

УДК 534.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАТНОГО ЧРЕСКОЖНОГО ТРАНСПОРТА ВОДНОГО РАСТВОРА ГЛЮКОЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НИЗКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКА

Квашина М.С., студент

*Россия, 105005, г. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана,
кафедра «Медико-технические и информационные технологии»*

Научный руководитель: Квашин С.Е. д.т.н., профессор

Россия, 105005, г. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана

Максимов А.А. аспирант

*Россия, 105005, г. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана,
кафедра «Медико-технические и информационные технологии»*

pvi@bmstu.ru

Введение

Практическое освоение фонофореза лекарств началось в ряде стран в 1957—1958 гг., на несколько лет опередив разработку экспериментально-теоретических основ метода. В настоящее время лекарственный фонофорез имеет теоретическую базу, а важнейшие его особенности изучены в эксперименте и клинике.

Предпосылкой к созданию и внедрению в лечебную практику метода лекарственного фонофореза послужили данные о биологическом действии ультразвука, прежде всего о влиянии его на процессы, определяющие проницаемость биологических структур и транспорт веществ через мембраны. Ультразвук усиливает проницаемость кожи, сосудов и клеточных мембран, интенсифицируя массоперенос веществ через них

Вероятность перемещения лекарств в поле ультразвуковых волн вытекает и из физических свойств самого фактора. Как известно, отклонения колеблющихся частиц в среде от положения своего равновесия, сопровождающиеся явлениями сжатия и разрежения, создают так называемое переменное акустическое давление. Один из важных компонентов в механизме биологического действия ультразвука — образование микропотоков внутри клеток [1]. Сущность явления состоит в том, что в микроскопическом объеме клеток появляются акустические потоки, приводящие к перемещению внутриклеточных образований и изменению их пространственной ориентации. Эти изменения повышают функциональную активность клетки и чувствительность ее к физическим и химическим факторам. Поэтому

при совместном применении лекарств и ультразвука можно ожидать усиления лечебного эффекта вследствие суммации их действия.

Из физико-химических явлений, присущих ультразвуку и вновь повысивших интерес к фонофорезу, следует отметить и ультразвуковой капиллярный эффект. Сущность его заключается в том, что ультразвук способен при определенных условиях резко увеличивать перемещение жидкости в капиллярах. Поскольку кожа по своему строению относится к капиллярно-пористым телам, то этот эффект также можно считать важной теоретической предпосылкой к использованию ультразвука для лекарственного фонофореза.

Увеличение проницаемости кожи и клеточных мембран, усиление диффузионных процессов под влиянием ультразвуковых колебаний наряду с активацией в организме физиологических процессов послужили основанием к использованию ультразвука для введения или повышения проницаемости лекарственных веществ через неповрежденную кожу и слизистые оболочки.

Экспериментальные исследования, и прежде всего С. Г. Бусарова (1963), [2], полностью подтвердили способность ультразвука усиливать чрезкожный транспорт лекарств и целесообразность их совместного применения с лечебными целями.

Исследование фонофореза

Донги Парк (Donghee Park) и другие исследовали фонофорез на свиной коже с введением ультразвукового контрастирующего вещества, содержащее 0.1 % лекарственного вещества и 70% глицерина (т.к. глицерин оптически прозрачное вещество, и эффективность доставки глицерина могла быть проанализирована с помощью оптических измерений). Экспериментальные результаты показали, что измеренный относительный контраст снимка свиной кожи после использования фонофореза с ультразвуком был приблизительно на 80% выше чем относительный контраст после фонофореза без ультразвука. [3]

Тачибана (Tachibana) и другие [11-13] обнаружили, что уровень глюкозы в крови лишенной волосяного покрова крысы, погруженной в лабораторную мензурку, заполненную раствором инсулина (20 м/мл) и помещенную в ультразвуковую ванну (48 кГц, 5000 Па), уменьшался на 50% за 240 минут.

Митраготри (Mitragotri) и другие [15,14] доказали, что применение ультразвука на низких частотах (20 кГц) увеличивает скорость доставки в организм различных низкомолекулярных препаратов через кожу, включая кортикостерон и высокомолекулярные протеины, такие как инулин, гамма-интерферон, и эритропоэтин через кожу человека в лабораторных условиях. Митраготри (Mitragotri) и другие

Молодежный научно-технический вестник ФС77-51038

сравнили увеличивающиеся количественные показатели соотношения (соотношение проницаемости кожи с фонофорезом к проницаемости кожи в пассивном состоянии, измеренных в лабораторных условиях), вызванного воздействием терапевтического ультразвука (1 МГц) и низкочастотного ультразвука (20 кГц) при введении 4-х препаратов: бутанола, кортикостерона, салициловой мази и сахарозы. Они обнаружили, что интенсификация показателей, вызванная воздействием низкочастотного ультразвука, более чем в 1000- раз выше, чем та, что вызвана терапевтическим ультразвуком (1 МГц) [14].

Соотношение между глюкозой, извлечённой при помощи фонофореза, и значением глюкозы в крови оценивали у крыс Митраготри (Mitragotri) и другие [18]. В этих опытах кожа крысы подвергалась воздействию ультразвука. Были проведены многочисленные экстракции с использованием вакуума (10 мм рт.ст в течении 5 минут применялись каждые 20 минут) в течение 2 часов. Первый поток под воздействием фонофореза был использован для расчета коэффициента калибровки. Уровень глюкозы в крови крыс изменялся путем вливания инсулина внутривенно со скоростью 10 МЕ/мин в течение 2 часов. Трансдермально извлеченный поток глюкозы хорошо коррелирует с изменениями уровня глюкозы в крови при гипо-и гипергликемии. Отношения между предсказанным и измеренным значением глюкозы было линейным ($R = 0,97$). Похожие результаты были получены Костом (Kost) и его соавторами, в ходе испытаний, проведенных на добровольцах [17]. В частности, ультразвук использовался для повышения порога проницаемости кожи волонтеров. Короткие применения ультразвука улучшают проницаемость кожи в течение 15 часов. В течение этого периода, межклеточную жидкость извлекали каждые 30 минут. Концентрация глюкозы в добываемой жидкости измеряли и сравнивали со значениями глюкозы в крови. Результаты показали хорошее соотношение между глюкозой в межклеточной жидкости и в крови. Кроме того, пациенты сообщили об отсутствии боли после применения ультразвука. Совсем недавно, Кост (Kost) и его коллеги сообщили о клинических исследованиях, проведенных на добровольцах больных диабетом, где использовался ультразвук для повышения порога проницаемости кожи, и глюкоза была собрана путем диффузии вместо вакуума. Поток глюкозы проходит через кожу, облученную ультразвуком, со средней скоростью $11 \text{ нмоль/см}^2/\text{ч}$ [19].

Коэффициент диффузии водного раствора глюкозы был найден в литературе [16] и представлен для различных тканей в таблице 1. Для кожи коэффициент диффузии водного раствора глюкозы равняется $2.56 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{сек}$. Коэффициент диффузии глюкозы в воде

$7.2 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{сек}$, найденный в другом источнике [7] в 2 раза выше чем в коже, что вполне соответствует действительности.

Таблица 1

Коэффициенты диффузии некоторых осмотически активных жидкостей в биотканях

Ткань	Осмотически активная иммерсионная среда	Коэффициент диффузии, $\times 10^{-6}$, $\text{см}^2/\text{сек}$, измеренный при температуре 20°C	Коэффициент диффузии, $\times 10^{-6}$, $\text{см}^2/\text{сек}$, измеренный при температуре 37°C
Склера глаза	Тразограф – 60%	8.97 ± 5.14 [7]	14.3 ± 5.14
Склера глаза	Водный раствор сахара, 0.2 г/мл	0.57 ± 0.09 [9]	0.91 ± 0.09
Склера глаза	Водный раствор сахара, 0.3 г/мл	1.47 ± 0.36 [9]	2.34 ± 0.36
Склера глаза	Водный раствор сахара, 0.4 г/мл	1.52 ± 0.05 [9]	2.42 ± 0.05
Твердая мозговая ткань	Водный раствор сахара, 0.2 г/мл	1.63 ± 0.29 [10]	2.59 ± 0.29
Твердая мозговая ткань	Водный раствор сахара, 0.16 г/мл	1.31 ± 0.13 [8]	2.08 ± 0.41
Кожа (in vivo)	Водный раствор сахара, 0.4 г/мл	2.56 ± 5.14 [7]	14.3 ± 5.14

В таблице 2 представлены некоторые лекарственные препараты, их молекулярный вес, и степень гидрофильности, что является важными факторами для процедуры фонофореза, т.к. гидрофильные препараты диффундируют через кожу гораздо легче, чем гидрофобные. [2]

Молекулярный вес некоторых лекарственных препаратов и степень их гидрофильности

Лекарственный препарат	Гидрофильность/ гидрофобность	Молекулярный вес, а.е.м.
Дикаин	Гидрофильный	
Ледокаин	Гидрофильный	288.8(234)
Инсулин	Гидрофобный	6000 [4]
Глюкоза	Гидрофильный	180.6
Вода	Гидрофильный	18
Гидрокортизон	Гидрофобный	432.5

Расчетная часть

Проводилось математическое моделирование процесса диффузии водного раствора глюкозы (0.4 г/мл) через поверхность кожи. Считаем поверхность кожи плоской, а слой кожи однородным по толщине с коэффициентом диффузии равным $2.56 \pm 0.13 \text{ см}^2/\text{сек}$ [7]. Глубину L принимаем равной 1 мм, что соответствует границе эпидермиса с дермой у среднего человека в районе предплечья.

Было найдено распределение концентрации $n(x,t)$ диффундирующего вещества (глюкозы) в бесконечном слое $0 \leq x \leq L$, $-\infty < y, z < +\infty$. Считаем, что поверхность $x=0$ непроницаема. На поверхности $x = L$ происходит массообмен с окружающей средой, имеющей концентрацию n диффундирующего вещества: $n(L,t) = A \cdot \exp(-bt)$. Коэффициент b был подобран экспериментально в УНМТЦ факультета БМТ МГТУ совместно с Горшковой В.Д. [21]

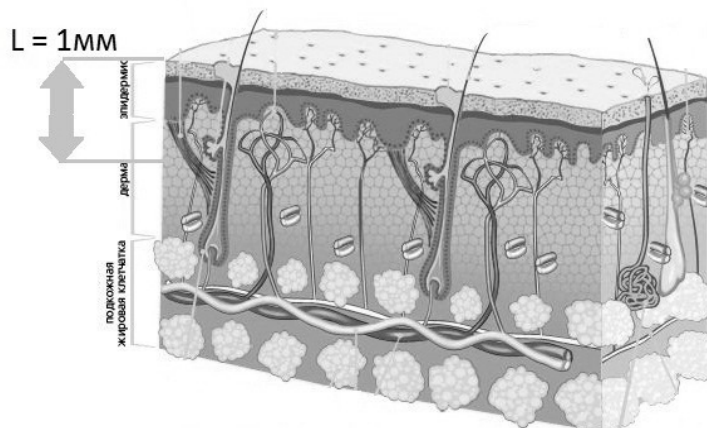


Рис. 1. Строение кожных слоев

Начальную концентрацию диффундирующего вещества-глюкозы внутри слоя считали постоянной и равной $A_0 = 5,0$ Моль/м³. Это типичное для человека значение концентрации глюкозы в крови. Однако, у поверхности кожи оно может быть несколько ниже.

Уравнение нестационарной диффузии в одномерном варианте (диффузия лишь в направлении оси x) имеет вид [5]:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}; \quad (1)$$

где n – текущая концентрация вещества на глубине x , в момент времени t .

Решение уравнения (1) найдено в соответствии с методикой предложенной в [6]:

$$n(x,t) = V(x,t) + A_0 e^{-bt}; \quad (2)$$

Тогда, подставив последнее выражение (2) в уравнение диффузии (1) получим:

$$\frac{\partial V}{\partial t} - A_0 b e^{-bt} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}; \quad (3)$$

Запишем граничные условия:

$$x=0: \quad \frac{\partial V(0,t)}{\partial x} = 0;$$

$$x=L: \quad V(L,t) = 0$$

и начальное условие в момент времени $t=0$: $V(x,0) = 0$.

Пусть: $V(x,t) = \sum_{i=1}^{\infty} T_i(t) X_i(x)$. Подставив последнее выражение в уравнение (3)

получим:

$$\sum_{i=1}^{\infty} \left\{ X_i(x) \dot{T}_i(t) \right\} = D \sum_{i=1}^{\infty} (T_i(t) X_i''(x)) + A_0 b e^{-bt}$$

Рассмотрим соответствующее однородное уравнение:

$X_i(x) \dot{T}_i(t) = D T_i(t) X_i''(x)$, которое можно также представить в виде

$$\frac{X_i''(x)}{X_i(x)} = \frac{\dot{T}_i(t)}{D T_i(t)} = -\alpha_i^2; \text{ или для функции координаты в виде}$$

$$X_i'' + \alpha_i^2 X_i = 0; \quad (4)$$

Решение уравнения (4) имеет вид: $X_i(x) = C_{1i} \sin \alpha_i x + C_{2i} \cos \alpha_i x$; причем произвольные постоянные найдем из граничных условий:

$$C_{1i} = 0;$$

и

$$\cos \alpha_i L = 0; \Rightarrow \alpha_i = \frac{\pi(2i-1)}{2L};$$

Для $V(x,t)$ получим:

$$V(x,t) = \sum_{i=1}^{\infty} T_i(t) \cos \alpha_i x = \sum_{i=1}^{\infty} T_i \cos \frac{\pi(2i-1)}{2L} x \quad (5)$$

Тогда концентрация глюкозы может быть в соответствии с (2) вычислена как :

$$n(x,t) = V(x,t) + A_0 e^{-bt} \quad (6)$$

Подставим (4) в (3) получим:

$$\sum_{i=1}^{\infty} \dot{T}_i(t) \cos \alpha_i x = -D \sum_{i=1}^{\infty} \alpha_i^2 T_i \cos \alpha_i x + A_0 b e^{-bt}; \quad (7)$$

Для каждого i выполняется уравнение:

$$\dot{T}_i(t) + D \alpha_i^2 T_i(t) = A_0 b e^{-bt} \frac{\sin \alpha_i L}{\frac{1}{2} \alpha_i L + \frac{1}{4} \sin(2 \alpha_i L)}; \quad (8)$$

$$\text{Получено: } \dot{T}_i(t) + D \alpha_i^2 T_i(t) = A_0 b a_i e^{-bt}$$

Общее решение однородного уравнения имеет вид:

$$T_i^{00}(t) = C_i e^{-D \alpha_i^2 t} \quad (9)$$

Частное решение неоднородного уравнения имеем в виде:

$$\tilde{T}_i(t) = A_i e^{-bt}, \text{ тогда: } A = \frac{A_0 b a_i}{D \alpha_i^2 - b} \text{ и общее решение:}$$

$$T_i(t) = T_i^{00}(t) + \tilde{T}_i(t) \text{ или}$$

$$T_i(t) = C_i e^{-D \alpha_i^2 t} + \frac{A_0 b a_i}{D \alpha_i^2 - b} e^{-bt}; \quad (10)$$

$$V(x, t) = \sum_{i=1}^{\infty} \left(C_i e^{-D \alpha_i^2 t} + \frac{A_0 b a_i}{D \alpha_i^2 - b} e^{-bt} \right) \cos \alpha_i x; \quad (11)$$

$$\text{Но: } V(x, 0) = \sum_{i=1}^{\infty} \left(C_i + \frac{A_0 b a_i}{D \alpha_i^2 - b} \right) \cos \alpha_i x = 0;$$

$$\text{и откуда: } C_i = -\frac{A_0 b a_i}{D \alpha_i^2 - b}; \quad (12)$$

После подстановки: (5) и (8) в (7), а (7) в (2) получено окончательное выражение для концентрации:

$$n(x, t) = A_0 e^{-bt} + \sum_{i=1}^{\infty} \frac{A_0 b}{\left(D \left[\frac{\pi(2i-1)}{2L} \right]^2 - b \right)} \frac{4(-1)^{i-1}}{\pi(2i-1)} \cdot \left[e^{-bt} - \exp \left\{ -D \left[\frac{\pi(2i-1)}{2L} \right]^2 t \right\} \right] \cdot \cos \left[\frac{\pi(2i-1)}{2L} x \right].$$

С использованием программной среды MATHCAD выполнены. Ниже представлены распределения концентрации глюкозы в коже как функция времени (рис. 2-4).

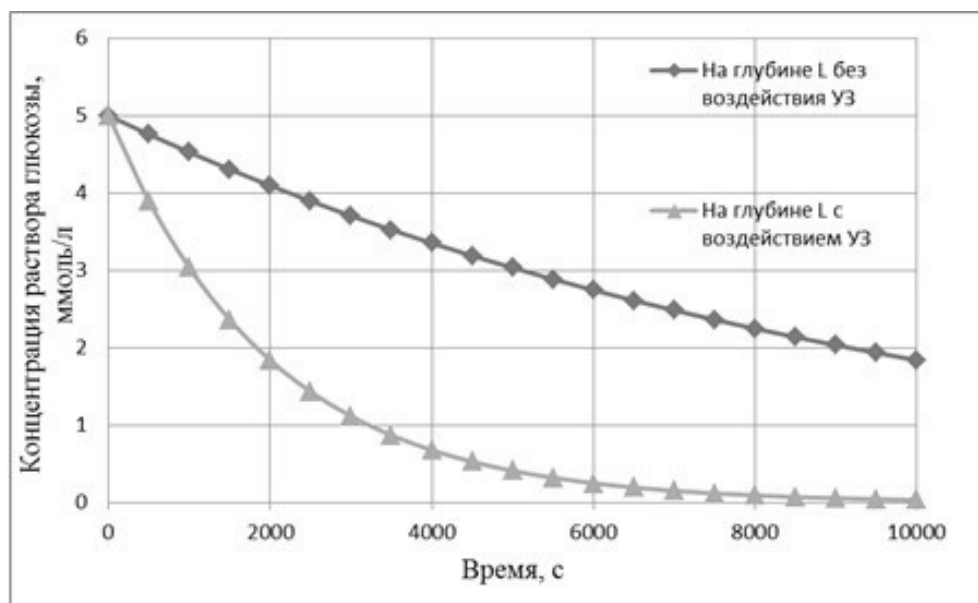


Рис. 2. Расчетная зависимость $n(x, t)$ концентрации раствора глюкозы на глубине L в зависимости от времени t без ультразвука, а также с использованием ультразвука, с частотой 26.5 кГц, и интенсивностью 10 Вт/см²

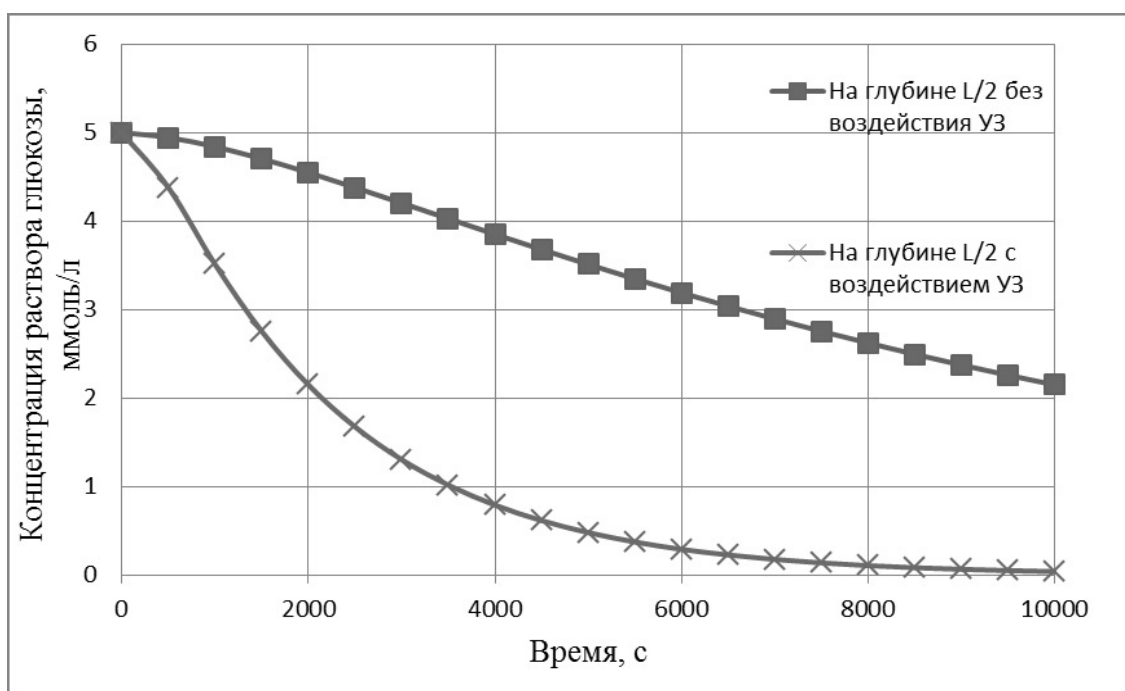


Рис. 3. Расчетная зависимость $n(x,t)$ концентрации раствора глюкозы на глубине $L/2$ в зависимости от времени t без ультразвука, а также с использованием ультразвука, с частотой 26.5 кГц, и интенсивностью 10 Вт/см^2

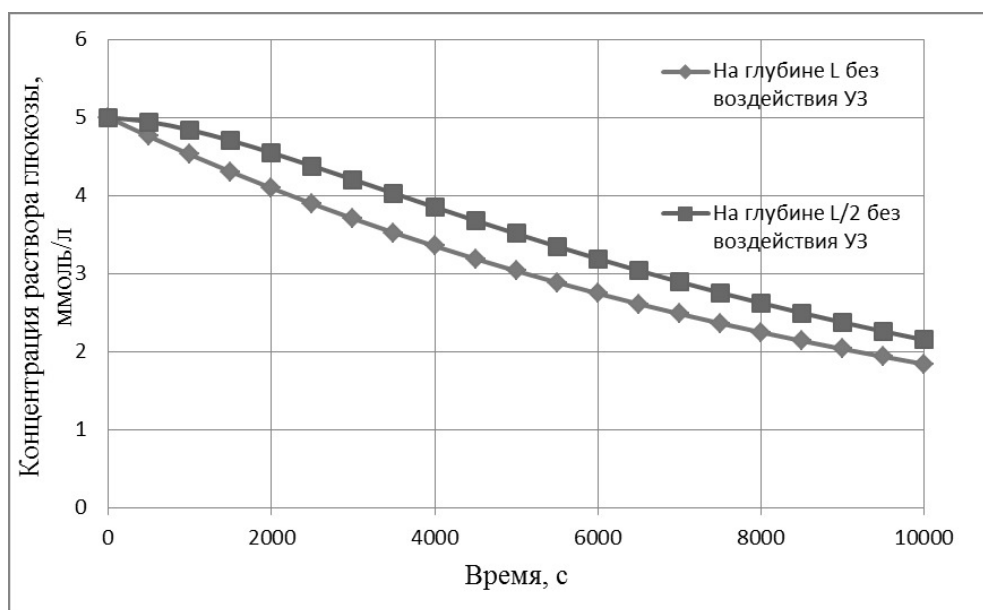


Рис. 4. Расчетная зависимость $n(x,t)$ концентрации раствора глюкозы на глубине $L/2$ и на глубине L в зависимости от времени t без ультразвука

Заключение

Анализ литературы позволил нам установить значение коэффициента диффузии глюкозы через биологические ткани, в частности кожу. Как видно, глюкоза – низкомолекулярное гидрофильное вещество (180 а.е.), что говорит о том, что обратный транспорт глюкозы возможен и соответственно возможен неинвазивный анализ содержания сахара в крови у больных диабетом. В работе представлено математическое моделирование диффузии глюкозы через кожу. Как видно из полученных в результате математического моделирования значений (рис. 2-4), процесс диффузии происходит достаточно медленно (концентрация глюкозы меняется в два раза за время около 8000 сек или 130 мин). В то время, как процесс диффузии с применением ультразвука частотой 26,5 кГц и интенсивностью около 10 Вт/см² сокращает время диффузии препарата в 4-5 раз, что подтверждает экспериментальный опыт других авторов [3, 11-15, 17, 18, 19, 20] и возможность создания неинвазивной аппаратуры, для контроля содержания уровня сахара в крови.

Список литературы

1. Эльпинер И.Е. , Биофизика ультразвука, 1973, 35с
2. Бусаров С.Г. О введении лекарственных веществ с помощью ультразвука. /автореферат дисс. 1963
3. Donghee Park, Jinhee Yoon, Jingam Park., Transdermal Drug Delivery Aided by an Untrasound Contrast Agent: An In vitro Experimental Study
4. Большая советская энциклопедия , 1969, гл. ред О.Ю.Шмидт
5. Франк-Каменецкий Д.А., Диффузия и теплоотдача в химической кинетике, 2008(4-е изд.)
6. Тихонов А.П., Самарский А.А., Уравнения математической физики-М.:Наука, 1972
7. Tuchin V.V., Maksimova I.L., Zimnyakov D.A, Kon I.L., Mavlutov A.H., Mishin A.A. Light propagation in tissues with controlled optical properties // J.Biomed. Opt. 1997. Vol. 2. N. 4. P. 401-417.
8. Тучин В.В., Башкатов А.Н., Генина Э.А., Синичкина Ю.П., Лакодина Н.А. In vivo исследование динамики иммерсионного просветления кожи человека // Письма в ЖТФ. 2001. Т. 27. №12. С. 10-14
9. Башкатов А.Н., Генина Э.А., Синичкин Ю.П., Кочубей В.И., Лакодина Н.А., Тучин В.В. Определение коэффициента диффузии глюкозы в склере глаза человека // Биофизика. 2003. Т. 48. №2. С. 309-313.

10. Bashkatov A.N., Genina E.A., Sinichkin Yu.P., Kochubey V.I., Lakodina N.A., Tuchin V.V. Glucose and mannitol diffusion in human dura mater // Biophys. J. 2003. Vol. 85. N. 5. P. 3310-3318.
11. K.Tachibana. Transdermal delivery of insulin to alloxan-diabetic rabbits by ultrasound exposure. Pharm. Res., 9:952-954, 1992.
12. K.Tachibana and S.Tachibana. Use of ultrasound to enhance the local anesthetic effect of topically applied aqueous lidocaine. Anesthesiology, 75:1091-1096, 1993.
13. K.Tachibana and S.Tachibana. Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration. J. Pharm. Pharmacol., 43:270-271, 1991.
14. S. Mitragotri, D. Blankschtein, and R.Langer, Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. Science, 269:850-853, 1995.
15. S. Mitragotri, D. Blankschtein, and R.Langer. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. Pharm. Res., 13:411-420, 1996.
16. Исследование оптических и диффузионных явлений в биотканях при воздействии осмотически активных иммерсионных жидкостей / А.Н. Башкатов., Э.А. Генина., В.В. Тучин. 2004. С. 38.
17. J.Kost, S. Mitragotri, R. Gabbay, M. Pishko, and L. R. Transdermal extraction of glucose and other analytes using ultrasound.. Nat. Med., 6:347-350, 2000.
18. S. Mitragotri, M. Coleman, J. Kost, and R. Langer. Analysis of ultrasonically extracted interstitial fluid as a predictor of blood glucose values. J. Appl. Physiol., 89:961-966, 2000.
19. J. Kost, S. Mitragotri, T. Elstrom, N. Warner, and S. Kellogg. Ultrasonic Skin Permeabilizing Device for Transdermal Glucose Monitoring. 2nd La Jolla Conference on Diabetes, San Diego, 2003.
20. Горшкова В. Савченко С. Новая технология местной анестезии при помощи
21. низкочастотного ультразвука // Биомедицинская радиоэлектроника. 2012, №10.