



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **123200**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61B 5/053** (2021.01)

**G01R 27/02** (2006.01)

**G01R 27/26** (2006.01)

**G01N 33/48** (2006.01)

**G06F 30/10** (2020.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2017 05109**  
(22) Дата подання заявки: **25.05.2017**  
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **04.03.2021**  
(41) Публікація відомостей про заяву: **26.11.2018, Бюл.№ 22**  
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **03.03.2021, Бюл.№ 9**

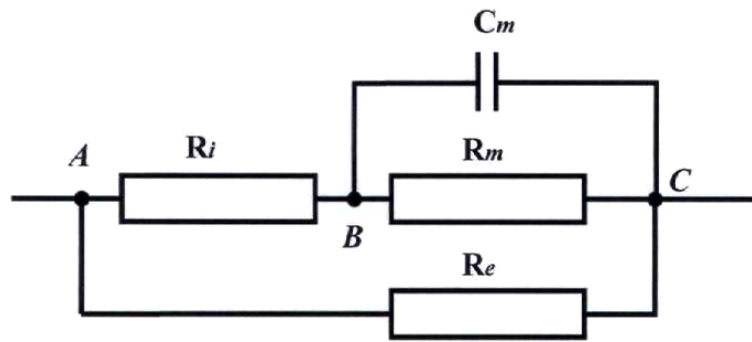
- (72) Винахідник(и):  
**Угрин Юрій Орестович (UA)**  
(73) Володілець (володільці):  
**Угрин Юрій Орестович,**  
вул. Солоний Ставок, 1, м. Дрогобич,  
Львівська обл., 82100 (UA)  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
Esper G.J. Assessing neuromuscular disease with multifrequency electrical impedance myography/ G.J. Esper, C.A. Shiffman, R. Aaron et al.// Muscle & Nerve. - November, 2006. - V. 34, Is. 5. - P. 595-602  
US 2006229527 A1, 12.10.2006  
US 2011275922 A1, 10.11.2011  
US 2008319336 A1, 25.12.2008  
JP 2001276008 A, 09.10.2001  
CN 101194834 A, 11.06.2008  
US 6532384 B1, 11.03.2003  
US 7844325 B2, 30.11.2010  
US 2001051774 A1, 13.12.2001

## (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ БІОЕЛЕКТРИЧНОГО ІМПЕДАНСУ, А САМЕ КЛІТИННО-МЕМБРАННОЇ ЕЛЕКТРОЄМНОСТІ, МЕМБРАННОГО ОПОРУ ТА ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ОПОРУ

### (57) Реферат:

Винахід стосується біологічної та медичної фізики і може бути використаний для дослідження фізичних та хімічних процесів у клітинах та тканинах живих організмів, а також в медицині для діагностики захворювань. Спосіб визначення параметрів біоелектричного імпедансу полягає в тому, що крім вимірювання імпедансу за нульової частоти змінного струму вимірюється частота, за якої графік імпедансу змінює свою кривизну, а також значення імпедансу за цієї частоти. Запропонований спосіб дозволяє обчислювати параметри однозначно і проводити вимірювання частотної залежності імпедансу за низьких частот змінного струму.

UA 123200 C2



Фиг.1

Винахід стосується біологічної та медичної фізики і може бути використаний для дослідження фізичних та хімічних процесів у клітинах та тканинах живих організмів, а також в медицині для діагностики захворювань.

Відомо, що клітина живого організму складається із зовнішньої оболонки - мембрани, яка має водночас і провідні й діелектричні властивості [1], та цитоплазми, яка є провідником. Провідні властивості мембрани дають нам підстави присвоїти їй певний опір, який позначимо  $R_m$ . Оскільки цитоплазма, яка знаходиться всередині клітини, є електролітом, тобто провідником, то вона має певний опір, який позначимо  $R_i$  і назовемо внутрішньоклітинним опором. Оскільки клітинна мембрана є водночас і діелектриком, а по обидва її боки знаходиться електроліт (провідник), то така система є конденсатором, електроємність (далі ємність) якого позначимо  $C$ . Цей конденсатор, очевидно, діє паралельно з опором мембрани, тому в еквівалентній схемі (фіг. 1) він включений паралельно з резистором, який моделює опір мембрани. Очевидно, що опір цитоплазми в еквівалентній електричній схемі включений послідовно як з конденсатором, так і опором мембрани. Опором міжклітинного простору  $R_e$  нехтуємо, оскільки він значно більший за опори  $R_i$  та  $R_m$  і включений з ними паралельно (струм, який тече через цей опір, значно менший за струм, який тече через опір  $R_i$ ).

Відомі методи визначення цих параметрів базуються на експериментальному вимірюванні залежності біоелектричного імпедансу від частоти змінного струму [1]. Ці методи передбачають вимірювання цієї залежності в значному діапазоні частоти. Дійсно, з фіг. 1 (за великого опору  $R_e$ , тобто коли  $R_e \rightarrow \infty$ ) бачимо, що за умови  $\omega \rightarrow 0$ , опір конденсатора  $C$  буде нескінченно великим і опір всієї схеми буде  $R_i + R_m$ . За умови  $\omega \rightarrow \infty$ , опір конденсатора прямує до  $R_i$ .

Отже, для визначення параметра  $R_i$  слід провести вимірювання за дуже високих частот. Проте за цих високих частот ємність конденсатора  $C$  не залишатиметься сталою внаслідок інерційності вільних носіїв заряду на його обкладках, якими є іони. Крім того, щодо дослідження людських тканин, високі частоти змінного струму часто є недопустимі, так як вони можуть завдати шкоди здоров'ю людини.

Найбільш близькими за своєю метою та технічною суттю є методи вимірювання імпедансу (повного опору), запропоновані авторами Вітерсом [2] та Томасе [3]. Ці методи передбачають вимірювання біоелектричного імпедансу в широкому діапазоні частот змінного струму, включаючи ті частоти, за яких ємнісний опір конденсатора, який є в тій чи іншій еквівалентній схемі, практично дорівнює нулю, тобто в області високих частот.

Задачею цього винаходу є пошук методу однозначного визначення вказаних вище параметрів біоелектричного імпедансу, який би базувався на його вимірюваннях лише за низьких частот змінного струму.

Встановимо аналітичну залежність імпедансу  $|Z|$  еквівалентної схеми, показаної на фіг. 1, від циклічної частоти  $\omega$  змінного струму з врахуванням того, що опір  $R_e$  значно більший за опір ділянки з опорами  $R_i$ ,  $R_m$  та конденсатором  $C$ . Оскільки ділянки схеми АВ і ВС з'єднані одна з одною послідовно, то

$$Z = Z_1 + Z_2, \quad (1)$$

де  $Z_1 = R_i$ , а  $Z_2$  - це комплексний опір паралельно з'єднаних один з одним конденсатора з ємнісним опором  $X$  та опору  $R_m$ , тому

$$Z_2 = \frac{iX R_m}{R_m - iX}, \quad (2)$$

де  $i = \sqrt{-1}$  - уявна одиниця.

Тепер комплексний опір всієї схеми:

$$Z = R_i + \frac{iX R_m}{R_m - iX}. \quad (3)$$

Нам потрібно знайти модуль цього комплексного опору, бо саме ця величина вимірюється експериментально.

Модуль цього комплексного опору з врахуванням того, що  $X = \frac{1}{\omega C}$ :

$$|Z| = \sqrt{\frac{(R_i + R_m)^2 + (R_i R_m \omega C)^2}{1 + (R_m \omega C)^2}} \quad (4)$$

Остання формула є частотною залежністю імпедансу, яку можна виміряти експериментально. З цієї формули отримуємо, що у граничному випадку низьких частот, тобто за  $\omega \rightarrow 0$ ,  $|Z| \rightarrow R_i + R_m$ . Отже,  $|Z|_0 = R_i + R_m$ . У граничному випадку високих частот, тобто за  $\omega \rightarrow \infty$  дістанемо, що  $|Z| \rightarrow R_i$  або  $|Z|_\infty = R_i$ . Крім того, ця залежність має точку перегину кривизни, яка спостерігається практично в усіх експериментах, наприклад [3-7].

Знайдемо частоту точки перегину  $\omega_f$  та імпеданс  $|Z|_f$ , який відповідає цій точці перегину. Для цього знайдемо другу похідну від  $|Z|$  за  $\omega$  і прирівняємо її до нуля  $\left( \frac{\partial^2 |Z|}{\partial \omega^2} = 0 \right)$ .

Визначаємо

$$\omega_f = \frac{R_i + R_m}{\sqrt{3 R_i R_m C}} \sqrt{\sqrt{1 + 3 \left( \frac{R_i}{R_i + R_m} \right)^2} - 1} \quad (5)$$

Оскільки внутрішньоклітинний опір  $R_i$  менший (а переважно, значно менший) за опір мембрани  $R_m$ , то вираз  $\sqrt{1 + 3 \left( \frac{R_i}{R_i + R_m} \right)^2}$

згідно з формулою  $\sqrt{1+x} \approx 1 + \frac{1}{2}x$

можна замінити на наближений вираз

$$1 + \frac{3}{2} \left( \frac{R_i}{R_i + R_m} \right)^2 \quad (6)$$

У результаті формула (5) набуде вигляду

$$\omega_f = \frac{1}{\sqrt{2 R_m C}} \quad (7)$$

звідки

$$C = \frac{1}{\sqrt{2 R_m \omega_f}} \quad (8)$$

Зазначимо, що наближена формула (6) дає невелику похибку. Так навіть для випадку  $R_i = R_m$  ця формула дає відносну похибку 3,8 %.

Підставимо рівність (7) в (4). Отримуємо:

$$|Z|_f = \frac{1}{\sqrt{3}} \sqrt{R_i^2 + 2(R_i + R_m)^2} \quad (9)$$

Звідки, враховуючи, що  $R_i + R_m = |Z|_0$

$$R_i = \sqrt{3|Z|_f^2 - 2|Z|_0^2} \quad (10)$$

$$R_m = |Z|_0 - R_i \quad (11)$$

З рівнянь (8), (10) і (11) знаходимо параметри біоелектричного імпедансу  $R_i$ ,  $R_m$  і  $C$ .

Покажемо, що точка перегину кривизни імпедансу знаходиться за низьких частот. Для цього в рівності (9) відкинемо малу величину  $R_i^2$  в порівнянні з  $2(R_i + R_m)^2$ . Отримуємо:

$$|Z|_f = \sqrt{\frac{2}{3}} (R_i + R_m) \approx 0,82(R_i + R_m) = 0,82|Z|_0$$

тобто значення імпедансу в точці перегину є трохи меншим за його значення за  $\omega = 0$ , що означає, що точка перегину лежить близько до початку координат, тобто в області низьких частот.

Отже, для того, щоб обчислити параметри біоелектричного імпедансу, слід виміряти його частотну залежність за низьких частот, а саме до тих частот, за яких величина біоелектричного

імпедансу буде трохи меншою за  $0,82|Z|_0$ . Далі слід на отриманій залежності знайти точку перегину кривизни і виміряти частоту  $\omega_f$  та біоелектричний імпеданс  $|Z|_f$  в цій точці перегину. Крім того, слід зафіксувати біоелектричний імпеданс  $|Z|_0$  за частоти  $\omega = 0$  (або за дуже низьких частот). Параметри біоелектричного імпедансу знаходимо за формулами (8), (10) і (11).

5 Точку перегину кривизни біоелектричного імпедансу можна знаходити як візуально з його графіка залежності від частоти, так і двічі про диференціювавши біоелектричний імпеданс за допомогою аналогового диференціатора чи цифровим методом за допомогою комп'ютера, попередньо перетворивши аналоговий сигнал в цифровий за допомогою аналогово-цифрового перетворювача. Частота  $\omega_f$ , яка відповідає точці перегину, буде там, де двічі

10 продиференційований сигнал дорівнює нулю.  
Наведемо приклад застосування цього методу. На фіг. 2 показаний графік залежності питомого біоелектричного імпедансу м'язової тканини людини від частоти змінного струму з роботи [7].

З графіка маємо  $|Z|_0 = 14,4 \text{ Ом} \cdot \text{см}$ ,  $|Z|_f = 12,8 \text{ Ом} \cdot \text{см}$ ,  $\nu_f = 8,2 \cdot 10^3 \text{ Гц}$ ,  $\omega_f = 2\pi\nu_f = 5,15 \cdot 10^4$

15 Гц

За формулами (10), (11) і (8) знаходимо

$$R_i = \sqrt{3 \cdot (12,8)^2 - 2 \cdot (14,4)^2} = 8,76 \text{ (Ом} \cdot \text{см)},$$

$$R_m = 14,4 - 8,76 = 5,64 \text{ (Ом} \cdot \text{см)}$$

$$C = \frac{1}{\sqrt{2} \cdot 5,64 \cdot 5,15 \cdot 10^4} = 2,43 \cdot 10^{-6} \left( \frac{\Phi}{\text{см}} \right) = 2,43 \frac{\text{мкФ}}{\text{см}}.$$

20 Фіг. 1. Еквівалентна електрична схема живої тканини.  $R_i$  - внутрішньоклітинний опір,  $R_m$  - мембранний опір,  $R_e$  - опір міжклітинного простору,  $C$  - клітинно-мембранна електроємність.

Фіг. 2. Частотна залежність питомого біоелектричного імпедансу м'язової тканини людини, побудована за даними з роботи [7].

Джерела інформації:

25 1. J. Ross Macdonald, Impedance Spectroscopy: Theory, Experiment, and Applications. Edited by Evgenij Barsoukov, Wiley-Interscience, 2005, 595.

2. Paul O. Withers, Method and apparatus for displaying multi-frequency bio-impedance. US patent № 5280429 A, Jan. 18, 1994.

30 3. A.L. Thomasset, Apparatus and methods for the measure of the electrical impedance of living organisms, US patent № 3316896 A, May. 2, 1967.

4. Sarah L. Swisher, M.C. Liao, E.J. Leeflang, Y. Khan, F.J. Pavinatto, K. Man, A. Naujokas, D. Young, S. Roy, M.R. Harrison, A. Claudia Arias, V. Subramanian & M.M. Maharbiz, Impedance sensing device enables early detection of pressure ulcers in vivo. Nature communications, V. 6, 2015, 6775.

35 5. K.S. Cole. Membranes ions and impulses, University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London, 1972.

6. B. Sanchez, A. Pacheck, & S.B. Rutkove, Guidelines to electrode positioning for human and animal electrical impedance myography research. Scientific Reports, V. 6, 2016, 32615.

40 7. G.J. Esper, C.A. Shiffman, R. Aaron, K.S. Lee and S.B. Rutkove. Assessing neuromuscular disease with multifrequency electrical impedance myography. Muscle & Nerve, V. 34, Is. 5, 2006, pp. 595-602.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

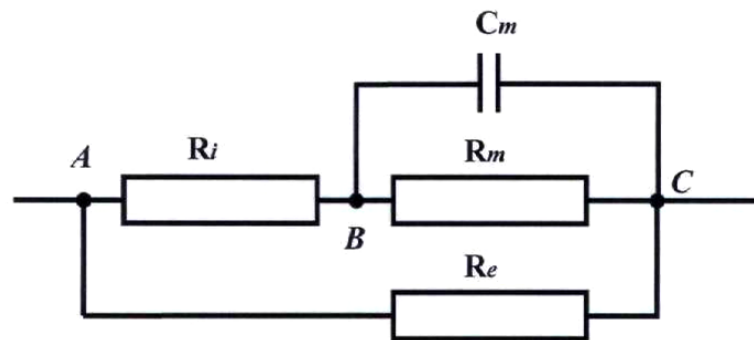
45 Спосіб визначення параметрів біоелектричного імпедансу, а саме клітинно-мембранної електроємності ( $C$ ), мембранного опору ( $R_m$ ) та внутрішньоклітинного опору ( $R_i$ ), який включає вимірювання частотної залежності біоелектричного імпедансу, який **відрізняється** тим, що вимірюється частота  $\omega_f$  точки перегину біоелектричного імпедансу за допомогою подвійного диференціатора, а також значення біоелектричного імпедансу за цієї частоти ( $|Z|_f$ ), та його

50 значення за частоти  $\omega = 0$  ( $|Z|_0$ ), а згадані параметри обчислюють за формулами:

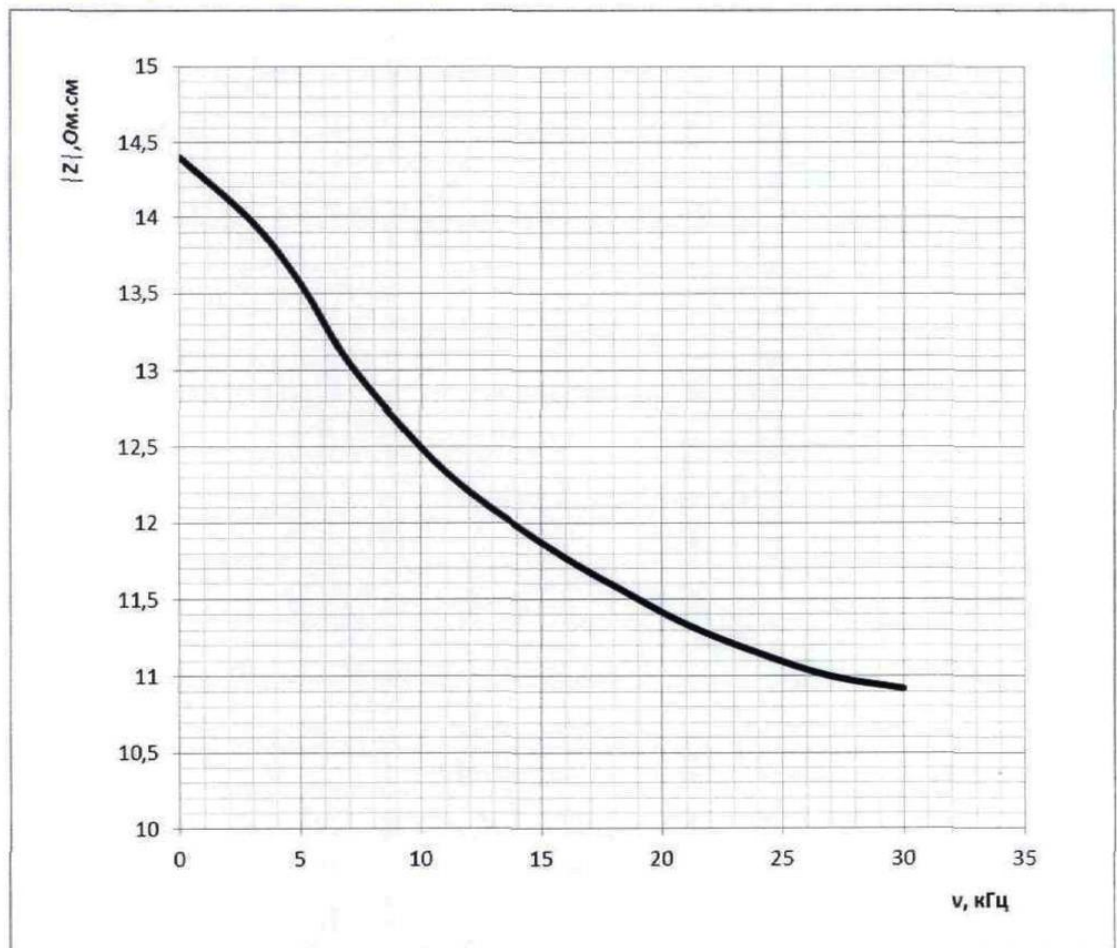
$$R_i = \sqrt{3|Z|_f^2 - 2|Z|_0^2},$$

$$R_m = |Z|_q - R_i,$$

$$C = \frac{1}{\sqrt{2R_m\omega_f}}.$$



Фіг.1



Фіг.2