



УДК 534.831:612.014.45 + 577.35 + 572.783

## **Биоуправление – путь к оптимизации ультразвуковой терапии**

**А.А. Чиркин, Г.И. Михасев, Л.В. Маркова**

*Статья является концептуальной, обобщающей результаты исследований по экспериментальной физиотерапии, математическому описанию функционирования кровеносных сосудов, конструированию биоуправляемого ультразвукового терапевтического аппарата и биохимическому анализу механизма действия биоуправляемого ультразвука.*

*В статье приводятся доказательства тому, что воздействие ультразвуком в режиме пульсограммы в среднем на 40% более эффективно, чем воздействие непрерывным или импульсным ультразвуком.*

Наиболее перспективным направлением в оптимизации физиотерапевтических воздействий является разработка высокоиндивидуализированных способов лечения на основе обратной связи в системе воздействующий фактор↔пациент. Такой тип терапии можно назвать биоуправляемой, поскольку параметры отпускаемой физиотерапевтической процедуры автоматически меняются в соответствии с изменениями управляющих ритмических параметров пациента. В данной статье будут рассмотрены концептуальные предпосылки воздействия физическими факторами в режиме ритмических процессов, математические подходы к обоснованию метода, описание возможного устройства для реализации метода воздействия ультразвуком в режиме пульсирующего кровотока и результаты первых исследований эффективности предлагаемого метода физиотерапевтического воздействия.

### **Концептуальные предпосылки метода физиотерапевтического воздействия в режиме пульсограммы**

Ритмическое функционирование биологических систем является одним из фундаментальных законов жизнедеятельности и предполагает чередование фаз активной работы и отдыха. Биохимические и физиологические процессы на протяжении этих фаз зачастую не совпадают, а многие из них противоположны по направленности; интегральные кривые ритмически функционирующих биологических систем имеют синусоидальноподобный вид. Поэтому целесообразно осуществлять физиотерапевтическое воздействие всегда в одну и ту же фазу ритмического процесса. Основные параметры ритмического процесса – частота, амплитуда и длительность – определяются устройствами-датчиками, установленными во время процедуры в непосредственной близости от области воздействия. Эти датчики позволяют инструментально регистрировать ритмические процессы путем получения на их выходе электрических сигналов в виде

синусоидальноподобных кривых. В качестве управляющих сигналов, характеризующих ритмические процессы, в настоящее время можно использовать пульсограмму, реограмму, электрокардиограмму, пневмограмму, электрогастрограмму, энцефалограмму и др. Электрический сигнал в виде синусоидальноподобной кривой подается в устройство, генерирующее энергию физического фактора, в результате чего физиотерапевтическое воздействие происходит по закону управляющего сигнала. При этом достигается синхронизация воздействия физиотерапевтическим фактором в соответствии с управляющим ритмическим процессом по частоте, амплитуде и длительности. Такое воздействие является высокоиндивидуализированным и физиологичным, так как градиент подачи энергии физического фактора в организм конгруентен градиенту основных параметров управляющего биоритма.

Периодическая деятельность сердечно-сосудистой системы в результате работы физиологического осциллятора – сердца объединяет подавляющее большинство тканей организма, поэтому воздействие физическим фактором синхронно с пульсограммой является универсальным. Однако воздействие может вестись в режиме ритмических процессов, специфичных для некоторых систем организма. Так, при необходимости воздействия ультразвуком на какой-либо элемент легочной ткани озвучивание целесообразно вести в режиме пневмограммы. При этом ультразвуковые волны следует посылать только на каждом выдохе, когда в легочной ткани содержится минимальное количество воздуха, являющегося препятствием для распространения ультразвука. Медленноволновая активность органов пищеварительного тракта, выявляемая на электрогастрограмме, определяется фазами сокращения и расслабления желудка и различных отделов кишечника. Современные методы электрогастрографии позволяют выделить медленноволновой процесс, характерный для определенных отделов желудочно-кишечного тракта с тем, чтобы сделать его управляющим для воздействия физиотерапевтическим агентом в определенную фазу моторики желудка или отделов кишечника. Таким образом, биоуправляемая физиотерапия может быть универсальной для ряда систем организма, если воздействие вести в режиме пульсограммы, и специфичной для отдельных систем организма и отдельных органов.

Обратной связью называют передачу части информации с выхода системы или какого-либо промежуточного звена на ее вход. Обратная связь предназначена для регулирования системы в заданных пределах, поэтому поступающая с выхода на вход информация, суммируясь с основной поступающей на вход непосредственно с предыдущего звена системы или извне (как возмущающий фактор) должна способствовать стабилизации системы в процессе регулирования. Любое внешнее возмущение может найти свое отображение в изменении сложной структуры биофизических, биохимических, физиологических процессов организма. В том числе и энергия физиотерапевтических факторов, внесенная в организм, оказывает возмущающее действие с развитием последующих сложных релаксационных процессов. Вполне очевидно, что процессы возмущения и релаксации могут влиять на параметры биоритмов, в том числе и управляющих. Информация об изменении параметров управляющего сигнала оперативно и синхронно изменит посылку порций энергии физического фактора организм пациента. В кибернетическом плане это тип разомкнутых систем автоматического биоуправления, систем синхронизации.

С ритмической работой сердечно-сосудистой системы связаны не только процессы гемодинамики, но и снабжение тканей питательными веществами и кислородом. Пульсирующая гемодинамика необходима для адекватного транскапиллярного массопереноса, который рассматривается как двухкомпонентный процесс. Обязательный компонент – сумма ультрафильтрационного и диффузионного пульсирующего (конвективного) и стационарного (старлинговского) потоков из сосудов в ткань

$$\sum \dot{n} = G(\omega, x, t),$$

где  $\omega$  – частота пульсации,  $x$  – текущая координата вдоль оси капилляра,  $t$  – время. Факультативный компонент – это в значительной мере селективный (регуляторный) трансэндотелиальный транспорт веществ, осуществляющийся преимущественно на веноулярном уровне системы микроциркуляции [1]. В последние годы эти представления были расширены на основе критики ортодоксальной теории: капилляры не являются единственными микрососудами, которые оксигенируют окружающие ткани; в интерстициальной и цереброспинальной жидкости обнаруживаются поступательные и осцилляторные движения воды с частотами дыхательных и сердечных сокращений; быстрый перенос воды через клеточные мембраны возможен с помощью аквапоринов; разработана концепция конвективного микроаквациркуляторного механизма массопереноса кислорода [2, 3]. Доказано наличие трансмурального массопереноса кислорода в сосудах диаметром 1,5–2 мм (т.е. за пределами микроциркуляторного русла), обеспечивающего оксигенацию прилегающих тканей [4]. Если раньше считалось, что пульсирующий массоперенос кислорода и кристаллоидов возможен в метаартериолах [5], то теперь границы пульсирующего массопереноса веществ могут быть расширены на более крупные сосуды.

До настоящего времени практически осталось без внимания то, что гидродинамически волна с перепадами давления, создаваемая в процессе циклической работы сердца, оказывает существенное влияние на физический процесс транспорта кислорода и метаболитов на уровне мембраны «кровь–межклеточная жидкость». При этом также не рассматривалась роль активных колебаний сосудистой стенки (за счет сокращения гладкой мускулатуры сосудов), возникающих в связи с перепадами гидродинамического давления. Можно предположить, что при совпадении собственных частот колебаний – резонансе – основных структурных отделов системы кровообращения (включая обменные, нутритивные капилляры) с частотами внутрисосудистого давления крови и с частотами колебания концентрации кислорода и метаболитов в межклеточном пространстве происходит активация транскапиллярного переноса кислорода и метаболитов.

Известно, что снабжение тканей кислородом и метаболитами является одной из основных функций всей системы кровообращения. Однако считалось, что из входящих в эту систему шести характерных участков – сердца, аорты, артерий, артериол, капилляров, венул и вен – обменные процессы между кровью и тканями происходят лишь на уровне капилляров. Поэтому до сих пор основное внимание было сосредоточено на колебательных процессах различной природы, происходящих в капилляре и вблизи него.

Согласно экспериментальным и теоретическим данным [6, 7] скорости движения крови в артериальной и венозной частях капилляра воспринимают спектр частот

колебаний пульсовой волны пяти участков системы кровообращения: сердца, артерий, артериол, венул и вен. Следовательно, выражения для параметров скоростей кровотока в артериальной и венозной частях капилляра могут быть представлены рядом Фурье. Тогда рядом Фурье представляется также и скорость транспорта кислорода вдоль капилляра, равная средней скорости капиллярного кровотока:

$$V_k(t) = \sum_{n=0}^{\infty} V_{kn} \sin \frac{\pi n t}{T}$$

Под влиянием пульсовых волн давления и скорости, преобразованных прекапиллярными сфинктерами-«замками», стенка капилляра совершает вынужденные колебания. Математическая обработка дает уравнение:

$$\varepsilon_{in}(X, t) = \frac{c_{in}(P_{kn})}{2\sqrt{\lambda_i}} \left( \frac{\sin \sqrt{\lambda_i} t}{\sqrt{\lambda_i}} - t \cos \sqrt{\lambda_i} t \right) x_i(X)$$

Из этого уравнения видно, что под действием периодического внешнего возмущения (пульсовой волны давления)  $P_k(t)$  с частотой  $\omega_i = \sqrt{\lambda_i}$ , радиальных колебаний стенки капилляра  $\varepsilon(X, t)$ , амплитуда колебаний должна неограниченно возрастать при  $t \rightarrow \infty$ , т.е. имеет место резонанс.

Рассмотрим связь релаксации свободного субстрата и, в частности, кислорода с резонансными частотами. Релаксация (спад) концентрации кислорода в тканях, связанная с его потреблением, сменяется его периодическим притоком. В общем случае в клетках организма имеет место быстрая и медленная релаксация, связанная с гистерезисом, функциональной направленностью открытых полиферментных систем. В таких колебательных контурах существует нелинейность, определяемая зависимостью эквивалентной индуктивности  $Z_2$  и активного сопротивления  $R$  колебательного контура ( $L = k_{+2}^2 \cdot \nu_e \cdot \varepsilon$ ;  $R = k_{+2}^3 \cdot \nu_e^2 \cdot \varepsilon$ ) от амплитуды возмущения  $a_n$ . Это приводит к тому, что реакции начинают резонировать не только на собственной частоте, но и на частотах, кратных собственной.

Предпочтительность колебательного режима доставки и потребления кислорода и метаболитов в процессе синтеза макроэргов объясняется большим удобством управления (оперативность самоуправления, возможность ориентирующей оценки на каждом цикле), а также минимальным расходом (потерей) энергии на тепловое рассеяние. Известно, что очень высокий коэффициент последнего действия при передаче и использовании энергии, характерный для живых систем, не может быть достигнут иначе, как только в режиме резонанса. Подтверждением правильности изложенной концепции являются данные многочисленных клинических и экспериментальных исследований, полученных при сравнительном изучении эффектов пульсирующего и неппульсирующего потоков крови во время искусственного кровообращения. Изучение механизмов неблагоприятных изменений при переходе на неппульсирующий или слабо пульсирующий поток выявило значительное, иногда почти двукратное увеличение сопротивления тканевых сосудов, снижение их эластичности, ухудшение транскапиллярной проницаемости для кислорода и метаболитов. Приведенные рассуждения могут рассматриваться лишь как исходные пози-

ции в создании представлений о функционировании кровеносных сосудов на основе теории гибких вязко-упругих оболочек с учетом гемодинамического воздействия.

Одним из важных механизмов интеграции рассматриваемой системы и ее высокой энергетической эффективности является точная координация деятельности всех элементов системы кровообращения. В живом организме такая координация достигается за счет согласования амплитуд и частот пульсации всех участвующих в общей работе элементов.

Благодаря фундаментальным трудам А.М. Чернуха, А.И. Струкова и сотрудников по разработке различных аспектов микроциркуляции как проблемы общей физиологии, патологии и клиники удалось получать данные о пульсовом режиме потока крови и в капиллярах, о влиянии гидродинамических факторов на обмен веществ через эндотелиальную мембрану капилляров [8, 9]. Имеются следующие данные, свидетельствующие о том, что при открытых прекапиллярных сфинктерах пульсовое давление в артериальном конце капилляра колеблется от 30–45 (систолическое) до 10–15 (диастолическое), мм.рт.ст., а диаметр микрососудов увеличивается во время систолического подъема давления на 20–35%. Ритм изменений давления и диаметра просвета микрососудов определяется ритмом сердца и следует за ним, а амплитуда и дополнительные гармоника на волне внутрикапиллярного давления могут зависеть от тонуса и активности мышечной оболочки артериальных сосудов, а также от условий венозного кровотока.

Все вышеизложенное показывает необходимость математического описания, создания математической модели функционирования кровеносных сосудов, состояния крови и особенностей массопереноса через стенки сосудов на основе интегрированных колебательных процессов. На основании данной модели возможно описание условий оптимизации ее функционирования посредством внешнего воздействия, сопряженного с эндогенными колебательными процессами.

### **Математические подходы к обоснованию метода физиотерапевтического воздействия в режиме пульсограммы**

Известен ряд математических моделей функционирования кровеносных сосудов, основанных как на различных подходах описания кровотока в сосудах, так и на разных теориях тонкостенных изотропных и толстостенных анизотропных слоистых оболочек. Определенный вклад в построение подобных моделей был сделан Фангом [10], предложившим простейшие модели ламинарных и турбулентных, с учетом пульсаций, течений ньютоновской несжимаемой жидкости, а также вязкой жидкости (описываемой линейными и нелинейными уравнениями Навье-Стокса). Однако недостатком данных и других простейших моделей (см. библиографический список в [10]) является отсутствие учета деформаций стенок сосуда.

При исследовании распространения пульсовых волн к уравнениям движения вязкой жидкости, моделирующей кровь, необходимо добавить уравнения, описывающие движение стенок сосудов [11]. Эти уравнения имеют различную форму в зависимости от принятых предпосылок, моделирующих механическое поведение стенки сосуда, окружающей сосуд биологической ткани. Артериальный сосуд можно рассматривать как тонкостенную цилиндрическую оболочку с учетом изгибных моментов [12]

или без них [13, 14]. В уравнениях движения можно учесть также наличие предварительного натяжения, что соответствует физиологическому состоянию артерий *in vitro* [13], а также вязкие свойства и инерцию окружающей ткани [14]. Однако на основе сравнения теоретических и экспериментальных результатов [10, 15] установлено, что теоретические результаты более точны для толстостенных сосудов, нежели для тонкостенных. Соотношение между теорией и экспериментом нарушается при отношениях толщины оболочки к ее радиусу, меньших 1:20.

Математическая модель кровеносного сосуда как толстостенной цилиндрической трубки, изготовленной из линейного вязко-упругого изотропного материала, была предложена Коксом [15, 16]. Кровь в данной модели рассматривалась как несжимаемая вязкая жидкость, описываемая линеаризованными уравнениями Навье-Стокса. К недостаткам данной модели относится: 1) отсутствие учета начальных напряжений, обусловленных растягивающими осевыми силами; 2) пренебрежение вязкими эффектами и силами инерции окружающей ткани; 3) осесимметричная постановка самой задачи. Решение связанной задачи движения системы «сосуд-кровь» в данной упрощенной постановке было дано Фангом [15]. Следует отметить, что дальнейшее усложнение данной модели (например, предположение о неосесимметричном движении крови и деформации стенок сосуда), основанной на использовании трехмерной теории толстых оболочек, приводит к непреодолимым математическим трудностям.

Наиболее приемлемой моделью для описания быстропротекающих волновых процессов в связанной системе «сосуд-жидкость», вызванных ультразвуковым воздействием, представляется модель, основанная на теории тонких оболочек типа Тимошенко. Преимущество уравнений движения оболочек типа Тимошенко по сравнению с другими уравнениями (в основу которых положены гипотезы Кирхгофа-Лява) состоит в том, что они являются гиперболическими. Данное обстоятельство позволяет наиболее адекватно описывать распространение волн в оболочке с учетом таких механических эффектов, как поперечные сдвиги слоев, поворот нормали, которые присущи толстостенным оболочкам.

Перейдем к описанию математической модели артерии, основанной на двумерной теории оболочек типа Тимошенко. Обозначим через  $x$  продольную координату на срединной поверхности оболочки, отнесенную к радиусу оболочки  $R$ , а через  $\varphi$  – окружную координату. Пусть  $h(x, \varphi)$ ,  $E(x, \varphi)$ ,  $\nu(x, \varphi)$ ,  $\rho(x, \varphi)$  – переменные толщина, модуль Юнга, коэффициент Пуассона и плотность материала сосуда. Тогда в качестве исходных для описания движения сосуда могут быть использованы уравнения в усилиях и моментах [17]:

$$\frac{1}{R} \frac{\partial T_1}{\partial x} + \frac{1}{R} \frac{\partial S_2}{\partial \varphi} + T_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} + \frac{1}{R^2} T_2 \frac{\partial^2 u_1}{\partial \varphi^2} + p_1 - \alpha_1(x, \varphi) u_1 - \nu_1(x, \varphi) \frac{\partial u_1}{\partial t} - (\rho h + M_1) \frac{\partial^2 u_1}{\partial t^2} = 0,$$

$$\frac{1}{R} \frac{\partial T_2}{\partial \varphi} + \frac{1}{R} \frac{\partial S_1}{\partial x} - \frac{1}{R} Q_2 + T_1 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2} + \frac{1}{R} T_2 \left( \frac{\partial^2 u_2}{\partial \varphi^2} - u_2 + 2 \frac{\partial u_3}{\partial \varphi} \right) -$$

$$\begin{aligned}
& -p_2 - \alpha_2(x, \varphi)u_2 - \nu_2(x, \varphi)\frac{\partial u_2}{\partial t} - (\rho h + M_i)\frac{\partial^2 u_2}{\partial t^2} = 0, \\
& \frac{1}{R}\frac{\partial Q_1}{\partial x} + \frac{1}{R}\frac{\partial Q_2}{\partial \varphi} + \frac{1}{R}T_2 - T_1^\circ \frac{\partial^2 u_3}{\partial x^2} + \frac{1}{R^2}T_2^\circ \left( 2\frac{\partial u_2}{\partial \varphi} + u_3 - \frac{\partial^2 u_3}{\partial \varphi^2} \right) + \\
& + p_3 - \alpha_3(x, \varphi)u_3 - \nu_3(x, \varphi)\frac{\partial u_3}{\partial t} - (\rho h + M_i)\frac{\partial^2 u_3}{\partial t^2} = 0, \\
& \frac{1}{R}\frac{\partial H_2}{\partial \varphi} + \frac{1}{R}\frac{\partial M_1}{\partial x} + Q_1 - \frac{\rho h^3}{12}\frac{\partial^2 \varphi_1}{\partial t^2} = 0, \\
& \frac{1}{R}\frac{\partial H_1}{\partial x} + \frac{1}{R}\frac{\partial M_2}{\partial \varphi} + Q_2 - \frac{\rho h^3}{12}\frac{\partial^2 \varphi_2}{\partial t^2} = 0.
\end{aligned} \tag{1}$$

Здесь  $T_1, T_2$  – окружное и осевое мембранные усилия в срединной поверхности оболочки,  $M_1, M_2$  и  $H_1, H_2$  – изгибающие и крутящие моменты,  $Q_1, Q_2$  – перерезывающие усилия,  $p_i$  – силы, действующие на внутреннюю поверхность сосуда со стороны жидкости и зависящие от давления в жидкости и градиента скорости тока на стенке сосуда,  $\alpha_i$  – коэффициенты «постели» окружающей биологической ткани,  $\nu_i$  – коэффициенты вязкости окружающей ткани,  $M_i$  – дополнительная, приведенная масса окружающей ткани, характеризующая ее инертность [14]. В общем случае мы считаем, что параметры  $\alpha_i, \nu_i, M_i$  неоднородны и зависят от координат  $x$  и  $\varphi$ . Кроме слагаемых, учитывающих действие окружающей ткани и протекающей жидкости, уравнения (1) содержат слагаемые с начальными мембранными усилиями  $T_i^\circ$ , вызванными предварительным растяжением сосуда, и по своей структуре напоминают известные уравнения Флюгге [17]. Их отличие от классических уравнений Флюгге состоит также в том, что в четвертом и пятом уравнениях вместо углов поворота  $\gamma_1, \gamma_2$  нормали к срединной поверхности в инерционных слагаемых взяты углы поворота нормального волокна  $\varphi_1, \varphi_2$ .

Будем считать, что материал сосуда является изотропным и вязкоупругим. Тогда физические соотношения, связывающие усилия и моменты с деформациями сосуда могут быть приняты в виде [18]

$$\begin{aligned}
T_1 &= \mathbf{K}(\epsilon_1 + \nu\epsilon_2), \quad T_2 = \mathbf{K}(\epsilon_2 + \nu\epsilon_1), \\
S_1 &= \frac{\mathbf{K}(1-\nu)}{2} \left( \omega + \frac{h^2\tau}{\sigma R} \right), \quad S_2 = \frac{\mathbf{K}(1-\nu)}{2} \omega,
\end{aligned} \tag{2}$$

$$M_1 = \mathbf{D}(\kappa_1 + \nu\kappa_2), \quad M_2 = \mathbf{D}(\kappa_2 + \nu\kappa_1), \quad H_1 = H_2 = H = \mathbf{D}(1-\nu)\tau.$$

Здесь  $\mathbf{K}, \mathbf{D}$  – интегральные операторы, определяемые соотношениями

$$\mathbf{K} = \frac{h}{1 - \nu^2} \mathbf{E}, \quad \mathbf{D} = \frac{h^3}{12(1 - \nu^2)} \mathbf{E}, \quad \mathbf{E}z = E \left[ z - \int_{-\infty}^t \tilde{R}(t - t') z(t') dt' \right], \quad (3)$$

где  $\tilde{R}(t)$  – функция скорости релаксации напряжений в материале. Деформационные соотношения вводятся по формулам

$$\begin{aligned} \varepsilon_1 &= \frac{1}{R} \frac{\partial u_1}{\partial x}, \quad \varepsilon_2 = \frac{1}{R} \frac{\partial u_2}{\partial \varphi} - \frac{u_3}{R}, \quad \omega_1 = \frac{1}{R} \frac{\partial u_2}{\partial x}, \quad \omega_2 = \frac{1}{R} \frac{\partial u_1}{\partial \varphi} \\ \kappa_1 &= -\frac{1}{R} \frac{\partial \varphi_1}{\partial x}, \quad \kappa_2 = -\frac{1}{R} \frac{\partial \varphi_2}{\partial \varphi}, \quad 2\tau = -\frac{1}{R} \frac{\partial \varphi_2}{\partial x} - \frac{1}{R} \frac{\partial \varphi_1}{\partial \varphi} + \frac{\omega_1}{R}, \\ \gamma_1 &= -\frac{1}{R} \frac{\partial u_3}{\partial x}, \quad \gamma_2 = -\frac{1}{R} \frac{\partial u_3}{\partial \varphi} - \frac{u_2}{R}, \quad \delta_i = \varphi_i - \gamma_i, \quad i = 1, 2. \end{aligned} \quad (4)$$

В отличие от классических уравнений, основанных на гипотезах Кирхгофа-Лява, перерезывающие усилия введем по формулам

$$Q_i = \mathbf{K}_s \delta_i, \quad \mathbf{K}_s = \frac{5}{6} h \mathbf{G}, \quad \mathbf{G}z = G \left[ z - \int_{-\infty}^t \tilde{R}(t - t') z(t') dt' \right], \quad (5)$$

где  $G$  – модуль сдвига материала сосуда.

После подстановки (2)–(5) в уравнения (1) приходим к системе из пяти дифференциальных уравнений относительно перемещений  $u_1, u_2, u_3$  и углов  $\varphi_1, \varphi_2$

$$\mathbf{LX} + \mathbf{F} - \Gamma \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t} - \rho h \frac{\partial^2 \mathbf{X}}{\partial t^2} = 0, \quad (6)$$

где

$$\mathbf{X} = (u_1, u_2, u_3, \varphi_1, \varphi_2), \quad \mathbf{F}_b = (p_1, p_2, p_3, 0, 0), \quad \Gamma = \text{diag} \{ \gamma_1, \gamma_2, \gamma_2, 0, 0 \}. \quad (7)$$

В артериальных сосудах кровь ведет себя как жидкость с эффективной вязкостью, течение которой описывается уравнением Навье-Стокса, которое с учетом несжимаемости

$$\text{div } \mathbf{V} = 0 \quad (8)$$

имеет вид

$$\rho_b \left( \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} - \nu_b \nabla^2 \mathbf{V} \right) + \text{grad} P = \mathbf{F}. \quad (9)$$

Здесь  $\mathbf{V} = (u, v, w)$  – вектор скорости тока крови с компонентами  $u, v, w$  в осевом, окружном и радиальном направлениях соответственно,  $\mathbf{F}$  – плотность внешней силы,  $\rho_b, \nu_b$  – плотность и кинематическая вязкость крови соответственно,  $P$  – давление в крови.

Условие сопряжения на границе контакта крови и сосуда есть равенство составляющих скоростей крови и точек срединной поверхности сосуда:



$$\begin{aligned} u(r, x, t)|_{r=R} &= \frac{\partial u_1}{\partial t}, \\ v(r, x, t)|_{r=R} &= \frac{\partial u_2}{\partial t}, \\ w(r, x, t)|_{r=R} &= \frac{\partial u_3}{\partial t}. \end{aligned} \quad (10)$$

Система уравнений (6), (8)–(10) является замкнутой относительно неизвестных  $u_1, u_2, u_3, \varphi_1, \varphi_2, u, v, w, P$ .

Введем начальные условия для перемещений и скоростей точек срединной поверхности сосуда

$$\begin{aligned} u_j|_{t=0} &= u_j^0(\zeta, \mu) \exp\left\{i\left[\mu^{-1}S_0(x) + m\varphi\right]\right\}, \quad j=1,2,3, \\ \frac{\partial u_j}{\partial t}\Big|_{t=0} &= i v_j^0(\zeta, \mu) \exp\left\{i\left[\mu^{-1}S_0(x) + m\varphi\right]\right\}, \end{aligned} \quad (11)$$

$$S_0(x) = a_0 x + \frac{1}{2} b_0 x^2, \quad \text{Im } b_0 > 0, \quad (12)$$

$$u_j^0 = \sum_{k=0}^{\infty} \mu^{k/2} u_{jk}^0(\zeta), \quad v_j^0 = \sum_{k=0}^{\infty} \mu^{k/2} v_{jk}^0(\zeta), \quad i = \sqrt{-1}, \quad \zeta = \mu^{-1/2} x.$$

Здесь через  $u_{jk}^0(\zeta), v_{jk}^0(\zeta)$  обозначены полиномы аргумента  $\zeta$ ,  $m$  – целое число, а  $\mu$  – малый параметр. Вещественная и мнимая часть функций (11) определяют волновые пакеты на поверхности сосуда с центром на некоторой образующей  $x = 0$ , которые могут рассматриваться как результат локализованного ультразвукового воздействия. В силу неравенства в (12), а также наличия малого параметра  $\mu$ , данные возмущения быстро убывают при удалении от линии  $x = 0$ . Принимая во внимание условия сопряжения (10), аналогичные начальные условия должны быть поставлены и для составляющих скорости крови  $V$ .

При малых возмущениях задача о движении сосуда и крови может быть рассмотрена в линейной постановке. При этом истинные перемещения сосуда и скорости тока крови могут быть рассмотрены как наложение пульсового движения системы «сосуд-кровь» (при отсутствии ультразвукового возмущения) и локализованного нестационарного движения, вызванного локальным возмущением (11), (12). Целью данного фрагмента работы являлась постановка задачи о распространении возмущений в системе «сосуд-кровь», вызванных заданием начальных условий (10), (12). Для «сухой» оболочки аналогичная задача рассматривалась в [19], где решения были построены в виде суперпозиции бегущих в осевом направлении пакетов изгибных, продольных и крутильных волн. Впоследствии в [20] была изучена аналогичная задача для оболочки, запол-

ненной жидкостью с учетом наличия мембранных кольцевых усилий, обусловленных внутренним статическим давлением жидкости.

С учетом [19, 20], решение поставленной задачи Коши (11), (12) для уравнений (6), (8)–(10) может быть аппроксимировано нестационарными ВКБ-функциями:

$$u_j(x, \varphi, t) = \sum_{k=0}^{\infty} u_{jk}(\xi, t) \exp\left\{i\left[\mu^{-1}S(\xi, t, \mu) + m\varphi\right]\right\}, \quad (13)$$

$$S(\xi, t, \mu) = \int_0^t \Omega(t') dt' + \mu^{1/2} p(t) \xi + 1/2 \mu b(t) \xi^2, \quad (14)$$

$$\xi = \mu^{-1/2} [x - q(t)], \quad \text{Im } b(t) > 0 \text{ для любого } t \geq 0. \quad (15)$$

Здесь  $u_{jk}$  – полиномы по  $\xi$  с коэффициентами, зависящими от времени  $t$ ,  $\Omega$  – комплексная частота колебаний сосуда и пульсаций скорости тока крови,  $p(t)$  – волновое число, а параметр  $b$ , с учетом неравенства (15), характеризует скорость затухания амплитуды колебаний сосуда при удалении от его центра  $x = q(t)$ . Компоненты скорости тока крови, обусловленного волновым движением сосуда, могут быть определены в том же виде (13)–(14).

Алгоритм определения всех входящих в анзац (13), (14) неизвестных функций описан в [19, 20]. Поставленная здесь задача значительно упрощается в случае осесимметричного движения системы «сосуд-кровь». В этом случае  $m = 0$ ,  $v = 0$ ,  $u_2 = 0$ , а все входящие в уравнения (6), (8)–(10) производные функций по окружной координате  $\varphi$  следует положить равными нулю. Тогда количество уравнений в (6) сокращается до трех, при этом силы  $p_i$ , действующие на сосуд со стороны крови (см. также уравнения в усилиях (11), находятся по формулам [14]

$$p_1 = -\mu_b \left( \frac{\partial u}{\partial r} + \frac{\partial w}{\partial x} \right) \Big|_{r=R}, \quad p_2 = 0, \quad p_3 = \left( P - 2\mu_b \frac{\partial w}{\partial r} \right) \Big|_{r=R}, \quad (16)$$

где через  $\mu_b$  обозначена вязкость жидкости.

В построенной математической модели (6), (8)–(10) поставленной здесь задачи рассматривалось движение крови в артериальных сосудах и предполагалось, что кровь ведет себя как вязкая ньютоновская жидкость. Однако результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что кровь относится к классу вязкопластических жидкостей. Физическое объяснение особых свойств неньютоновских жидкостей основывается на представлении о наличии в них при покое некоторой пространственной жесткой структуры, которая в состоянии сопротивляться любому внешнему воздействию до тех пор, пока вызванное им напряжение сдвига не превзойдет соответствующее этой структуре предельное напряжение. После этого структура полностью разрушается, и жидкость начинает вести себя, как обычная ньютоновская вязкая жидкость при ка-

жущемся напряжении, равном избытку  $\tau - \tau_0$  действительного напряжения над предельным. При уменьшении этого кажущегося напряжения до нуля, т.е. при возвращении действительного напряжения к предельному его значению, пространственная жесткая структура восстанавливается [21]. Реологические законы вязкопластических жидкостей для простейшего случая плоского сдвигового прямолинейного движения вдоль оси  $Ox$  обычно описываются уравнением Шведова-Бингама в форме

$$\tau = \tau_0 + \mu_b \gamma' \quad \text{при } \tau > \tau_0; \quad \gamma' = 0 \quad \text{при } \tau < \tau_0 \quad (17)$$

Здесь  $\tau$  – актуальное напряжение сдвига,  $\gamma' = \frac{du}{dr}$  – скорость сдвига,  $\tau_0$  – предельное напряжение сдвига (предел текучести).

Реологические свойства крови объясняются содержанием в ней эритроцитов и белков, в основном фибриногена. В самых мелких сосудах эритроциты, образуя монетарные столбики, движутся по плазме, как по смазке. В более крупных сосудах, начиная с венул и артериол, диаметром 20–30 мкм, и вплоть до больших русел, кровь перемещается как вязкопластичная суспензия форменных элементов. Реологическое поведение такой суспензии в общем случае описывается моделью Шульмана для нелинейно-вязкопластической среды

$$\tau^n = \tau_0^n + (\mu_p \gamma')^m \quad (18)$$

Здесь  $\mu_p$  – аналог пластической вязкости,  $n$  и  $m$  – параметры нелинейности.

Исследования крови с помощью современных ротационных вискозиметров показали [22], что плазма крови человека имеет в стационарных условиях постоянную вязкость при всех изученных скоростях сдвига, в то время как вязкость цельной крови человека зависит от скорости сдвига в диапазоне от 0,1 до 100  $c^{-1}$ .

Удовлетворительной аппроксимацией вискозиметрических данных при стационарном течении нормальной (без патологии) человеческой крови в диапазоне скоростей сдвига не выше 50  $c^{-1}$  служит модель [22]:

$$\tau^2 = \tau_0^2 + (\mu_p \gamma')^2 \quad (19)$$

Это уравнение называется формулой Кессона. При высоких скоростях сдвига кажущаяся вязкость становится нечувствительной к скорости сдвига, и кровь ведет себя как обычная ньютоновская жидкость.

Главным фактором, определяющим вязкость крови, считается объемная концентрация эритроцитов, которая измеряется по показателю гематокрита. Эритроциты являются преобладающими форменными элементами, и их способность влиять на кажущуюся вязкость крови при изменении скорости сдвига связана с большой деформируемостью эритроцитов и обратимым их агрегированием при низких скоростях сдвига. Теоретический вывод зависимости вязкости крови от показателя гематокрита удовлетворительно реализован лишь для низких концентраций, когда нет гидродинамического взаимодействия между частицами суспензии. Абсолютное влияние фибриногена на

вязкость крови уступает влиянию эритроцитов. Предельное напряжение сдвига  $\tau_0$  в основном связано с фибриногеном. В крови практически здоровых доноров с показателем гематокрита 25–45% и содержанием фибриногена от 0,2 до 0,46% предельное напряжение сдвига подчиняется следующей зависимости [22]:

$$\tau_0 = (H - 0,07)^{\frac{3}{2}} 0,49c + 0,24 \quad (20)$$

Здесь  $H$  – показатель гематокрита,  $c$  – содержание фибриногена. Физический смысл предельного напряжения сдвига состоит в том, что эритроциты образуют некоторую непрерывную структуру по всей массе покоящейся крови, препятствуя развитию течения. В зависимости от ориентации и расположения отдельные агрегаты и эритроциты будут в различной мере вовлечены в структуру. Однако количество вовлеченных элементов должно быть при высоком показателе гематокрита больше, чем при низком его значении.

Чтобы получить задачу, описывающую течение крови как вязкопластической (кессоновской) жидкости в круглой трубе, нужно к системе уравнений Навье-Стокса добавить формулу Кессона, т.е. реологическое уравнение крови. Напряжение  $\tau$  может быть выражено через заданный перепад давления  $\Delta P$  на участке длиной  $l$ .

Теоретическое решение задачи течения кессоновской жидкости в круглой трубе будет иметь вид [22]:

$$u(r) = \frac{1}{4\mu_p} (R^2 - r^2) \frac{\Delta P}{l} - \frac{4}{3\mu_p^2} (R^{\frac{3}{2}} - r^{\frac{3}{2}}) \left( \frac{\tau_0 \Delta P}{2l} \right)^{\frac{1}{2}} + \frac{1}{\mu_p^2} (R - r) \tau_0$$

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8\mu_p^2 l} \left[ 1 - \frac{16}{7} \left( \frac{2l\tau_0}{R\Delta P} \right)^{\frac{1}{2}} + \frac{4}{3} \left( \frac{2l\tau_0}{R\Delta P} \right) - \frac{1}{21} \left( \frac{2l\tau_0}{R\Delta P} \right)^4 \right] \quad (21)$$

$$\gamma' = -\frac{R\Delta P}{2l\mu_p^2} + \frac{2}{\mu_p} \left( \frac{\tau_0 R\Delta P}{2l} \right)^{\frac{1}{2}} - \frac{\tau_0}{\mu_p}$$

Полученное решение системы уравнений Навье-Стокса с учетом реологического уравнения кессоновской жидкости принято анализировать, опираясь на теорию подобия. Согласно этой теории исходная система преобразуется в систему безразмерных уравнений, представляющих собой функциональную зависимость некоторых безразмерных комплексов, называемых критериями подобия. Выбор критериев подобия определяется выражением зависимости между перепадом давлений в трубе  $\Delta P$  и секундным объемным расходом жидкости сквозь трубу  $Q$ . В теории подобия течений вязкопластических жидкостей по круглым цилиндрическим трубам имеют место два критерия подобия: число Рейнольдса ( $Re$ ), характеризующее влияние структурной вязкости, и так называемый «параметр пластичности» – число Ильюшина ( $I$ ), которое определяет эффект пластичности жидкости [23].

$$\text{Re} = \frac{2\rho uR}{\mu_p} \quad I = \frac{2\tau_0 R}{\mu_p u} \quad (22)$$

В [10] размещена таблица 3.1:1, которая дает представление о порядке величин, характеризующих движение крови в различных сосудах. В том числе для различных кровеносных сосудов приводятся значения скоростей сдвига и величины значений числа Рейнольдса. Анализируя данные этой таблицы, следует отметить два важных обстоятельства:

1. Резкое уменьшение числа Рейнольдса до значений 0,09, 0,035, 0,001 в малых сосудах: артериолах, венах и капиллярах соответственно.
2. Возрастание скоростей сдвига в артериальном русле. Малые скорости сдвига имеют место только в венах, артериолах, венах и капиллярах.

Учитывая тот факт, что вязкость цельной крови человека зависит от скорости сдвига в диапазоне от 0,1 до 100  $\text{с}^{-1}$ , и данные таблицы, можно сделать вывод, что при решении поставленной задачи реологическое уравнение следует учитывать только в случае моделирования потока крови в венах. Следовательно, для обоснования физиотерапевтического воздействия в режиме пульсограммы следует прежде всего принимать во внимание поведение сосудистой стенки в области микроциркуляторного ложа и за его пределами на уровне сосудов диаметром несколько миллиметров. В последующих исследованиях предполагается оценить механизмы переноса веществ через стенку сосудов с учетом эндогенных и экзогенных колебательных процессов в ней.

### **Способ и устройство для воздействия ультразвуком в режиме пульсограммы**

Целесообразность создания способа воздействия ультразвуком в режиме периодической деятельности сердечно-сосудистой системы была обоснована некоторыми наблюдениями. Так, в экспериментах на 3-суточных куриных эмбрионах удалось показать, что воздействие пакетов ультразвуковых волн с частотой, превышающей частоту кровообращения у куриного эмбриона на 30–40%, приводит к синхронизации частоты кровообращения эмбриона с частотой следования пакетов ультразвука. В то же время воздействие пакетов ультразвуковых волн с частотой ниже частоты кровообращения эмбриона не оказывает эффекта. В последующих экспериментах было изучено действие ультразвука, посылаемого пакетами импульсов с частотой от 1 до 500 Гц. Интенсивность ультразвуковых колебаний 0,6 Вт/см<sup>2</sup>. Оказалось, что потребление глюкозы эритроцитами крыс достоверно увеличивалось при частоте 6 Гц, а образование пентоз нарастало при частотах 5, 6, 12 и 24 Гц; при 6 и 24 Гц обнаружена также активация Г-6-Ф дегидрогеназы. В эритроцитах кролика образование пентоз достоверно нарастало при частоте следования пакетов ультразвуковых волн 3 Гц. При этой частоте увеличивалась активность фосфофруктокиназы и Г-6-Ф дегидрогеназы. В эритроцитах человека образование пентоз достоверно повышалось при частоте следования пакетов ультразвуковых волн 1–1,5 Гц, потребление глюкозы эритроцитами нарастало при 1,5 Гц, активность Г-6-Ф дегидрогеназы – при 1,5–3 Гц. Эти данные подтверждали идею о целесообразности ультразвукового воздействия с целью активации метаболизма в поло-

сах частот, близких к частоте ритмической деятельности сердечно-сосудистой системы. Понимается, что названные частоты 6, 3 и 1–1,5 Гц являются усредненными для работы сердца крысы, кролика и человека, соответственно. Хотя в этих экспериментах был большой разброс данных, статистическая обработка цифрового материала позволила увидеть биостимулирующий эффект в результате ультразвукового воздействия с частотой работы сердца.

Для реализации этого эффекта были созданы способ и устройство для воздействия ультразвуком в режиме пульсограммы (рис. 1).

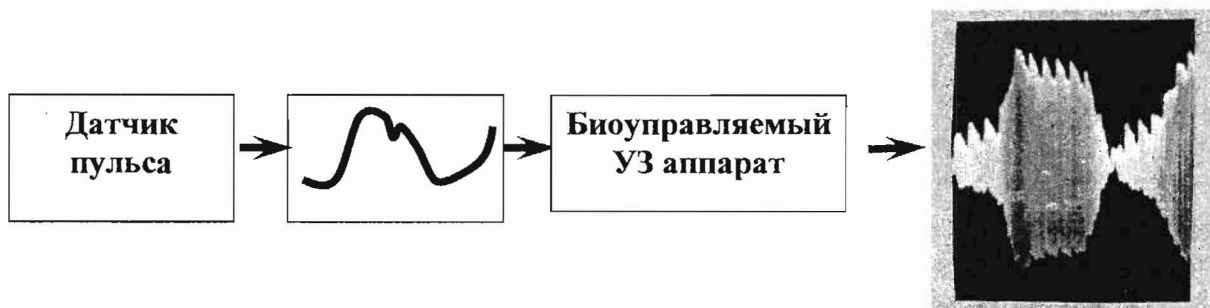


Рис. 1. Схема ультразвукового воздействия в режиме пульсограммы.

Согласно предлагаемому способу, информацию о пульсе снимают с помощью датчика пульса в виде электрического сигнала – пульсограммы. Затем этот низкочастотный сигнал (1–1,5 Гц) заполняется волнами высокочастотного ультразвука (880 кГц). В результате с поверхности ультразвукового излучателя снимаются пакеты высокочастотного ультразвука, промодулированные низкочастотным управляющим сигналом пульсограммы. Таким образом, низкочастотный сигнал пульса выполняет информационно-управляющую роль, а энергетическое воздействие обеспечивает высокочастотный ультразвук, заполняющий волны пульсограммы. Такой способ воздействия ультразвуком в режиме пульсограммы условно обозначен как способ биопереключаемой терапии ультразвуком.

Воздействие таким видом ультразвука осуществляют с помощью специального устройства (рис. 2).

При работе устройства информация о пульсе преобразуется датчиком 1 в электрический сигнал, подлежащий усилению и фильтрации в усилителе. Усиленный полезный сигнал, лишенный помех, поступает в схему 5 управления и воздействует на работу генератора 4 ультразвуковых волн путем амплитудной модуляции в режиме пульсограммы. При таком воздействии достигается индивидуализация терапии по трем основным параметрам – частоте, амплитуде и длительности на фоне снижения общего энергопотребления организмом в среднем в 2,5 раза.

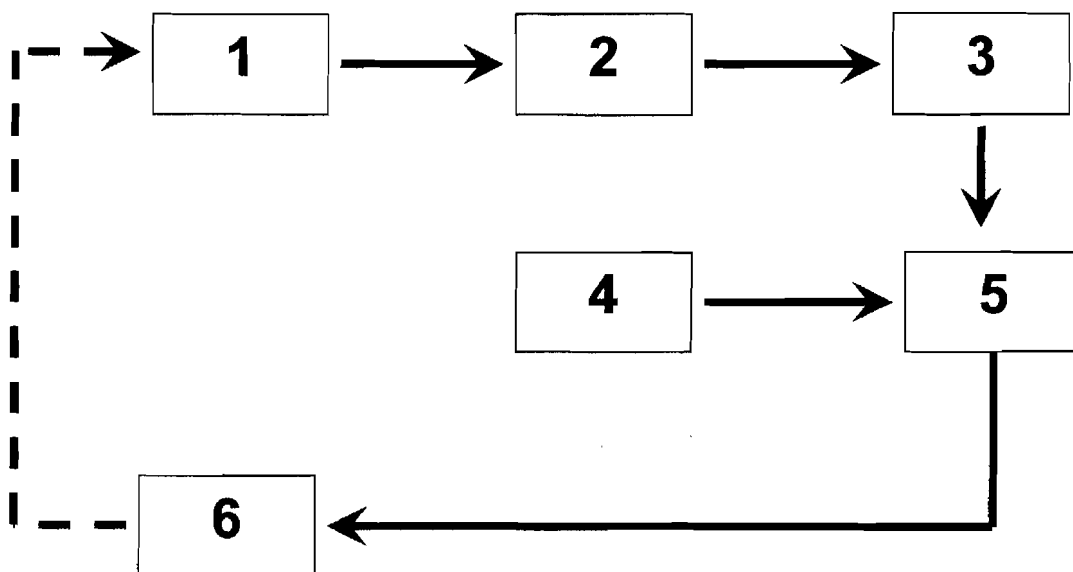


Рис. 2. Устройство для воздействия биоуправляемым ультразвуком (1 – датчик пульса, 2 – усилитель, 3 – фильтр, 4 – генератор ультразвуковых волн, 5 – схема управления воздействием, 6 – электроакустический преобразователь).

### Биологическая эффективность биоуправляемого воздействия ультразвуком в режиме пульсограммы

Проведены доклинические испытания предлагаемого способа воздействия ультразвуком.

1. *Детородная функция крыс.* Восемь девственных крыс-самок средней массой 140 г подвергали действию ультразвуком по предлагаемому способу в режиме пульсограммы. Озвучиванию подвергали брюшную поверхность так, чтобы яичники попадали в ультразвуковое поле, интенсивность  $0,2 \text{ Вт/см}^2$ . Все крысы получили пять воздействий с интервалом 24 часа. Экспозиция каждого воздействия – 5 мин. Затем производили спаривание с самцами. После выявления признаков беременности самок отсаживали в отдельные клетки. Учитывали количество родившихся крысят и их массу на 5 сутки. Другие 8 крыс-самок подвергались всем тем же манипуляциям, но генератор ультразвука не включали; эти животные были контрольными. Затем из числа полученных от озвученных и контрольных самок крысят выделяли по 8 животных и по достижении ими половой зрелости (4–5 месяцев) их спаривали с самцами. Полученное потомство анализировалось аналогично. Таким образом, была прослежена детородная функция у озвученных и контрольных крыс в 4-х поколениях. Установлено, что действие ультразвуком не оказывало никакого влияния на детородную функцию подопытных крыс по сравнению с контрольными. Полученное потомство во всех 4-х поколениях не имело каких-либо различий в контрольной и подопытных группах по макроскопической картине.

2. *Биохимические изменения после действия ультразвуком в режиме пульсограммы.* Методика воздействия описана в пункте 1. Ультразвуковые пакеты формировались не из непрерывного, а импульсного ультразвука (длина импульса 10 мс). Воз-

действие было однократным или пятикратным с суточными интервалами и экспозицией по 5 мин. Оказалось, что уже через 24 часа после однократного воздействия ультразвуком в режиме пульсограммы были выявлены определенные изменения (табл. 1).

Таблица 1

**Некоторые биохимические показатели в печени и крови крыс, подвергнутых действию ультразвуком в режиме пульсограммы**

Показатель	Однократное воздействие		Пятикратное воздействие	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Количество крыс	9	9	7	8
<b>Печень</b>				
АТФ, мкМ/г	3,3±0,10	4,3±0,37 <sup>1</sup>	3,0±0,28	4,82±0,25 <sup>1</sup>
Г-6-Ф, мкМ/г	1,74±0,10	1,58±0,21 <sup>1</sup>	1,77±0,18	2,01±0,11
Лактат, мкМ/г	6,7±1,22	9,8±1,02 <sup>2</sup>	6,5±0,63	12,1±1,36 <sup>1</sup>
Гликоген, мг/г	4,06±0,10	2,93±0,23 <sup>1</sup>	3,93±0,16	3,88±0,22
Фосфофруктокиназа, МЕ	12,6±0,33	12,6±0,35	12,3±0,46	17,8±1,20 <sup>1</sup>
Фруктозо-1,6-Бфаза, МЕ	10,5±0,26	12,7±0,39 <sup>1</sup>	10,3±0,23	10,3±0,15
Глюкозо-6-ФДГ, мкМ/г/ч	164±1,9	161±4,1	164±1,8	162±5,7
6-ФГДГ, мкМ/г/ч	110±2,3	106±2,6	111±1,7	113±5,9
Альдолаза Ф-1,6-БФ, МЕ	105±5,7	109±3,7	107±5,4	124±8,1
Альдолаза Ф-1-Ф, МЕ	35,2±0,78	35,9±0,82	35,3±1,09	38,7±1,75
Транскетолаза, МЕ	1,00±0,04	1,31±0,09 <sup>1</sup>	1,00±0,03	1,31±0,09 <sup>1</sup>
P-5-Ф метаб. ферм., МЕ	3,55±0,09	4,02±0,10 <sup>1</sup>	3,52±0,04	3,91±0,14 <sup>1</sup>
Белки (МЦФ), печень, мг/г	107±1,0	108±1,6	107±0,7	108±1,8
<b>Плазма крови</b>				
Альдолаза Ф-1,6-БФ, МЕ	18,5±1,12	19,6±1,21	18,1±1,31	18,0±0,69
Альдолаза Ф-1-Ф, МЕ	12,6±0,92	12,5±0,82	12,5±0,42	16,1±0,98 <sup>1</sup>
Глюкоза, мг/дл	123±3,9	121±4,6	120±3,5	116±2,9
11-ОКС, мкг/дл	21,7±0,99	33,0±1,32 <sup>1</sup>	20,6±1,15	22,4±1,47
<b>Кровь</b>				
Гистамин, мкг/мл	0,20±0,01	0,20±0,01	0,18±0,01	0,20±0,01
Серотонин, мкг/мл	0,87±0,04	0,90±0,02	0,89±0,03	1,12±0,05 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – P<0,05, <sup>2</sup> – P = 0,1–0,05.

В ткани печени уменьшались запасы гликогена и увеличивалось содержание молочной кислоты. Уровень глюкозо-6-фосфата не изменялся. В то же время достоверно повышалась активность фруктозо-1,6-бисфосфатазы при неизменной активности фосфофруктокиназы. В этих условиях возможна активация реакций неокислительной ветви пентозофосфатного пути обмена углеводов. Это косвенно подтверждает активация



транскетолазы и рибозо-5-фосфат-метаболизующих ферментов на фоне неизменной активности дегидрогеназ глюкозо-6-фосфата и 6-фосфоглюконата. Повышение активности фруктозо-1,6-бисфосфатазы, возможно, связано с избыточным выбросом глюкокортикоидов (11-ОКС) в кровь. В ткани печени увеличены резервы АТФ.

Через сутки после пятикратного воздействия ультразвуком в режиме пульсограммы в ткани печени увеличены: содержание лактата, активность фосфофруктокиназы, транскетолазы и рибозо-5-фосфат-метаболизующих ферментов. Следовательно, наличие признаки стимуляции обмена углеводов при нормальных резервах гликогена. Это сопровождается увеличением уровня АТФ в ткани печени. Не исключено, что одним из механизмов активирующего действия биоуправляемого ультразвука является интенсификация трансмембранного переноса веществ, о чем свидетельствует повышение органоспецифичного фермента печени – плазменной альдолазы Ф-1-Ф. Накопление серотонина в крови после курсового воздействия биоуправляемым ультразвуком может рассматриваться как проявление повышения неспецифической резистентности организма.

Таким образом, для ультразвукового воздействия в режиме пульсограммы характерна стимуляция неокислительной ветви пентозофосфатного пути обмена углеводов (обеспечивающей регенерацию), повышение пула АТФ и накопление серотонина в крови. Поэтому наиболее целесообразным было проведение его испытаний на моделях регенерационных процессов.

*3. Регенерация печени.* У 61 беспородной крысы-самки приблизительно одинаковой массы тела (160–170 г) было удалено 70% печени. Спустя 24 часа после операции 25 крыс подвергали пятикратному (с суточными интервалами) лечению ультразвуком в режиме пульсограммы. Экспозиция первого озвучивания – 3 мин, второго – 4 мин, остальных трех по 5 мин. Ультразвуковые пакеты формировались из ультразвуковых волн интенсивностью 0,2 Вт/см<sup>2</sup>. Озвучиванию подвергали область печени. В качестве контроля 26 крыс, спустя сутки после операции, были подвергнуты пятикратному воздействию непрерывным ультразвуком интенсивностью 0,2 Вт/см<sup>2</sup>. Через 24 после пятого озвучивания животных декапитировали, полностью извлекали печень и взвешивали.

Установлено, что относительная масса регенерировавшей печени увеличивалась после действия непрерывным ультразвуком с 3,19±0,145 г до 3,77±0,148 г (P<0,02), а после действия биоуправляемым ультразвуком – до 4,12±0,090 г (P<0,001). Прирост массы печени у крыс, получавших биоуправляемый ультразвук, был достоверно выше, чем в случае лечения непрерывным ультразвуком.

Для объективизации биохимических механизмов действия биоуправляемого ультразвука на регенерацию печени было исследовано содержание никотинамидных нуклеотидов при физиологическом росте печени (крысята) и в регенерирующей печени шестимесечных крыс под влиянием биоуправляемой терапии ультразвуком. Опыт поставлен на белых беспородных крысах, разбитых на 5 групп: 1 группа – шестимесечные крысы, контроль; 2 группа – крысята массой 12–18 г; 3 группа – взрослые крысы на 6-е сутки регенерации печени после удаления 70% печени; 4 группа – крысы на 6-е сутки регенерации печени после воздействия импульсным ультразвуком интенсивностью 0,2 Вт/см<sup>2</sup>; 5 группа аналогична четвертой, но воздействие импульсным ультразвуком производили в режиме пульсограммы (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание никотинамидных нуклеотидов в растущей печени крыс**

Группа крыс	НАД <sup>+</sup>	НАДН+Н <sup>+</sup>	НАДФ <sup>+</sup>	НАДФН+Н <sup>+</sup>
Контроль	491±44,7	322±24,2	125±5,5	290±30,4
Крысята	224±12,8 <sup>1</sup>	395±41,9	39±6,0 <sup>1</sup>	208±23,0 <sup>1</sup>
Регенерация печени, контроль	322±27,6 <sup>1</sup>	274±42,0	59±6,8 <sup>1</sup>	171±18,5 <sup>1</sup>
Регенерация печени, импульсный УЗ	334±35,3 <sup>1</sup>	348±35,2	122±16,5	95±13,2 <sup>1</sup>
Регенерация печени, биоуправляемый УЗ	523±98,4	284±16,5	115±29,1	157±11,9 <sup>1</sup>

Из анализа данных табл. 2 следует, что в печени крысят достоверно снижено содержание НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup> и НАДФН+Н<sup>+</sup>. В результате отношение НАД<sup>+</sup>+НАДН/ НАДФ<sup>+</sup>+НАДФН увеличено до 2,5 по сравнению с 1,96 у шестимесячных крыс. Суммарное содержание восстановленных форм нуклеотидов в печени крысят и взрослых крыс оказалось одинаковым, в то время как суммарное содержание окисленных форм было более низким в печени крысят; отношение НАД<sup>+</sup>+ НАДФ<sup>+</sup> / НАДН +НАДФН у взрослых крыс составляло 1,01, а у крысят – всего лишь 0,44.

На 6-е сутки регенерации печени у половозрелых крыс в содержании нуклеотидов прослеживались изменения, сходные по направленности изменений НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup> и НАДФН+Н<sup>+</sup> в печени крысят. Следовательно, можно предположить, что биохимические процессы, протекающие с участием никотинамидных нуклеотидов, могут быть однотипными как в случае регенерации печени, так и при физиологическом росте органа. Отношение НАД<sup>+</sup>+НАДН/ НАДФ<sup>+</sup>+НАДФН в регенерирующей печени было таким же, как и в печени крысят. Величина отношения окисленных форм нуклеотидов к восстановленным формам в регенерирующей печени была хотя и выше, чем в печени крысят, составляя 0,86, но не достигла уровня, характерного для печени интактных половозрелых крыс. Это объясняется тем, что к 6-м суткам регенерации темп прироста массы печени замедляется. Курсовое воздействие импульсным ультразвуком, приводящее к заметному ускорению прироста массы печени, сопровождалось нормализацией содержания НАДФ<sup>+</sup> и заметным снижением уровня НАДФН+Н<sup>+</sup>. Можно полагать, что ускоренная импульсным ультразвуком регенерация печени требует, вероятно, более интенсивных трат этого нуклеотида для биосинтезов. Биоуправляемый ультразвук вызвал еще более быстрый прирост массы печени. Относительная масса органа на 6-е сутки наблюдения была достоверно выше как контрольного уровня, так и массы печени у животных, леченных импульсным ультразвуком, и соответствовала массе печени у интактных крыс того же возраста. Следовательно, ультразвук в режиме пульсограммы способствовал почти полному завершению регенерации органа (по массе) за 6 суток. Печень этих животных отличается от печени интактных крыс только по содержанию НАДФН+Н<sup>+</sup>. Отсутствие полной нормализации содержания этого нуклеотида означает, что биосинтетические процессы еще не соответствуют уровню, присущему ткани печени интактных крыс, хотя прирост массы печени практически завершен.

4. *Регенерация кожи.* У 21 белой крысы-самки приблизительно одинаковой массы (160–170 г) под эфирным наркозом наносили линейные полнослойные раны длиной 20 мм в передней части спины. Раны ушивали тремя швами. Область раны подвергали лечению импульсным ультразвуком ( $0,2 \text{ Вт/см}^2$ ) и биоуправляемым ультразвуком (заполнение пакетов импульсным ультразвуком). Озвучивание производили в течение 3 дней по 5 минут каждое. Через сутки после третьего озвучивания определяли прочность раны на разрыв тензиометрически. Установлено, что в контрольной группе животных прочность раны  $122 \pm 6,8 \text{ г}$ , после действия импульсного ультразвука –  $141 \pm 8,8 \text{ г}$  и после действия биоуправляемого ультразвука –  $184 \pm 10,4 \text{ г}$  ( $P < 0,001$ ).

5. *Заживление язвенного поражения желудка.* У 30 белых крыс-самцов средней массой 170 г воспроизводили с помощью растворимого аналога резерпина «рауседила» (0,15 мл внутривентриально, 3 дня) язвенный процесс в слизистой оболочке желудка. Начиная с 5-х суток, 10 крыс подвергали курсовому пятикратному воздействию непрерывным ультразвуком ( $0,2 \text{ Вт/см}^2$ ) и 10 крыс – воздействию биоуправляемым ультразвуком с заполнением пакетов непрерывным ультразвуком. Исследование желудка производили через 24 часа после пятого озвучивания. Установлено, что у всех 10 контрольных крыс в желудке имелись единичные изъязвления слизистой оболочки; у крыс, леченных непрерывным ультразвуком, язвы обнаружены только у половины животных, а у крыс, озвученных биоуправляемым ультразвуком, в слизистой оболочке желудка ни у одной крысы не удалось макроскопически обнаружить язвы.

6. *Регенерация костной ткани.* В опытах на 15 кроликах массой 2–2,5 кг изучали влияние ультразвукового воздействия в режиме пульсограммы на заживление экспериментальных переломов лучевых костей. Под общим наркозом в асептических условиях обнажали диафизы лучевых костей и с помощью бормашины производили поперечный перелом (ширина 2–3 мм). Смещения между отломками лучевой кости не наступало, так как у кроликов хорошо развита межкостная мембрана. Локтевая кость при этом служила своеобразной иммобилизационной шиной. Озвучивание области перелома производили в режиме пульсограммы с 4 дня после перелома (пролиферативная фаза регенерации костной ткани) и проводили ежедневно на протяжении последующих 10 дней. Интенсивность непрерывного ультразвука, используемого для заполнения ультразвуковых пакетов, –  $0,2 \text{ Вт/см}^2$ . Озвучивали область перелома на левой конечности. Перелом на правой конечности был контрольным. Спустя неделю после завершения курса озвучиваний на рентгенограммах фиброзная мозоль на подопытной конечности выглядела более плотной и более массивной. К 30 дню у 3-х кроликов произошло заживление перелома на подопытной конечности по механизму первичного натяжения. На контрольных конечностях ни в одном случае не было отмечено заживления по механизму первичного натяжения. У остальных кроликов костная мозоль выражена сильнее на озвученной конечности по сравнению с контрольной. К 40 дню сформированная губчатая костная мозоль на озвученной конечности выражена сильнее (рис. 3).

Прочность регенерирующей костной ткани подопытных конечностей оказалась более высокой (растяжная машина РТ-250): усилие на разрыв кости контрольной конечности у кроликов 1, 2, 5, 6 составило 2,5 кг, 4,5 кг, 5,2 кг, 4,5 кг при растяжении мозоли на 5,5 мм, 6,0 мм, 7,0 мм и 4,0 мм соответственно; на подопытной конечности по-

требовалось большее усилие на разрыв 7,5 кг, 8,0 кг, 5,5 кг, 5,7 кг при растяжении костной мозоли на 8,0 мм, 8,0 мм, 5,0 мм и 8,0 мм соответственно. В среднем по всем кроликам прочность костной мозоли на конечности, озвученной ультразвуком в режиме пульсограммы, была на 600 г выше при более высоком растяжении ее (на 3 мм в среднем) по сравнению с контрольной не озвученной конечностью.

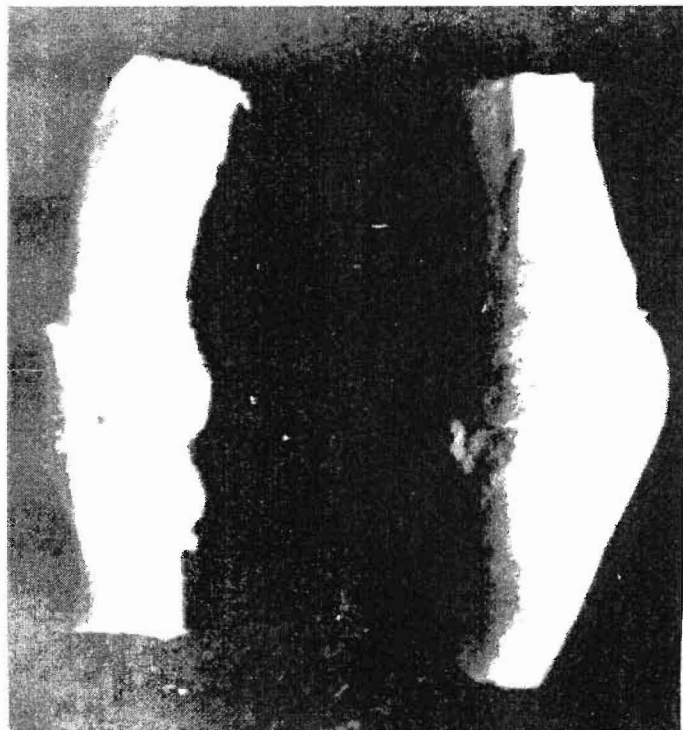


Рис. 3. Губчатая костная мозоль подопытной конечности (справа) выглядит более зрелой.

7. *Трансплантация щитовидной железы.* У 12 кроликов удаляли обе доли щитовидной железы. Одну из долей трансплантировали в область правого локтевого сгиба, другую – в область левого локтевого сгиба. Через сутки после операции область правого локтевого сгиба озвучивали с помощью биоуправляемого ультразвука (подопытный трансплантат); другую конечность не озвучивали – контрольный трансплантат. Все кролики получили по 5 сеансов озвучивания. Установлено, что через 10 дней после пересадки центральная зона контрольного трансплантата была замещена молодой соединительной тканью. Фолликулы щитовидной железы располагались по периферии. За фолликулярной зоной лежала зона разросшейся соединительной ткани, среди которой имелись мелкие расширенные и переполненные кровью сосуды. Подопытный трансплантат заметно отличался от контрольного: периферическая зона его была намного шире, а количество фолликулов и фолликулярного эпителия было гораздо больше. Образовывалось больше новых фолликулов и интерфолликулярных островков. Через 20 дней после операции сосудистая сеть подопытного трансплантата была развита значительно сильнее, чем в контроле. Паренхима контрольного

трансплантата была представлена мелкими островками фолликулов щитовидной железы, окруженными распадающимися дегенерирующими фолликулами. Эпителиальные клетки фолликулов подопытного трансплантата были высокими. Многие фолликулы содержали эозинфильный коллоид. Положительный эффект трансплантации щитовидной железы (органа с высокой удельной васкуляризацией) при использовании биоуправляемого ультразвука связан с более интенсивным образованием сосудистой сети.

В механизме положительного действия биоуправляемого ультразвука лежит активация обмена углеводов и, в частности, пентозофосфатного пути. Кроме того, воздействие ультразвуком в режиме периодической работы сердечно-сосудистой системы может активировать трансмембранный перенос в сосудах, возможно с участием аквапоринового механизма.

По данным воздушной плетизмографии концевой фаланги пальца у людей (7 испытуемых) обнаружено нарастание интенсивности кровотока дистальной места воздействия биоуправляемым ультразвуком интенсивностью  $0,4 \text{ Вт/см}^2$ . Об этом свидетельствовало одновременное увеличение длительности интервала от начала до вершины объемной пульсоплетизмограммы на 13–22% и ее амплитуды на 31–43%, а также возрастание амплитуды постсистолической волны на 20–51% без существенного изменения частоты пульса. Воздействие непрерывным ультразвуком той же интенсивности не вызывало заметных изменений в параметрах пульсоплетизмограммы (5 испытуемых).

Итак, воздействие ультразвуком в режиме пульсограммы не оказывает повреждающего действия на наследственные свойства организма и ускоряет регенерацию печени на 29% (по массе), заживление ран кожи на 50,8% (по прочности), заживление резерпиновых язв желудка на 50%, повышает прочность костной мозоли на 600 г, стимулирует приживление аутотрансплантата щитовидной железы. По данным клиники общей, частной и оперативной хирургии Витебской государственной академии ветеринарной медицины после хирургических разрезов кожи у свиней применение биоуправляемого ультразвука в режиме пульсограммы позволяет снимать швы на 2 дня раньше.

*Поддержано грантом 4.10 «Биомеханика».*

## Л и т е р а т у р а

1. Родионов, Ю.Я. Роль пульсирующей микрогемодинамики в механизмах транскапиллярного обмена (массопереноса) и лимфообразования (феноменологическая характеристика) / Сб.: Физиология и патология венозной и лимфатической систем. – Таллин, 1986. – С. 127–134.

2. Титовец, Э.П. Массоперенос кислорода через поверхности органов или альтернативный механизм дыхания тканей / Э.П. Титовец, Л.П. Пархач // Мед. новости. – 1995. – № 2. – С. 58–59.

3. Пархач, Л.П. Оксигенация тканей в условиях ингибирования аквапориновых каналов / Л.П. Пархач, Э.П. Титовец // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2005. – № 1. – С. 35–37.

4. Пархач, Л.П. Конвективный массоперенос кислорода в гистоструктурах и водных компартаментах тканей: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Мн., 2006. – 19 с.

5. Wiederhielm C.A. et al. Pulsative pressures in the microcirculation of frog's mesentery // Amer. J. Physiol. – 1964. – Vol. 207, № 1. – P. 173–176.
6. Bunow B.: Ace Things flow and change – Some thoughts on the role of diffusion and reaction in biology // J. Wash. Acad. Sci. – 1982. – Vol. 72, № 2. – P. 43–60.
7. Calantuoni A.S., Bertuglia S., Intaglietta M. Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation // Am.J. Physiol. – 1984. – Vol. 246. – P. H508–H517.
8. Струков, А.И. Функциональные структуры микроциркуляции и их роль в патологии / А.И. Струков // Кардиология. – 1975. – № 12. – С. 5–11.
9. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – М.: Медицина, 1975. – 456 с.
10. Fung Y.C. Biomechanics: Circulation, 2 nd ed. – N. Y.: Springer Science, 1997. – 571 p.
11. Humphery J.D., Delage Sh.L. An Introduction to Biomechanics: Solids and Fluids, Analysis and Design. – N. Y.: Springer Science, 2004. – 631 p.
12. Вольмир, А.С. Оболочки в потоке жидкости и газа: Задачи гидроупругости / А.С. Вольмир. – М.: Наука, 1979. – 320 с.
13. Atabek H.B., Lew H.S. Wave propagation through a viscous incompressible fluid contained in an initially stressed elastic tube // Biophysical Journal. – 1966. – Vol. 6. – P. 481–503.
14. Atabek H.B. Wave propagation through a viscous fluid contained in a tethered, initially stressed, orthotropic elastic tube // Biophysical Journal. – 1968. – Vol. 8. – P. 627–649.
15. Бранков, Г. Основы биомеханики / Г. Бранков. – М.: Мир, 1981.
16. Чигарев, А.В., Михасев, Г.И. Биомеханика / А.В. Чигарев, Г.И. Михасев. – Мн.: УП «Технопринт», 2004. – 306 с.
17. Флогге, В. Статика и динамика оболочек / В. Флогге. – М.: Стройиздат, 1961. – 306 с.
18. Матяш, В.И. Колебания изотропных упруго-вязких оболочек / В.И. Матяш // Механика полимеров. – 1971. – № 1. – С. 24–27.
19. Михасев, Г.И. О волновых формах движения бесконечной цилиндрической оболочки с переменными параметрами / Г.И. Михасев // Изв. РАН. Механика твердого тела. – 1995. – № 6. – С. 129–137.
20. Mikhasev, G.I. Traveling wave packets in an infinite thin cylindrical shell under internal pressure // Journal of Sound and Vibration. – 1998. – Vol. 209, № 4. – P. 543–559.
21. Лойцянский, Л.Г. Механика жидкости и газа / Л.Г. Лойцянский. – М.: Наука, 1987. – 840 с.
22. Левтов, В.А. Реология крови / В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрина. – М.: Медицина, 1982. – 270 с.
23. Смольский, Б.М. Реодинамика и теплообмен нелинейно-вязкопластичных материалов / Б.М. Смольский, З.П. Шульман, В.М. Гориславец. – Мн.: Наука и техника, 1970. – 448 с.

Поступило 18.05.2006