозану до 1.0 г / л, після чого спостерігається вихід на плато. Початок плато для низькомолекулярних ПАР відповідає критичній концентрації міцелоутворення. Для білків такий постійний рівень поверхневого тиску можна пояснити змінами структури поверхневого шару (двовимірною конденсацією молекул) або утворенням багат шарових структур [220, 221]. На відміну від поверхневого натягу адсорбція білків в цьому випадку збільшується незначно, а в деяких випадках істотно. Подібні процеси можуть відбуватися в поверхневих шарах хітозану після досягнення певного критичного тиску.

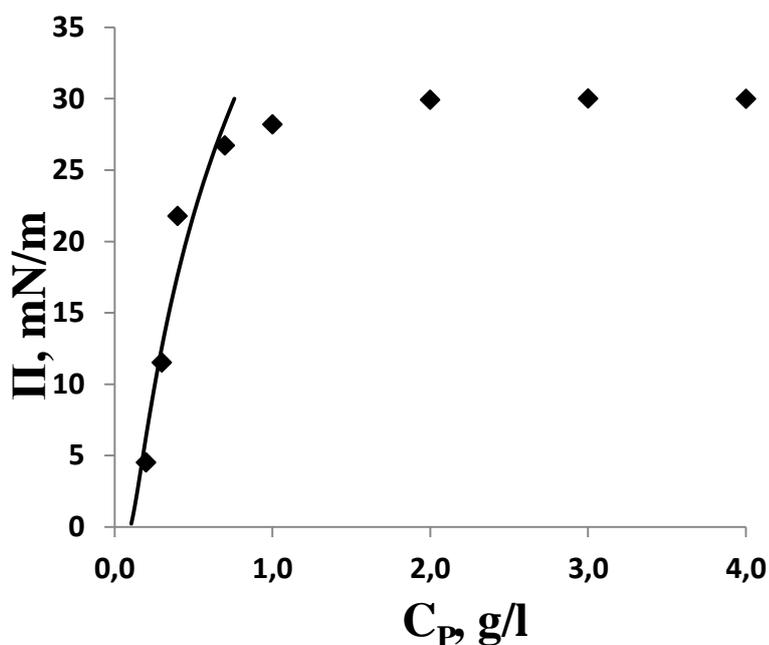


Рис.6.4. Залежність рівноважного поверхневого тиску лактату хітозану від концентрації в об'ємі розчину: точки - експериментальні дані, крива - розрахункові дані для області докритичних концентрацій по рівняннях (1) - (2) з параметрами, описаними в тексті.

Рівняння стану поверхневого шару і ізотерми адсорбції для кожного j - го стану молекули поліелектроліту в поверхневому шарі мають вигляд:

$$-\frac{\Pi\omega_0}{RT} = \ln(1 - \theta_p) + \theta_p(1 - \omega_0 / \omega_p) + a_p\theta_p^2 \quad (45)$$

$$b_p c_p = \frac{\omega_p \Gamma_{pj}}{(1 - \theta_p)^{\omega_j / \omega_p}} \exp\left[-2a_p \frac{\omega_j}{\omega_p} \theta_p\right], \quad (46)$$

де $\Pi = (\gamma_o - \gamma)$ – поверхневий тиск; γ_o – поверхневий натяг розчинника; R – універсальна газова постійна; T – температура; a_p – параметр міжмолекулярної взаємодії, c_p – концентрація поліелектроліту в об'ємі розчину, b_p – константа адсорбційної рівноваги, ω_p – середня молярна поверхня, $\theta_p = \omega_p \Gamma_p = \sum_{i=1}^n \omega_i \Gamma_{pi}$ – загальний ступінь заповнення поверхні розділу молекулами поліелектроліту, Γ_p – сумарна величина адсорбції поліелектроліту в n станах. Функція розподілу адсорбцій поліелектроліту в різних станах визначається співвідношенням:

$$\Gamma_{pj} = \Gamma_p \frac{(1 - \theta_p)^{(\omega_j - \omega_1) / \omega_p} \exp\left[2a_p \theta_p \frac{\omega_j - \omega_1}{\omega_p}\right]}{\sum_{i=1}^n (1 - \theta_p)^{(\omega_i - \omega_1) / \omega_p} \exp\left[2a_p \theta_p \frac{\omega_i - \omega_1}{\omega_p}\right]} \quad (47)$$

При високих концентраціях розчини поліелектролітів (зокрема, білків) здатні утворювати бішари (або полішари) на рідких межах розділу фаз [221]. Ступінь заповнення другого шару пропорційний константі адсорбційної рівноваги b_{II} і ступеню заповнення першого шару (при цьому передбачається, що утворення другого і наступних шарів не впливає на поверхневий тиск). Ізотерма бішарової адсорбції (Γ_Σ – сумарна адсорбція в першому і другому шарах) має вигляд [**Ошибка! Закладка не определена.**]:

$$\Gamma_\Sigma = \Gamma_p \left[1 + \frac{b_{II} c}{1 + b_{II} c} \right] \quad (48)$$

Таким чином, для опису адсорбційної поведінки поліелектролітів в наведеній вище моделі використовуються наступні параметри: ω_{max} , ω_{min} , ω_0 , a_p , b_p . Параметри ω_{max} і ω_{min} можуть бути визначені за результатами вимірювань

товщини адсорбційного шару $\delta \cong V / \omega_{\max(\min)}$, де V - молярний об'єм поліелектроліту. Згідно з даними робіт [221,222], товщина адсорбційного шару для різних зразків хітозану при різних значеннях рН може змінюватися в межах 2 - 15 нм. Якщо прийняти, що молярний об'єм хітозану становить величину порядку $V \cong 75000 \text{ см}^3/\text{моль}$, то молярна площа хітозану може змінюватися приблизно від $5.0 \cdot 10^6$ до $3.75 \cdot 10^7 \text{ м}^2/\text{моль}$. Параметри ω_{\max} і ω_{\min} були обрані близькими до цих значень. Параметри ω_0 , a_P і b_P знаходили приладкою експериментальної залежності $\gamma=f(c_P)$.

Крива на Рис.6.4 для лактату хітозану була розрахована для області докритичних концентрацій по рівняннях (45) і (46) при наступних значеннях параметрів: $\omega_{\max} = 1.1 \cdot 10^7 \text{ м}^2/\text{моль}$, $\omega_{\min} = 6.9 \cdot 10^6 \text{ м}^2/\text{моль}$, $\omega_0 = 1.1 \cdot 10^5 \text{ м}^2/\text{моль}$, $a_P = 0.9$, $b_P = 10 \text{ м}^3/\text{моль}$ (для всієї молекули $\Sigma b_P = n b_P = 380 \text{ м}^3/\text{моль}$). З цього малюнка видно добре узгодження між експериментальною і розрахованою залежностями $\Pi=f(c_P)$ в області концентрацій до виходу на плато.

На рис.6.5 наведені розраховані за рівняннями (45) - (48) залежності адсорбції Γ_P (крива 1) і ступеня заповнення поверхні розділу фаз θ_P (крива 2) від концентрації лактату хітозану для моношарової адсорбції, а також значення адсорбції для моделі бішарової адсорбції (крива 1*, $b_{II} = 8 \text{ м}^3/\text{моль}$).

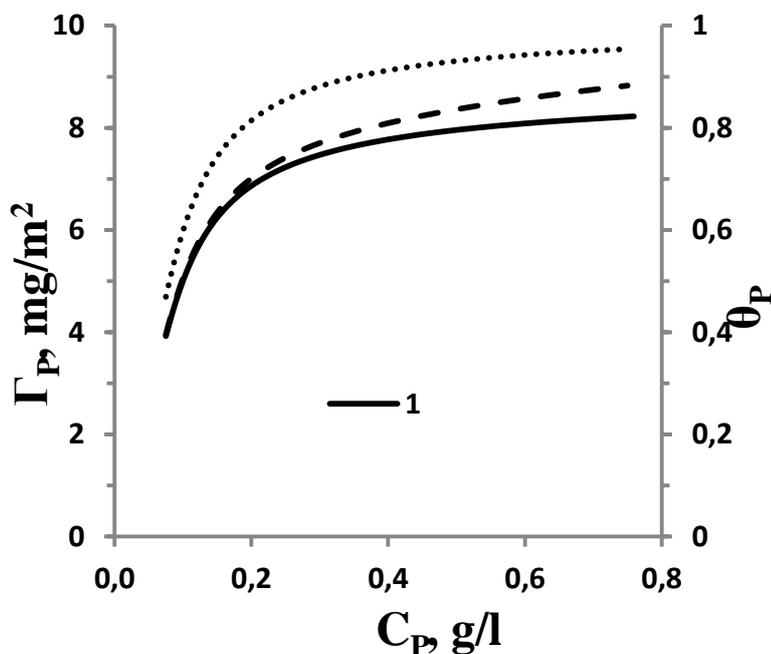


Рис.6.5 Розрахункові залежності величини адсорбції Γ_P (1) і ступеня заповнення поверхні θ_P (2) для моношарової адсорбції від концентрації лактату хітозану, і Γ_{Σ} (1*) - для бішарової адсорбції.

Отримані дані для випадку бішарової адсорбції значення Γ_{Σ} в області концентрацій більше 0,2 г/л вище відповідних значень, отриманих для моношарової адсорбції Γ_p . При цьому максимальна розбіжність відповідних значень не перевищує 7%. Однак, далі буде показано, що бішарова модель краще описує результати реологічних експериментів.

6.8. Динаміка формування поверхневих шарів і механізм адсорбції хітозану

На рис.6.6. представлені ізотерми динамічного поверхневого натягу $\gamma(t)$ для різних концентрацій лактату хітозану. Характер даних залежностей при низьких концентраціях в об'ємі розчинів на перший погляд схожий з такими для розчинів білків і узгоджується з результатами, отриманими в роботах для алкільованих хітозанів. Для останніх були виділені наступні стадії адсорбції: «індукція», «пост-індукція» і фінальна стадія. У нашому випадку також можна виділити аналогічні стадії адсорбції на кривих $\gamma(t)$.

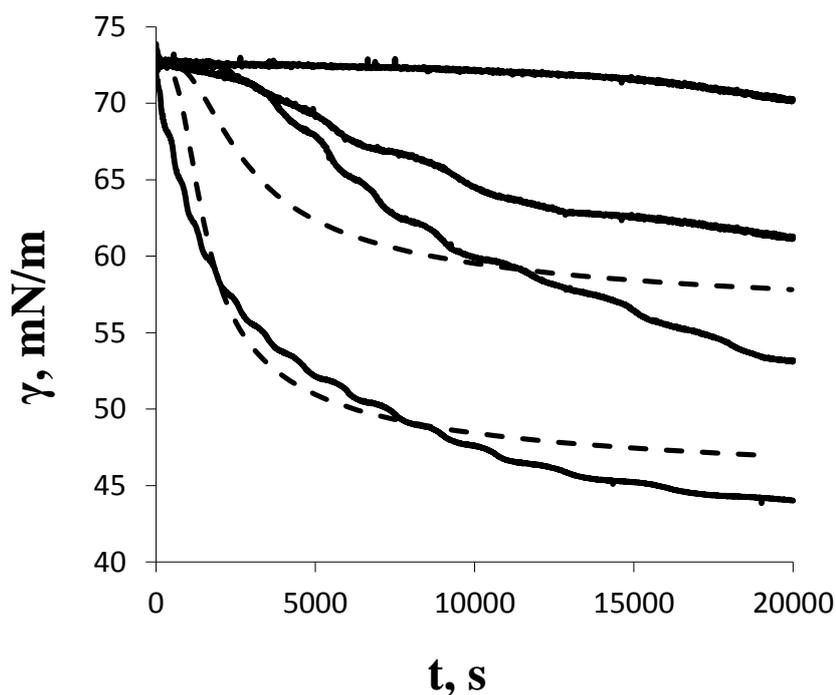


Рис. 6.6. Залежності динамічного поверхневого натягу від часу для розчинів лактату хітозану: експериментальні дані для концентрацій 0,2; 0,3; 0,4; 0,7 г/л (суцільні лінії зверху вниз); розрахункові дані по рівняннях (45) - (48) для концентрацій 0,4 і 0,7 г / л (пунктирні лінії)

Перші дві стадії адсорбції хітозану з дуже розбавлених розчинів (криві 1-3 на рис. 6.6.) характеризуються відносно пухкою упаковкою макромолекул в поверхневому шарі і низькими міжмолекулярними взаємодіями. Швидкість зниження поверхневого натягу для розглянутого дуже вузького діапазону концентрацій 0,2-0,4 г/л змінюється на кілька порядків. З ростом концентрації лактату хітозану (рис. 6.6, крива 4) перший етап, який характеризується повільним спаданням $\gamma(t)$ зникає і спостерігаються тільки два наступні етапи - з сильним зниженням поверхневого натягу, яке змінюється зменшенні швидкості $d\gamma/dt$.

З метою аналізу механізму адсорбції лактату хітозану була зроблена спроба опису експериментальних даних за допомогою теоретичної моделі, яка описує дифузійний механізм адсорбції.

Запропоноване Уордом і Тордеем співвідношення між динамічною адсорбцією $\Gamma(t)$ і приповерхневою концентрацією $c(0,t)$ ПАР для свіжоутвореної недеформованої поверхні має вигляд [223]:

$$\Gamma(t) = 2\sqrt{\frac{D}{\pi}} \left[c_0 \sqrt{t} - \int_0^{\sqrt{t}} c(0, t-t') d(\sqrt{t'}) \right], \quad (49)$$

де c_0 - концентрація поліелектролітів в об'ємі розчину, D - коефіцієнт дифузії, t - час, t' - змінна інтегрування.

Шляхом спільного рішення рівняння (49) з рівняннями (46) або (47), які є для (49) граничними умовами при дифузійному механізмі адсорбції, може бути знайдена залежність величини адсорбції від часу життя поверхні, $\Gamma=f(t)$, а потім і динамічний поверхневий натяг за рівнянням стану (1) [224].

Коефіцієнт дифузії молекул хітозану розраховували за формулою Польсона, запропонованої для розчинів полімерів [225]. Розрахований таким чином коефіцієнт дифузії для молекул хітозану дорівнює $D = 6,5 \cdot 10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$.

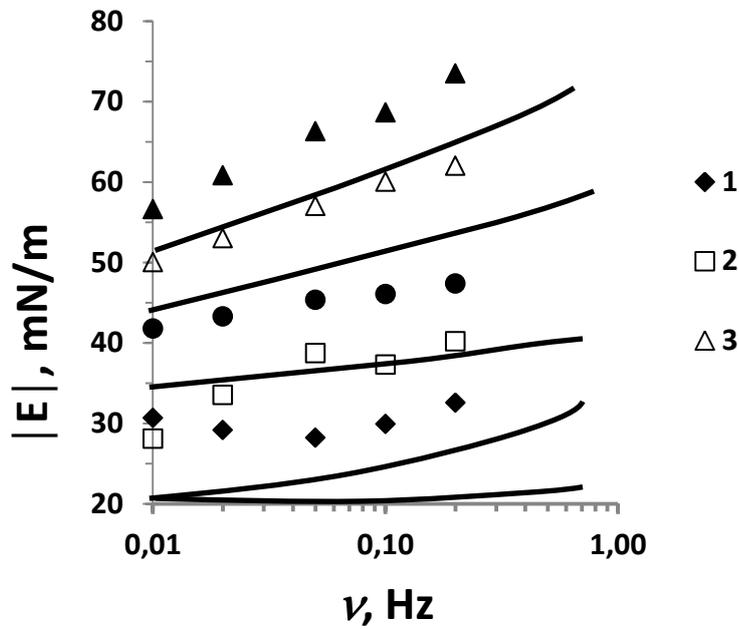
На рис. 6.7. наведені результати вимірювання динамічного поверхневого натягу розчинів лактату хітозану. Експериментальні криві динамічного поверхневого натягу порівняли з розрахунковими залежностями по моделі (45) - (49). Для цього використовували значення параметрів моделі, наведені вище.

Виявилося, що експериментальні дані незадовільно описуються цією моделлю навіть при дуже низьких значеннях коефіцієнта дифузії хітозану ($D = 10^{-14} \text{ м}^2/\text{с}$ в порівнянні з реальним значенням $10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$). Це вказує на недифузійний (бар'єрний) механізм адсорбції хітозану, оскільки швидкість встановлення рівноваги між поверхневим і приповерхневим шарами істотно менше швидкості дифузії ПАР до поверхні.

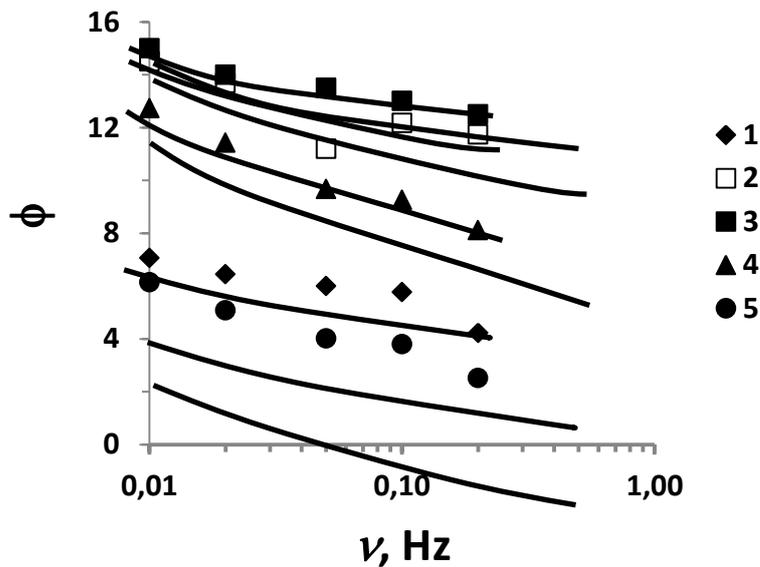
6.9. Реологічні властивості поверхневих шарів лактату хітозана

На рис. 6.7. наведено залежності модуля в'язкопружності і фазового кута розчинів лактату хітозану від частоти осциляцій краплі. Модуль в'язкопружності для низьких концентрацій лактату хітозану майже не залежить від частоти. Зі збільшенням концентрації лактату хітозану спостерігається збільшення модуля в'язкопружності з ростом частоти осциляцій. Величина фазового кута зменшується з ростом частоти осциляцій для розчинів у всьому досліджуваному діапазоні концентрацій. У той час як для залежностей зміни фазового кута при різних концентраціях лактату хітозану можна спостерігати максимальні значення $\phi=f(\nu)$, що припадають на концентрації 0,4 і 0,7 г/л. Ці закономірності обумовлені впливом обмінних процесів як між поверхневим шаром і об'ємом розчину, так і в самому поверхневому шарі. При збільшенні концентрації розчину обмінні процеси посилюються, а при збільшенні частоти осциляцій їх вплив зменшується.

На рис 6.8. наведено залежності модуля в'язкопружності і фазового кута розчинів лактату хітозану від концентрації при двох частотах: 0.01 і 0.1 Гц. Як видно, залежності модуля в'язкопружності мають виражений максимум при концентрації $c_p \approx 0.5 - 0.7 \text{ г/л}$. Така поведінка модуля в'язкопружності в значній мірі є наслідком того, що молярна поверхня поліелектролітів в поверхневому шарі зменшується з ростом адсорбції, як це впливає з рівнянь (45) - (48).



(a)



(б)

Рис. 6.7. Залежності модуля поверхневої в'язкопружності (а) і фазового кута (б) від частоти осциляцій краплі при різних концентраціях лактату хітозану в розчині, г/л: 1 - 0,2; 2 - 0,4; 3 - 0,55; 4 - 0,7; 5 - 1,0.

Наприклад, білки з гнучкими ланцюгами здатні розгортатися в поверхневому шарі при низьких значеннях адсорбції і поверхневого тиску. Таким чином, молярна поверхня білка може істотно змінюватися зі зміною поверхневого тиску [Ошибка! Закладка не определена.].

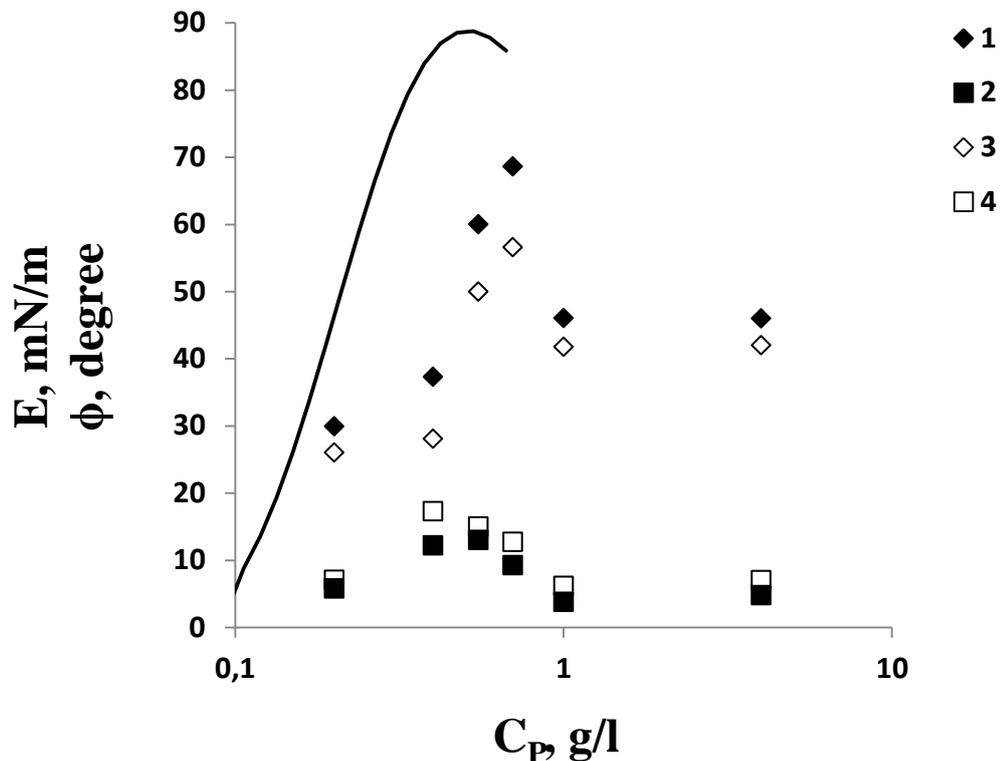


Рис. 6.8. Залежності модуля поверхневої в'язкопружності (1, 3) і фазового кута (2, 4) від концентрації лактату хітозану в розчині при частоті осциляцій: 1, 2 - 0,1 Гц; 3, 4 - 0,01 Гц.

Внаслідок бар'єрного механізму адсорбції лактату хітозану, обробка отриманих нами експериментальних даних по дилатаційній реології згідно теоретичної моделі [226], розробленої для дифузійного механізму адсорбції, дає нереальні значення коефіцієнта дифузії (10^{-14} м²/с і менше). Ймовірно, для теоретичного аналізу необхідно використовувати більш загальну теорію [227], приймаючи до уваги бар'єрний механізм адсорбції..

Експериментальна залежність модуля в'язкопружності від поверхневого натягу для лактату хітозану була порівняна з даними для поліелектролітів білкової природи і вивченого нами раніше аніонного природного поліелектроліту - гумату натрію (рис.3.5.16). Залежності $|E| = F(\Pi)$ для β -казеїну і β -лактоглобуліну при частоті осциляцій поверхні 0,1 Гц, отримані в роботі [228] методом форми осцилюючої краплі, а також для гумату натрію за даними роботи показані на рис. 6.9.

Як видно з рис. 6.9, експериментальні значення модуля поверхневої в'язкопружності для лактату хітозану порівнянні зі значеннями $|E|$ для білків.

Більш того, залежність $|E|=F(\Pi)$ для лактату хітозану займає проміжне положення в порівнянні з глобулярним β -лактоглобуліном і β -казеїном з гнучким ланцюгом. Максимальні значення модуля в'язкопружності для лактату хітозану досягаються в області більш високих значень поверхневого тиску, як і для β -казеїну з гнучким ланцюгом. У той час як гуMAT натрію має більш жорстку структуру, характеризується більш низькими значеннями модуля в'язкопружності, максимум яких досягається при менших значеннях поверхневого тиску (порівнянних зі значеннями для глобулярного β -лактоглобуліну). Механізм відмінності в реологічній поведінці глобулярних і білків з гнучкими ланцюгами в значній мірі є наслідком того, що гнучкі молекули поліелектролітів в порівнянні з глобулярними більшою мірою змінюють молярну поверхню.

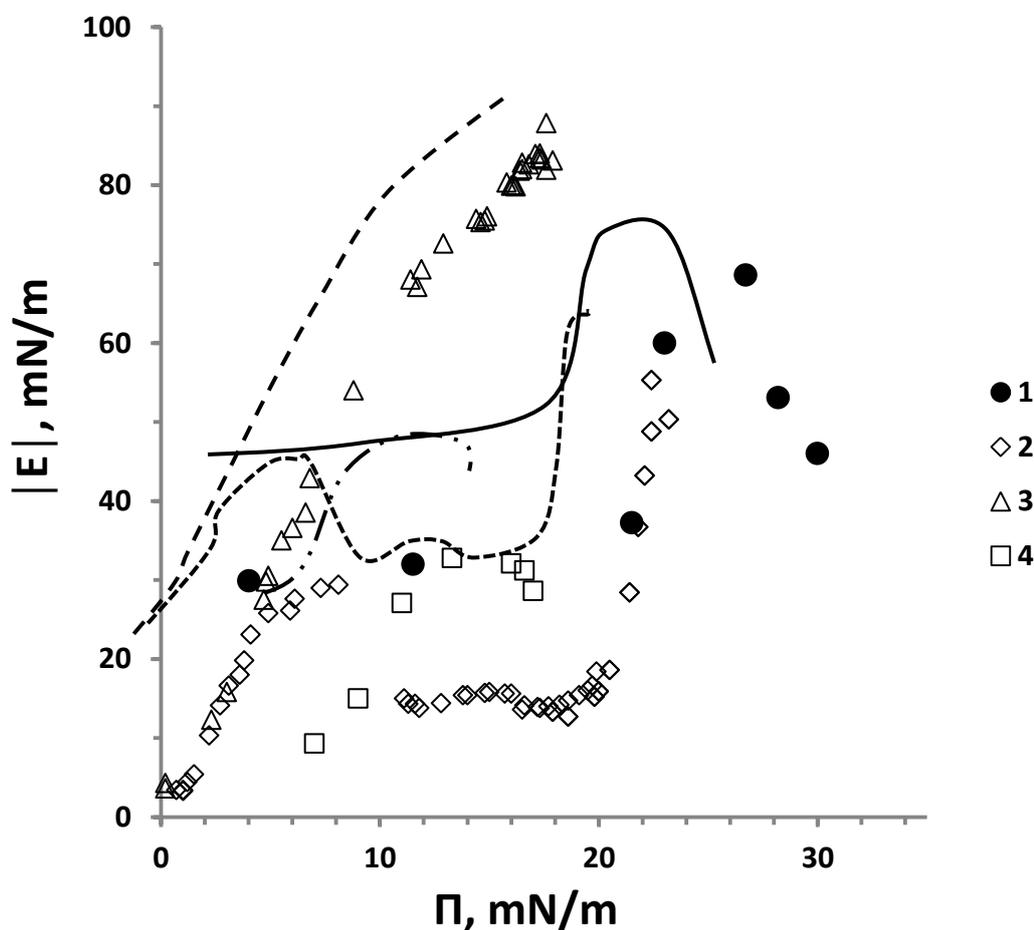


Рис. 6.9. Залежності модуля в'язкопружності від поверхневого тиску для розчинів лактату хітозану (1) за даними цієї роботи, а також для β -казеїну (2) і β -лактоглобуліну (3) за даними роботи [228Ошибка! Закладка не определена.] і гуMATу натрію (4) за даними при частоті осциляцій 0,1 Гц.

Досліджений в даній роботі лактат хітозану має відносно невисокий ступінь деацетилювання 70%, що ймовірно сприяє зниженню щільності зарядів і дозволяє змінювати йому молярну поверхню, утворюючи більш компактні структури. Однак така поведінка проявляється в меншій мірі в порівнянні з білками, що мають гнучкі ланцюги, за рахунок ефектів відштовхування між однойменними позитивними зарядами.

6.10. Дослідження фізико-хімічних властивостей гелевих покриттів і процесів масопереносу активних компонентів із них в модельне середовище

Плівки на основі хітозану з додаванням ДМСО.

Були отримані плівки лактату хітозану в присутності ДМСО. Концентрацію лактату хітозану в суміші розчинів варіювали від 1 до 2 мас.%. Концентрацію ДМСО в розчині також змінювали до 30 об.%. Концентрація гліцерину становила - 10 об.%. Плівки формували шляхом відливання змішаного розчину з подальшим висушуванням у сушильній шафі при 50 °С. Було виявлено, що плівки лактату хітозану з ДМСО виявляли здатність значно набухати в фізіологічному розчині. Зі збільшенням концентрації ДМСО набухання збільшується від 400% при 5 об.% до 1200% при 20 об.% ДМСО. Здатність до набухання також збільшується зі збільшенням концентрації хітозану. Встановлено, що плівки на основі лактату хітозану з ДМСО при концентрації останнього понад 5 об.% стають нерозчинними. Набухання отриманих плівок не зменшувалося протягом 3 днів експерименту. Ці результати узгоджуються з даними рентгенівської дифракції S. Grunt, які показали, що наявність високої концентрації органічного розчинника призводить до зміни кристалічної структури отриманих ацетатних плівок хітозану і робить їх нерозчинними у воді. Таким чином, додавання ДМСО до розчину лактату хітозану з подальшим утворенням плівки призводить до зміни властивостей плівок, зміни їх розчинності і дозволяє виключити введення зшиваючого агента в цьому випадку.

Хімічно-зшиті гідрогелі ПВС/хітозан.

Були створені зразки гідрогелів на основі ПВС/хітозан із різним вмістом ДКМЦ в якості зшиваючого агенту.

Для зразків гідрогелевих пластин визначали сорбційну здатність при односторонньому контакті з фізіологічним розчином. Зі зростанням вмісту ДКМЦ в суміші сорбційна здатність знижувалася від 1,596 г/г до 0,8 г/г.

Гелі з низьким вмістом ДКМЦ характеризуються більш високими значеннями ступеня набухання (до 210%), який починає знижуватися після 200 хвилин перебування гелю в фізіологічному розчині. Зменшення ступеня набухання свідчить про часткове розчинення полімерної матриці. У разі гідрогелю з максимальною концентрацією ДКМЦ ступінь набухання зростає до 150% зі збільшенням часу витримки в фізіологічному розчині і виходить на плато.

Відносна паропроникність для досліджуваних гелів через 24 год. складала 17-20%.

Результати кінетики виходу лідокаїну і діоксидину наведені на рис. 6. 10. З рис.6.10 видно, що збільшення концентрації ДКМЦ призводить до зменшення швидкості виходу лікарських речовин. Швидкість десорбції лікарських компонентів максимальна в перші дві години, кількість десорбованої за цей час речовини становить 87% для лідокаїну, 86% для діоксидину - з гелевих пластин з меншим вмістом ДКМЦ (1), і 73% для лідокаїну, 69% для діоксидину - з гелевих пластин з великим вмістом ДКМЦ (2). Більш повільна десорбція при збільшенні концентрації ДКМЦ може бути пов'язана із зростанням кількості зшивок полімерної сітки і зменшенням розмірів пір гелю, через які відбувається вихід лікарських речовин.

Для аналізу кінетики десорбції лікарських препаратів із гелів використовували рівняння Фіка:

$$\frac{M_t}{M} = kt^n$$

де (M_t/M) – відношення кількості речовини, що виділилася в модельне середовище, до максимальної кількості речовини, t – час десорбції, хв., n –

показник ступеня, що характеризує природу транспорту речовини в системі, k – характеристична константа для гідрогеля.

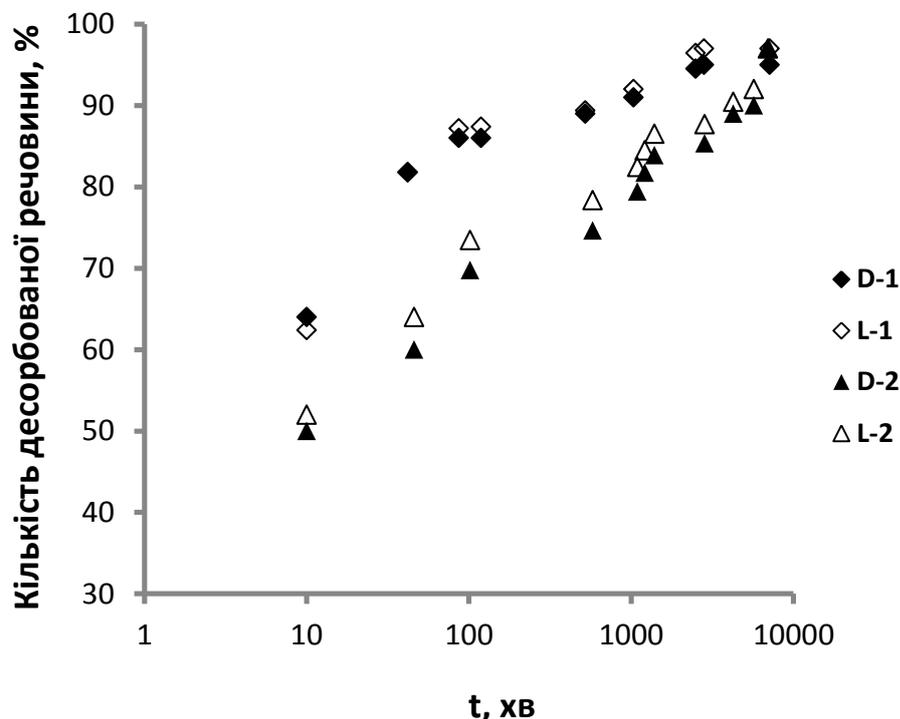


Рис.6.10. Кінетика десорбції лідокаїну (L-1, L-2) і діоксидину (D-1, D-2) з гідрогелів з вмістом ДКМЦ 0,05 мас.% (1) і 0,2 мас.% (2).

Дифузія речовини в зовнішнє середовище відповідає до закону Фіка, якщо $n < 0,5$. У тому випадку, коли носій є сильно набухаючим полімером або існують взаємодії між активною речовиною і матрицею, $0,5 < n < 1$. Кінетичні параметри n і k були розраховані із графіків в логарифмічних координатах $\lg(M_t/M) = f(\lg(t))$:

$$\lg\left(\frac{M_t}{M}\right) = \lg k + n \lg(t)$$

Визначені для гелів значення n для лідокаїну і діоксидину менше 0,5, що свідчить про те, що кінетика десорбції підкоряється закону Фіка і відбувається за рахунок дифузії через пори гелю.

Кріогелі на основі ПВС і хітозану.

Кріогелі ПВС і сумішей ПВС з хітозаном були отримані при різних концентраціях і співвідношеннях компонентів. Розроблені гідрогелі характеризуються високим власним вмістом води і сорбційною здатністю до

модельного середовища. Було показано, що криогелі на основі сумішей ПВС/хітозан характеризуються більш високою здатністю до набухання у порівнянні з криогелями ПВС, що є важливою властивістю в системах доставки ліків. Набухання отриманих гідрогелів не є рН- чутливим.

Здатність до набухання збільшується зі збільшенням концентрації хітозану – від 10% для плівок на основі 15мас.% ПВС до 100% для плівок з додаванням хітозану в концентрації до 1 мас.%. Це свідчить про те, що хітозан сприяє утворенню менш зв'язаного гідрогелю. Менш зшиті гідрогелі, як правило, демонструють вище водопоглинання, оскільки зі збільшенням кількості зшивок менше води може підтримуватися в структурі гелю.

Формостійкість гелів також змінюється зі збільшенням концентрації хітозану: від 3% для криогелю ПВС до 20% для криогелю ПВС/хітозан із концентрацією хітозану 1.0 мас.%. Ці дані також свідчать про формування менш зв'язаного гідрогелю ПВС/хітозан. Вивчення формостійкості досліджуваних зразків показало, що останні зберігають свою форму при насиченні модельним середовищем. Збільшення площі їх основи на 10-15% свідчить про те, що при клінічному використанні гелеві пластини стабільно знаходяться на раневій поверхні, запобігаючи поширенню інфекції за площею рани.

Були досліджені фізико-хімічні властивості криогелей ПВС/хітозан із включеними до їх складу лікарськими препаратами. Концентрація ПВС у складі гелю складала 15 мас.%, хітозану – 0,7 мас.%. Наявність лікарських препаратів практично не змінює сорбційної здатності і ступіня набухання гідрогелів, форма гелю зберігається при насиченні модельним середовищем. Так, сорбційна здатність при однобічному контакті з фізіологічним розчином для гідрогелей з різними лікарськими препаратами складає 0.1-0.4 г/г, ступінь набухання – 75 – 85%, формостійкість – 9 – 12%.

При дослідженні кінетики виходу лікарських препаратів із криогелів ПВС/хітозан встановлено, що діоксидин і лідокаїн повністю виділяються в модельне середовище впродовж однієї доби і вже понад 90 % речовини виділяється в перші дві години (рис. 6.11). Додаткове введення до складу криогелів ПВС/хітозан діальдегіду КМЦ призводить до сповільнення виходу лікарських препаратів. Так, для криогелів з ДКМЦ лідокаїн і діоксидин повністю виділяються в модельне середовище впродовж 7-ми діб (рис. 6.12). Швидкість

виходу лікарських препаратів також максимальна в перші дві години, однак кількість десорбованої за цей час речовини становить 50-55%. Більш тривала кінетика виходу речовин у випадку гелів з ДКМЦ може бути пов'язана зі здатністю ДКМЦ зшивати і молекули ПВС, і хітозану і створенням таким чином додаткової сітки зв'язків.

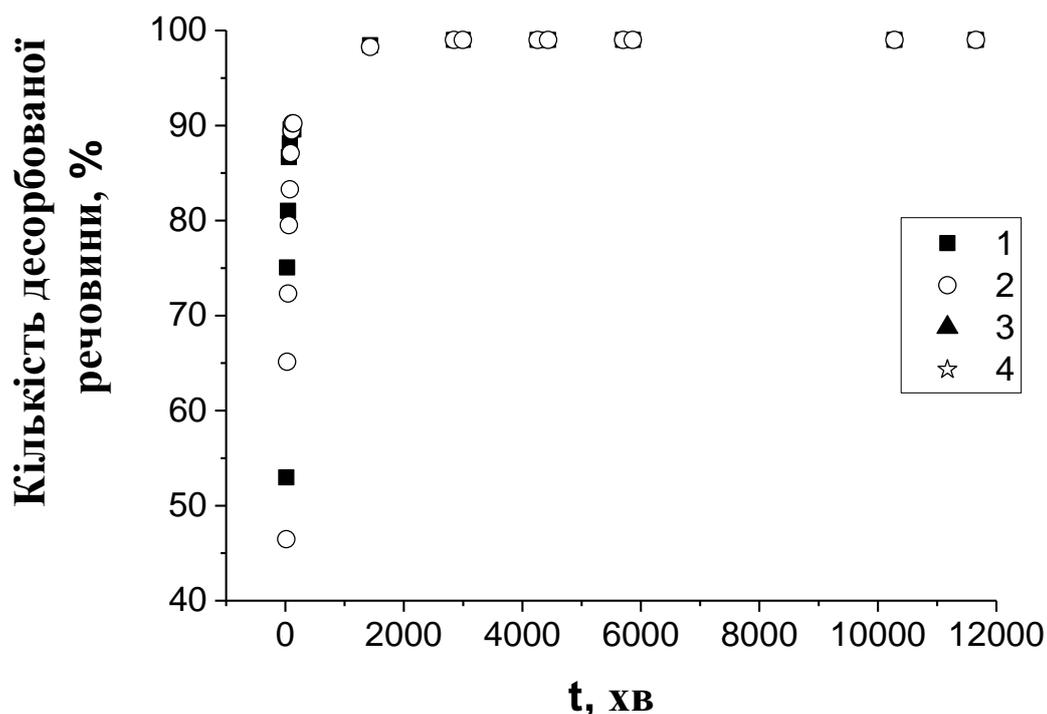


Рис 6.11. Кінетика десорбції лідокаїну (2), діоксидину (3) із криогеля ПВС/хітозан (гель 1).

Аналіз кінетики десорбції лікарських препаратів із криогелів було проведено з використанням рівняння Фіка (як описано вище). Отримані результати схожі з даними для хімічно-зшитих гелів ПВС/хітозан отриманих сушкою на повітрі.

Визначені для криогелів різного складу (гелі 1, 2) значення n менше 0,5 (табл.6.2), що свідчить про те, що кінетика десорбції підкоряється закону Фіка і відбувається за рахунок дифузії через пори гелю.

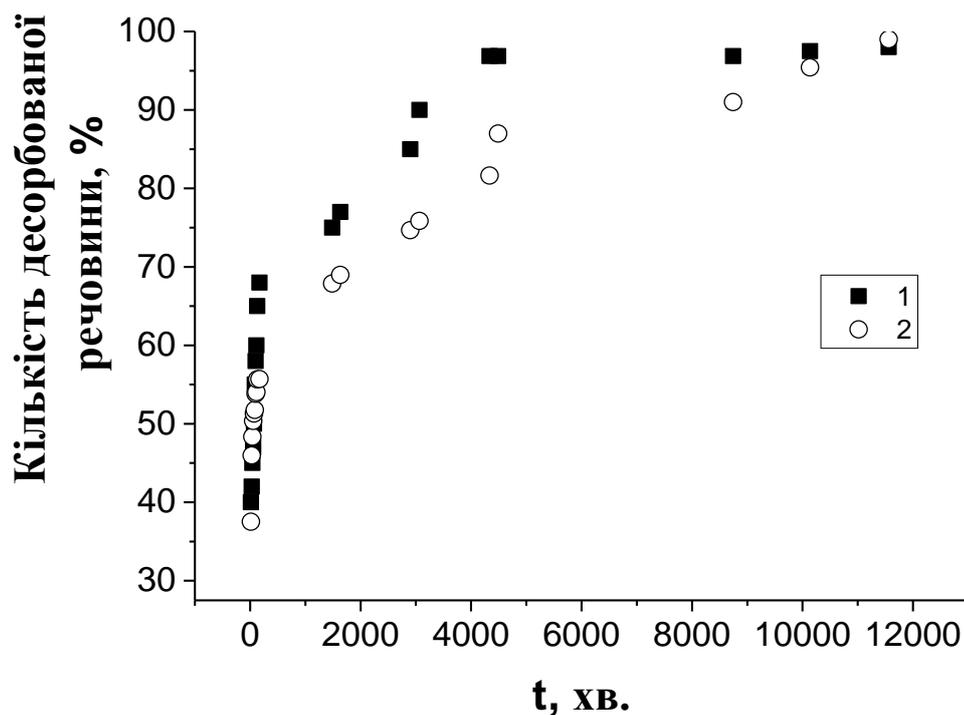


Рис.6.12. Кінетика десорбції діоксидину (1), лідокаїну (2) із кріогеля ПВС/хітозана н/ДКМЦ (гель 2).

Таблиця 6.2

Кінетичні параметри десорбції лікарських речовин із гелів ПВС/хітозан.

Речовина	n	k	R ²
Лідокаїн – кріогель 1	0,31	0,57	0,97
кріогель 2	0,18	0,49	0,97
Діоксидин – кріогель 1	0,30	0,58	0,97
кріогель 2	0,20	0,50	0,95

Таким чином, зміною складу гелю можна регулювати час десорбції включених до його складу компонентів.

6.11. Порівняльний аналіз кінетики десорбції активних компонентів із кріогелів ПВС/хітозан і хімічно-зшитих гідрогелів ПВС/хітозан утворених при висушуванні.

Вивчався вплив типу та складу гелю на властивості вивільнення включених лікарських компонентів. Результати порівняльного аналізу кінетики десорбції лідокаїну із кріогелів та хімічно-зшитих гідрогелів ПВС/хітозан наведені на рис. 6.13. Кріогелі та хімічно-зшиті гідрогелі ПВС/хітозан з низьким вмістом ДКМЦ характеризуються спонтанним, одноразовим вивільненням препарату - близько 90% його вже виділяється протягом перших трьох годин десорбції (рис. 6.13, криві 1 та 3). Введення ДКМЦ до складу кріогелю (рис. 6.13, крива 2) та збільшення концентрації ДКМЦ у складі гідрогелю (рис. 6.13, крива 4) суттєво уповільнює дифузію ліків. Швидкість вивільнення лідокаїну також максимальна у перші дві години, проте кількість десорбованої речовини на цей час становить 55% та 75% відповідно. Кінетичні залежності коефіцієнтів дифузії розраховували, використовуючи співвідношення [229]:

$$\frac{M_t}{M} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi l^2} \right)^{0.5}$$

де M_t і M - кількість лікарського засобу, що виділяється за час t і нескінченно; D - коефіцієнт дифузії; l - товщина пластини.

На рис. 6.14 наведені залежності коефіцієнта дифузії від часу. Характер отриманих залежностей ідентичний, що свідчить про ідентичність механізму вивільнення препарату з досліджуваних гелів. Всі матеріали характеризуються монотонним зниженням коефіцієнта дифузії зі зменшенням концентрації препарату. Однак кріогель, що містить ДКМЦ та хімічно-зшитий гідрогель з вищим вмістом ДКМЦ, характеризується нижчими коефіцієнтами дифузії, що призводить до подовження вивільнення лікарського засобу.

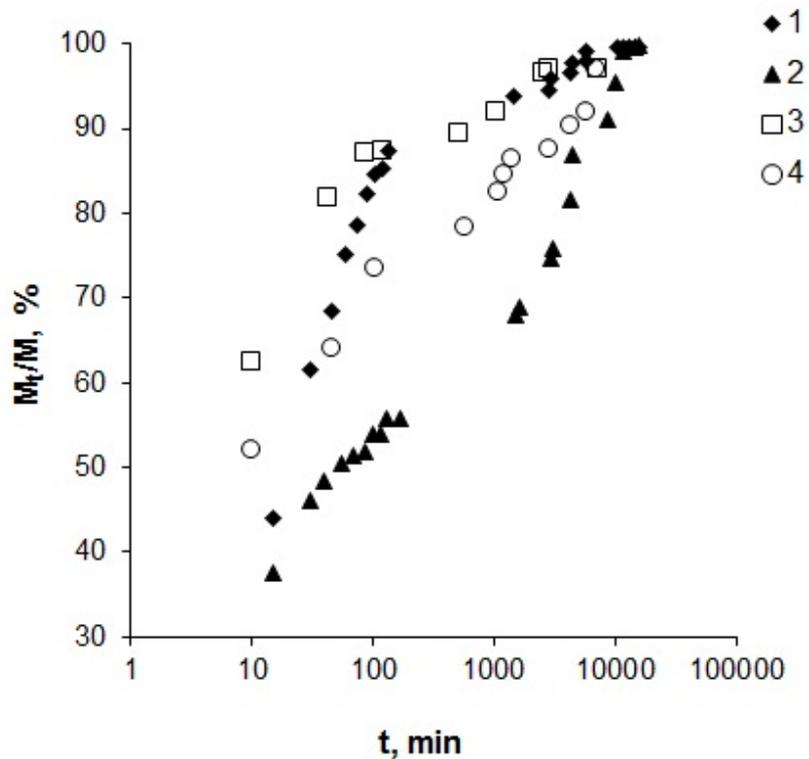


Рис. 6.13 Кінетика десорбції лідокаїну з криогелів ПВС/хітозан (1) та ПВС/хітозан з 0,2% ДКМЦ (2); хімічно-зшитих гідрогелів ПВС/хітозан з 0,05% ДКМЦ (3) та ПВС/хітозан з 0,2% ДКМЦ (4) утворених при висушуванні.

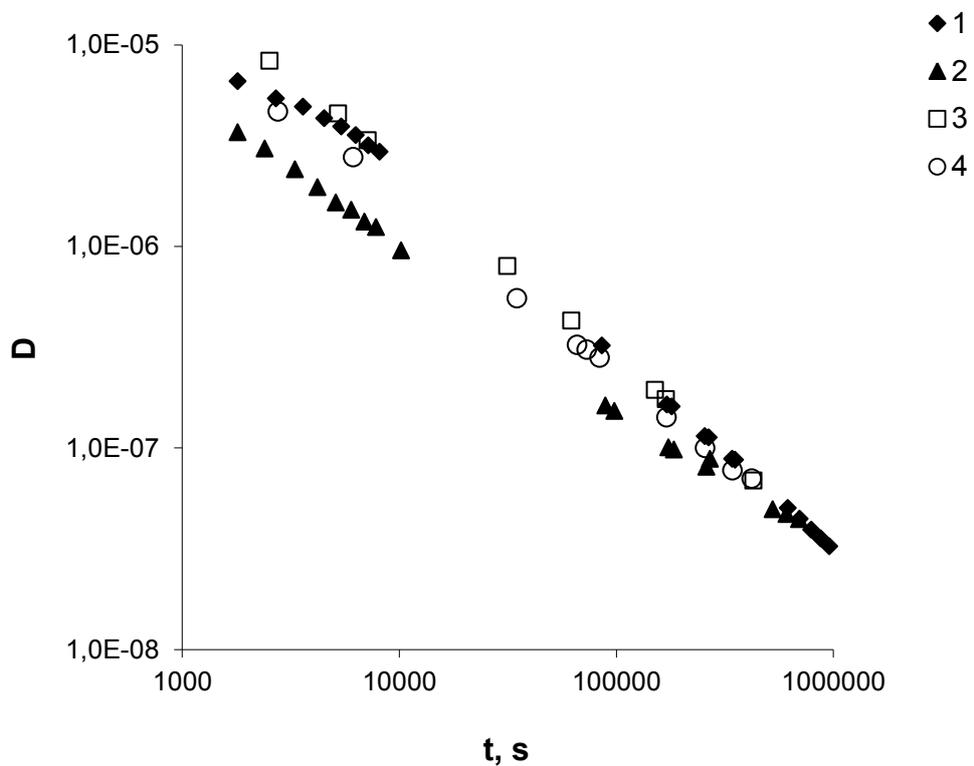


Рис. 6.14. Залежності коефіцієнта дифузії лідокаїну від часу для криогелів ПВС/хітозан (1) та ПВС/хітозан з 0,2% ДКМЦ (2); хімічно-зшитих гідрогелів ПВС/хітозан з 0,05% ДКМЦ (3) та ПВС/хітозан з 0,2% ДКМЦ (4) утворених при висушуванні.

РОЗДІЛ 7.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ ТРАНСПОРТУ КИСНЮ І ОКСИДУ ВУГЛЕЦЮ І ЇХ ДЕТЕКТУВАННЯ В КРОВІ НЕІНВАЗИВНО МЕТОДАМИ ОПТИЧНОЇ ПУЛЬСОКСИМЕТРІЇ ТА КАРБОКСИМЕТРІЇ

Фізіологічною основою нормального легеневого газообміну, що відбувається шляхом перенесення газу між повітрям навколишнього середовища, яким ми дихаємо, та молекулою гемоглобіну (Hb), що міститься в еритроцитах крові, що проходить через легеневі капіляри.

Гемоглобін має складну структуру і при нормальному функціонуванні може знаходитися в одній із трьох форм: ферогемоглобін (звичайно його називають просто гемоглобіном), оксигемоглобін і ферогемоглобін (називаний також метгемоглобіном). В деоксигемоглобіні залізо знаходиться в закисній формі Fe(II). Наявність і стан кожної форми характеризується спектрами поглинання певних довжин світла. Це явище вивчалось у цьому підрозділі роботи як засіб можливого неінвазивного детектування і контролю проявів фракційних змін у молекулах гемоглобіну щодо транспорту кисеньзалежних проявів і можливого коригування..

Оксид вуглецю CO, що є продуктом неповного згоряння вуглеводнів, викликає більше половини смертельних отруєнь у всьому світі. Механізм токсичної дії чадного газу зумовлений утворенням карбоксигемоглобіну HbCO – стійкого комплексу гемоглобіну, в якому атоми заліза замість молекулярного кисню зв'язуються з оксидом вуглецю, що має хімічну спорідненість до гемоглобіну у 200-300 разів вищу порівняно з киснем, і на 3-4 порядки триваліший час виведення з організму.

Утворення карбоксигемоглобіну зменшує здатність крові до транспорту кисню і його наступного вивільнення в тканинах, викликаючи їхню гіпоксію, що особливо позначається на органах з високою потребою в кисні, насамперед, серці і мозку. Час напіввиведення CO з організму за звичайних умов складає 4-6 годин; він може бути скорочений до ~1 години при диханні чистим киснем і до ~20 хвилин при гіпербаричній вентиляції легенів киснем

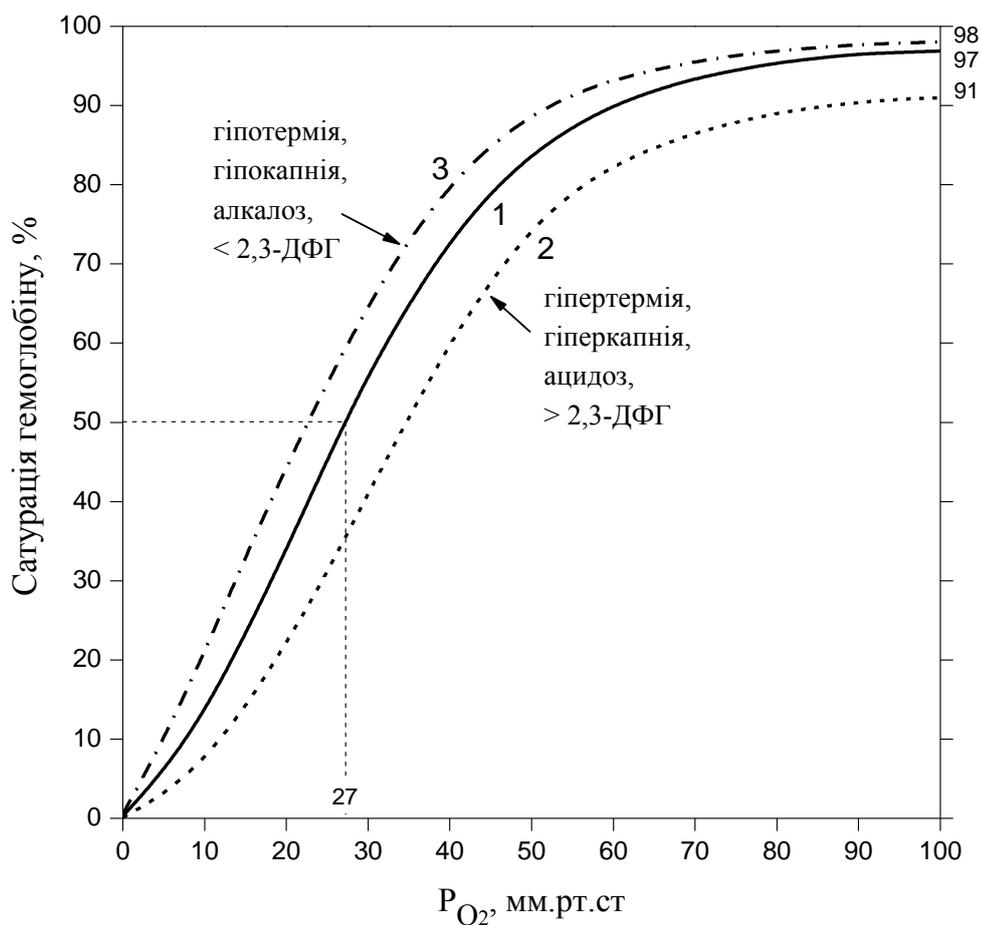


Рис. 7.1. Крива дисоціації кисню для гемоглобіну. 1 – норма; 2 – зсув вправо (при зниженні рН, підвищенні температури, рівня CO_2 , вмісту 2,3-дифосфогліцерату); 3 – зсув вліво (при підвищенні рН, зниженні температури, рівня CO_2 , вмісту 2,3-ДФГ)

Всі доступні до недавнього часу портативні засоби вимірювання вмісту карбоксигемоглобіну в крові мало придатні для підтвердження діагнозу отруєння CO поза стаціонарами лікарень .

Фотохімія гемових протеїнів почала вивчатись досить давно, спочатку переважно методами спектроскопії видимого діапазону. З появою імпульсної лазерної спектроскопії та вдосконаленням спектроскопічної техніки почались спроби виміряти квантові виходи фотодисоціації різних комплексів гемоглобіну, однак отримані результати досить розбіжні.

Кінетика процесу фотолізу може бути представлена у вигляді наступних стадій: (1) перехід комплексу гемопротеїну з лігандом у збуджений стан ($\tau_{1/2} < 50$ фс); (2) фотодисоціація комплексу і поява спектру deoxyHb ($\tau_{1/2} = 300$ фс); (3) швидка релаксація, що відповідає переходу збудженої молекули на основний

енергетичний рівень ($\tau_{1/2} = 2,5-3,2$ пс); (4) повільна рекомбінація продуктів фотолізу (тобто реасоціація ліганду з гемом, що відокремився під дією випромінювання, але не встиг віддалитися). Процес повільної рекомбінації має різні характерні часи для різних лігандов: 0,1 μ с для HbCO і 1-3 нс для HbO₂.

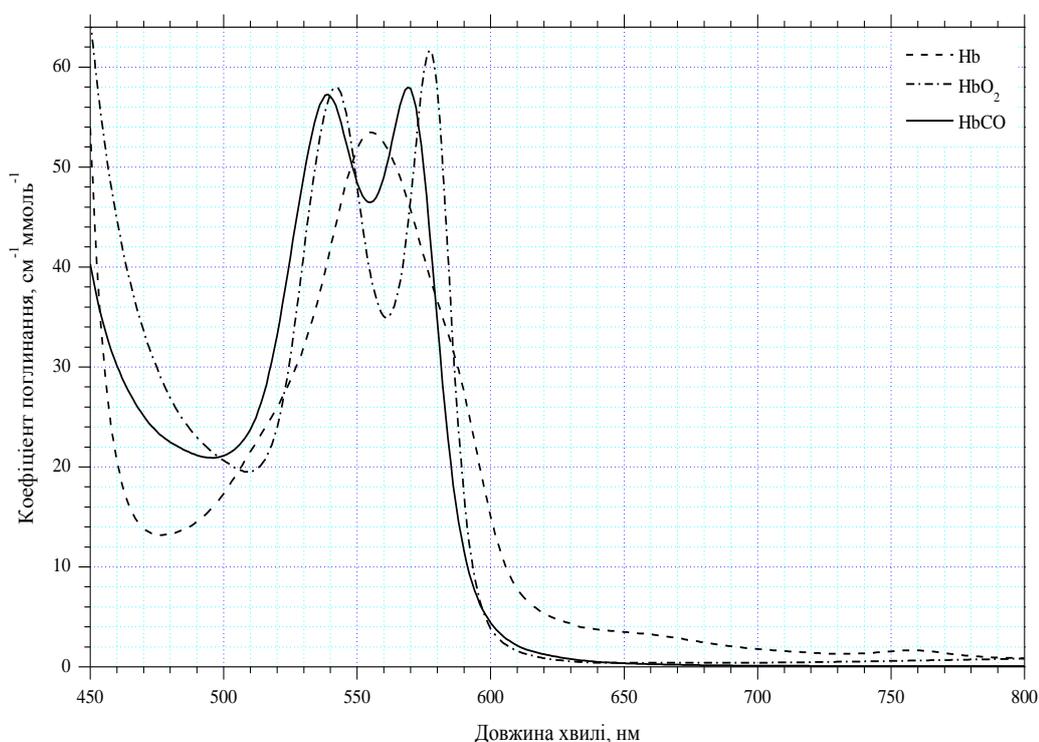


Рис. 7.2. Спектри поглинання похідних гемоглобіну – відновленого Hb, оксигемоглобіну HbO₂ і карбоксигемоглобіну HbCO у видимій області спектру, інтерпольовані за даними [230,231].

Унікальність спектрів похідних гемоглобіну зумовлена перебудовою структури гема при приєднанні кисню та оксиду вуглецю до молекули гемоглобіну. В молекулі гемоглобіну Hb залізо віддалене від площини порфіринового кільця приблизно на 0,5–0,6 Å. З шести 3d електронів заліза Fe(II) два електрони спарені на одній з нижчих *d*-орбіталей (d_{xy} , d_{yz} , d_{xz}), а чотири електрони займають *d*-орбіталі, що залишилися, їхні спіни паралельні і сумарний спін $S = 2$. Спектр поглинання у видимій області має одну характерну смугу з $\lambda_{\max} \sim 556$ нм.

Приєднання кисню веде до значних змін. Атом заліза в оксигемоглобіні лежить практично в площині порфіринового кільця (відстань до площини складає від 0 до 0,16 Å). Усі шість *d*-електронів спарені на трьох нижчих *d*-

орбіталах, сумарний спин $S = 0$, оксигемоглобін діамагнітний. У видимій області спектру є дві характерні смуги поглинання: $\lambda_{\max 1} = 542 \text{ нм}$ і $\lambda_{\max 2} = 576 \text{ нм}$.

Приєднання до молекули Нв оксиду вуглецю приводить до аналогічних змін, але, порівняно з оксигемоглобіном, у карбоксигемоглобіну смуги поглинання дещо зсунуті у бік коротких хвиль: $\lambda_{\max 1} = 538 \text{ нм}$ і $\lambda_{\max 2} = 568 \text{ нм}$.

На рис. 7.3. наведено різницевий спектр поглинання карбоксигемоглобіну НвСО і оксигемоглобіну НвО₂ в області спектру від 450 до 700 нм.

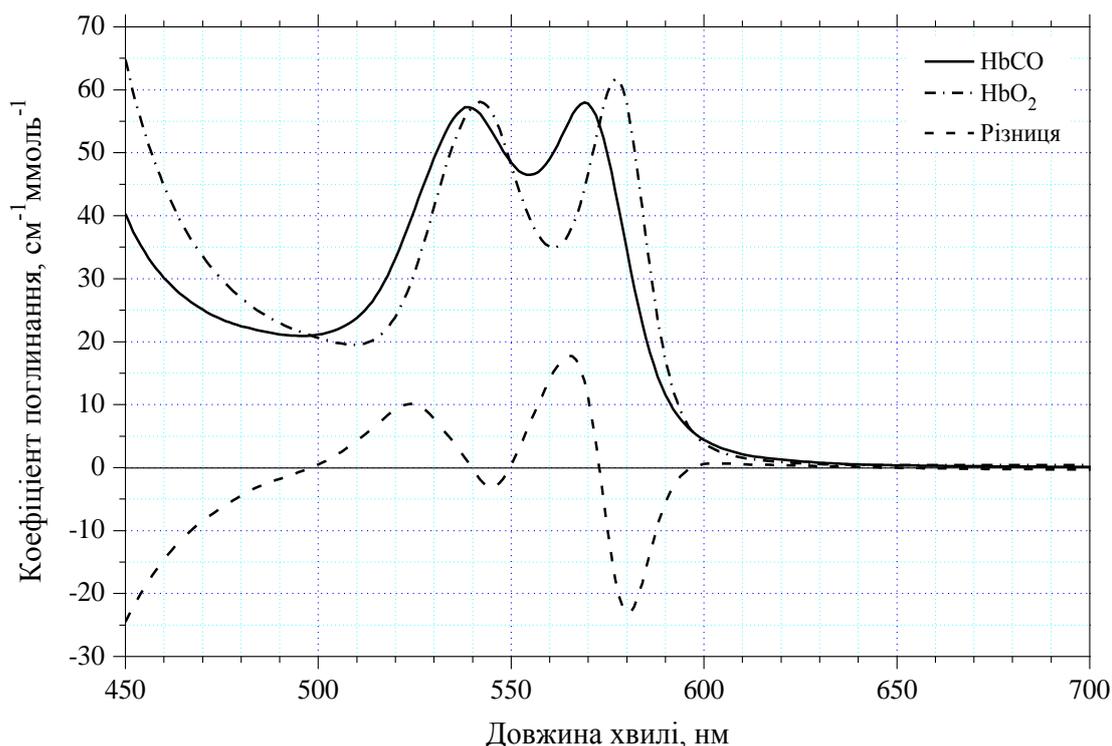


Рис. 7.3. Різницевий спектр поглинання карбоксигемоглобіну НвСО і оксигемоглобіну НвО₂ у видимій області спектру.

7.1. Створення вимірювального пульсоксиметричного стану з функцією неінвазивного визначення ознак інтоксикації монооксидом вуглецю.

Створення медичних приладів та систем із класу діагностичних, що ґрунтуються на одночасному виявленні та кількісній оцінці негативних змін в діяльності не однієї, а декількох функціональних систем і процесів в організмі людини, є однією з актуальних проблем, вирішення яких сприяє підвищенню якості і ефективності екстреної медичної допомоги і охорони здоров'я населення.

Гостре отруєння шкідливими випарами, в тому числі монооксидом вуглецю (СО), відомим блокатором функції гемоглобіну (Нб) – поширене явище, що потребує швидкого діагностування в обмежено короткий термін, та заходів з попередження ризику летальних наслідків кожної людини, що перебуває та дихає в середовищах з інтенсивним виділенням шкідливих випарів, диму чадного газу та інших чинників. Насамперед це стосується найбільш розповсюджених і важких форм інтоксикації організму людей, які змушено попадають в зони пожеж, їх гасіння, чи у працівників, зайнятих у промислових процесах певних галузей, а також у побуті осіб, які палять цигарки різного складу [232-235].

Отруєння шкідливими випарами спричиняє майже одночасно серйозні ураження багатьох систем та органів.

Наслідки перенесених отруєнь часто приводять до втрати працездатності та інвалідності постраждалих [236,237]. Своєчасна медична допомога, починається з контролю ознак життя: дихання, діяльності серця, температури тіла, насичення крові киснем, СО та інших функцій, контроль за змінами яких в часі, починаючи з місць враження, часу транспортування до стаціонару. Вчасна діагностика отруєння визначає і тактику медикаментозної терапії, примусової оксигенації крові киснем, зниження ризику розвитку ускладнень та можливого летального результату [238,239].

Механізми інтоксикаційної дії блокатора функції Нб – СО вивчено досконало багатьма дослідженнями [240-242].

Спричинене вдиханням СО блокування здатності Нб приєднувати кисень у капілярному руслі легень, надалі веде до зниження його вмісту в артеріальній крові, в крові капілярного русла органів і тканин, до накопичення в них вуглекислоти, впливу на діяльність мозку, серця, печінки, нирок, помітних змін функції дихання, серцево-судинної системи, проявів гіпоксії, ацидозних явищ, інших розладів. При блокуванні оксигемоглобінової фракції до 80% і більше життєві процеси неможливі.

Мета нашого дослідження – створення неінвазивного методу визначення і моніторингу сукупності показників стану життєвих функцій осіб з ознаками інтоксикації монооксидом вуглецю та створення на новій основі компактного

апаратно-програмних засобів для підвищення якості екстреної медичної допомоги в умовах небезпеки і ліміту часу.

У цьому підрозділі звіту коротко представляється опис тільки одного підрозділу – розробку апаратно-програмного модуля визначення у навколишньому повітрі, а за можливості, і у видихуваному, наявності моно оксиду вуглецю –основного блокатора функцій гемоглобіну крові та транспорту кисню і вуглекислого газу.

Сенсорний модуль визначення моно оксиду вуглецю у повітрі. Розроблення модуля спрямовано на визначення та моніторингу CO у повітрі і ґрунтувалось на застосуванні електрохімічного газового датчика чадного газу TGS5042 з власними модифікаціями електронної схеми. За характеристиками такий датчик підтримує електрохімічну окислювальну реакцію CO з повітрям, при якій окислення приводить до втрати електронів на одному електроді та приріст електронів (відновлення) на іншому електроді в певних температурних умовах. Датчик має два електроди, які підключаються до зовнішнього контуру вимірювання струму, який генерується відповідно до величини концентрації газу. На рис. 7.4 представлена схема електрохімічного датчика, у якому при надходженні CO відбувається формування струму, яке пропорційне концентрації CO.

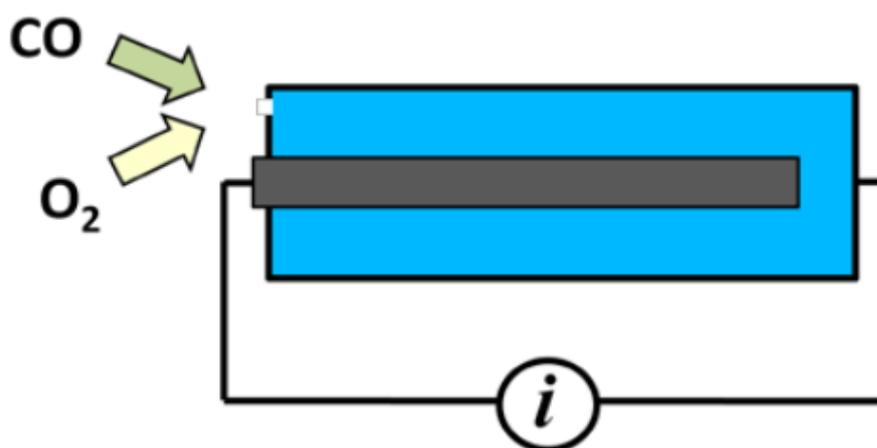
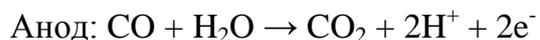


Рис. 7.4. Схема електрохімічного датчика CO.

Під час цього процесу на аноді генеруються протони, які проводяться до катода через протонпровідний електроліт. Отвір та дифузійний бар'єр контролюють швидкість газообміну та випаровування води.



Перевагами датчика є невеликі розміри, простота роботи з низьким енергоспоживанням, висока чутливість, надійність, хороша селективність щодо CO та незначна чутливість до інших речовин, і відносно низька вартість. Цей датчик має широке застосування. Основним недоліком є те, що калібрування та належну роботу не можна перевірити без застосування випробовуваного газу.

Електрична схема модуля визначення та моніторингу CO у повітрі призначена для отримання сигналу з датчика для подальшого його надсилання до АЦП. Схема зображена на рис. 7.4 та складається з таких основних частин:

1-блок підсилення; 2 - блок формування напруги зсуву; 3 - термочутливий ланцюг; 4 - формувач опорної напруги.

Блок підсилення побудований на ОП DA1.1 та DA1.2. Оскільки датчик чадного газу **TGS5042** електрохімічного типу, і його вихідним сигналом є струм, який пропорційний концентрації досліджуваного газу, тому перший каскад на DA1.1 виконано за *схемою перетворювача струм-напруга* з регульованим коефіцієнтом перетворення, який задається опорами постійного R2 та підстроювального R7 резисторів. Це зроблено для того, щоб було можливо налаштувати необхідний коефіцієнт підсилення всієї схеми в залежності від відхилень чутливості датчика (варіюється в діапазоні 1,2 – 2,4 нА/ppm). RC-ланка R1C1 призначена для зменшення рівня шуму на виході схеми. Резистори R3 та R4 встановлені з метою підвищення стійкості схеми до зовнішніх завад. Оскільки при вимкненому живленні датчик TGS5042 схильний до поляризації, на n-канальному польовому транзисторі VT1 з керуючим рп-переходом побудовано схему деполіризації. Для його коректної роботи в перший каскад подається напруга зсуву, яка дорівнює 2В з виходу повторювача на ОП DA1.3.

Другий каскад **блоку підсилення** зібрано за *схемою диференціального підсилювача* на ОП DA1.2. Його коефіцієнт підсилення рівний 10, чого достатньо, щоб вихідний сигнал при максимальній вимірюваній концентрації 100 ppm був на рівні 2 В. На неінвертуючий вхід підсилювача подається напруга зсуву з повторювача DA1.4 для того, щоб сигнал на виході схеми був зсунутий на 320 мВ у випадку, якщо датчик знаходиться в чистому повітрі.

Сигнал з другого каскаду блоку підсилення подається прямо на вхід АЦП для оцифрування та подальшої обробки.

Формувач опорної напруги 3,3 В побудовано на мікросхемі лінійного регулятора напруги DA2. Котушка L1 та конденсатори C4C5 утворюють фільтр в колі живлення схеми, а конденсатор C3 забезпечує стабільну роботу DA2.

Резистивний подільник R5R6 формує напругу, яка необхідна для правильної роботи першого каскаду блоку підсилення. Схема на резисторах R12R13 регулює зсув напруги у другому каскаді. Сигнал з **датчика TGS5042** залежить від температури газу. Тому в схемі передбачена можливість коригувати сигнал за допомогою **термістора** R16 з негативним температурним коефіцієнтом. Резистори R14 та R15 призначені для лінеаризації температурної характеристики термістора та формують напругу, яка майже пропорційна вимірюваній температурі. Алгоритм вимірювання передбачає обробку сигналу з похибкою не більше 1°C в діапазоні 8..27 °C. Цього значення цілком достатньо для того, щоб компенсувати зміни сигналу, які викликані коливаннями температури.

Виходи схеми підключаються до аналогових входів МК. За допомогою розробленого програмного забезпечення (ПЗ) відбувається оцифрування та подальша обробка сигналів, які надійшли зі схеми вимірювача. Розрахунок кінцевого значення концентрації CO відображається на екрані. Технічні характеристики модуля визначення та моніторингу CO у повітрі представлені у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1.

Технічні характеристики модуля визначення та моніторингу CO у повітрі

Параметр	Значення
Діапазон вимірювання концентрації CO	0 – 100 ppm
Чутливість	0,5 ppm
Діапазон робочих температур	0 – 40 °C
Напруга живлення	5 В
Відображення результатів	На екрані

На рис. 7.6. зображено алгоритм визначення концентрації CO у видихуваному повітрі. Прилад з інтервалом 100 мс вимірює сигнал з датчика. Якщо отримано максимальне за час видиху значення, то тоді зчитуються показання термодатчика та визначається температура повітря. Використовуючи ці та записані в EEPROM МК значення калібрувальної кривої, програма розраховує величину концентрації CO у видиху та надсилає це значення на екран дисплею. Після завершення, ітерація повторюється знову.

В ході експериментальних досліджень була отримана калібрувальна залежність для розробленого модуля визначення CO в повітрі, Калібрувальна залежність має високу лінійність з коефіцієнтом регресії $R^2=0,867$.

При отруєнні чадним газом, організм людини починає поступове виведення CO диханням з організму людини, і тим самим у видихуваному повітрі починає зростати рівень CO. Тому рівень CO у видихуваному повітрі постраждалого може бути одним з індикаторів інтоксикації.

Потреба у керуванні визначення значної кількості показників та швидкозмінності їх значень, визначила застосування у приладі мікроконтролерного модуля, а саме мікроконтролерної плати «STM32F746G Discovery», як базову з її перевагами програмного керування потоками сигналів, їх оперативного оброблення, документування, візуалізації на малоформатному дисплейному пристрої (рис. 7.5.).

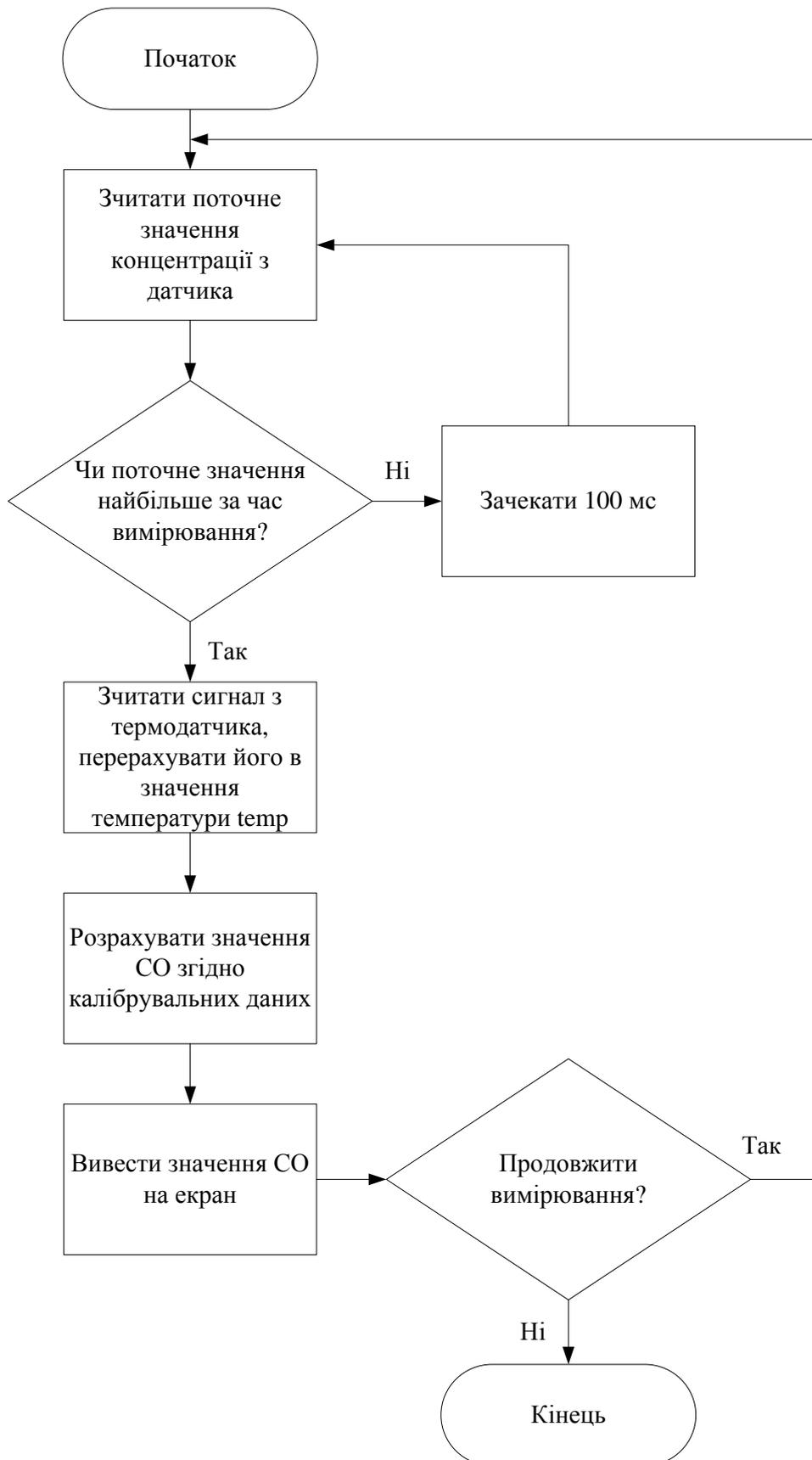
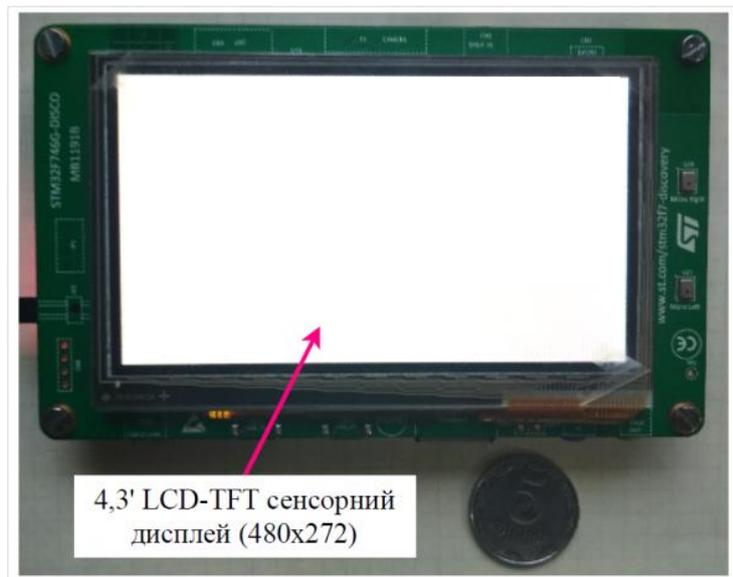


Рис. 7.6. Алгоритм визначення та моніторингу CO у повітрі



4,3' LCD-TFT сенсорний дисплей (480x272)

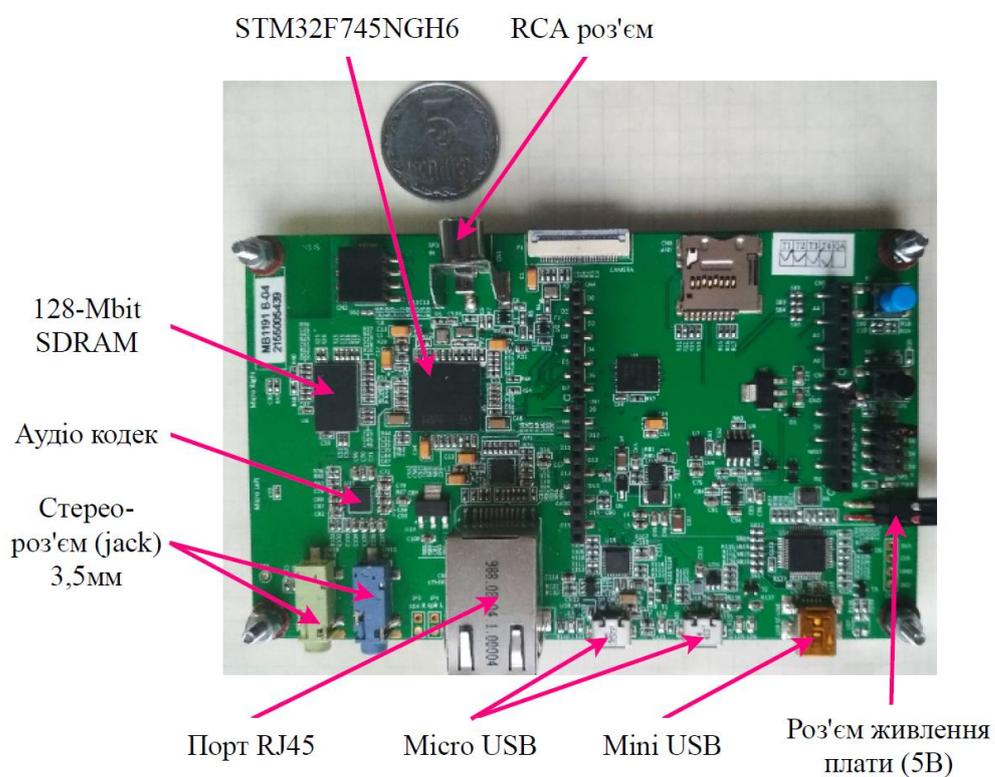


Рис. 7.7. Фотографія плати мікроконтролерного модуля, де показано розміщення основних складових

7.2. Датчики для оптичної O_2 та CO -пульсометрії

Для визначення вмісту карбоксигемоглобіну в крові використовувався 3-хвильовий датчик розсіяного назад світла на базі світлодіоду L-53MGC (InGaAlP, $\lambda_{\max} = 568$ нм) і стандартної пульсоксиметричної пари V97B ($\lambda_{\max} = 660$ і 940 нм) та кремнієвого фотодіоду BPW34.

Для зменшення впливу невимушених рухів пацієнта на сигнали фотоплетизмограми для датчика розсіяного назад світла (пластина з світлодіодами та фотодіодом в одній площині) була використана конструкція пульсоксиметричного датчика-прищипки прохідного світла з підібраним зусиллям притиску пальця. Така конструкція датчика дозволила суттєво зменшити нестабільність сигналу фотоплетизмограми, що записується в розсіяному світлі.

Керування роботою датчика, збирання і передача даних забезпечується вимірювальним блоком, з'єднаним з персональним комп'ютером, який здійснює обробку інформації, виведення її на екран монітору і збереження тренду сигналів на жорсткому накопичувачі.

Вимірювальний блок містить вхідний та вихідний тракти і мікроконтролер, який керує роботою обох трактів і забезпечує двосторонній обмін інформацією з ПК. Апаратна побудова вимірювального блоку дозволяє здійснювати запис 8-ми незалежних сигналів.

Мікроконтролер керує послідовністю подачі живлення на світлодіоди та опитування фотодіодів, забезпечує неперервність даних вимірювання, зберігаючи їх у внутрішній пам'яті блоку у ті періоди, коли ПК перериває обмін. Мікроконтролер являє собою мікропроцесорний блок, до складу якого входять мікропроцесор, ОЗП, ПЗП, дешифратор, таймер, стабілізований кварцом тактовий генератор і порти введення-виведення.

Вхідний тракт вимірювального блоку складається з підсилювачів з колами узгодження з джерелом сигналів, комутатор входів, пристрій вибірки і зберігання (ПВЗ) сигналів і 16-розрядний АЦП. Вхідний тракт працює з розділенням каналів у часі. Частота опитування датчиків – 348 Гц.

Вихідний тракт включає в себе 10-розрядний ЦАП, формувачі імпульсів і комутатори вихідних сигналів.

Режим роботи вимірювального блоку задається спеціальним програмним забезпеченням. Програмна оболонка дозволяє оператору задавати в ПК необхідні параметри роботи:

- вибір кількості світлодіодів і фотодіодів;
- послідовність вмикання вихідних сигналів (світіння світлодіодів);

- вибір режиму установки коефіцієнту підсилення вхідних сигналів и амплітуди вихідних імпульсів (автоматичний і ручний режими)

На екран монітора виводяться сигнали (за вибором) від усіх каналів датчика в реальному масштабі часу. Дані всіх каналів записуються в файл (*.log) у кодах ASCII і зберігаються на жорсткому диску.

Робочі параметри:

Тривалість імпульсів засвічування світлодіодів $\tau = 160$ мкс.

Частота повторення імпульсів – 348 Гц (період – 2,87 мс).

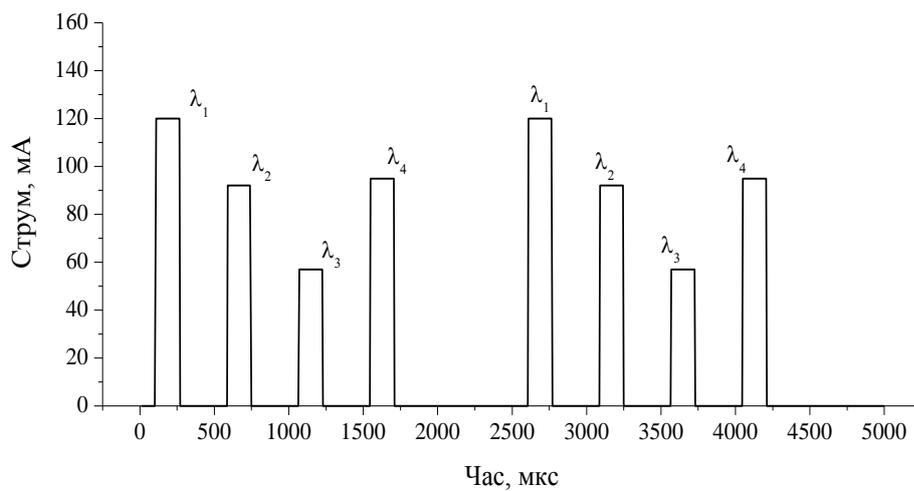


Рис. 7.8. Вихідні сигнали живлення світлодіодів.

7.3. Ефективність фотолізу окси- та карбоксигемоглобіну у ближній ІЧ області

Для експериментального дослідження впливу зовнішнього випромінювання на сатурацію артеріальної крові SaO_2 і концентрації $HbCO$ у крові *in vivo* використовувались світлодіоди і лазерні діоди у ближній ІЧ області спектру з довжинами хвиль 700; 780; 808; 850; 860; 860 і 940 нм. Для кожного з джерел підбирався такий струм живлення, щоб, по можливості, забезпечити потужність випромінювання, яка відповідає однакою кількості фотонів, що падає на опромінювану ділянку шкіри на різних довжинах хвиль.

Потужність оцінювалася вимірювачем середньої потужності і енергії лазерного випромінювання ИМО-2Н і змінювалася від 12 мВт для $\lambda = 700$ нм до 8 мВт для $\lambda = 940$ нм. Відповідна густина потужності опромінення шкіри з

урахуванням вихідної апертури джерел складає від 50 до 75 мВт/см². У ряді випадків для зменшення потужності використовувались нейтральні світлофільтри з засвіченої та проявленої фотоплівки, вирізані за діаметром вихідного отвору джерела.

В експерименті світлодіоди або лазерні діоди вводились всередину трихвильового пульсоксиметричного датчика спереду таким чином, щоб опромінювалась нижня передня частина першої фаланги пальця і при цьому прямий світловий потік не потрапляв на поверхню фотоприймача. Відстань від зовнішнього джерела дії до фотоприймача складала близько 5 мм. Вимірювання проводились на пальцях помірних курців з середнім вмістом карбоксигемоглобіну в крові від 4 до 6%. Для вивчення дії кожного з джерел було записано від 10 до 20 трихвильових наборів фотоплетизмограм за схемою: 30-40 с без опромінення, 30-40 с при ввімкненому випромінюванні і 30-40 с без опромінення.

Приклади динаміки змін сигналів трихвильового датчика і обчислених SaO₂ і HbCO під дією випромінювання ближнього ІЧ діапазону на першу фалангу пальця представлено на рис.7.9.

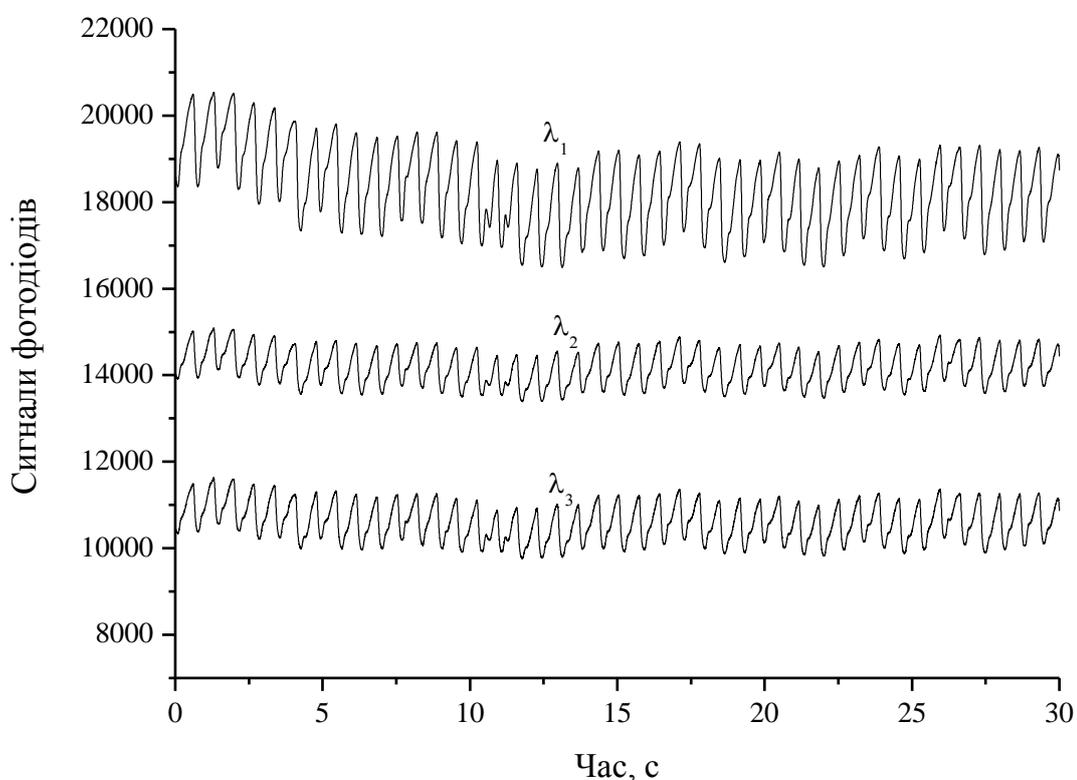


Рис. 7.9. Вхідні сигнали з фотодіодів після підсилення і АЦП.

За кожним графіком динаміки змін відносних концентрацій окси- та карбоксигемоглобіну обчислювались середні значення SaO_2 і $HbCO$ на інтервалах без опромінення і під час опромінення. Отримані значення статистично оброблялись з використанням відповідного пакету програми Origin 7.5 та обчислювались похибки значень для вірогідності $P = 0,95$ з використанням таблиці Ст'юдента.

За даними статистичної обробки результатів вимірювань для всіх джерел отримано значення відносних концентрацій окси- і карбоксигемоглобіну без опромінення і під час опромінення 1-ї фаланги пальця в залежності від довжини хвилі зовнішнього джерела. На рис.6 показані абсолютні зміни значень SaO_2 і $HbCO$ в залежності від довжини хвилі випромінювання у ближньому ІЧ діапазоні.

У попередніх дослідженнях ефективності фотодисоціації окси- і карбоксигемоглобіну в залежності від довжини хвилі діючого випромінювання було встановлено, що спектри дії мають максимуми в області 525, 605 і 850 нм (рис. 7.10).

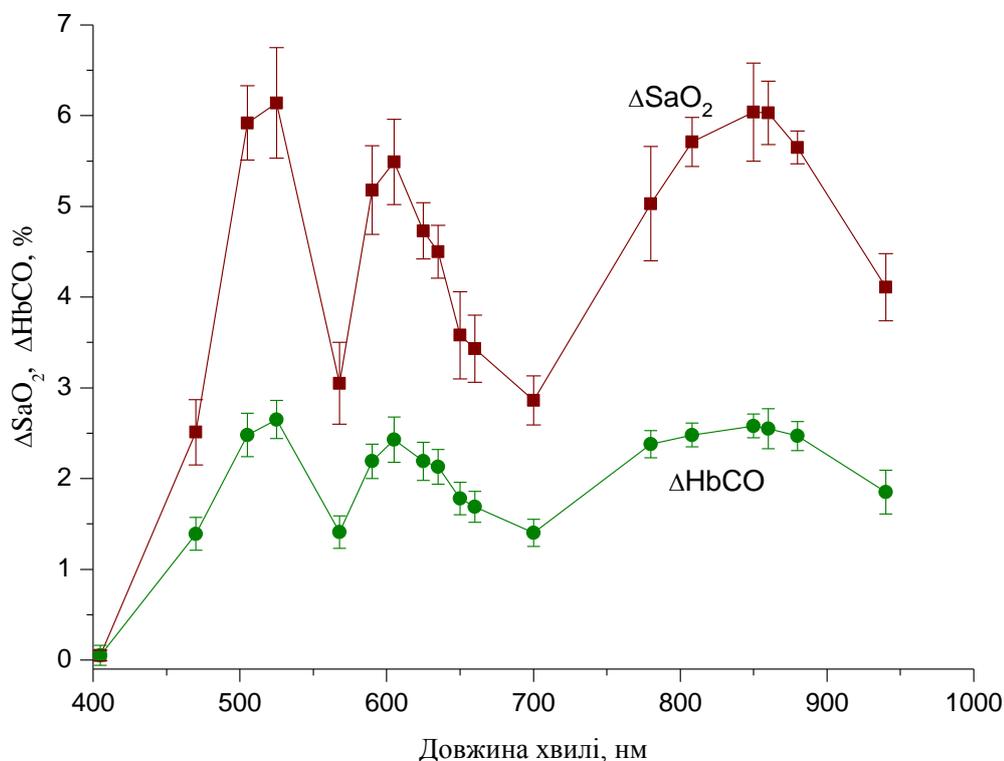


Рис. 7.10. Падіння сатурації ΔSaO_2 і вмісту карбоксигемоглобіну $\Delta HbCO$ при опроміненні пальця (1-ї фаланги) в залежності від довжини хвилі (спектр дії).

Для цього спочатку з використанням вимірювача середньої потужності і енергії лазерного випромінювання ИМО-2Н було знято залежність потужності випромінювання від струму живлення ІЧ світлодіода L-53SF7C (рис. 7.11) з лінійною апроксимацією даних кількох серій вимірювання методом найменших квадратів. У подальшому потужність опромінення контролювалось вимірюванням напруги на референсному резисторі, включеному у коло живлення світлодіода

Тому дослідження квантової ефективності взаємодії світла з оксигемоглобіном та карбокигемоглобіном було розпочато з максимуму в ближній ІЧ області (850 нм). Було проведено серію експериментів з вимірюванням змін ΔSaO_2 і $\Delta HbCO$ при різних потужностях діючого випромінювання.

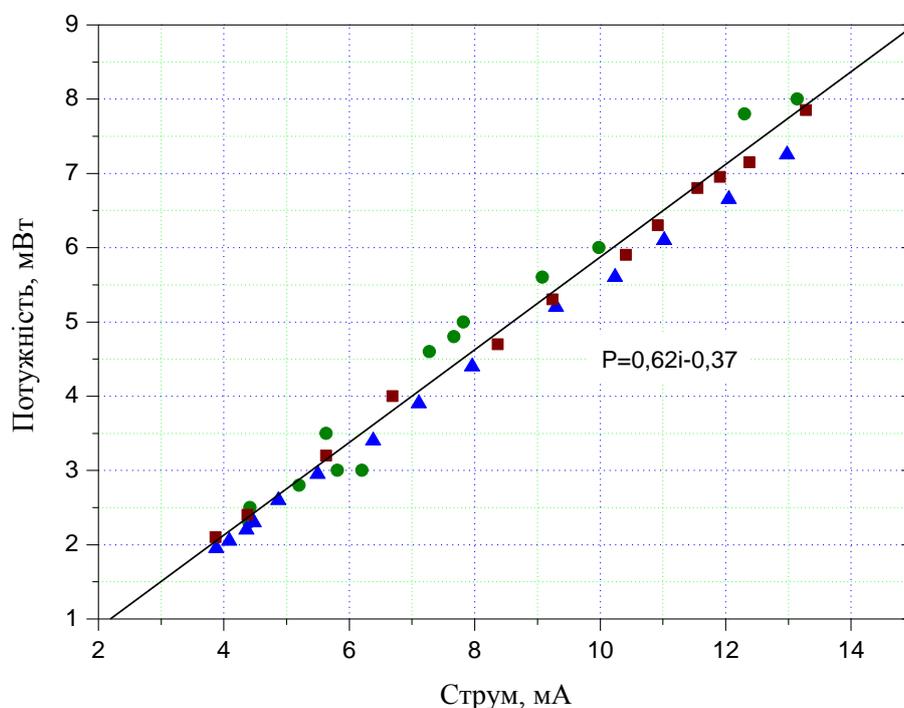


Рис. 7.11. Залежність потужності випромінювання ІЧ світлодіода L-53SF7C з довжиною хвилі 850 нм від струму живлення.

В експерименті світлодіод вводився всередину 3-хвильового пульсоксиметричного датчика спереду таким чином, щоб опромінювалась нижня передня частина першої фаланги пальця і при цьому прямий світловий потік не потрапляв на поверхню фотоприймача. Відстань від зовнішнього джерела дії до фотоприймача складала близько 5 мм. Вимірювання проводились

на пальцях помірного курця з середнім вмістом карбоксигемоглобіну в крові від 4 до 5,5%. Для вивчення дії опромінення при кожній потужності було записано від 7 до 15 трихвильових наборів фотоплетизмограм за схемою: 30-35 с без опромінення, 30-35 с при ввімкненому випромінюванні і 30-35 с без опромінення.

За кожним графіком динаміки змін відносних концентрацій окси- та карбоксигемоглобіну обчислювались середні значення SaO_2 і $HbCO$ на інтервалах без опромінення і під час опромінення. Отримані значення статистично оброблялись з використанням відповідного пакету програми Origin 7.5 та обчислювались похибки значень для вірогідності $P = 0,95$ з використанням таблиці Ст'юдента. Приклади динаміки змін сигналів трихвильового датчика і обчислених SaO_2 і $HbCO$ під дією випромінювання на довжині хвилі 850 нм з мінімальною (1,0 мВт) і максимальною (8,0 мВт) потужностями представлено на рис. 7.12-7.15. Максимальна використана в експерименті потужність обмежена динамічним діапазоном вимірювального пристрою з 16-розрядним АЦП, описаного вище, і тим, що фотоприймач датчика має максимальну чутливість в ближній ІЧ області.

На рис. 7.16. наведено залежність величини падіння сатурації ΔSaO_2 і вмісту карбокси-гемоглобіну $\Delta HbCO$ від потужності опромінення з довжиною хвилі 850 нм. Середні значення SaO_2 і $HbCO$ без опромінення для серій експериментів з різною потужністю опромінення дещо варіюють ($95,3 \pm 0,4_{SD}\%$ і $4,6 \pm 0,3_{SD}\%$ відповідно); на рис. 7.17 представлені відносні значення змін $\Delta SaO_2/SaO_2$ і $\Delta HbCO/HbCO$.

Відносне падіння сатурації $\Delta SaO_2/SaO_2$ при максимальній потужності опромінення досягає 12%, а відносне падіння вмісту карбоксигемоглобіну – 82%, при цьому криві ще не виходять на насичення. Таким чином, можна вважати, що 0,12 і 0,82 є нижніми оцінками значень квантового виходу фотодисоціації окси- і карбоксигемоглобіну при $\lambda = 850$ нм.

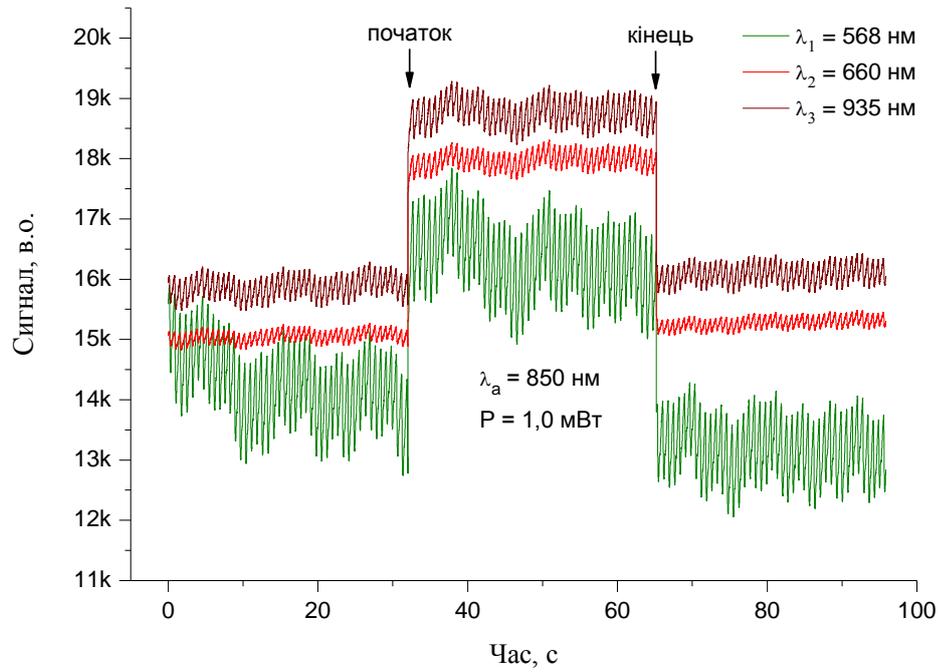


Рис. 7.12. Фотоплетизмограми, записані 3-хвильовим датчиком без і під час опромінення 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 850 нм з потужністю 1,0 мВт.

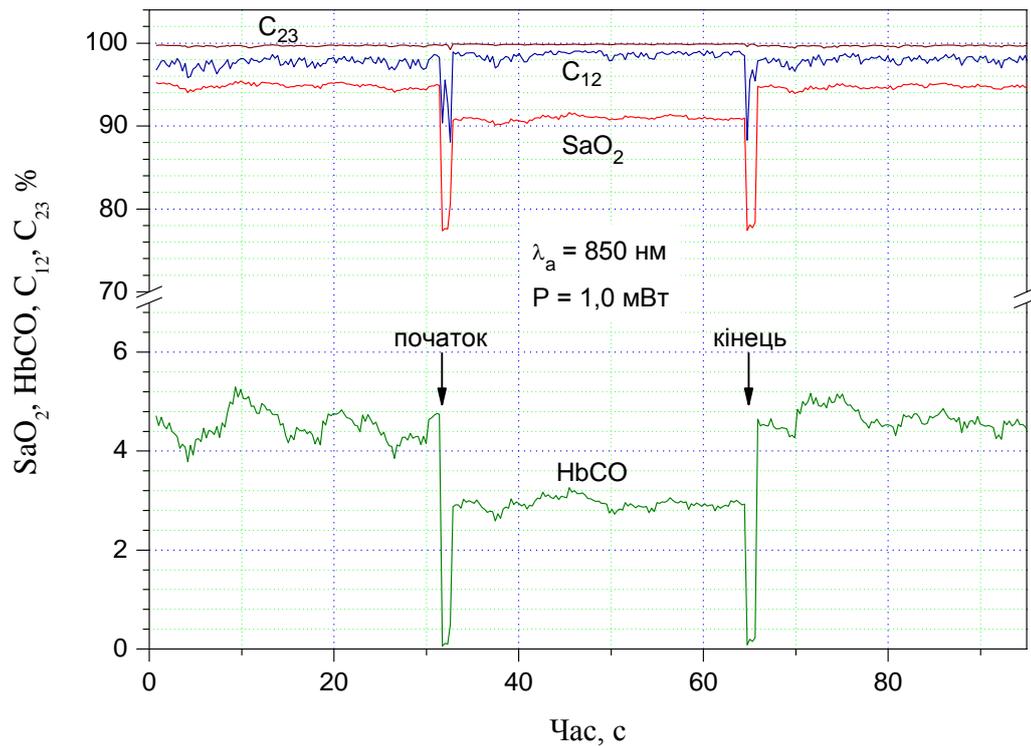


Рис. 7.13 Дія випромінювання LED L-53SF7C (850 нм, 1,0 мВт) на SaO_2 і HbCO . C_{12} і C_{23} – коефіцієнти кореляції сигналів λ_1 (568 нм) і λ_2 (660 нм) та λ_2 і λ_3 (935 нм).

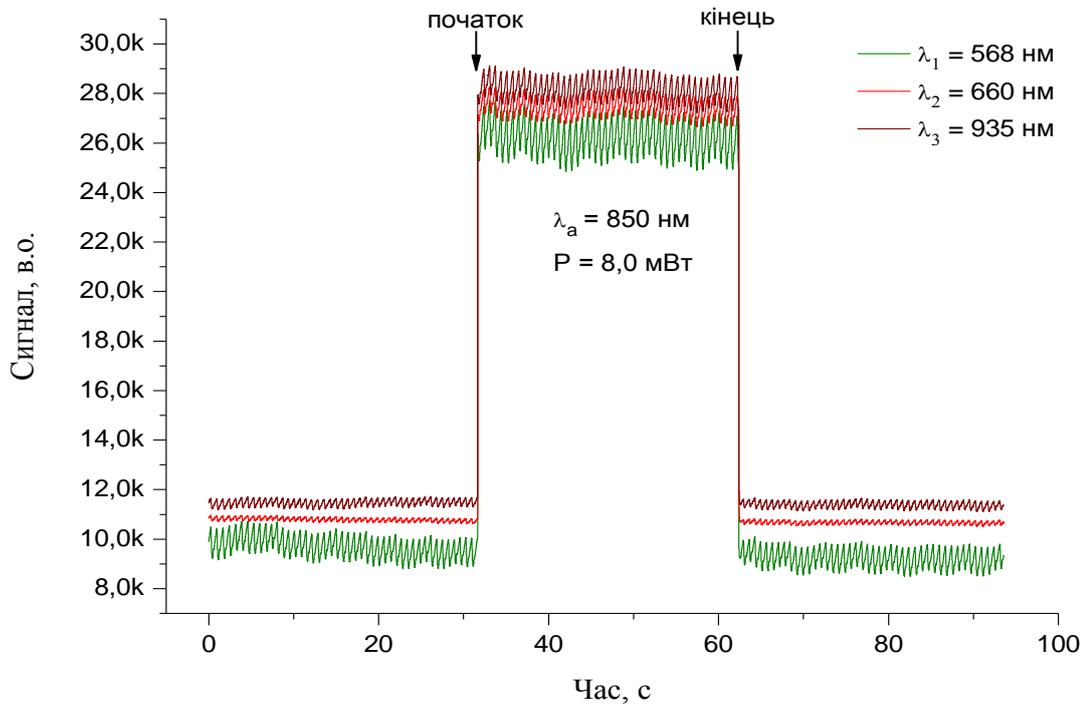


Рис. 7.14. Фотоплетизмограми, записані 3-хвильовим датчиком без і під час опромінення 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 850 нм з потужністю 8,0 мВт.

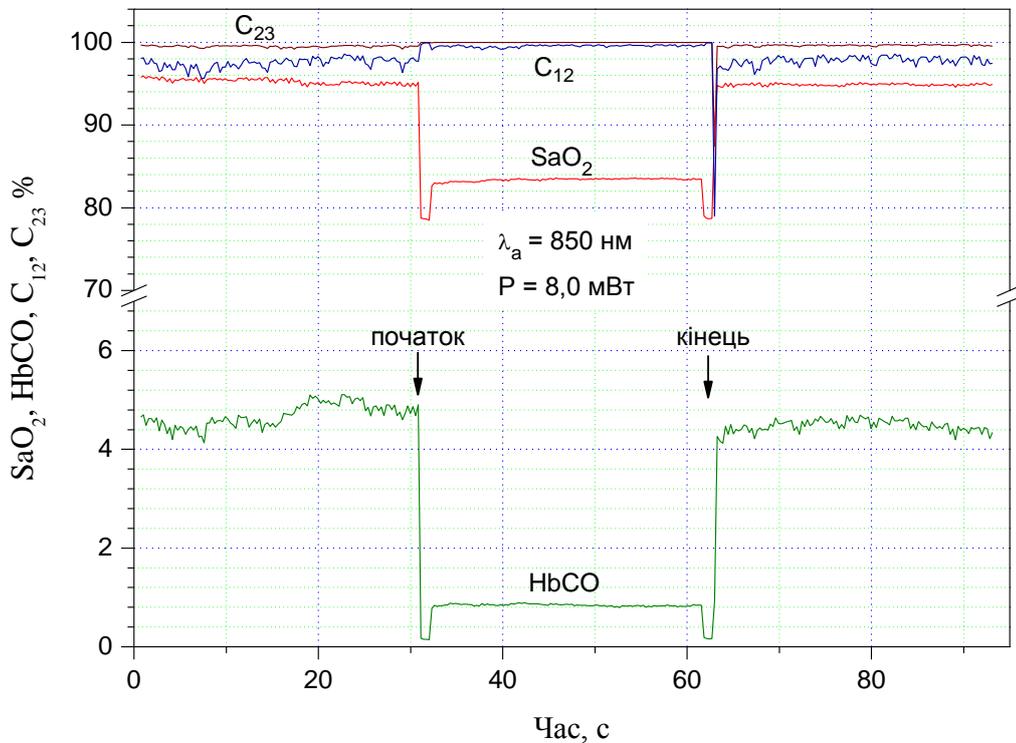


Рис. 7.15 Дія випромінювання LED L-53SF7C (850 нм, 8,0 мВт) на SaO_2 і HbCO . C_{12} і C_{23} – коефіцієнти кореляції сигналів λ_1 (568 нм) і λ_2 (660 нм) та λ_2 і λ_3 (935 нм).

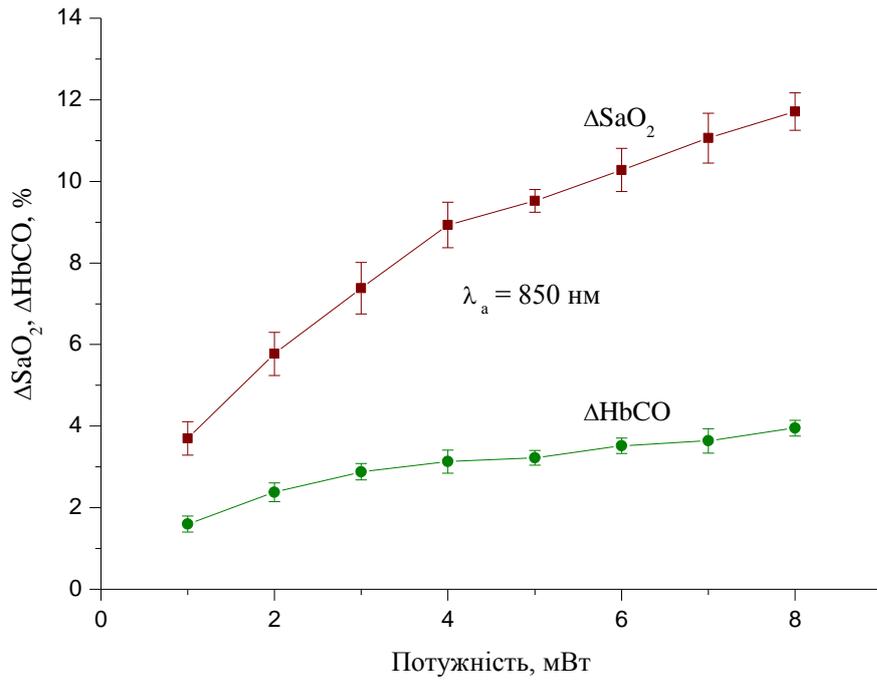


Рис. 7.16. Величина падіння ΔSaO_2 і ΔHbCO при опроміненні 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 850 нм в залежності від потужності.

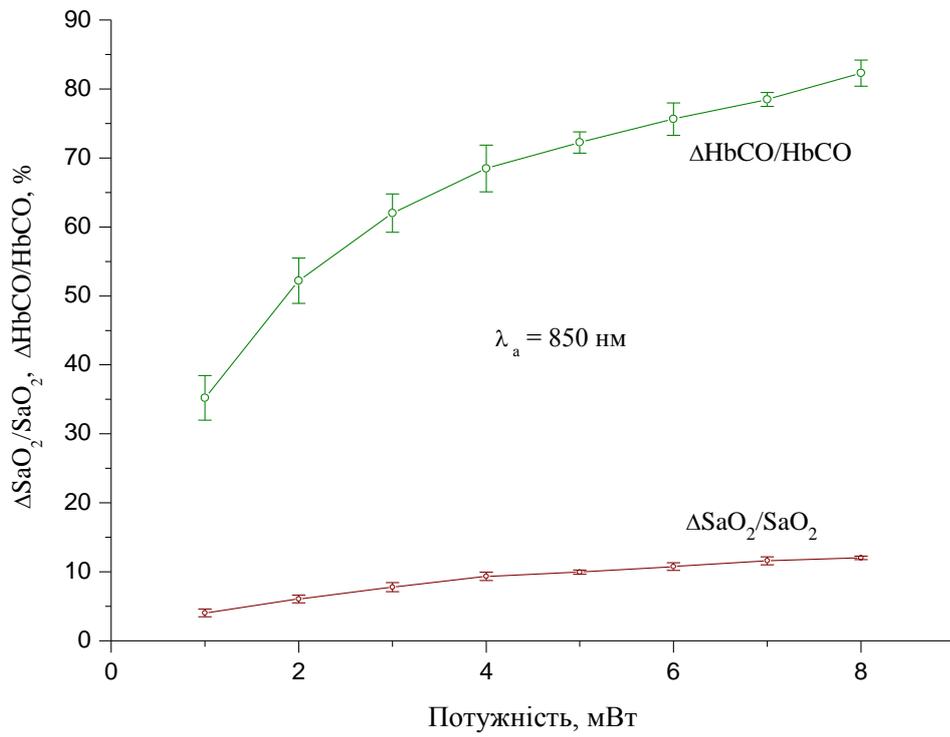


Рис. 7.17. Відносне падіння $\Delta\text{SaO}_2/\text{SaO}$ і $\Delta\text{HbCO}/\text{HbCO}$ при опроміненні 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 850 нм в залежності від потужності.

У другій серії експериментів вивчалась залежність ефективності фотодисоціації окси- і карбоксигемоглобіну від потужності випромінювання з довжиною хвилі 605 нм – максимуму в оранжевій області спектра дії. Графік градування потужності від струму живлення світлодіоду L-934SEC з лінійною апроксимацією представлено на рис. 7.18.

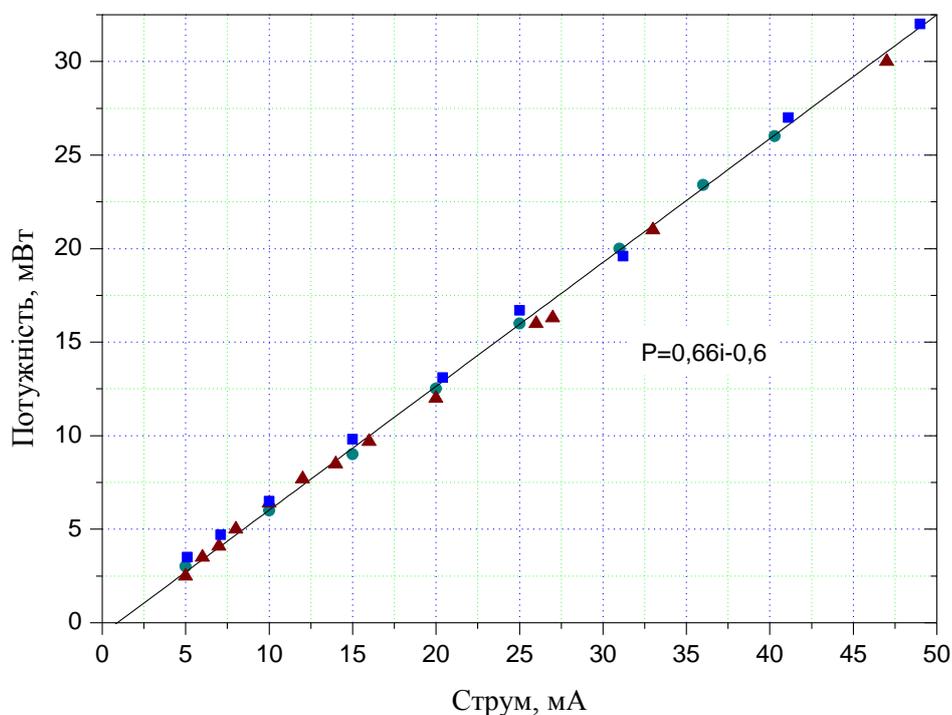


Рис. 7.18. Залежність потужності випромінювання світлодіоду L-934SEC з довжиною хвилі 605 нм від струму живлення.

Приклади динаміки змін сигналів трихвильового датчика і обчислених SaO_2 і $HbCO$ під дією випромінювання на довжині хвилі 605 нм з мінімальною (5 мВт) і максимальною (45 мВт) потужностями представлено на рис. 7.19-7.22. нижче. На рис. 7.23 наведено залежність величини падіння сатурації ΔSaO_2 і вмісту карбоксигемоглобіну $\Delta HbCO$ від потужності опромінення з довжиною хвилі 605 нм. Середні значення SaO_2 і $HbCO$ без опромінення склали $95,2 \pm 0,34_{SD}\%$ і $4,69 \pm 0,28_{SD}\%$ відповідно. На рис. 7.24 представлені відносні значення змін $\Delta SaO_2/SaO_2$ і $\Delta HbCO/HbCO$.

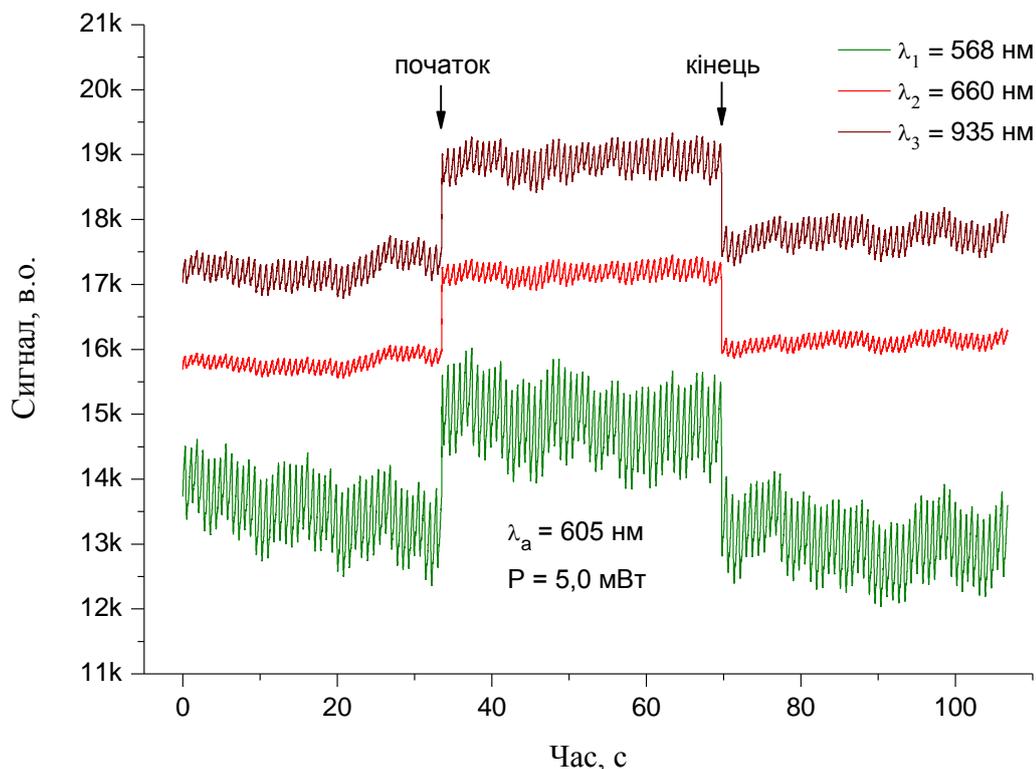


Рис. 7.19. Фотоплетизмограми, записані 3-хвильовим датчиком без і під час опромінення 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 605 нм з потужністю 5,0 мВт.

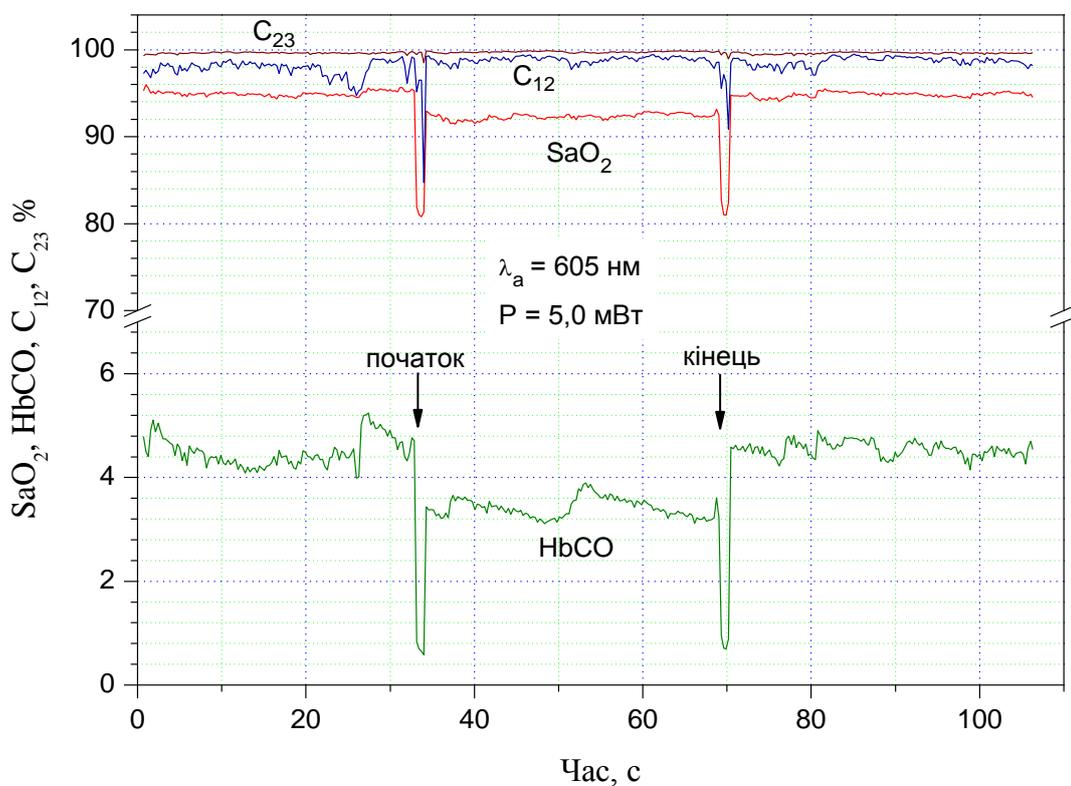


Рис. 7.20. Дія випромінювання LED L-934SEC (605 нм, 5,0 мВт) на SaO_2 і HbCO . C_{12} і C_{23} – коефіцієнти кореляції сигналів λ_1 (568 нм) і λ_2 (660 нм) та λ_2 і λ_3 (935 нм).

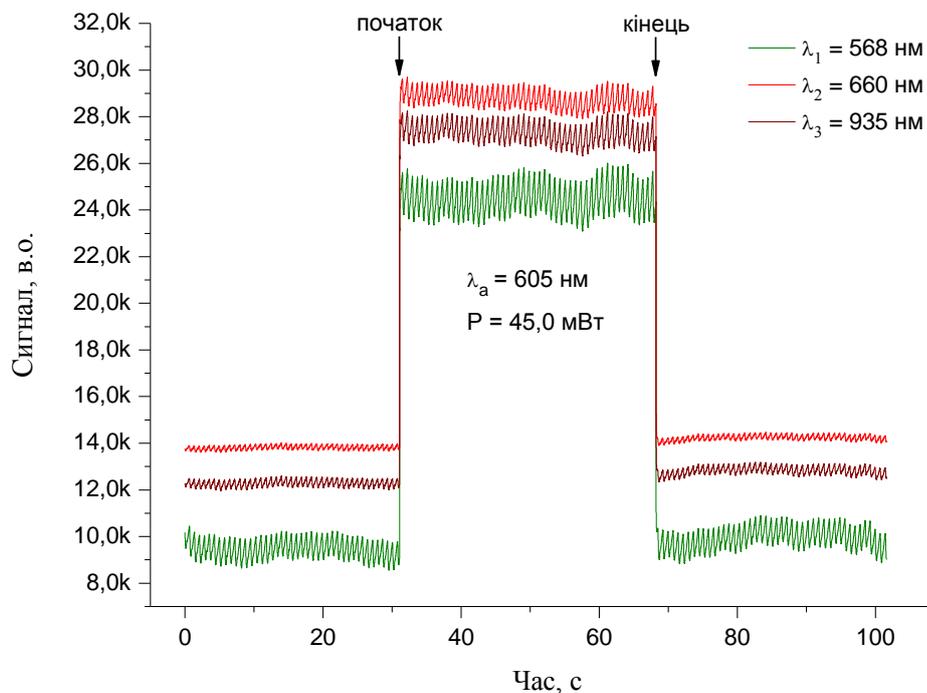


Рис. 7.21. Фотоплетизмограми, записані 3-хвильовим датчиком без і під час опромінення 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 605 нм з потужністю 45,0 мВт.

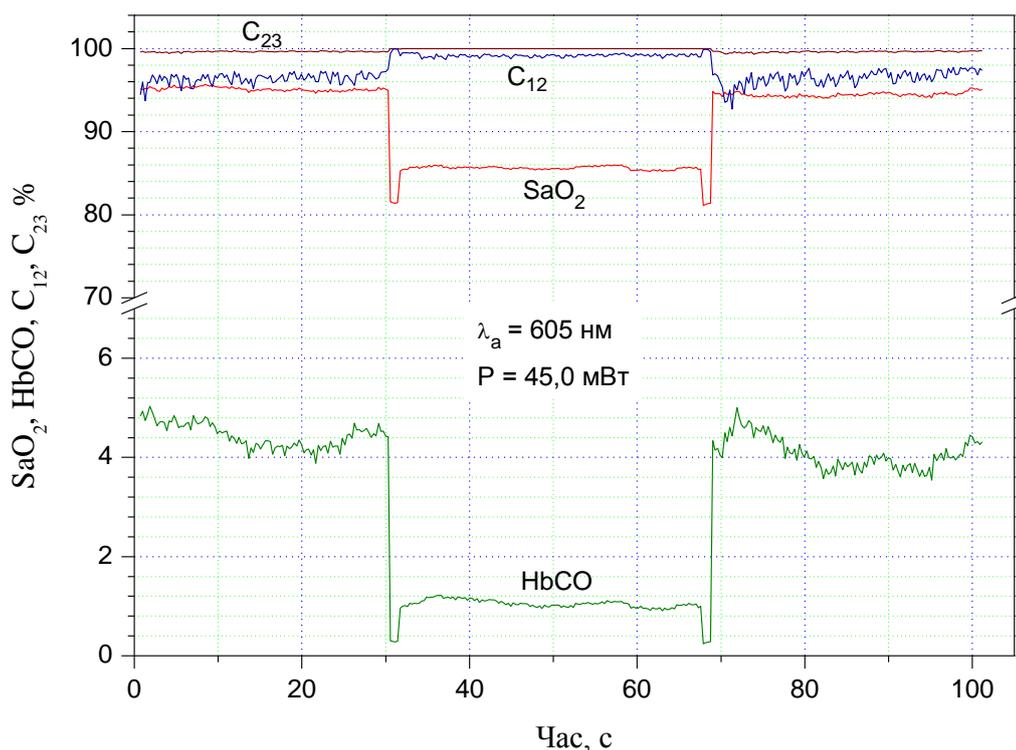


Рис. 7.22. Дія випромінювання LED L-934SEC (605 нм, 45,0 мВт) на SaO_2 і HbCO . C_{12} і C_{23} – коефіцієнти кореляції сигналів λ_1 (568 нм) і λ_2 (660 нм) та λ_2 і λ_3 (935 нм).

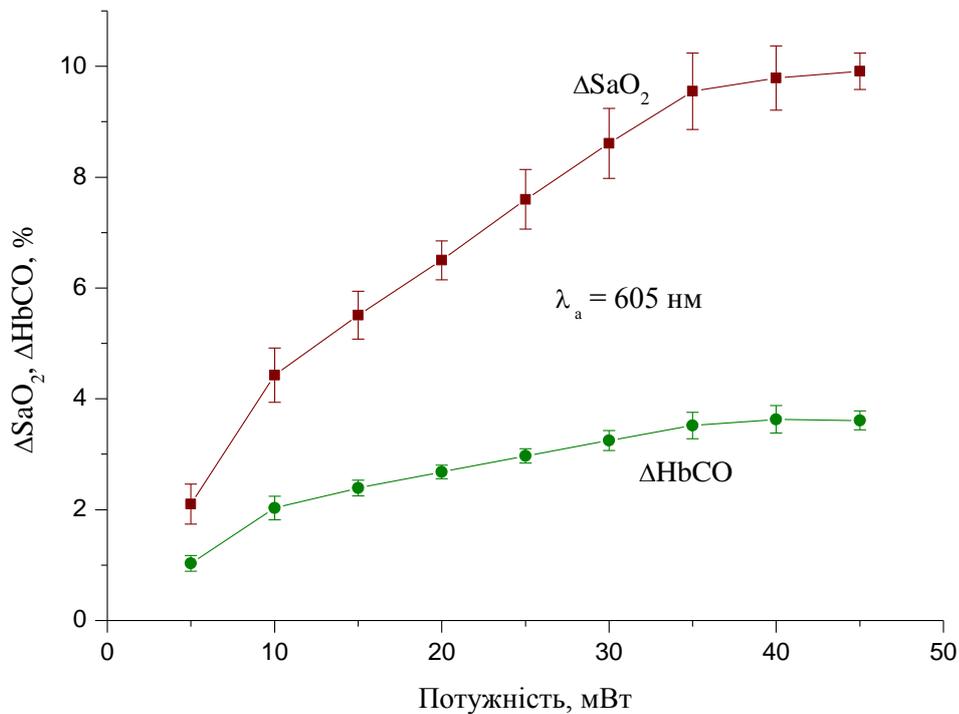


Рис. 7.23. Величина падіння ΔSaO_2 і $\Delta HbCO$ при опроміненні 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 605 нм в залежності від потужності.

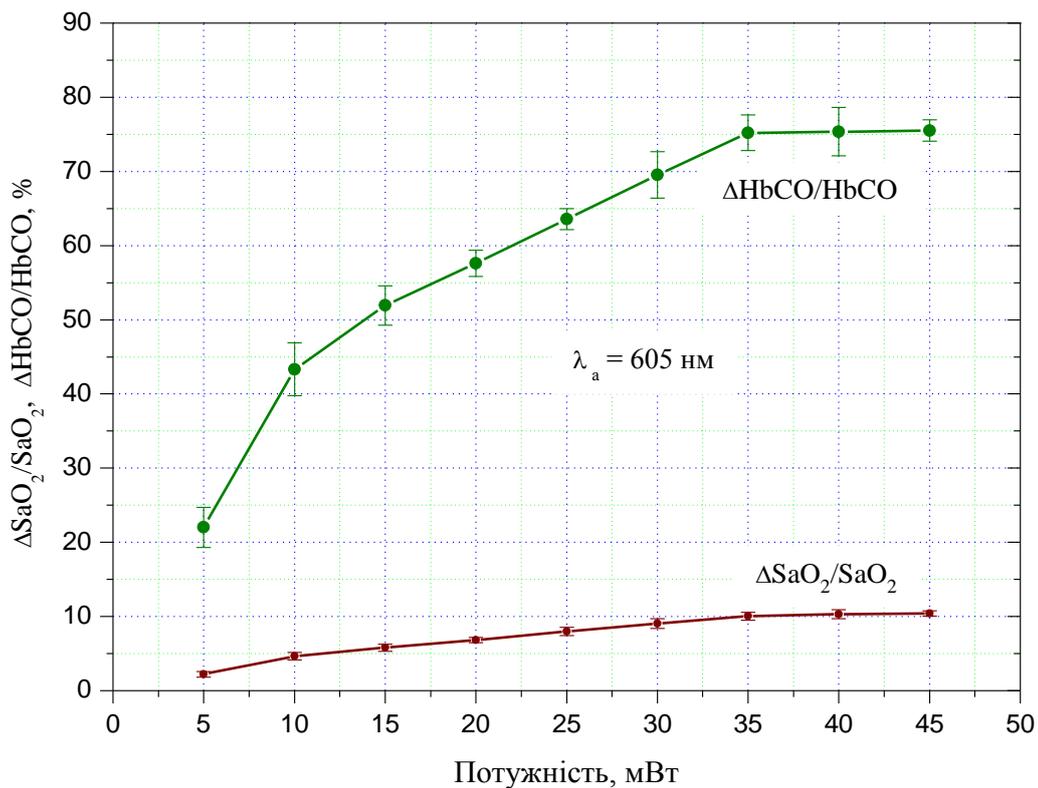


Рис. 7.24. Відносне падіння $\Delta SaO_2/SaO$ і $\Delta HbCO/HbCO$ при опроміненні 1-ї фаланги пальця довжиною хвилі 605 нм в залежності від потужності.

На даній довжині хвилі динамічний діапазон вимірювального пристрою дозволяє дослідити залежність ефективності фотодисоціації окси- і карбоксигемоглобіну від потужності опромінення до виходу кривих на насичення в області 35 мВт. Це означає, що подальше збільшення кількості фотонів не приводить до збільшення числа актів фотодисоціації молекул HbO_2 і HbCO в опромінюваній крові, і отримані максимальні значення $\Delta\text{SaO}_2/\text{SaO}_2$ і $\Delta\text{HbCO}/\text{HbCO}$ визначають квантові виходи фотодисоціації окси- і карбоксигемоглобіну. Тобто, для $\lambda = 605$ нм квантовий вихід фотодисоціації молекул оксигемоглобіну можна оцінити в $0,10 \pm 0,01$, а карбоксигемоглобіну – $0,76 \pm 0,02$.

Слід відмітити, що принциповою різницею даного дослідження з усіма попередніми, виконаними на розчинах комплексів гемоглобіну, є те що в умовах *in vivo* за рахунок кровотоку забезпечується стала кількість об'єктів фотодисоціації, в той час як в кюветах *in vitro* кількість молекул, що можуть зазнати фотолізу, зменшується за експоненціальним законом. Крім того, за рахунок неперервності опромінення продукти рекомбінації ліганду з гемом піддаються повторній фотодисоціації. В результаті ми маємо квантову ефективність усталеного процесу фотодисоціації, що відбувається в природних умовах.

ВИСНОВКИ

Склад і концентраційний портрети видихуваного повітря формуються ланцюжком процесів в тому числі в легеневих структурах з їх дихотомією, волого- і теплообміном, між фазним масообміном з потоками крові легеневих капілярів, впливаючи на потоки і просторовий перерозподіл концентрації і рух і перерозподіл летких і нелетких сполук і газоподібних речовин, які мають різне походження, специфічні шляхи біотрансформації, транспорту і видалення.

Концентраційний портрет видихуваного повітря, визначений із застосуванням газової хроматографії і комп'ютерної ідентифікації спектрів, виявив присутність таких специфічних органічних сполук, як ізопрен, метилмеркаптан, етилмеркаптан, 2,3,4-тритіопентан, хлорбензол, хлористий метил, трихлоретилен, тетрахлоретилен, ацетонітрил, метилпінеразін, н-метилпіррол, 1,4-діоксан, діфеніловий ефір, таналь, деканаль, фурфураль, бензальдегід, 2,4-гексадіеналь, нафталін і його похідні, 2-бутанон, 4-гептанон і 2-деканон. Виявлено сполуки, які важко було очікувати, як-то о-нітротолуол, циклогесадиєн, кумарин, метил нафталін, нональ, тобто представники більшості класів органічних сполук,

Концентраційний портрет видихуваного повітря є індивідуальним, залежним від багатьох факторів, в тому числі від легеневого опору, умов формування градієнту транспульмонального тиску, від співвідношення конвективного і дифузійного масопереносу газів в легеневих структурах. На точність визначення складу і концентрацій компонентів видихуваного повітря впливають такі фактори як частота і об'єм дихання, ритм дихання, фазна і часова структура дихального циклу, об'ємна швидкість газового потоку в легеневих структурах, газовий склад альвеолярної суміші, а також склад вдихуваного повітря і його температури та вологості та інші фактори.

Температура як одним з важливих факторів, які впливають на утворення і видалення летких форм метаболітів при диханні, впливає на результати вимірювання концентрації летких компонентів. Показано, що у здорових осіб (які рідше хворіють на простудні захворювання дихальних шляхів), температура видихуваного повітря не є сталою величиною і коливалась на протязі вдиху і видиху. Температура кінцевої частки видихуваного повітря звичайного видиху і

видихуваного альвеолярного повітря відповідно коливалась від 33,6 до 35,6° С і від 34,2 до 35,8° С. Більш стабільною величиною була різниця між температурою тіла і температурою альвеолярної частки видиху і становила майже 1,57° С. Помітний вплив на ТВАП спричиняє тривалість затримки дихання на вдиху.

Розроблено полімерний тонкоплівковий композиційний матеріал з чутливістю до низьких концентрацій ацетону на рівні чутливості його у видиху людини. Створено та апробовано сенсора для детекції наднизької концентрації ацетону у складі видиху як біомаркера інтенсивності проявів цукрового діабету. Розроблено плівкові структури, чутливі до концентрації ацетону у надмалих кількостях від 1 до 5 мг/м³ у повітрі, видихуваному людиною хворою цукровим діабетом,

Розроблено плівкові малорозмірні матричні структури з вмістом природних барвників групи кумаринів, родамінів та квантових точок, виявлено їх високу чутливість до низьких концентрацій аміаку у повітрі, видихуваному людиною, а також у виділеннях через шкіру в певних зонах тіла людини, що відкриває можливості детекції молекул аміаку у його видаленні навіть через певні ділянки шкіри та отримувати біомаркерну інформацію про активацію проців у печінці та нирках.

Розроблено теоретичне обґрунтування і створено експериментальний зразок засобів детекції сполук наднизької концентрації у повітрі методами спектрометрії іонної рухливості при атмосферному повітрі.

Складено систематизований математичний опис динаміки процесу багатоконпонентного масопереносу газів і летких сполук - потенційних біомаркерів в легневих структурах на різних дихотомічних генераціях за цикли дихання, чим створена основа для імітаційного моделювання. В математичній формі і програмно представлено істотні причинно-наслідкові зв'язки між великою кількістю параметрів і величинами, які характеризують стан і фізико-хімічні аспекти багатоконпонентного просторового розподілу парціальних тисків респіраторних газів і сполук наднизької концентрації в легневих структурах при різних режимах дихання і змінах умов оточуючого середовища.

Залежності ефективності фотодисоціації окси- і карбоксигемоглобіну від потужності опромінення крові *in vivo* на довжинах хвиль 605 і 850 нм, що

відповідають максимумам отриманих раніше спектрів дії. Діапазон потужностей випромінювання, що визначається динамічним діапазоном датчика з вимірювальним пристроєм, у випадку опромінення 1-ї фаланги пальця (5 мм від джерела випромінювання до фотоприймача) складає від 0 до 45 мВт для $\lambda = 605$ нм і від 0 до 8 мВт для $\lambda = 850$ нм.

На довжині хвилі 605 нм спостерігається збільшення величини падіння SaO_2 і HbCO з ростом потужності опромінення до 35 мВт, що відповідає густині потужності опромінення шкіри близько 150 мВт/см^2 . Збільшення потужності з 35 до 45 мВт не приводить до подальшого зростання величини падіння SaO_2 і HbCO , і крива ефективності фотодисоціації окси- і карбоксигемоглобіну виходить на насичення, що дозволяє отримати оцінку виходу фотодисоціації оксигемоглобіну на рівні $0,10 \pm 0,01$, а карбоксигемоглобіну – $0,76 \pm 0,02$.

На довжині хвилі 850 нм ефект падіння відносних концентрацій HbO_2 і HbCO в крові зростає у всьому діапазоні вимірювань досягаючи $0,12 \pm 0,01$ для $\Delta\text{SaO}_2/\text{SaO}_2$ і $0,82 \pm 0,02$ для $\Delta\text{HbCO}/\text{HbCO}$, що можна оцінити як нижні границі ефективності фотодисоціації для $\lambda = 850$ нм.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анаев Э.Х., Чучалин А. Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы) //Пульмонология, 2002,№1.с.45-50.
2. Brenckmann, V., Ventrillard, I., Romanini, D. *et al.* High inhaled oxygen concentration quadruples exhaled CO in healthy volunteers monitored by a highly sensitive laser spectrometer. *Sci Rep* **9**, 12259 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48789-8>.
3. Скрупский В.А., Степанов Е.В., Шулагин Ю.А. Мониторинг выделения эндогенной окиси углерода с выдыхаемым воздухом у крыс при гипероксии // Журнал авиакосмической и экологической медицины. 1995. № 1. С. 49–53.
4. Montuschi P, Martello S, Felli M, Mondino C, Chiarotti M. Ion trap liquid chromatography/tandem mass spectrometry analysis of leukotriene B4 in exhaled breath condensate. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004; 18:2723–2729.
5. Таганович А.Д. Получение конденсата выдыхаемого воздуха и анализ маркеров заболевания легких //Пульмонология 2002, № 1.-С.45-50.
6. Fairchild C.I., *et al.* 1987 Fairchild C.I., Stampfer J.E. Particle concentration in exhaled breath. *Am. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1987; 48: 948-949.
7. Effros RM, Dunning M, Biller J, Shaker R. The promise and perils of exhaled breath condensates. *Am J Physiol. (Lung Cell Mol Biol)* 2004; 287: L1073–L1080
8. Таганович А.Д., Конденсат выдыхаемого воздуха. подходы к диагностике заболеваний легких, Пульмонология 1996, № 1.-С.45-50. ;
9. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled Markers of Pulmonary Disease // *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1693-1722
10. Garey, K. W., Neuhauser, M. M., Rafice, A. L., Robbins, R. A., Danziger, L. H., and Rubinstein, I. Protein, nitrite/nitrate, and cytokine concentration in exhaled breath condensate of young smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 161, A175. 2000.
11. Formanek W., Inci D.,Laurener R.P. *et al.* Elevated Nitrite in Breath Condensates of Children with Respiratory Disease //*Eur. Respir. J.* 2002; 19: 487-491
12. Manfred Mürtz. Breath Diagnostics Using Laser Spectroscopy. *Optics and Photonics News.* Vol. 16, Issue 1, pp. 30-35, (2005), <https://doi.org/10.1364/OPN.16.1.000030>
13. V. Olavi, M. S. Florian, M. Markus, H. Lauri. Exhaled Breath Biomonitoring Using Laser Spectroscopy. *Current Analytical Chemistry*, Volume 9, Number 3, 2013, pp. 463-475(13)
14. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Carpagnano F. Endothelin-1 is increased in the breath condensate of patients with non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2004; 66: 180–184.
15. Nowak D, Kasielski M, Pietras T, Bialasiewicz P, Antczak A. Cigarette smoking does not increase hydrogen peroxide levels in expired breath condensate of patients with stable COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:268-273.
16. Marteus H, Toörnberg DC, Weitzberg E, Schedin U, Alving K. Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate, and the relation to nitric oxide formation. *Thorax* 2005; 60: 219–225.
17. Corradi M, Pignatti P, Manini P, *et al.* Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J* 2004; 24:1011–1017.
18. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, *et al.* Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin. Immunol* 2004; 113: 257–263
19. Каган В.Е., О.Н.Орлов, Л.Л. Прилипко. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов.//ВИНИТИ, серия Биофизика, т.18, 1986, с. 5-56

20. Мозалевский А.Ф., Травянку Т.Д., Яковлев А.А. и др. Состав метаболитов арахидоновой кислоты в крови и слюне детей с бронхиальной астмой //Укр.биохим. ж. 1997; 69:162-168.
21. Gourab D Banik and Boris Mizaikoff 2020 *J. Breath Res.* 14 043001. DOI 10.1088/1752-7163/abaf07
22. J. Połomska, K. Bar, B. Sozańska. Exhaled Breath Condensate—A Non-Invasive Approach for Diagnostic Methods in Asthma. *J. Clin. Med.* 2021, 10(12), 2697; <https://doi.org/10.3390/jcm10122697>
23. C. Wang, P. Sahay. Breath Analysis Using Laser Spectroscopic Techniques: Breath Biomarkers, Spectral Fingerprints, and Detection Limits. *Sensors* 2009, 9(10), 8230-8262; <https://doi.org/10.3390/s91008230>
24. Efsthathia M. Konstantinidi, Andreas S. Lappas, Anna S. Tzortzi, Panagiotis K. Behrakis, "Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects", *The Scientific World Journal*, vol. 2015, Article ID 435160, 25 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/435160>.
25. N M Grob, M Aytekin and R A Dweik. Biomarkers in exhaled breath condensate: a review of collection, processing and analysis. *J. Breath Res.* 2 037004 DOI 10.1088/1752-7155/2/3/037004
26. Balint B., Kharitonov S.A., Hanazawa T. et al. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1201-1207.
27. Čepelak, Ivana and Dodig, Slavica. "Exhaled breath condensate: a new method for lung disease diagnosis" , vol. 45, no. 8, 2007, pp. 945-952. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.326>.
28. R. Selvaraj, N. J. Vasa, S. M. Shiva Nagendra, B. Mizaikoff. Advances in Mid-Infrared Spectroscopy-Based Sensing Techniques for Exhaled Breath Diagnostics. *Molecules* 2020, 25(9), 2227; <https://doi.org/10.3390/molecules25092227>
29. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека.- М.: Медицина, 1970.- 175 с.
30. Csoma Z., Kharitonov S.A., Shahid S.K. et al. Leukotrienes in exhaled breath condensate of children with asthma. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): A358.
31. Metheny N.A., Stewart B.J. et al. pH and concentration of bilirubin in feeding tube aspirates as predictors of tube placement. *Nurs. Res.* 1999; 48: 189-197
32. Шилов В.Н., Яковченко В.А., Сергиенко В.И. Диагностическая ценность газохроматографического исследования выдыхаемого воздуха // Клин. лаб. диагн. 1994. Т. 5. С. 9–10
33. Harren F.J.M., Berkelmans R., Kuiper K., Hekkert S.T.L., Scheepers P., Dekhuijzen R., Hol-lander P., Parker D.H. On-line laser photoacoustic detection of ethene in exhaled air as bio-marker of ultraviolet radiation damage of the human skin // *Appl. Phys. Lett.* 1999. Vol. 64, N 11. P. 256–261.
34. Kundu S.K., Bruzek J.A., Nair R., Judilla A.M. Breath acetone analyzer: diagnostic tool to monitor dietary fat loss // *Clin. Chem.* 1993. Vol. 39. P. 87–92.
35. Kupari M., Lommi J., Ventila M., Karjalainen U. Breath acetone in congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.* 1995. Vol. 76, N 14. P. 1076–1078.
36. Янчій Р.І., Бідзіля Ю.П. Мисюра А.Г., Дія антитіл на кофеїн- та ріанодин-чутливі кальцієві депо і скорочення кардіоміоцитів //Буковинський медичний вісник, 2005,т.9, №2, С. 227-229.
37. Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattoni, G., Kharitonov, S. A., and Barnes, P. J. 8-isoprostane in breath condensate is increased in healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 159, A887. 1999.
38. Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattoni, G., van Rensen E.L, Collins, J.V., Kharitonov, S. A., and Barnes, P.J. Breath condensate analysis of 8-isoprostane: a new approach for assessment of oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159, A798. 1999.

39. Богданова Л.М., Мисюра А.Г. Оценка функционального состояния афалин по изменению показателей дыхания, сердечной деятельности и температуры // Морские физиологические и биотехнические системы двойного назначения. 2005, Ростов-на-Дону, С.20-22.
40. Maes B., Ghoo Y., Geypens B.J. Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids // J. Nucl. Med. 1994. Vol. 35. P. 824–831.
41. Breath Tests and Gastroenterology / Ed. by Dr. L.H. Hamilton. QuinTron Instrument Co. Milwau-kee. WI. USA. 1998. P. 123.
42. Miller J.B., Bokdam M., McVeagh P., Miller J.J. Variability of breath hydrogen excretion in breast-fed infants during the first three months of life // J. Pediatr. 1992. Vol. 121. P. 410–413.
43. Rumessen J.J., Nordgaard-Andersen I., Gudmand-Hoyer E. Carbohydrate malabsorption: quantification by methane and hydrogen breath tests // Scand. J. Gastroenterol. 1994. Vol. 29, N 9. P. 826–832.
44. Metz G., Gassull M.A., Leeds A.R., Blendis L.M., Jenkins D.J.A. A Simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-expiratory sampling // Clin. Sci. Mol. Med. 1976. Vol. 50. P. 237–240.
45. Stevenson D.K., Vreman H.J. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates // Pediatrics. 1997. Vol. 100, N 2. P. 252–254.
46. Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A., Logan-Sinclair R., Shinebourne E.A., Barnes P.J. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients // The Lancet. 1994. Vol. 343. P. 133–135.
47. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation // Monaldi Arch. Chest. Dis. 1996. Vol. 51, N 6. P. 533–537.
48. Vreman H.J., Mahoney, Stevenson D.K. Carbon monoxide and carboxyhemoglobin // Adv. Pediatrics. 1995. Vol. 42. P. 303–334.
49. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода — новый класс сигнальных молекул // Успехи физиологических наук. 1996. Т. 27, № 4. С. 30–41.
50. Gazit V., Rozenberg B., Katz Y. Nitric oxide and carbon monoxide—a new generation of neuronal messengers // Harefuah. 1996. Vol. 130, N 12. P. 854–858.
51. Risby T.H., Sehnert S.S. Clinical applications of breath biomarkers of oxidative stress status // Free Radical Biology & Medicine. 1999. Vol. 27, N 11/12. P. 1182–1192.
52. Phillips M. Breath Tests in Medicine // Sci. Amer. July 1992. P. 74–79.
53. Phillips M., Herrera J., Krishnan S., Zain M., Greenberg J., Cataneo R.N. Variations in volatile organic compounds in the breath of normal humans // J. Chromatograph. B. Biomed. Sci. Appl. 1999. Vol. 729(1–2). P. 75–88.
54. Phillips M. Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath // Anal. Biochem. 1997. Vol. 247. P. 272–278.
55. Phillips M., Gleeson K., Hughes J.M.B., Greenberg J., Cataneo R.N., Baker L. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-section study // The Lancet. 1999. Vol. 353. P. 1930–1933.
56. DeVries H.S.M., Harren F.J.M., Wyers G.P., Otjes R.P., Slanina J., Reuss J. Non-intrusive, fast and sensitive ammonia detection by laser photothermal deflection // Atmos. Environ. 1995. Vol. 29, N 10. P. 1069–1074.
57. Cap P, Pehal F, Chladek J, Maly M. Analysis of exhaled leukotrienes in nonasthmatic adult patients with seasonal allergic rhinitis. Allergy 2005; 60: 171–176
58. Phillips M. Detection of carbon disulfide in breath and air: a possible new risk factor for coronary artery disease // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1992. Vol. 64. P. 119–123.
59. Olopade C.O., Zakkar M., Swedler W.I., Rubinstein I. Exhaled pentane levels in acute asthma // Chest. 1997. Vol. 111. P. 862–865.

60. Weitz Z.W., Birnbaum A.J., Sobotka P.A., Zarling E.J., Skosey J.L. High breath pentane concentrations during acute myocardial infarction // *The Lancet*. 1991. Vol. 337. P. 933–935.
61. Логинов А.С., Бендигов Е.А., Петраков А.В. Маркеры перекисного окисления липидов в выдыхаемом воздухе и микросомальное окисление у больных хроническими диффузионными болезнями печени // *Терап. Архив*. 1995. Т. 67, № 4. С. 50–53.
62. Sobotka P.A., Gupta D.K., Lansky D.M., Costanzo M.R., Zarling E.J. Breath pentane is a marker of acute cardiac allograft rejection // *J. Heart. Lung. Transplant*. 1994. Vol. 13. P. 224–229.
63. Хишектиев Б.С., Хишектиева Н.А., Иванов В.Н., Даренская С.Д., Новиков С.В. Диагностическая ценность исследоконденсата выдыхаемого воздуха при раке легкого // *Вопр. онкологии*. 1994. Т. 40, № 4–6. С. 161–164.
64. Peeters R., Berden G., Apituley A., Meijer G. Open-path trace gas detection of ammonia based on cavity-enhanced absorption spectroscopy // *Appl. Phys. B*. 2000. Vol. 71. P. 231–236.
65. Von Basum G., Dahnke H., Halmer D., Hering P., Muertz M. Online recording of ethane traces in human breath via infrared laser spectroscopy // *J. Appl. Physiol*. 2003. Vol. 95. P. 2583–2590.
66. Колчинская А. З., Маньковская И. Н., Мисюра А. Г. Дыхание и кислородные режимы организма дельфинов. — К.: Наукова думка, 1980. — 332 с.
67. Fleming J.S., Sauret V., Conway J.H., Martonen T.B. *J. Aerosol Med*. 2004. 17, № 3, с. 260–269.
68. Leone A.M., Gustafsson L.E., Francis P.L., Persson M.G., Wiklund N.P., Moncada S. Nitric oxide is present in exhaled breath in humans: direct GC-MS confirmation // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1994. Vol. 201, N 2. P. 883–887.
69. Lambert W.E., Colome S.D., Wojciechowski S.L. Application of end-expired breath sampling to estimate carboxyhemoglobin levels in community air pollution exposure assessments // *Atmos. Environ*. 1988. Vol. 22. P. 2171–2188.
70. Franzblau A., Steven S.P., Burgess L., Qu A., Schreck R.M., Arcy J.B.D. The use of a transportable fourier transform infrared (FTIR) spectrometer for the direct measurement of solvents in breath and ambient air // *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J*. 1992. Vol. 53. P. 221–227.
71. Stamler JS. S-nitrosothiols and the bioregulatory actions of nitrogen oxides through reactions with thiol groups. [Review]. *Current Topics in Microbiology & Immunology* 1995; 196:19-36.
72. Hunt J, Byrns RE, Ignarro LJ, Gaston B. Condensed expirate nitrite as a home marker for acute asthma. *Lancet* 1995; 346:1235-1236.
73. Gaston B, Sears S, Woods J, et al. Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure. *Lancet* 1998; 351:1317-1319.
74. Kharitonov, S. A., Donnelly, L. E., Corradi, M., Montuschi, P., and Barnes, P. J. Dose-dependent onset and duration of action of 100/400 mcg budesonide on exhaled nitric oxide and related changes in other potential markers of airway inflammation in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 161, A186. 2000.
75. Мисюра А.Г. Механизмы гидроадаптации газообменной функции черноморской афалины. // *Черноморская афалина т :морфология, физиология, акустика, гидродинамика*. М.:Наука, 1997, 214-235.
76. Олійник В. Н. О механизмах формирования акустических свойств легочной паренхимы // *Акуст. вісн.*- 2001.- 4, N 3.- С. 53-66.
77. Вейбель Э. Р. Морфометрия легких человека. - М.: Медицина, 1970.- 175 с.
78. M Thiriet. *Biology and mechanics of blood flows: Part II: Mechanics and medical aspects*. Springer, 2007, 483 p..
79. І. В. Машкіна, В.Й. Машкін, Н.І. Аралова, О.М. Ключко, М.П. Радзієвська, П.О.

- Радзієвський. Математичні моделі системи дихання і кровообігу. *Biotechnologia Acta* 2022, (1). с. 23-42. ISSN 2410-7751, 2410-776X.
80. Hofmann W., Sturm R. J. // Stochastic model of particle clearance in human bronchial airways. *Aerosol Med.* 2004. 17, № 1, с. 73–89.
 81. Навратил М., Кадлец К., Даун С. Патопфизиология дыхания. М., «Медицина», 1967, с.372.
 82. Рам В.М. Абсорбция газов. М., Химия, 1976, с.655.
 83. Horsfield Keith. Some mathematical properties of branching trees with application to the respiratory system. *Bull. Math.Biol.*, 1976, N3, 38, 305-315.
 84. Pardaens J., Woestijne K. P. Van de, Ciement J. A physical model of expiration. *J. Appl. Physiol.*, 1972, 33, N4, 479-490.
 85. Paiva M., Engei L. A. Model analysis of gas distribution within human lung acinus. "J.Appl. Physiol: Respir., Environ. And Exercise Physiol"., 1984, 56, N2, 418-425.
 86. Siggard-Andersen O. The Van Slyke equation. *Scand. J. Clin. and Lab.Invest.*, 1977, 37, suppl. N146, 15-20.
 87. Thomas L. J., Jr. Algorithms for selected blood acid-base and blood gas calculations. *J.Appl. Physiol.*, 1972, 33, N1, 154-158.
 88. Wissler E. H. Mathematical analysis of oxygen transport to tissue in the human. *Oxygen Transp.Tissue, Pharmacol., Math., Stud. And Neonatol.*, New-York-London, 1973, 813-818.
 89. Vasiliki Bessa & Kaid Darwiche & Helmut Teschler & Urte Sommerwerck & Thomas Rabis & Joerg I. Baumbach & Lutz Freitag Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry. *Int. J. Ion Mobil. Spec.* (2011) 14:7–13
 90. Bunkowski A., Bödeker B., Bader S., Westhoff M., Litterst P., Baumbach J. A MCC/IMS signals in human breath related to sarcoidosis—results of a feasibility study using an automated peak finding procedure. *J. Breath Res.* 3. 2009
 91. Bunkowski A., Bödeker B., Bader S., Westhoff M., Litterst P., Baumbach J. I. Signals in human breath related to Sarcoidosis. — Results of a feasibility study using MCC/IMS. *Int. J. Ion Mobil. Spec.* (2009) 12:73–79
 92. Vautz W., Baumbach J. I. Exemplar application of multi-capillary column ion mobility spectrometry for biological and medical purpose *Int. J. Ion Mobil. Spec.*, 2008.
 93. Shvartsburg, Alexandre A. Differential ion mobility spectrometry : nonlinear ion transport and fundamentals of FAIMS / Alexandre A. Shvartsburg. CRC Press. 2009.
 94. Prieto, M.; Tsai, C.W.; Boumsellek, S.; Ferran, R.; Kaminsky, I.; Harris, S.; Yost, R.A., Comparison of rectangular and bisinusoidal waveforms in a miniature planar FAIMS, *Anal Chem.* 2011, 83, 9237–9243.
 95. Shvartsburg, A.A.; Smith, R.D., Optimum waveforms for differential ion mobility spectrometry (FAIMS), *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2008, 19, 1286–1295.
 96. Безручко О. В., Прензилевич Б. В., Мисюра А. Г. Спектрометр для дослідження ендогенних молекул-біомаркерів у видихуваному повітрі, що мають позитивну спорідненість до електрона. Матеріали 15-го ювілейного міжнародного молодіжного форуму «Радиоэлектроника и молодежь в XXI веке», 2011. с. 233-234.
 97. Безручко О. В., Прензилевич Б. В., Мисюра А. Г. Метод виявлення аміаку у видихуваному повітрі як біомаркера протікання патологічного процесу в організмі. Збірник тез доповідей IV науково-практичної конференції студентів та аспірантів «Погляд у майбутнє приладобудування». -2011, с.235
 98. Безручко О. В., Прензилевич Б. В., Мисюра А. Г. Исследование молекул-биомаркеров в выдыхаемом воздухе методом спектрометрии ионной подвижности. Материалы VII Международной научно-технической конференции «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ – 2011», 2011.

99. Westhoff, M., Litterst, P., Maddula, S., Bödeker, B., Baumbach, J.I., Statistical and Bioinformatical Methods to Differentiate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) including Lung Cancer from Healthy Control by Breath Analysis using Ion Mobility Spectrometry - *Int. J. Ion Mobility Spectrom.* 14 (2011).
100. Koczulla, R., Hattesoehl, A., Schmid, S., Bödeker, B., Maddula, S. & Baumbach, J. I., MCC/IMS as potential noninvasive technique in the diagnosis of patients with COPD with and without alpha 1-antitrypsin deficiency. - *Int. J. Ion Mobility Spectrom.* 14 (2011).
101. Патент WO 2005069460,
102. Патент WO 2005025022,
103. Мисюра А.Г. Дослідження і моделювання молекулярної динаміки летких біомаркерних сполук при їх елімінації газотранспортними потоками в біологічних структурах. Звіт з НДР, 2021р. 169 стр
104. Qiu X. et al. Acetone sensor based on Film Bulk Acoustic Resonator // *Sensors* 2010 IEEE. – 1-4 Nov 2010. – p.1546-1549.
105. Simakov V. et al. Gas identification by quantitative analysis of conductivity-vs-concentration dependence for SnO₂ sensors // *Sens. and Actuators B.* – 2009. – V.137 – p.456-461.
106. Hu L., Li Yi. Improved acetone sensing properties of flat sensors based on Co-SnO₂ composite nanofibers // *Chinese Science Bulletin.* – 2011. – №24, V.56 – p.2644-2648.
107. Карпова С.С., Бобков А.А. Исследование газочувствительных оксидов металлов, полученных золь-гель методом // *Молодой ученый.* – 2012. – №9 – с.21-25.
108. Qi Qi et al. Selective acetone sensor based on dumbbell-like ZnO with rapid response and recovery // *Sens. and Actuators B.* – 2008. – V.134 – p.166-170.
109. Phanichphant S. et al. Flame-Made Nb-Doped TiO₂ Ethanol and Acetone Sensors // *Sensors.* – 2011. – V.11 – p.472-484.
110. Wang L. et al. Nanosensor Device for Breath Acetone Detection // *Sensor Lett.* – 2010. – V.8 – p.1-4.
111. Righettoni M. et al. Si:WO₃ Sensors for Highly Selective Detection of Acetone for Easy Diagnosis of Diabetes by Breath Analysis // *Anal. Chem.* – 2010. – V.82 – p.3581-3587.
112. Righettoni M. et al. Breath acetone monitoring by portable Si:WO₃ gas sensor // *Anal. Chim. Acta.* – 2012. – V.738 – p.69-75.
113. Kao K.-W. et al. A Sub-ppm Acetone Gas Sensor for Diabetes Detection Using 10 nm Thick Ultrathin InN FETs // *Sensors.* – 2012. – V.12 – p.7157-7168.
114. Tang Li et al. Sensitive and selective acetone sensor based on its cataluminescence from nano-La₂O₃ surface // *Sens. and Actuators B.* – 2008. – V.132 – p.243-249.
115. Cao X. et al. A novel gaseous acetone sensor utilizing cataluminescence on nanosized ZrO₂/Er₂O₃ // *Luminescence.* – 2008. – V.23 – p.61.
116. Кобзева И.Н. Оптические сенсоры для биосенсорных диагностических систем на основе поверхностно-плазмонного резонанса // *Вісник КДПУ імені Михайла Остроградського.* – 2009. – №4, т.57, ч.2 – с.53-56.
117. Zhang H. et al. Detection of acetone vapor using graphene on polymer optical fiber // *J Nanosci Nanotechnol.* – 2011. – №7, V.11 – p.5939-5943.
118. Штыков С.Н., Русанова Т.Ю. Наноматериалы и нанотехнологии в химических и биохимических сенсорах: возможности и области применения // *Рос. хим. ж.* – 2008. – №2, т.52 – с.92-100.
119. Tiraferri, P. Maroni, D. Caro Rodríguez, M. Borkovec, Mechanism of chitosan adsorption on silica from aqueous Solutions, *Langmuir*, 30 (2014) 4980–4988.
120. Н.В. Каманина, П.Я. Васильев, В.И. Студенов. Тонкопленочные поляризаторы для видимого диапазона спектра с наноструктурированной поверхностью на основе углеродных нанотрубок // *Письма в ЖТФ* – 2010. – Т. 36. – Вып. 15. – С. 89-93.

121. Garcia VG, Macarini VC, de Almeida JM, Bosco AF, Nagata MJ, Okamoto T, Longo M, Theodoro LH. Influence of low-level laser therapy on wound healing in nicotine-treated animals. // *Lasers Med Sci.* - 2011. - #5. – pp.234-239
122. Цыпленкова С.Э. Оксид азота в выдыхаемом воздухе: клинико-функциональные параллели при бронхиальной астме у детей // *Аллергология: научно-практический журнал.* — 2006. — № 2, С. 48-53.
123. Климанов И.А. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта // *Пульмонология.* — 2009. — № 2. — С. 113-119.
124. Montuschi Paolo. Analysis of exhaled breath condensate in respiratory medicine: methodological aspects and potential clinical applications // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* — 2007. — Vol. 1(1). — P. 5-23. DOI: 10.1177/1753465807082373.
125. Клименко В.А., Криворотько Д.М. Аналіз повітря що видихають, як маркер біохімічних процесів в організмі, Кафедра пропедевтики педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет,
126. Kerckx Y, Michils A, Van Muylem A. Airway contribution to alveolar nitric oxide in healthy subjects and stable asthma patients. *J Appl Physiol* 104:918-924,2008. 100.
127. Almstrand AC, Ljungstrom E, Lausmaa J, Bake B, Sjovall P, Olin AC. Airway monitoring by collection and mass spectrometric analysis of exhaled particles. *Anal Chem* 81: 2009.-. P.662-668,
128. Anderson JC, Hlastala MP. Breath tests and airway gas exchange. *Pulm Pharmacol Ther* 20: 112-117, 2007.
129. Anderson JC, Hlastala MP. Impact of airway gas exchange on the multiple inert gas elimination technique. *Ann Biomed Eng* 38 (3): 1017-1030, 2010.
130. Aulik IV. [Gas chromatographic analysis of exhaled air and acetylene mixture]. *Biull Eksp Biol Med* 62: 115-117, 1966.
131. Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS- derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37: 97-104, 2007.
132. Nowak N, Kakade PP, Annapragada AV. Computational fluid dynamics simulation of airflow and aerosol deposition in human lungs. *Ann Biomed Eng* 31: 374-390, 2003.
133. Novak BJ, Blake DR, Meinardi S, Rowland FS, Pontello A, Cooper DM, Galassetti PR. Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 15613-15618, 2007.
134. Kleinstreuer C, Zhang Z, Li Z. Modeling airflow and particle transport/deposition in pulmonary airways. *Respir Physiol Neurobiol* 163: 128-138, 2008.
135. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annu Rev Biomed Eng* 10: 195-220, 2008.
136. Jorres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 16: 555-560, 2000.
137. Kabilan S, Lin CL, Hoffman EA. Characteristics of airflow in a CT-based ovine lung: A numerical study. *J Appl Physiol* 102: 1469-1482, 2007.
138. Jiang J, Malavia N, Suresh V, George SC. Nitric oxide gas phase release in human small airway epithelial cells. *Respir Res* 10: 3, 2009.
139. Hogman M, Drca N, Ehrstedt C, Merilainen P. Exhaled nitric oxide partitioned into alveolar, lower airways and nasal contributions. *Respir Med* 94:985-991,2000.
140. Hu S-C, Ben-Jebria A, Ultman JS. Longitudinal distribution of ozone absorption in the lung: Effects of respiratory flow. *J Appl Physiol* 77: 87. 574-583, 1994.
141. Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TA, Gaston B. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 694-699, 2000.

142. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 61: 866-879, 1987.
143. Jiang J, Malavina N, Suresh V, George SC. Nitric oxide gas phase release in human small airway epithelial cells. *Respir Res* 10: 3, 2009.
144. Jorens PG, VanOverveld FJ, Bult H, Vermeire PA, Herman AG. Synergism between interleukin-1 beta and interferon-gamma, an inducer of nitric oxide synthase, in rat lung fibroblasts. *Eur J Pharmacol* 224: 7-12, 1992.
145. Jorres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 16: 555-560, 2000
146. Kabilan S, Lin CL, Hoffman EA. Characteristics of airflow in a CT-based ovine lung: A numerical study. *J Appl Physiol* 102: 1469-1482, 2007
147. Kalapos MP. On the mammalian acetone metabolism: From chemistry to clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 1621: 122-139, 2003.
148. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Exhaled ethane: An *in vivo* biomarker of lipid peroxidation in interstitial lung diseases. *Chest* 128: 2387-2392, 2005
149. Kazui M, Andreoni KA, Norris EJ, Klein AS, Burdick JF, Beattie C, Sehnert SS, Bell WR, Bulkley GB, Risby TH. Breath ethane: A specific indicator of free-radical-mediated lipid peroxidation following reperfusion of the ischemic liver. *Free Radic Biol Med* 13: 509-515, 1992.
150. Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 829-836, 1996.
151. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annu Rev Biomed Eng* 10: 195-220, 2008.
152. Kleinstreuer C, Zhang Z, Li Z. Modeling airflow and particle transport/deposition in pulmonary airways. *Respir Physiol Neurobiol* 163: 128-138, 2008.
153. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1364-1370, 2002.
154. Kotaru C, Coreno A, Skowronski M, Ciuffo R, McFadden ER Jr. Exhaled nitric oxide and thermally induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 383-388, 2001.
155. Carpagnano GE, Barnes PJ, Francis J, Wilson N, Bush A, Kharitonov SA. Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: A new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest* 125: 2005-2010, 2004.
156. Carraro S, Folesani G, Corradi M, Zanconato S, Gaston B, Baraldi E. Acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of allergic asthmatic children. *Allergy* 60: 476-481, 2005.
157. Condorelli P, George SC. Theoretical gas phase mass transfer coefficients for endogenous gases in the lung. *Ann Biomed Eng* 27 (3): 326-339, 1999.
158. Condorelli P, Shin HW, Aledia AS, Silkoff PE, George SC. A simple technique to characterize proximal and peripheral nitric oxide exchange using constant flow exhalations and an axial diffusion model. *J Appl Physiol* 102: 417-425, 2007.
159. Cope KA, Solga SF, Hummers LK, Wigley FM, Diehl AM, Risby TH. Abnormal exhaled ethane concentrations in scleroderma. *Biomarkers* 11: 70-84, 2006.
160. Davidson MR, Schroter RC. A theoretical model of absorption of gases by the bronchial wall. *J Fluid Mech* 129: 313-335, 1983.
161. Dubois AB, Kelley PM, Douglas JS, Mohsenin V. Nitric oxide production and absorption in trachea, bronchi, bronchioles, and respiratory bronchioles of humans. *J Appl Physiol* 86: 159-167, 1999.
162. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 123: 751-756, 2003.

163. Elad D, Halpern D, Grotberg JB. Gas dispersion in volume-cycled tube flow. I. Theory. *J Appl Physiol* 72: 312-320, 1992.
164. Fang K, Johns R, Macdonald T, Kinter M, Gaston B. S- Nitrosoglutathione breakdown prevents airway smooth muscle relaxation in the guinea pig. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: L716-L721, 2000.
165. Galassetti PR, Novak B, Nemet D, Rose-Gottron C, Cooper DM, Meinardi S, Newcomb R, Zaldivar F, Blake DR. Breath ethanol and acetone as indicators of serum glucose levels: An initial report. *Diabetes Technol Ther* 7: 115-123, 2005.
166. George SC, Babb AL, Hlastala MP. Dynamics of soluble gas exchange in the airways: III. Single exhalation breathing maneuver. *J Appl Physiol* 75: 2439-2449, 1993.
167. George SC, Babb AL, Hlastala MP. Modeling the concentration of ethanol in the exhaled breath following pre-test breathing maneuvers. *Ann Biomed Eng* 23: 48-60, 1995.
168. George SC, Hogman M, Permutt S, Silkoff PE. Modeling pulmonary nitric oxide exchange. *J Appl Physiol* 96: 831-839, 2004.
169. Kalapos MP. On the mammalian acetone metabolism: From chemistry to clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 1621: 122-139, 2003.
170. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Exhaled ethane: An *in vivo* 97. biomarker of lipid peroxidation in interstitial lung diseases. *Chest* 128: 2387-2392, 2005.
171. Kazui M, Andreoni KA, Norris EJ, Klein AS, Burdick JF, Beattie 98. C, Sehnert SS, Bell WR, Bulkley GB, Risby TH. Breath ethane: A specific indicator of free-radical-mediated lipid peroxidation following reperfusion of the ischemic liver. *Free Radic Biol Med* 13: 509-515, 99. 1992.
172. Kerckx Y, Michils A, Van Muylem A. Airway contribution to alveolar nitric oxide in healthy subjects and stable asthma patients. *J Appl Physiol* 104:918-924,2008. 100.
173. Kerr AA. Dead space ventilation in normal children and children with obstructive airways disease. *Thorax* 31: 63-69, 1976.
174. Kharitonov SA, Barnes PJ. Nasal contribution to exhaled nitric oxide 101. during exhalation against resistance or during breath holding. *Thorax* 175.52: 540-544, 1997.
176. Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, O'Connor BJ, Barnes PJ. In- 102. creased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the
177. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annu Rev Biomed Eng* 10: 195-220, 2008.
178. Kleinstreuer C, Zhang Z, Li Z. Modeling airflow and particle transport/deposition in pulmonary airways. *Respir Physiol Neurobiol* 163: 128-138, 2008.
179. Kobzik L, Bredt D, Lowenstein C, Snyder SH, Drazen JM, Sugarbaker D, Stamler JS. Nitric oxide synthase in human and rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 9: 371-377, 1993.
180. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1364-1370, 2002.
181. Lewis SM. Emptying patterns of the lung studied by multiple-breath N₂ washout. *J Appl Physiol* 44: 424-430., 1978. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, Bush A. Sputum induction in children with difficult asthma: Safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 39: 318324, 2005.
182. Lim S, Jatakanon A, Meah S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 55: 184-188, 2000.
183. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 55: 232-234, 2000.

- 184.Liu L, Hausladen A, Zeng M, Que L, Heitman J, Stamler JS. A metabolic enzyme for S-nitrosothiol conserved from bacteria to humans. *Nature* 410: 490-494, 2001.
- 185.Luchtel DL. The mucous layer of the trachea and major bronchi in the rat. *Scan Electron Microsc* 2: 1089-1098, 1978.
- 186.Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttila P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy* 60: 464-468, 2005.
- 187.Miller FJ, Overton JH, Jaskot RH, Menzel DB. A model of the regional uptake of gaseous pollutants in the lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 79: 11-27, 1985.
- 188.Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Corradi M, van Rensen L, Geddes DM, Hodson ME, Barnes PJ. Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. *Thorax* 55: 205-209, 2000.
- 189.Mork AK, Johanson G. A human physiological model describing acetone kinetics in blood and breath during various levels of physical exercise. *Toxicol Lett* 164: 6-15, 2006.
- 190.Nelson N, Lagesson V, Nosratabadi AR, Ludvigsson J, Tagesson C. Exhaled isoprene and acetone in newborn infants and in children with diabetes mellitus. *Pediatr Res* 44: 363-367, 1998.
- 191.Newport S, Amin N, Dozor AJ. Exhaled breath condensate pH and ammonia in cystic fibrosis and response to treatment of acute pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol* 44: 866-872, 2009.
- 192.Novak BJ, Blake DR, Meinardi S, Rowland FS, Pontello A, Cooper DM, Galassetti PR. Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 15613-15618, 2007.
- 193.Nowak N, Kakade PP, Annapragada AV. Computational fluid dynam- ics simulation of airflow and aerosol deposition in human lungs. *Ann BiomedEng* 31: 374-390, 2003.
- 194.Paiva M, Engel LA. The anatomical basis for the sloping N2 plateau. 137. *Respir Physiol* 44: 325-337, 1981.
- 195.Paiva M, Engel LA. Theoretical studies of gas mixing and ventilation distribution in the lung. *Physiol Rev* 67: 750-796, 1987.
- 196.Pardaens J, Van de Woestijne KP, Clement J. A physical model of expiration. *J Appl Physiol* 33: 479-490, 1972.
- 197.Ratnawati, Morton J, Henry RL, Thomas PS. Exhaled breath condensate nitrite/nitrate and pH in relation to pediatric asthma control and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 41: 929-936, 2006.
- 198.Shin H-W, Condorelli P, George SC. Examining axial diffusion of nitric oxide in the lungs using heliox and breath hold. *J Appl Physiol* 100: 623-630, 2006.
- 199.Shin H-W, Condorelli P, Rose-Gottron CM, Cooper DM, George SC. Probing the impact of axial diffusion on nitric oxide exchange dynamics with heliox. *J Appl Physiol* 97: 874-882, 2004.
- 200.Shin H-W, Rose-Gottron CM, Perez F, Cooper DM, Wilson AF, George SC. Flow-independent nitric oxide exchange parameters in healthy adults. *J Appl Physiol* 91: 2173-2181, 2001.
- 201.Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma. Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1218-1228, 2000.
- 202.Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Defilippi AC, Fregonese L, Battistini E, Biraghi MG, Rossi GA. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals. *Pediatr Pulmonol* 35: 358-363, 2003.
- 203.Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 352: 2163-2173, 2005.

204. Smith D, Spanel P, Davies S. Trace gases in breath of healthy volunteers when fasting and after a protein-calorie meal: A preliminary study. *J Appl Physiol* 87: 1584-1588, 1999.
205. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, Opperhuizen A, Brunekreef B, van Amsterdam JG. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 58: 242-245, 2003.
206. Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS- derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37: 97-104, 2007.
207. Suresh V, Shelley DA, Shin HW, George SC. Effect of heterogeneous ventilation and nitric oxide production on exhaled nitric oxide profiles. *J Appl Physiol* 104: 1743-1752, 2008.
208. D. E. Surate Solaligue, J. A. Rodríguez-Castillo, K. Ahlbrecht, and R. E. Morty. Recent advances in our understanding of the mechanisms of late lung development and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 313: L1101–L1153, 2017. 2017; doi:10.1152/ajplung.00343.2017.1040-0605/17
209. Man, W., de Steenhuijsen Piters, W. & Bogaert, D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol* 15, 259–270 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>
210. P. Radermacher, S. Maurizio Maggiore, and A. Mercat. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Volume 196, Issue 8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2156SO>
211. Malay Sarkar, N Niranjana, and PK Banyal. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India*. 2017; 34(1): 47–60. doi: 10.4103/0970-2113.197116
212. T. Mauri, C. Turrini, N. Eronia, G. Grasselli, C. A. Volta, G. Bellani, and A. Pesenti. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Volume 195, Issue 9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0916OC>
213. L. Plantier, A. Cazes, A.-T. Dinh-Xuan, C. Bancal, S. Marchand-Adam, B. Crestani. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review* 2018 27: 170062; DOI: 10.1183/16000617.0062-2017
214. Jay F. Storz and Graham R. Scott. Life Ascending: Mechanism and Process in Physiological Adaptation to High-Altitude Hypoxia. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. Vol. 50:503-526. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-110218-025014>
215. Zholob S.A., Makievski A.V., Miller R., Fainerman V.B. Optimization of calculation methods for determination of surface tensions by drop profile analysis tensiometry. *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2007. – V. 134-135. – P. 322-329.
216. Loglio G., Pandolfini P., Miller R. et al. Drop and bubble shape analysis as a tool for dilational rheological studies of interfacial layers. *Novel Methods to Study Interfacial Layers, Studies in Interface Science.* – Amsterdam: Elsevier, 2001. – V. 11, P. – 439-483.
217. Ravera F., Liggieri L., Loglio G.: ed. by R. Miller and L. Liggieri. Dilational rheology of adsorbed layers by oscillating drops and bubbles.
218. Zholob S.A., Kovalchuk V.I., Makievski A.V. et al. Determination of the dilational elasticity and viscosity from the surface tension response to harmonic area perturbations. *Progress in Colloid and Interface Science, Interfacial Rheology.* – Leiden: Brill, 2009. – V. 1. – P. 77-102.
219. Benjamins J., Lucassen-Reynder E.H. Interfacial rheology of adsorbed protein layers. *Progress in Colloid and Interface Science, Interfacial Rheology.* – Leiden: Brill, 2009. – V. 1. – P. 253-302.

220. Ward A.F.H., Tordai L. Time-dependence of boundary tensions of solutions I. The role of diffusion in time-effects // *J. Chem. Phys.* – 1946. – V. 14. – P. 543-550.
221. V.B. Fainerman, E.V. Aksenenko, A.V. Makievski, D.V. Trukhin, S. Yeganehzad, G. Gochev, R. Miller. Surface tension and dilational rheology of mixed β -casein – β -lactoglobulin aqueous solutions at the water/air interface // *Food Hydrocolloids* 106 (2020), pp. 1-9.
222. Fainerman V.B., Lucassen-Reynders E.H., Miller R. Description of the adsorption behaviour of proteins at water/fluid interfaces in the framework of a two-dimensional solution model // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2003. – V. 106. – P. 237–259.
223. Ward A.F.H., Tordai L. Time-dependence of boundary tensions of solutions I. The role of diffusion in time-effects // *J. Chem. Phys.* – 1946. – V. 14. – P. 543-550.
224. Miller R., Fainerman V.B., Aksenenko E.V. et al Dynamic surface tension and adsorption kinetics of β -casein at the solution/air interface // *Langmuir.* – 2004. – V. 20. – P. 771-777.
- 225.225 T.K. Sherwood, R.L. Pigford, C.R. Wilke. Mass transfer, McGraw-Hill Book Company, 1975, 677 p.
- 226.226 Lucassen J., van den Tempel M. Dynamic measurements of dilational properties of a liquid interface // *Chem. Eng. Sci.* – 1972. – V. 27. – P. 1283-1291.
- 227.227 Noskov B.A., Latnikova A.V., Lin S.-Y. et al Dynamic surface elasticity of β -casein solutions during adsorption // *J. Phys. Chem. C.* – 2007. V. – 111. – P. 16895-16901.
228. Benjamins J., Lyklema J., Lucassen-Reynders E.H. Compression/expansion rheology of oil/water interfaces with adsorbed proteins. Comparison with the air/water surface // *Langmuir.* – 2006. – V. 22. – P. 6181-6188.
229. B. Narasimhan, S. Mallapragada, N. Peppas, “Release kinetics, data interpretation,” in *Encyclopedia of controlled drug delivery*, E. Mathiowitz, Eds. Wiley: NY, 1999, pp. 921–935.
230. Poppe A. Testing of Power LEDs: The Latest Thermal Testing Standards from JEDEC // *Electronics Cooling. LED/Lighting, Standards, Test & Measurement.* 2013, 19(3). URL: <https://www.electronics-cooling.com/author/electronics-cooling/>
231. URL: <http://www.ucl.ac.uk/medphys/content-objects/borl/data/hb.txt>
<http://www.ucl.ac.uk/medphys/content-objects/borl/data/hb02.txt>
232. Ігошина, А. В., Ніколенко, В. Ю., Тищенко, Г. В., & Ніколенко, О. Ю. (2015). Основні вегетативно-вестибулярні порушення при токсико-гіпоксичній енцефалопатії внаслідок гострого отруєння монооксидом вуглецю та метаном у гірників вугільних шахт. *Міжнародний неврологічний журнал*, (5), 143-148.
233. Ляшенко, В. И., Голіченков, О. М., Волощенко, О. І., Кучеренко, О. Ю., & Уманец, Г. П. (2014). Адаптаційна реакція організму на рівні циклу трикарбонових кислот при інгаляційному затруєнні продуктами горіння полімерних будівельних матеріалів. *Гігієна населених місць*, (64), 142-151.
234. Ігошина, А. В. (2014). Особливості гіпертензивних та клініко-функціональних порушень при токсичній та токсико-гіпоксичних енцефалопатіях внаслідок отруєння метаном та монооксидом вуглецю. *Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія: Медицина*, (7), 19-21.
235. Von Rappard, J., Schönenberger, M., & Bärlocher, L. (2014). Carbon monoxide poisoning following use of a water pipe/hookah. *Dtsch Arztebl Int*, 111(40), 674-679.
236. Choi, Y. R., Cha, E. S., Chang, S. S., Khang, Y. H., & Lee, W. J. (2014). Suicide from carbon monoxide poisoning in South Korea: 2006–2012. *Journal of affective disorders*, 167, 322-325.
237. Lee, F. Y., Chen, W. K., Lin, C. L., & Kao, C. H. (2015). Carbon monoxide poisoning and subsequent cardiovascular disease risk: a nationwide population-based cohort study. *Medicine*, 94(10), e624.

238. Kudo, K., Otsuka, K., Yagi, J., Sanjo, K., Koizumi, N., Koeda, A., ... & Shiga, Y. (2014). Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning. *BMC emergency medicine*, 14(1), 1.
239. Cervellin, G., Comelli, I., Rastelli, G., Picanza, A., & Lippi, G. (2014). Initial blood lactate correlates with carboxyhemoglobin and clinical severity in carbon monoxide poisoned patients. *Clinical biochemistry*, 47(18), 298-301.
240. Jurič, D. M., Finderle, Ž., Šuput, D., & Brvar, M. (2015). The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: A study on cultured astrocytes. *Toxicology letters*, 233(1), 16-23.
241. Wu, P. E., & Juurlink, D. N. (2014). Carbon monoxide poisoning. *Canadian Medical Association Journal*, 186(8), 611-611.
242. Rasheed, R. K. A., & Chan, S. H. (2015). Transient carbon monoxide poisoning kinetics during warm-up period of a high-temperature PEMFC—Physical model and parametric study. *Applied Energy*, 140, 44-51.
243. Wong, C. S., Lin, Y. C., Hong, L. Y., Chen, T. T., Ma, H. P., Hsu, Y. H., ... & Wu, M. Y. (2016). Increased long-term risk of dementia in patients with carbon monoxide poisoning: a population-based study. *Medicine*, 95(3), e2549.

	ЗМІСТ	
	ВСТУП	4
	РОЗДІЛ 1. Фізичні властивості руху молекулярних компонентів наднизької концентрації парогазової суміші легенеvim диханням.	5
1.1.	Вивчення джерел утворення і руху молекул газів і сполук наднизьких концентрацій у трахео-бронхіальному тракті з видихом.	8
1.2.	Біофізичні методи та засоби аналізу летких ендogenous метаболітів наднизької концентрації у потоках дихання	13
1.3.	Вивчення на моделях властивостей руху і просторового розподілу молекул сполук наднизької концентрації в структурах системи дихання	17
	РОЗДІЛ 2. Дослідження і моделювання процесів транспорту летких ендogenous сполук і їх детектування у потоках легеневого дихання	20
2.1.	Анатомічна будова верхніх і нижніх дихальних шляхів і модельна їх інтерпретація	25
2.2.	Вивчення і моделювання процесів транспорту летких сполук наднизької концентрації і їх молекулярної динаміки в бронхо-легенеvim структурах циклічним диханням.	33
2.3.	Аналіз фізичних чинників впливу на рух повітря у повітропроводах генерацій трахво-бронхіального тракту	35
2.4.	Аналіз процесу масопереноса суміші газів у респіраторній зоні легенів протягом фаз дихального циклу.	40
2.5.	Аналіз процесів фізико-хімічної взаємодії альвеолярних газів із кров'ю легенеvim капілярів.	47
	РОЗДІЛ 3. Дослідження молекулярного складу видихуваного повітря методами газової хроматографії.	55
	РОЗДІЛ 4. Розроблення газосенсорного матеріалу, флуоресцентно-чутливого до наднизьких концентрацій ацетону у видиху	68
4.1.	Синтез газосенсорних плівкових матриць- адсорбатів ацетону наднизьких концентрацій на основі аеросил- нільський червоний	68
4.2.	Установка для тестування оптосенсорних характеристик плівкових зразків.	76
4.3.	Дослідження фотолюмінесцентних реакцій плівкових матриць-адсорбатів на основі аеросилу з іммобілізованим барвником нільським червоним при взаємодії з ендogenous кетонами.	77
4.4.	Дослідження оптично-абсорбційних реакцій плівкових матриць з адсорбатами на основі аеросилу з іммобілізованим бромфеноловим синім і гідроксиламіном солянокислим при взаємодії з ендogenous кетонами	80
4.5.	Дослідження фотолюмінесцентних реакцій плівкових матриць-з адсорбатами на основі аеросилу і іммобілізованим кумариновим барвником 7-гідрокси-4-метилкумарином на ендogenous кетони	83

	РОЗДІЛ 5. Розроблення і дослідження газосенсорного матеріалу, флуоресцентно-чутливого до аміаку наднизьких концентрацій у видиху	94
5.1	Синтез газосенсорних плівкових матриць- адсорбатів аміаку наднизьких концентрацій на основі етиленвінілацетату (ЕВА) - нільський червоний	94
5.2.	Вивчення спектрально-флуоресцентні реакцій колоїдних розчинів квантових точок CdTe в середовищі з парами аміаку низької концентрації	100
5.3	Дослідження спектрально-флуоресцентні реакцій молекулярних комплексів полімерів з барвниками і квантовими точками в середовищі з парами аміаку низької концентрації	104
5.4.	Дослідження флуоресцентних відгуків полімерних плівок, допованих органічними сполуками, на наявність молекул наднизької концентрації.	110
5.5.	Дослідження кінетики виділення молекул ендogenous аміаку у видиху людини із застосуванням синтезованих покриттів на основі ЕВА сорбентом селикагель та кумарину-7.	114
	РОЗДІЛ 6. Створення полімерних структур на основі полівінілового спирту і хітозану та вивчення умов міжфазної газопроникності компонентів повітря	116
6.1.	Характеристика використаних речовин	117
6.2.	Підготовка робочих розчинів	118
6. 3.	Синтез гідрогелів.	119
6.4.	Кінетика виходу лікарських препаратів	120
6.5.	Вимірювання поверхневого натягу розчинів лактату хітозану.	121
6.6.	Вивчення реологічних характеристик поверхневих шарів лактату хітозану методом форми осцилюючої краплі.	124
6.7.	Адсорбційні і реологічні властивості лактату хітозану на межі розділу рідина-газ	127
6.8.	Динаміка формування поверхневих шарів і механізм адсорбції хітозану	130
6.9.	Реологічні властивості поверхневих шарів лактату хитозана	132
6.10.	Дослідження фізико-хімічних властивостей гелевих покриттів і процесів масопереносу активних компонентів із них в модельне середовище	136
6.11.	Порівняльний аналіз кінетики десорбції активних компонентів із криогелів ПВС/хітозан і хімічно-зшитих гідрогелів ПВС/хітозан утворених при висушуванні.	142
	РОЗДІЛ 7. Дослідження процесів транспорту кисню і оксиду вуглецю і їх детектування в крові неінвазивно методами оптичної пульсоксиметрії та карбоксиметрії	144
7.1.	Створення вимірювального пульсоксиметричного стенду з функцією неінвазивного визначення ознак інтоксикації монооксидом вуглецю.	147
7.2.	Датчики для оптичної O ₂ та CO-пульсометрії	155
7.3.	Ефективність фотолізу окси- та карбоксигемоглобіну у ближній	157

	ІЧ області	
	ВИСНОВКИ	170
	ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ	173

Навчальне видання

Дереча Дмитро Олександрович
Велигоцький Дмитро Володимирович
Лазоренко Ярослав Петрович
Міцай Віта Павлівна
Мамілов Сергій Олександрович

**МОЛЕКУЛЯРНА ДИНАМІКИ ЛЕТКИХ БІОМАРКЕРНИХ
СПОЛУК ПРИ ЇХ ЕЛІМІНАЦІЇ ГАЗОТРАНСПОРТНИМИ
ПОТОКАМИ В БІОЛОГІЧНИХ СТРУКТУРАХ**

Підручник для вищих навчальних закладів

(Українською мовою)

Редактор С.О. Мамілов

Коректор С.О. Мамілов

Комп'ютерне верстання С.О. Мамілов

Підписано до друку 13.07.2023 р. Формат видання 60x90/16.
Офс. друк. Папір офсетний. Гарнітура Таймс. Ум. друк. арк. 11,75.
Тираж 100 пр. Замовлення №230713-1.

Видавництво ПП «Хімджест», 03150, м. Київ, вул. Антоновича, 112, к.40.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців
ДК № 5920 від 27.12.2017 р.