

* *
*

УДК 533.9.08

DOI: 10.17223/00213411/62/6/47

В.П. ДЕМКИН¹, С.В. МЕЛЬНИЧУК¹, В.В. УДУТ^{1,2}, И.И. ТЮТРИН³, О.В. ДЕМКИН¹

ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ МЕТОДА НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ*

Изложены физические основы низкочастотного метода пьезотромбоэластографии для изучения вязких свойств цельной крови и его применения для диагностики гемостатического потенциала. Разработана математическая модель ультразвуковых колебаний в вязкой жидкости. Пьезотромбоэластограф АРП-01М «Меднорд» был использован для проведения численного эксперимента по модам пьезоэлектрического датчика и его применимости при измерении динамики вязких свойств цельной крови. Показано, что пьезоэлектрический датчик достигает оптимального режима работы при конфигурации иглы-резонатора в виде прямолинейного стержня с петлей. Максимальная чувствительность при измерении амплитудно-частотных характеристик сигнала на регистрирующем пьезоэлементе наблюдается при 2950 кГц. Проведен численный эксперимент по изучению влияния вязкой среды на изменение амплитудно-частотных характеристик колебаний иглы-резонатора пьезоэлектрического преобразователя с учетом величины силы вязкого трения. В качестве примера использованы вязкие свойства воды и глицерина. Расчеты проводились для двух указанных предельных случаев вязкой силы, которые включают интервал изменения силы вязкости цельной крови в процессе коагуляции. Показано, что метод обладает достаточной чувствительностью и, следовательно, точностью к изменениям вязкости крови и динамике их изменений при коагуляции.

Ключевые слова: реология, неньютоновская жидкость, коагуляция цельной крови, численное моделирование, динамика вязкости крови.

Введение

Эластография является одним из основных приложений знаний физики для диагностики свойств и патологий биологических тканей и жидкостей. Эластография используется для дифференциации тканей и жидкостей по их вязкоупругим свойствам посредством механического воздействия и анализа деформаций, полученных с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или МРТ-сканеров.

Ультразвуковая эластография в медицинской практике применяется довольно недавно. Хотя диагностическое оборудование имеет современные инструменты и технологии, потенциал ультразвуковой эластографии далеко не исчерпан. Поэтому необходимо проводить дальнейшие фундаментальные исследования физических процессов и механизмов взаимодействия ультразвуковых волн с биологическими тканями и жидкостями, лежащими в основе методов ультразвуковой эластографии [1].

Одним из важнейших направлений таких исследований является ультразвуковая эластография свертывания цельной крови [2, 3]. Свертывание цельной крови является чрезвычайно сложным биохимическим процессом, запускаемым, когда сосудистая стенка или клетки крови повреждаются, и приводит к полимеризации фибрина, сопровождающейся образованием сгустка, который останавливает кровотечение. Расстройства свертывания крови чрезвычайно опасны и могут привести к кровотечению, тромбозу и другим летальным осложнениям, что делает исследование свертывания крови одним из главных приоритетов прикладных задач в физике биологических систем.

На сегодняшний день исследователям предоставлен широкий спектр методов амидолитического и иммуноферментного анализа для оценки регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Тем не менее ограниченный диапазон этих методов используется в обычной клинической практике (активированное частичное время тромбопластина, время протромбина, время тромбина, фибриноген, растворимые мономерные комплексы фибрина, D-димеры). Амидолитическая техника

* Работа выполнена в рамках Программы повышения конкурентоспособности ТГУ среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

несет информацию об активности фермента, иммуноферментные анализы несут информацию о количестве фермента, а техника свертывания характеризует скорость взаимодействия между некоторыми ферментами в условиях относительно стандартизированной активации. Ясно, что кумулятивные результаты, разбросанные по измерению, дают лишь приблизительную характеристику гемостатического потенциала. Расширение арсенала методик (оценка продуцентов эндотелия, определение уровня ряда факторов свертывания крови) и повышение диагностической ценности не позволяют исключить фрагментации представлений о процессе и не дает целостного взгляда на систему РАСК.

Правильная текучесть крови достигается «усилиями» гемостатического потенциала (ГП) крови в зависимости от скорости сдвига (линейной и нелинейной скорости кровотока) в областях кровотока. Таким образом, информация о «текучести» крови (ее вязкости) имеет особое значение. Существующие инструменты для оценки вязкости цельной крови (капиллярные и ротационные вискозиметры и т.д.) позволяют проводить измерения только на ее стабилизированных образцах, что искажает информацию.

Большое значение имеет тот факт, что оценка гемостаза методами коагуляции требует пробоподготовки биоматериала (стабилизация цельной крови, фракционирование крови, повторное обызвествление и т. д.), а оценка системы основана на анализе ее компонентов, что искажает целостную основу РАСК [4–6, 7].

Поэтому возрождение «глобальных» тестов коагуляционного анализа цельной крови, которые имеют фундаментальные преимущества, не случайно:

- работа с цельной кровью (начало анализа сразу после сбора) с образцом, содержащим аликвоты всего, что присутствует в кровотоке во время забора крови (продуценты эндотелия, факторы свертывания крови, ингибиторы / активаторы гемостаза и фибринолиза, лекарства и т.д.) и влияет на процесс коагуляции;
- регистрация процесса коагуляции в условиях стандартизированной контактной активации и графическое отражение его характеристик по изменению вязких свойств крови при изменении ее агрегатного состояния.

Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) может служить этим целям и позволяет проводить комплексную оценку состояния гемостатического потенциала путем измерения динамики вязкости цельной крови в процессе коагуляции [8].

Метод основан на зависимости вязкости крови от характера каскада ферментативных реакций полимеризации фибрина на всех этапах свертывания крови [9,10]. Таким образом, в этом методе регистрируется изменение сопротивления цельной крови вынужденным колебаниям иглы-резонатора, что отражает изменение агрегатного состояния крови во времени. Измерения динамики агрегатного состояния крови приводят к кривой интегративного состояния полного цикла коагуляции, т.е. зависимости от времени амплитудно-частотной характеристики колебаний игольчатого резонатора, регистрируемых пьезодатчиком [8]. Анализ результатов измерений в характерные моменты времени полимеризации фибрина позволяет быстро оценить гемостатический потенциал крови и обнаружить нарушения в системе свертывания крови.

Недостатком этого метода является проблема нахождения соответствия между экспериментальными данными, полученными при измерении цикла гемокоагуляции, и определенной стадией каскада ферментативных реакций, определяющих агрегатное состояние крови и ее вязкость. Это связано с тем, что, хотя организация системы свертывания крови в настоящее время хорошо изучена, она не отражает полного понимания принципов и механизмов регуляции системы РАСК [10]. Разработанные математические модели процессов свертывания крови основаны на упрощающих предположениях. Кроме того, их результаты в значительной степени противоречат друг другу в зависимости от того, какие реакции были включены в такие модели. Следует также отметить, что, за редкими исключениями, такие модели не тестировались в экспериментах по оценке гемостаза.

Поэтому данное исследование направлено на разработку физических принципов и создание математической модели ультразвуковых колебаний в цельной крови, примененной к методу низкочастотной пьезотромбоэластографии [8].

Аппаратура и алгоритм диагностики гемостаза крови с применением метода низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ)

В работе [8] приведено описание диагностического оборудования и программного обеспечения АРП-01М «Меднорд» для оценки гемостатического потенциала крови. Он работает на основе регистрации изменений сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора. Аппаратно-программный комплекс предназначен для исследования свертывания цельной крови и оценки изменений вязких свойств сгустка при полимеризации фибрина и образовании поперечных межмолекулярных связей, его ретракции и дальнейшем лизисе.

Устройство регистрирует изменения сопротивления крови резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленного на пьезоэлектрическом элементе, который представляет собой латунную основу, покрытую пьезокерамическим слоем и разделенную на два круглых сегмента, а второй конец погружают в кювету с кровью пациента (рис. 1). Игла-резонатор изогнута посередине в виде петли.

Частота колебаний иглы-резонатора в воздухе и жидкости поддерживается одинаковой. Разница между амплитудами колебаний в воздухе и жидкости является полезным сигналом. Электромеханический путь контролируется измерительной схемой устройства, и все вычисления, вывод графиков и параметров, а также работа комплекса выполняются компьютером с использованием специализированного компьютерного программного обеспечения ICS GEMO-3.

В основу анализа графического изображения НПТЭГ положены изменения относительных значений вязкости крови (A_i), происходящие во время коагуляции, за период «повреждение сосудистой стенки вены для взятия пробы крови – достижение максимальной плотности сгустка в процессе его полимеризации и ретракции». Динамика исследуемого процесса – переход крови в твердоэластичное – определяется изменениями агрегатного состояния крови и регистрируется в виде интегрированной кривой НПТЭГ, каждая точка которой (A_i) определяется состоянием системы в конкретный момент времени исследования (t_i).

На рис. 2 представлен график изменений агрегатного состояния крови (НПТЭГ) здорового добровольца, на котором по оси ординат оценивается амплитуда A исследуемого процесса в относительных единицах, а по оси абсцисс – время исследования t в минутах [11].

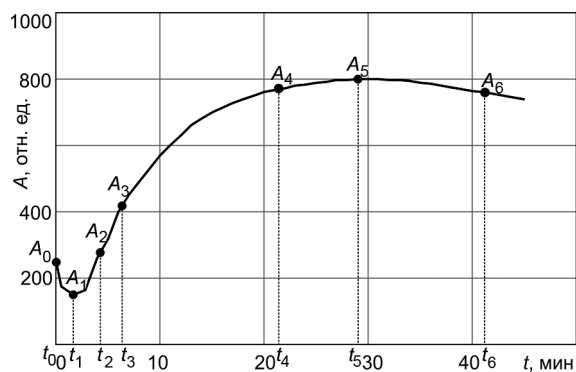


Рис. 2. Показатели НПТЭГ цельной крови здорового добровольца: (A_0 – A_5) – амплитуда НПТЭГ на этапах формирования поперечношнитого фибрина; A_6 – амплитуда на 10-й минуте лизиса сгустка; (t_1 – t_5) – временные интервалы этапов фибриногенеза; t_3 – точка желирования (время свертывания крови)

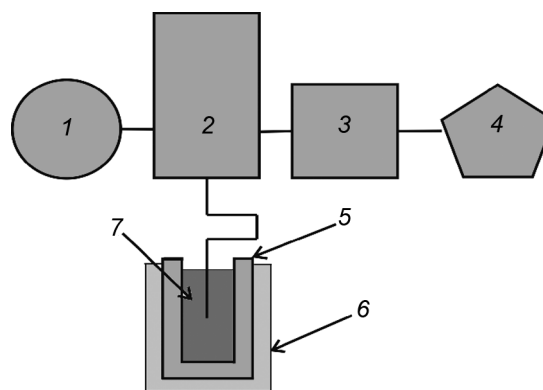


Рис. 1. Структурно-измерительная схема низкочастотного пьезотромбоэластографа АРП-01М «Меднорд»: 1 – генератор импульсов; 2 – пьезоэлектрический датчик; 3 – выходной операционный усилитель; 4 – информационно-компьютерная система «ИКС ГЕМО-3»; 5 – измерительная кювета; 6 – термостат; 7 – кровь

При измерении регистрируются и определяются следующие параметры: A_0 – начальное значение амплитуды в момент времени t_0 , в отн. ед.; t_1 – период реакции (время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды A_1); t_2 – время достижения амплитуды A_2 ; A_2 – увеличение амплитуды на 100 отн. ед.; t_3 – время свертывания крови (точка желирования), определяется автоматически при измерении тангенса угла наклона кривой на 50 %; A_3 – величина амплитуды в точке желирования; A_4 – значение амплитуды через 10 мин после достижения точки желирования; t_5 – время достижения максимальной

амплитуды (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка); A_6 – значение амплитуды через 10 мин после достижения максимальной амплитуды. По указанным на рис. 2 точкам рассчитываются следующие параметры в отн. ед.: начальный этап коагуляции – интенсивность контактной коагуляции (ИКК); константа тромбиновой активности (КТА); интенсивность коагуляционного драйва (ИКД); интенсивность полимеризации сгустка (ИПС); коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА); интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС); максимальная амплитуда сгустка (МА).

Применение аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» в различных клинических ситуациях [5, 7, 12–17] показало его преимущества среди диагностических приборов в области тромбоэластографии в оценке гемостатического потенциала.

Процедура оценки гемостатического потенциала предусматривает проведение исследования в режиме «*point-of-care test*», что определяется техникой исследования: интервал между забором крови и помещением её в измерительную кювету не должен превышать 15–25 с. Процесс свертывания регистрируется в пробе цельной крови, в пробе, содержащей идентичные циркулирующей крови концентрации продуктов эндотелия, про- и антикоагулянтных субстратов и даже лекарственных средств, поступивших в системный кровоток. Поэтому исследование гемостатического потенциала данным методом максимально приближено к *in vivo* исследованию.

Вязкостно-упругие свойства крови

Процесс свертывания крови сопровождается каскадом ферментативных реакций: от активации тромбина до образования фибринового сгустка, приводящих к изменению ее реологических свойств и агрегатного состояния от жидкого до вязкоупругого твердого состояния. Подобное поведение системы свертывания крови хорошо описывается решениями типа бегущей волны в системе уравнений реакция – диффузия на концентрации факторов крови, принимающих участие в каскаде реакций свертывания [18].

Цельная кровь обладает двумя основными реологическими свойствами – вязкостью и пластичностью – и, следовательно, относится к классу неньютоновских жидкостей. Реологические свойства крови зависят от ряда факторов: концентрации форменных элементов крови и их агрегационных показателей, состава плазмы и ее пространственного распределения, кинетических характеристик кровотока, скорости упругих деформаций сдвига, внешних факторов; причем различные факторы могут оказывать взаимное влияние на их величину. Таким образом, кровь является многофазной и гетерогенной дисперсной системой и относится к нелинейно-вязкопластичным средам [19, 20]. Следовательно, вязкость крови будет определяться теми условиями и факторами, в которых кровь находится в данный момент времени и в данном месте объема.

Пространственно-временное распределение вязкости крови характеризуется динамической величиной коэффициента внутреннего трения (apparent viscosity) $\eta(r, t)$. Существенная зависимость вязкости от внутренних и внешних факторов отражает принципиальные различия в видах течения крови и кинетики ее состояния и соответственно порождает разнообразие реологических моделей крови [9, 21]. Феноменологические модели сводятся к соответствующим реологическим уравнениям, определяющим функциональную зависимость между динамической вязкостью (η), напряжением (τ) и скоростью деформации сдвига ($\dot{\gamma}$). Большинство существующих реологических моделей можно вывести из феноменологического уравнения [20]

$$\tau^n = \tau_0^m + \eta^m \dot{\gamma}^n, \quad (1)$$

где τ_0^m – предельное напряжение сдвига, подбирая величины показателей m и n из сравнения с экспериментом.

Другой вид уравнения полуэмпирической реологической модели [20] имеет вид

$$\begin{aligned} \eta &= \eta_\infty + (\eta_0 - \eta_\infty) f(\dot{\gamma}), \\ f(\dot{\gamma}) &= 1 \quad (\text{if } \dot{\gamma} \rightarrow 0), \\ f(\dot{\gamma}) &= 0 \quad (\text{if } \dot{\gamma} \rightarrow \infty), \end{aligned} \quad (2)$$

где η_0 и η_∞ соответствуют вязкости крови при $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ и $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$.

В настоящее время существует множество реологических моделей, отражающих фундаментальные различия в типах кровотока в зависимости от внутренних и внешних факторов. Модель Quemada [22] использовалась для оценки влияния этих факторов на изменения коэффициента вязкости. Модель учитывает гематокрит H_t :

$$\eta = \eta_p \left(1 - \frac{1}{2} \frac{k_0 + k_\infty \sqrt{\dot{\gamma}/\gamma_c}}{1 + \sqrt{\dot{\gamma}/\gamma_c}} H_t \right)^{-2}. \quad (3)$$

Величины η_p , γ_c , k_0 , k_∞ даны в [22].

Расчет коэффициента динамической вязкости по формуле (3) в нашем случае в диапазоне скоростей 0–25 см/с показывает хорошее соответствие результатов расчета и экспериментальных данных [23].

Анализ наших экспериментальных данных и расчетов, проведенных в [23, 24], показывает, что причиной заметных расхождений в результатах может быть изменение состояния крови во время эксперимента, вызванное изменениями внутренних и внешних факторов. Таким образом, необходимо выбрать подходящую реологическую модель, учитывающую изменения в агрегатном состоянии крови при проведении расчетов для описания определенной кинематической схемы эксперимента и моделирования процесса гемокоагуляции.

Математическое моделирование пьезоэлектрического датчика вязкости крови

Для понимания физических принципов и механизмов влияния биохимических процессов, происходящих в каскаде ферментативных реакций свертывания крови на ее вязкость, а следовательно, и на изменение амплитудно-частотных характеристик пьезоэлектрического датчика, проведен численный эксперимент на основе математической модели колебаний иглы-резонатора в вязкой среде.

Вид пьезоэлектрического датчика представлен на рис. 3. Для моделирования работы пьезоэлектрического датчика и определения оптимального режима его работы выбраны две конфигурации иглы-резонатора: в виде прямолинейного стержня (рис. 3, а) и стержня с прямоугольной петлей (рис. 3, б). Цифрами обозначены следующие элементы: 1 – цилиндрический стальной (UNS S30400) стержень длиной 2 см; 2 – латунное (UNS C26000) кольцо высотой 0.06 см, шириной 0.08 см и внешним радиусом 2 см; 3 – латунный (UNS C26000) диск радиусом 2 см и толщиной 0.04 см; 4, 5 – пьезоэлектрические полукруглые пластины, выполненные из титана бария радиусом 1.5 см и толщиной 0.02 см; 6, 7, 8, 9 – цилиндрические участки стального (UNS S30400) стержня с прямоугольной петлей длиной 1, 0.8, 0.25 и 2 см соответственно. Радиус стержня 1 и элементов петли 6, 7, 8, 9 равен 0.04 см. Ось z направлена вдоль стержня. Прямоугольная петля размещена в плоскости xz , а разрез между пьезоэлектриками выполнен перпендикулярно этой плоскости.

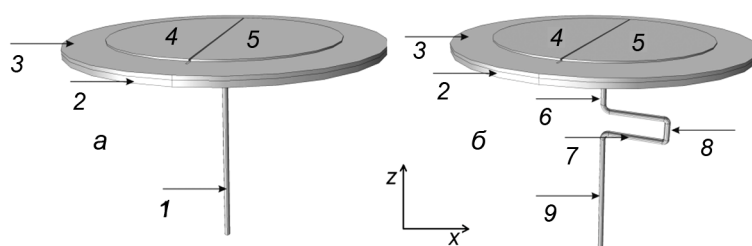


Рис. 3. Вид пьезоэлектрического датчика: 1 – цилиндрический стержень; 2 – латунное кольцо; 3 – латунный диск; 4, 5 – пьезоэлектрические полукруглые пластины; 6, 7, 8, 9 – цилиндрические участки стержня с прямоугольным плечом

На один из пьезоэлектриков (далее – генератор) подается напряжение, изменяющееся по гармоническому закону. Под действием этого напряжения пьезоэлектрик совершает продольные механические колебания вдоль оси z , которые передаются в этом направлении на часть латунного диска под ним и далее на стержень, нижняя часть которого может погружаться в вязкую среду. Поскольку деформируется только одна половина латунного диска, это приводит к тому, что стержень

жень начинает совершать колебания в плоскости xz . Таким образом, игла-резонатор образует упругодеформируемую механическую систему, находящуюся под действием внешней периодической силы и силы вязкого трения. Механические колебания стержня приводят к деформации другой части латунной пластины вдоль оси z и далее другого пьезоэлектрика (далее – регистратор), который находится сверху этой части латунной пластины, образующей с пьезоэлектриком регистрирующую систему, формирующую электрический сигнал – отклик на внешнее воздействие со стороны стержня. Амплитудно-частотные характеристики возникающего электрического сигнала в пьезоэлектрике зависят от величины и вида деформации стержня.

Для исследования вида деформации стержня и величины отклика регистрирующей системы разработана математическая модель пьезоэлектрического датчика с использованием программного пакета Comsol Multiphysics. В основу модели положены уравнения движения материальной точки упругодеформируемого тела [25], описывающие динамику механического смещения \mathbf{u} и его связь с тензором деформаций Коши – Грина ε :

$$\rho \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} = \mathbf{f},$$

$$\varepsilon = \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T),$$
(4)

где $\boldsymbol{\sigma}$ – напряжение; \mathbf{f} – деформирующая сила; ρ – плотность среды.



Рис. 4. Сетка метода конечных элементов

Для решения задачи строилась сетка конечных элементов, представленная на рис. 4. Линейный размер сеточных элементов для стержня составлял 0.04 см, для обода и периферийной части диска – 0.25 см, для пьезоэлектрика – 0.02 см.

При расчетах для верхней поверхности пьезоэлектрика и нижней части обода использовались граничные условия $\mathbf{u} = 0$. На пьезоэлемент-генератор подавалось напряжение амплитудой 10 В, изменяющееся по гармоническому закону вида $10 \cdot \sin(2 \cdot \pi \cdot \nu \cdot t)$, где ν – частота, t – время. Расчеты проводились с шагом по времени $\delta t \leq 10^{-5}$ с.

Результаты численных расчетов

На рис. 5, *а* представлен вид рассчитанных смещений прямолинейного стержня при установившихся колебаниях для двух моментов времени (9.82 и 10 мс), отражающих характер колебаний при частоте вынуждающей силы $\nu = 2700$ Гц, соответствующей резонансу данного типа пьезоэлемента.

На рис. 5, *б* представлен вид траектории нижнего конца стержня, где Dx и Dz – горизонтальное и вертикальное смещения конца стержня из положения равновесия. Как видно из этого рисунка, траектория имеет сложный вид. Максимальное смещение конца иглы-резонатора из положения равновесия вдоль вертикальной оси не превышает $Dz = 4 \cdot 10^{-8}$ см, что сравнимо с величиной деформации латунного диска под механическим воздействием пьезоэлектрика. Смещение вдоль горизонтального направления Dx на четыре порядка больше, чем Dz , что обусловлено наличием асимметричной нагрузки со стороны пьезоэлектрика-генератора. Если не принимать во внимание величину Dz -смещения, то траектория нижнего конца стержня является практически горизонтальной линией.

На рис. 6, *а* представлен вид рассчитанной деформации при установившихся колебаниях стержня с прямоугольной петлей для двух моментов времени, отражающих характер колебаний при частоте вынуждающей силы $\nu = 2700$ Гц.

На рис. 6, *б* представлен вид траектории конца стержня с прямоугольной петлей этих колебаний, где Dx и Dz – горизонтальное и вертикальное смещения конца стержня с плечом из положения равновесия. Как видно из рисунка, траектория имеет вид практически прямой линии, соответствующей сложению взаимно перпендикулярных колебаний одинаковой частоты с нулевой разностью фаз. Сравнение рис. 5, *б* и 6, *б* показывает, что появление прямоугольной петли у стержня приводит к увеличению амплитуды смещения Dz на три порядка при незначительном уменьшении Dx .

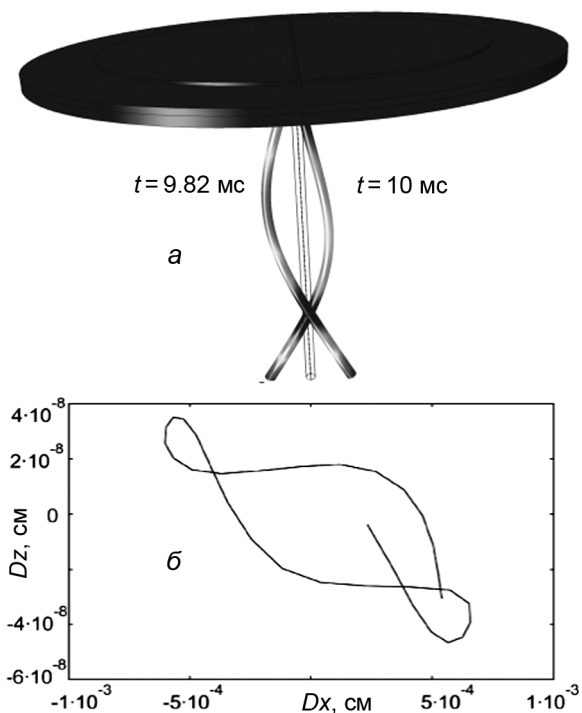


Рис. 5. Вид рассчитанной деформации при установившихся колебаниях прямолинейного стержня для двух моментов времени, отражающих характер колебаний при частоте вынуждающей силы $\nu = 2700$ Гц (а). Вид траектории конца прямолинейного стержня при установившихся колебаниях и частоте вынуждающей силы $\nu = 2700$ Гц (б)

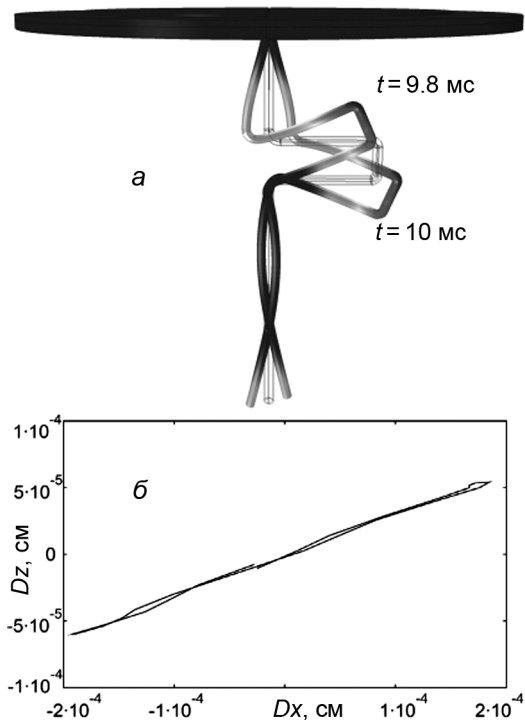


Рис. 6. Вид рассчитанной деформации при установившихся колебаниях стержня с прямоугольной петлей для двух моментов времени, отражающих характер колебаний при частоте вынуждающей силы $\nu = 2700$ Гц (а). Вид траектории конца стержня с прямоугольной петлей при установившихся колебаниях и частоте вынуждающей силы $\nu = 2700$ Гц (б)

На рис. 7 показана зависимость потенциала U на регистрирующем пьезоэлементе от времени t для двух рассмотренных случаев установившихся вынужденных колебаний прямолинейного стержня и стержня с прямоугольной петлей. Кривая 1 соответствует зависимости $U(t)$ для прямолинейного стержня, а кривая 2 – для стержня с прямоугольной петлей.

Как видно из рис. 7, сигнал $U(t)$ от рамки с прямоугольной петлей является более предпочтительным для регистрации влияния сил вязкого трения на амплитудно-частотные характеристики сигнала регистрирующего пьезоэлектрика. Этот сигнал имеет большую амплитуду, а по форме более близок к гармоническому, что упрощает его обработку при измерении и определении величины изменения амплитудно-частотных характеристик под влиянием сил вязкости.

Увеличение амплитуды потенциала на регистрирующем пьезоэлементе от стержня с прямоугольной петлей объясняется появлением дополнительного момента упругих сил, обеспечивающих изгибные колебания в месте петли и дополнительное давление на верхнюю часть стержня, что соответственно усиливает давление латунной пластины на регистрирующий пьезоэлемент.

Исследование зависимости амплитуды деформации стержня с прямоугольной петлей от частоты вынуждающей силы в диапазоне частот 2600–3100 Гц с шагом 50 Гц показало, что на частоте 2950 Гц были получены более лучшие характеристики колебаний стержня, чем на частоте

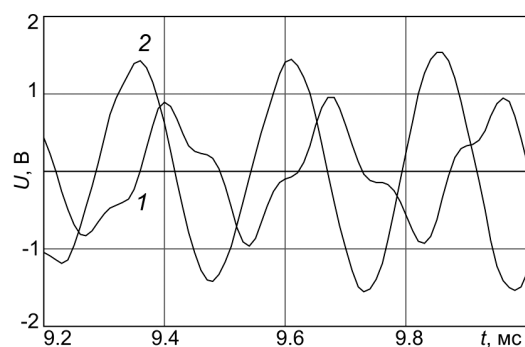


Рис. 7. Зависимости потенциала от времени $U(t)$ на регистрирующем пьезоэлектрике для прямолинейного стержня (кр. 1) и для стержня с прямоугольной петлей (кр. 2)

2700 кГц как по амплитуде колебаний, так и по форме траектории, которая является близкой к идеальной прямой линии.

На рис. 8 приведены характеристики колебательного процесса стержня с прямоугольной петлей под действием вынуждающей силы с частотой 2950 Гц: *a* – зависимость от времени смещений нижнего конца стержня Dx (кривая 1), Dz (кривая 2) от времени; *б* – зависимость скорости Vx , Vz нижнего конца стержня от времени; *в* – зависимость потенциала U на регистрирующем пьезоэлементе.

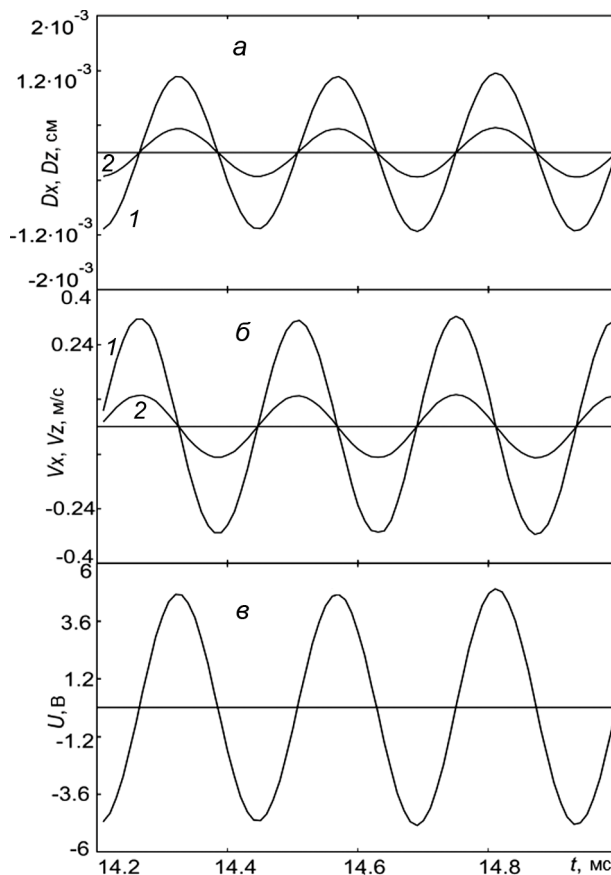


Рис. 8. Зависимости от времени: *a* – смещений Dx (кр. 1), Dz (кр. 2) конца стержня; *б* – скорости Vx , Vz конца стержня; *в* – потенциала U на регистрирующем пьезоэлементе

Для того чтобы выяснить влияние вида деформации на формирование потенциала принимающего диэлектрика, был проведен сравнительный анализ зависимости от времени Dx -смещения конца стержня с прямоугольной петлей и зависимости от времени потенциала U на регистрирующем пьезоэлементе. Результаты сравнения представлены на рис. 9, где пунктирной кривой показана зависимость смещения Dx от времени, значения которого умножены на $5 \cdot 10^3$, а сплошной кривой – зависимость потенциала U регистрирующего пьезоэлемента от времени. Из рис. 9 видно, что обе кривые полностью повторяют друг друга. Это доказывает то, что потенциал на регистрирующем пьезоэлектрике полностью формируется горизонтальными колебаниями стержня с прямоугольной петлей. Как видно из рис. 6, *a*, при смещении нижнего конца стержня вдоль положительного направления оси x (Dx) верхний его участок наклоняется влево, что вызывает деформацию левой части латунной пластины в положительном направлении оси z . Это приводит к появлению положительного потенциала на поверхности пьезоэлектрика и наоборот.

Для изучения влияния вязкости на амплитудно-частотные характеристики колебаний иглы-резонатора были проведены численные расчеты динамики потенциала U в зависимости от силы вязкости. В качестве примера были использованы вязкие характеристики воды и глицерина, которые часто используются в качестве эталонных жидкостей для калибровки вискозиметров. Значения числа Рейнольдса для амплитудного значения скорости конца стержня $Vx \sim 0.3$ м/с (см. рис. 8, *б*)

следующие: $Re \sim 220$ – для воды; $Re \sim 0.2$ – для глицерина; $Re \sim 60$ – для крови, что позволяет сделать вывод о ламинарном обтекании нижней части подвижного стержня в этих жидкостях. Следовательно, в расчетах можно использовать модель силы вязкости, пропорциональной скорости нижней части стержня относительно жидкой среды и коэффициента вязкости. Для воды и глицерина в заданных условиях эксперимента и значениях коэффициента вязкости сила вязкости изменяется от $\sim 1 \times V$ до $\sim 10^3 \times V$ Н/м², где V – вектор скорости нижней части стержня относительно покоящейся жидкости. Расчеты проводились для двух указанных предельных случаев силы вязкости. Следует отметить, что в данный интервал силы вязкого трения входит интервал изменения силы вязкости цельной крови в процессе коагуляции. Нижняя часть стержня была погружена на 1 см в жидкость. Частота движущей силы составляет 2950 Гц. Результаты численного расчета приведены на рис. 10.

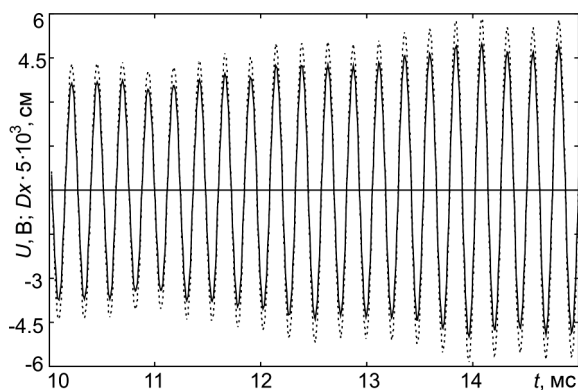


Рис. 9. Зависимости смещения Dx от времени, значения которого умножены на $5 \cdot 10^3$ (пунктирная кривая) и потенциала U принимающего диэлектрика от времени (сплошная кривая)

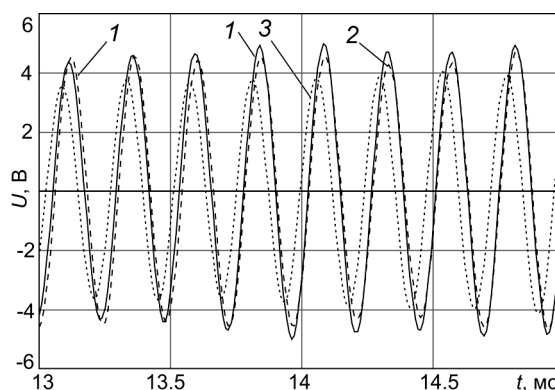


Рис. 10. Зависимость потенциала U на регистрирующем пьезоэлектрике от времени в случае: кр. 1 – свободного движения нижней части стержня; кр. 2 – движения в воде; кр. 3 – движения в глицерине

С использованием формулы (3) значения коэффициента вязкости были рассчитаны для оценки вязких характеристик цельной крови и изменения величины коэффициента вязкости в заданном интервале скоростей нижней части стержня. Для границ изменения интервала скорости колебаний нижнего конца стержня 0–25 см/с изменение коэффициента вязкости составляет $6.7 \cdot 10^{-2}$ – $3.75 \cdot 10^{-3}$ Па·с. Следовательно, по методу низкочастотной пьезотромбоэластографии изменение коэффициента вязкости будет происходить за счет изменения вязких характеристик крови в процессе ее коагуляции.

Как видно из рис. 10, амплитудные характеристики сигналов значительно варьируются в зависимости от вязких характеристик жидкости. Эта конфигурация пьезоэлектрического датчика обладает достаточной чувствительностью в широком диапазоне изменений коэффициента вязкости. Поэтому низкочастотный метод пьезотромбоэластографии может быть использован для измерения вязких характеристик крови и динамики их изменений при коагуляции.

Заключение

Разработана математическая модель ультразвуковых колебаний в вязкой среде для низкочастотного пьезотромбоэластографа ARP-01M Mednord. Для изучения режимов работы пьезоэлектрического датчика был проведен численный эксперимент по измерению динамики вязких свойств жидкостей: воды и глицерина, для конкретной конфигурации иглы-резонатора.

Наличие петли на игле резонатора увеличивает момент упругих сил, что приводит к увеличению амплитуды колебаний маятника и соответственно чувствительности прибора.

Показано, что метод низкочастотной пьезотромбоэластографии обладает достаточной чувствительностью в широком интервале изменения сил вязкости и может использоваться для измерения вязких свойств цельной крови в процессе ее коагуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kevin J. Glaser and Richard L. Ehman. // Magnetic Resonance Elastography / eds. S.K. Venkatesh and R.L. Ehman. – N.Y., 2014. – V. XII. – P. 3–18.

2. Cardenas J.C., Rein-Smith C.M., and Church F.C. // *Encyclopedia of Cell Biology*. – 2016. – V. 1. – P. 714–722.
3. Palta S., Saroa R., and Palta A. // *Ind. J. Anaesth.* – 2014. – V. 58. – No. 5. – P. 515–523.
4. Versteeg H.H., Heemskerk J.W.M., Levi M., et al. // *Physiol. Rev.* – 2013. – V. 93. – P. 327–358.
5. Huang C.-C., Lin Y.-H., Liu T.-Y., et al. // *J. Med. Biol. Eng.* – 2011. – V. 31. – P. 79–86.
6. Dias J.D., Haney E.I., Mathew B.A., et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2017. – V. 141. – P. 569–577.
7. Thakur M. and Ahmed A.B. // *Int. J. Perioperative Ultrasound and Appl. Technol.* – 2012. – V. 1. – No. 1. – P. 25–29.
8. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск: Издат. Дом Томского государственного университета, 2016. – 170 с.
9. Hund S.J., Kameneva M.V., and Antaki J.F. // *Fluids*. – 2017. – V. 2. – No. 10. – P. 2–17.
10. Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. // *Российский химич. журн.* – 2007. – Т. LI. – № 1. – С. 45–50.
11. Соловьев М.А., Удут В.В., Тютрин И.И. и др. // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. – 2015. – № 1. – С. 96–102.
12. Лебедева М.Н., Терещенкова Е.В., Тютрин И.И. и др. // *Бюллетень СО РАМН*. – 2014. – Т. 34. – № 6. – С. 61–66.
13. Клименкова В.Ф., Соловьев М.А., Иванова В.А. // *Клиническая анестезиология и интенсивная терапия*. – 2014. – № 2(4). – С. 53–59.
14. Лебедева М.Н., Терещенкова Е.В., Агеенко А.М. и др. // *Клиническая анестезиология и интенсивная терапия*. – 2015. – № 1(5). – С. 37–43.
15. Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. // *Клиническая онкогематология*. – 2008. – Т. 1. – № 2. – С. 174–181.
16. Sarvazyan A., Hall T.J., Urban M.W., et al. // *I. Curr. Med. Imaging Rev.* – 2011. – V. 7. – No. 4. – P. 255–282.
17. Bolliger D., Seeberger M.D., and Tanaka K.A. // *Transfusion Medicine Rev.* – 2012. – V. 26. – No. 1. – P. 1–13.
18. Галочкина Т.В., Вольперт В.А. // *Компьютерные исследования и моделирование*. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 469–486.
19. Медведев А.Е. // *Математическая биология и биоинформатика*. – 2011. – Т. 6. – № 2. – С. 228–249.
20. Матвеев В.Н., Кирсанов Е.А. // *Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия*. – 2011. – Т. 52. – № 4. – С. 243–276.
21. Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., et al. // *Math. Model. Nat. Phenom.* – 2016. – V. 11. – No. 1. – P. 1–25.
22. Quemada D. // *Biorheology*. – 1981. – V. 18. – P. 501–516.
23. Mimouni Z. // *Open J. Biophys.* – 2016. – V. 6. – P. 29–33.
24. Marcinkowska-Gapin'ska A., Gapinski J., Elikowski W., et al. // *Med. Bio. Eng. Comput.* – 2007. – V. 45. – No. 9. – P. 837–844.
25. Ерофеев В.И., Кажяев В.В., Семерикова Н.П. Волны в стержнях. Дисперсия. Диссипация. Нелинейность. – М.: Физматлит, 2002. – 208 с.

Поступила в редакцию 11.03.19,
после доработки – 26.04.19.

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет,
г. Томск, Россия

² Научно-исследовательский институт фармакологии
и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск, Россия

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

Демкин Владимир Петрович, д.ф.-м.н., профессор каф. общей и экспериментальной физики, e-mail: demkin@ido.tsu.ru;
Мельничук Сергей Васильевич, к.ф.-м.н., доцент каф. общей и экспериментальной физики, e-mail: osbereg@yandex.ru;
Удут Владимир Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор НИ ТГУ, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. лаб. физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, e-mail: udutv@mail.ru;
Тютрин Иван Илларионович, д.мед.н., профессор каф. анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, e-mail: ityutrinst@yandex.ru;
Демкин Олег Владимирович, инженер, e-mail: demkin-oleg@ido.tsu.ru.