

УДК: 533.9.08
DOI 10.31379/2411.2616.13.1.4

ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЦІЛЬНОЇ КРОВІ, З ТОЧКИ ЗОРУ ФІЗИЧНИХ ПРИНЦИПІВ МЕТОДУ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ П'ЄЗОЕЛЕКТРИЧНОЇ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ (НПТЕГ)

**Тарабрін О.О., Демкин В.П., Мельничук С.В., Удут В.В., Тютрін І.І., Демкин О.В.,
Тарабрін П.О., Володичев Д.С.**

УДК: 533.9.08
DOI 10.31379/2411.2616.13.1.4

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ПРИНЦИПОВ МЕТОДА НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ (НПТЕГ)

**Тарабрин О.А., Демкин В.П., Мельничук С.В., Удут В.В., Тютрин И.И., Демкин О.В.,
Тарабрин П.О., Володичев Д.С.**

В статье 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.

UDC: 533.9.08
DOI 10.31379/2411.2616.13.1.4

STUDY OF THE REOLOGIOUS PROPERTIES OF TOTAL BLOOD, FROM THE POINT OF VIEW OF PHYSICAL PRINCIPLES OF THE METHOD OF THE LOW- FREQUENCY PIEZOELECTRIC THROMBOELAASTOGRAPHY (LPTEG)

**O. Tarabrin, V. Demkin, S. Melnichuk, V. Udut, I. Tyutrin, O. Demkin, P. Tarabrin, D.
Volodychev**

The article describes the physical basis of the low-frequency parameter of piezotromboelastography for studying the viscous properties of blood and its

use for the diagnosis of hemostatic potential. A mathematical model of ultrasonic vibrations in a viscous fluid has been developed. The ARP-01M "Mednord" piezotromboelastograph was used to conduct experiments on the moderm of the piezoelectric sensor and its applicability in measuring the dynamics of the viscous properties of whole blood. It is shown that a piezoelectric sensor provides optimal operation modes when a resonator needle is configured in the form of a straight rod with a loop. The maximum sensitivity in measuring the amplitude-frequency characteristics of a signal on a registered piezoelectric element is observed at 2950 kHz. A numerical experiment was conducted to study the effect of a viscous state on the change in the amplitude-frequency characteristics of oscillations of the needle-resonator of a piezoelectric transducer, taking into account the force of viscous friction. As an example, the viscous properties of water and glycerin are used. The calculations were carried out for the two specified limiting cases of viscous force, which include the interval of change in the strength of the viscosity of whole blood in the coagulation process. It is shown that the method has sufficient sensitivity and, therefore, accuracy, to changes in blood viscosity and the dynamics of their changes during coagulation.

Keywords: rheology, non-Newtonian fluid, whole blood coagulation, numerical simulation, blood viscosity dynamics.

Вступ. Еластографія є одним з основних додатків знань фізики для діагностики властивостей та патологій біологічних тканин і рідин. Еластографія використовується для диференціації тканин та рідин по їх в'язкопружним властивостям за допомогою механічного впливу та аналізу деформацій, отриманих за допомогою ультразвукових діагностичних сканерів або МРТ-сканерів.

Запровадження ультразвукової еластографії в медичну практику є досить новим. Хоча діагностичне обладнання має сучасні інструменти і технології, потенціал ультразвукової еластографії далеко не вичерпаний. Тому необхідно проводити подальші фундаментальні дослідження фізичних процесів і механізмів взаємодії ультразвукових хвиль з біологічними тканинами та рідинами, які лежать в основі методів ультразвукової еластографії [1].

Одним з найважливіших напрямків таких досліджень є ультразвукова еластографія згортання цільної крові [2,3]. Згортання цільної крові є надзвичайно складним біохімічним процесом, який запускається, коли судинна стінка або клітини крові пошкоджуються, та призводить до полімеризації фібрину, яка супроводжується утворенням згустку, який зупиняє кровотечу. Розлади згортання крові надзвичайно небезпечні і можуть призвести до кровотечі, тромбозу та до інших летальних ускладнень, що робить дослідження згортання крові одним з головних пріоритетів прикладних задач у фізиці біологічних систем.

На сьогоднішній день дослідникам наданий широкий спектр методів амідолітичного та імуноферментного аналізу для оцінки регуляції агрегатного стану крові (РАСК). Проте, обмежений діапазон цих методів використовується в звичайній клінічній практиці (активованій частковий час тромбопластину, час протромбіну, час тромбіну, фібриноген, розчинні мономерні комплекси фібрину, D-димери). Амідолітична техніка несе інформацію про активність ферменту, імуноферментні аналізи несуть інформацію про кількість ферменту, а техніка згортання характеризує швидкість взаємодії між деякими ферментами в умовах відносно стандартизованої активації. Зрозуміло, що кумулятивні результати, розкидані по вимірюванню, дають лише приблизну характеристику гемостатич-

ного потенціалу. Розширення арсеналу методик (оцінка продуцентів ендотелію, визначення рівня ряду факторів згортання крові), підвищення діагностичної цінності, не дозволяє виключити фрагментацію уявлень про процес та не дає цілісного погляду на систему РАСК.

Правильна плинність крові досягається «зусиллями» гемостатичного потенціалу (ГП) крові в залежності від швидкості зсуву (лінійної та нелінійної швидкості кровотоку) в областях кровотоку. Таким чином, інформація про «плинність» крові (її в'язкості) має особливе значення. Наявні інструменти для оцінки в'язкості цільної крові (капілярні та ротаційні віскозиметри і т.д.) дозволяють проводити вимірювання тільки на її стабілізованих зразках, що спотворює інформацію.

Велике значення має той факт, що оцінка гемостазу методами коагуляції вимагає пробопідготовки біоматеріалу (стабілізація цільної крові, фракціонування крові, повторне заплінення і т. д.), а оцінка системи базується на аналізі її компонентів, що спотворює цілісну основу РАСК. [4-6,7].

Тому відродження «глобальних» тестів коагуляційного аналізу цільної крові, які мають фундаментальні переваги, не випадкове:

робота з цілісною кров'ю (початок аналізу відразу після збору) із зразком, що містить аліквоти всього, що є присутнім в кровотоці під час забору крові (продуценти ендотелію, фактори згортання крові, інгібітори / активатори гемостазу та фібринолізу, ліки і т. д.) та впливає на процес коагуляції;

реєстрація процесу коагуляції в умовах стандартизованої контактної активації та графічне відображення його характеристик з питань зміни в'язких властивостей крові при зміні її агрегатного стану.

Метод низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ) може служити цим цілям та дозволяє проводити комплексну оцінку стану гемостатичного потенціалу шляхом вимірювання динаміки в'язкості цільної крові в процесі коагуляції [8].

Метод базується на залежності в'язкості крові від характеру каскаду ферментативних реакцій полімеризації фібрину на всіх етапах згортання крові [9,10]. Таким чином, в цьому методі реєструється зміна опору цільної крові вимушеним коливанням голки-резонатора, що відображає зміну агрегатного стану крові в часі. Вимірювання динаміки агрегатного стану крові призводять до кривої інтегративного стану повного циклу коагуляції, тобто залежності від часу амплітудно-частотної характеристики коливань голчастого резонатора, реєструємих п'єзодатчиком [8]. Аналіз результатів вимірювань в характерні моменти часу полімеризації фібрину дозволяє швидко оцінити гемостатичний потенціал крові та виявити порушення в системі згортання крові.

Недоліком цього методу є проблема знаходження відповідності між експериментальними даними, отриманими при вимірюванні циклу гемокоагуляції, та певною стадією каскаду ферментативних реакцій, визначаючих агрегатний стан крові та її в'язкість. Це пов'язано з тим, що, хоча організація системи згортання крові в даний час добре вивчена, вона не відображає повного розуміння принципів та механізмів регуляції системи РАСК [10]. Розроблені математичні моделі процесів згортання крові базуються на спрощених припущеннях. Крім того, їх результати в значній мірі суперечать один одному в залежності від того, які реакції були включені в такі моделі. Слід також зазначити, що, за рідкісними винятками, такі моделі не тестувалися в експериментах по оцінці гемостазу.

Тому дане дослідження спрямоване на розробку фізичних принципів та створення математичної моделі ультразвукових коливань в цільній крові, застосованої до методу низькочастотної п'єзотромбоеластографії [8].

Апаратура та алгоритм діагностики гемостазу крові з використанням методу низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ). В роботі [8] наведено опис діагностичного обладнання та програмного забезпечення АРП-01М «Меднорд» для оцінки гемостатичного потенціалу крові. Він працює на основі реєстрації змін опору досліджуваного середовища резонансним коливанням голки-резонатора. Апаратно-програмний комплекс призначений для дослідження згортання цільної крові та оцінки змін в'язких властивостей згустку при полімеризації фібрину й утворенні поперечних міжмолекулярних зв'язків, його ретракції і подальшому лізисі.

Пристрій реєструє зміни опору крові резонансним коливанням голки-резонатора, закріпленої на п'єзоелектричному елементі, який являє собою латунну основу, покриту п'єзокерамічним шаром та розділену на два круглих сегмента, а другий кінець занурюють в кювету за допомогою крові пацієнта (малюнок 1). Голка-резонатор вигнута посередині у вигляді петлі.

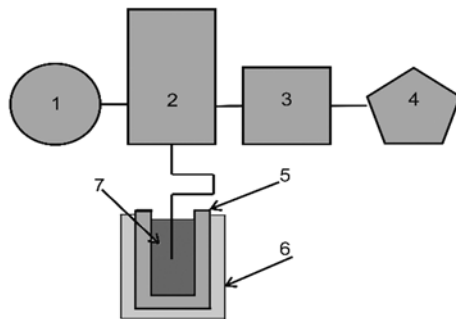
Частота коливань голки-резонатора в повітрі та рідині підтримується однаковою. Різниця між амплітудами коливань в повітрі та рідині є корисним сигналом. Електромеханічний шлях контролюється вимірювальною схемою пристрою, і все обчислення, виведення графіків та параметрів, а також робота комплексу виконуються комп'ютером з використанням спеціалізованого комп'ютерного програмного забезпечення ICS GEMO-3.

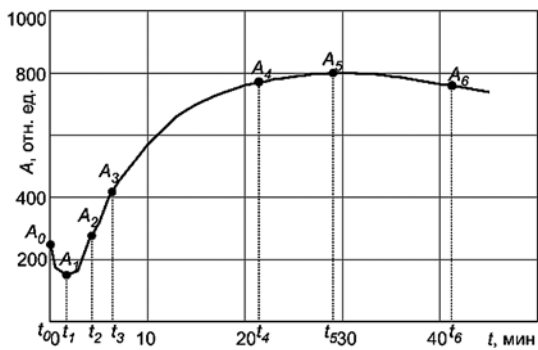
В основу аналізу графічного зображення НПТЕГ покладені зміни відносних значень в'язкості крові (A_1), які відбуваються під час коагуляції, за період «пошкодження судинної стінки вени для взяття проби крові – досягнення максимальної щільності згустку в процесі його полімеризації та ретракції». Динаміка досліджуваного процесу – перехід крові в процесі коагуляції з рідкого стану в твердо-еластичний – визначається змінами агрегатного стану крові та реєструється у вигляді інтегрованої кривої НПТЕГ, кожна точка якої (A_1) визначається станом системи в конкретний момент часу дослідження (t_i).

На малюнку 2 представлений графік змін агрегатного стану крові (НПТЕГ) здорового добровольця, на якому по осі ординат оцінюється амплітуда A досліджуваного процесу в відносних одиницях, а по осі абсцис – час дослідження t в хвилинах [11].

Мал. 1. Структурно-вимірювальна схема низькочастотного п'єзотромбоеластографа АРП-01М «Меднорд»:

1 – генератор імпульсів; 2 – п'єзоелектричний датчик; 3 – вихідний операційний підсилювач; 4 – інформаційно-комп'ютерна система «ІКС ГЕМО-3»; 5 – вимірювальна кювета; 6 – термостат; 7 – кров.





Мал. 2. Показники НПТЕГ цільної крові здорового добровольця: (A0–A5) – амплітуда НПТЕГ на етапах формування поперечнозшитого фібрину; A6 – амплітуда на 10-й хвилині лізису згустку; (t_1 – t_3) – тимчасові інтервали етапів фібриногенезу; (t_3) – точка желювання (час згортання крові); MA – максимальна щільність згустку.

При вимірюванні реєструються та визначаються наступні параметри: A_0 – початкове значення амплітуди в момент часу t_0 , в відносних одиницях; t_1 – період реакції (час від початку дослідження до досягнення максимального зниження амплітуди A_1); t_2 – час досягнення амплітуди A_2 ; A_2 – збільшення амплітуди на 100 відн. од.; t_3 – час згортання крові (точка желювання), визначається автоматично при вимірюванні тангенса кута нахилу кривої на 50%; A_3 – величина амплітуди в точці желювання; A_4 – значення амплітуди через 10 хв. після досягнення точки желювання; t_5 – час досягнення максимальної амплітуди (A_5) (час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку); A_6 – значення амплітуди через 10 хв. після досягнення максимальної амплітуди. За вказаними на мал. 2 формулами розраховуються наступні параметри в відн. од.: початковий етап коагуляції – інтенсивність контактної коагуляції (ІКК); константа тромбінової активності (КТА); інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД); інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ); коефіцієнт сумарної протизгортаючої активності (КСПА); інтенсивність ретракції і лізису згустку (ІРЛЗ); максимальна амплітуда згустку (МА).

Застосування апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд» в різних клінічних ситуаціях [5,7,12-16] показало його переваги серед діагностичних приладів в галузі тромбоеластографії в оцінці гемостатичного потенціалу.

Процедура оцінки гемостатичного потенціалу передбачає проведення дослідження в режимі «point-of-care test», що визначається технікою дослідження: інтервал між забором крові та приміщенням її в вимірювальну кювету не повинен перевищувати 15–25 с. Процес згортання реєструється в пробі цільної крові, в пробі, яка містить ідентичні циркулюючої крові концентрації продуктів ендотелію, про- і антикоагулянтних субстратів та навіть лікарських засобів, що надійшли в системний кровотік. Тому дослідження гемостатичного потенціалу даним методом максимально наближене до *in vivo* дослідження.

Вязкотно-пружні властивості крові. Процес згортання крові супроводжується каскадом ферментативних реакцій: від активації тромбіну до утворення фібринового згустку, що призводять до зміни її реологічних властивостей та агрегатного стану від рідкого до в'язкопружного твердого стану. Подібна поведінка системи згортання крові добре описується рішеннями типу рухомої хвилі в системі рівнянь реакція – дифузія на концентрації факторів крові, які беруть участь в каскаді реакцій згортання [18].

Цілісна кров володіє двома основними реологічними властивостями – в'язкістю та пластичністю й, отже, відноситься до класу неньютонівських рідин. Реологічні властивості крові залежать від ряду факторів: концентрації формених елементів крові та їх агрегаційних показників, складу плазми і її просторового розподілу, кінетичних характеристик кровотоку, швидкості пружних деформацій зсуву, зовнішніх чинників; причому різні чинники можуть надавати взаємний вплив на їх величину. Таким чином, кров є багатофазною та гетерогенною дисперсною системою та відноситься до нелінійно-в'язко-пластичним середовищам [19,20]. Отже, в'язкість крові буде визначатися тими умовами і факторами, в яких кров знаходиться в даний момент часу та в даному місці обсягу.

Просторово-часовий розподіл в'язкості крові характеризується динамічною величиною коефіцієнта внутрішнього тертя (apparent viscosity) η (τ, t). Істотна залежність в'язкості від внутрішніх та зовнішніх факторів відображає принципові відмінності у видах течії крові та кінетики її стану й відповідно породжує різноманітність реологічних моделей крові [9,21]. Феноменологічні моделі зводяться до відповідних реологічних рівнянь, що визначають функціональну залежність між динамічною в'язкістю η , напругою τ та швидкістю деформації зсуву $\dot{\gamma}$. Більшість існуючих реологічних моделей можна вивести з феноменологічного рівняння:

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

де τ_0^m – максимальне напруження зсуву, підбираючи величини показників m і n з порівняння з експериментом [20].

Інший вид рівняння напівемпіричної реологічної моделі, має вигляд:

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

де η_0 і η_∞ відповідають в'язкості крові при $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ і $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$.

В даний час існує безліч реологічних моделей, які відображають фундаментальні відмінності в типах кровотоку в залежності від внутрішніх та зовнішніх факторів. Модель Quemada [22] використовувалася для оцінки впливу цих факторів на зміни коефіцієнта в'язкості. Модель враховує гематокрит H_t :

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

Показники η_p , $\dot{\gamma}_c$, k_0 , k_∞ дані в [22].

Розрахунок коефіцієнта динамічної в'язкості за формулою (3) в нашому випадку в діапазоні швидкостей 0–25 см/с показує правильну відповідність результатів розрахунку та експериментальних даних [23].

Аналіз наших експериментальних даних та розрахунків, проведених в [23,24], показує, що причиною помітних розбіжностей в результатах може бути зміна стану крові під час експерименту, викликана змінами внутрішніх і зовнішніх чинників. Таким чином, необхідно вибрати відповідну реологічну модель, яка враховує

зміни в агрегатному стані крові при проведенні розрахунків для опису певної кінематичної схеми експерименту та моделювання процесу гемокоагуляції.

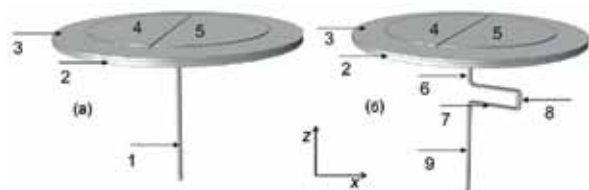
Математичне моделювання п'єзоелектричного датчика в'язкості крові.

Експериментальне спостереження процесу гемокоагуляції цільної крові методом низькочастотної п'єзотромбоеластографії дозволяє оперативно оцінювати гемостатичний потенціал людини з метою профілактики та терапії тромбо-геморагічних ускладнень, що є актуальним завданням сучасної медицини. Метод заснований на вимірюванні амплітудно-частотних характеристик електричного сигналу датчика ультразвукових коливань металеві голки-резонатора, зануреної в кювету з цілісною кров'ю, динаміка агрегатного стану якої визначається процесами коагуляції. Зміна амплітудно-частотних характеристик залежить від динаміки в'язких властивостей крові. Для розуміння фізичних принципів та механізмів впливу біохімічних процесів, що відбуваються в каскаді ферментативних реакцій згортання крові на її в'язкість, а, отже, і на зміну амплітудно-частотних характеристик п'єзоелектричного датчика нами проведено кількісний експеримент на основі математичної моделі коливань голки-резонатора у в'язкому середовищі.

Вид п'єзоелектричного датчика представлений на малюнку 3. Для моделювання роботи п'єзоелектричного датчика та визначення оптимального режиму його роботи вибрані дві конфігурації голки-резонатора: у вигляді прямолінійно-го стержня малюнок 3 (а) та стержня з прямокутною петлею малюнок 3 (б).

На цих малюнках цифрами позначені наступні елементи: 1 – циліндричний сталевий (UNS S30400) стержень довжиною 2 см; 2 – латунне (UNS C26000) кільце висотою 0.06 см, шириною 0.08 см і зовнішнім радіусом 2 см; 3 – латунний (UNS C26000) диск радіусом 2 см і товщиною 0.04 см; 4, 5 – п'єзоелектричні напівкруглі пластини, виконані з титану барію радіусом 1.5 см та товщиною 0.02 см; 6, 7, 8, 9 – циліндричні ділянки сталевого (UNS S30400) стержня з прямокутною петлею довжиною 1, 0.8, 0.25 і 2 см, відповідно. Радіус стержня 1 та елементів петлі 6, 7, 8, 9 дорівнює 0.04 см. Ось z спрямована вздовж стержня. Прямокутна петля розміщена в площині xz, а розріз між п'єзоелектриками виконаний перпендикулярно цій площині.

На один з п'єзоелектриків (далі – генератор) подається напруга, яка змінюється за гармонійним законом. Під дією цієї напруги п'єзоелектрик здійснює механічні коливання, які передаються на частину латунного диска під ним і далі на стержень, нижня частина якого може занурюватися в в'язку середу. Таким чином, голка-резонатор утворює пружно-деформуючу механічну систему, розташовану під дією зовнішньої періодичної сили та сили в'язкого тертя. Механічні коливання стержня призводять до деформації іншої частини латунної пластини, й далі іншого п'єзоелектрика (далі – реєстратор), який знаходиться зверху цієї частини латунної пластини. Ця частина латунної пластини з п'єзоелектриком утворює



Мал. 3. 1 – циліндричний стержень; 2 – прямокутний обід; 3 – латунний диск; 4, 5 – п'єзоелектричні напівкруглі пластини; 6, 7, 8, 9 – циліндричні ділянки стержня з прямокутним плечем.

ють реєструючу систему, яка формує електричний сигнал – відгук на зовнішній вплив з боку стержня. Амплітудно-частотні характеристики виникаючого електричного сигналу в п'єзоелектрика залежать від величини та виду деформації стержня.

Для дослідження виду деформації стержня та величини реакції реєструючої системи розроблено математичну модель п'єзоелектричного датчика. В основу моделі покладені рівняння руху матеріальної точки пружно-деформованого тіла [25] які описують динаміку механічного зміщення ε і його зв'язок з тензором деформацій Коши – Грина ε :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \sigma = \vec{f} \quad (4)$$

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

де σ – напруга, \vec{f} – деформуєча сила, ρ – щільність середовища.

Для вирішення завдання будувалася сітка кінцевих елементів, представлена на малюнку 4. Лінійний розмір сіткових елементів для стержня становив 0.04 см, для обідку та периферійної частини диска – 0.25 см, для п'єзоелектрика – 0.02 см.

Елементи п'єзоелектричного датчика на малюнку 3 виконані з таких матеріалів: голка-резонатор – сталь, диск та обід – латунь, п'єзоелектрик – титанат барію.

При розрахунках для верхньої поверхні п'єзоелектрика та нижньої частини обідку використовувалися граничні умови $\vec{u} = 0$. На п'єзоелемент-генератор подавалася напруга амплітудою 10 В, яка змінюється за гармонійним законом виду: $10 \cdot \sin(2 \cdot \pi \cdot \nu \cdot t)$, де ν – частота, t – час. Розрахунки проводилися з кроком по часу $\delta t \leq 10^{-5}$ с.

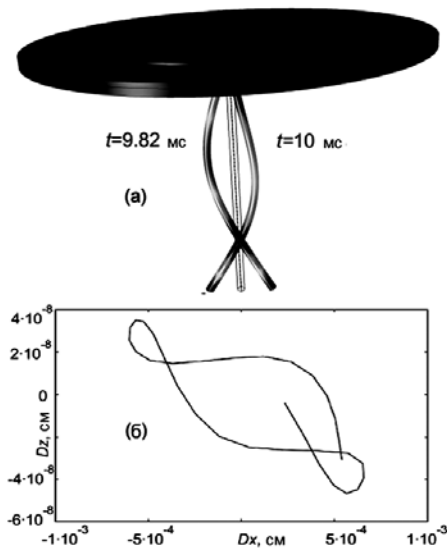
Результати чисельних розрахунків. На малюнку 5 (а) представлений вид розрахованих зсувів прямолінійного стержня при сталих коливаннях для двох моментів часу (9.82 мс and 10 мс), які відображають характер коливань при частоті допустимої сили $\nu = 2700$ Гц, відповідної до резонансу даного типу п'єзоелемента.

На малюнку 5 (б) представлений вид траєкторії нижнього кінця стержня, де Dx і Dz – горизонтальне та вертикальне зміщення кінця стержня з положення рівноваги. Як видно з цього малюнка траєкторія має складний вид. Максимальне зміщення кінця голки-резонатора з положення рівноваги уздовж вертикальної осі не перевищує $Dz = 4 \times 10^{-8}$ см, що можна порівняти з величиною деформації латунного диска під механічним впливом п'єзоелектрика. Зсув уздовж горизонтального напрямку Dx на чотири порядки більше ніж Dz , що обумовлено наявністю асиметричного навантаження з боку п'єзоелектрика-генератора. Якщо не брати до уваги величину Dz зміщення, то траєкторія нижнього кінця стержня є практично горизонтальною лінією.

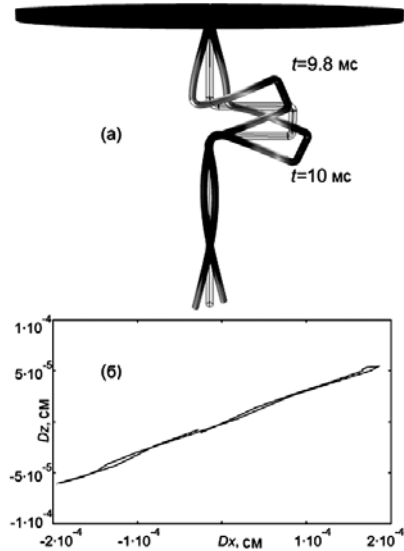
На малюнку 6 (а) представлений вид розрахованої деформації при сталих коливаннях стержня з прямокутною петлею для двох моментів часу, що відображають характер коливань при частоті допустимої сили $\nu = 2700$ Гц.



Мал. 4. Сітка методу скінченних елементів



Мал. 5. (а) – вид розрахованої деформації при сталих коливаннях прямолінійного стержня для двох моментів часу відображаючих характер коливань при частоті допустимої сили $\nu = 2700$ Гц; (б) – вид траєкторії кінця прямолінійного стержня при сталих коливаннях та частоті допустимої сили $\nu = 2700$ Гц



Мал. 6. (а) – вид розрахованої деформації при сталих коливаннях прямолінійного стержня для двох моментів часу відображаючих характер коливань при частоті допустимої сили $\nu = 2700$ Гц; (б) – вид траєкторії кінця стержня з прямокутною петлею при сталих коливаннях та частоті допустимої сили $\nu = 2700$ Гц

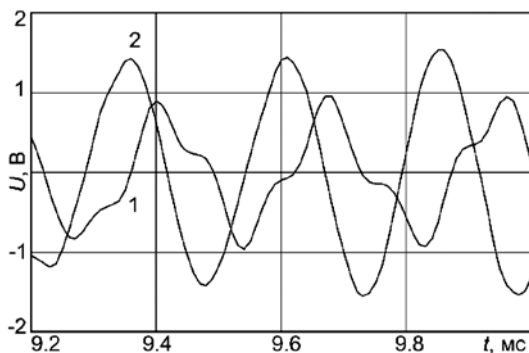
На малюнку 6 (б) представлений вид траєкторії кінця стержня з прямокутною петлею цих коливань, де Dx Dz – горизонтальне та вертикальне зміщення кінця стержня з плечем з положення рівноваги. Як видно з цього малюнка траєкторія має вигляд практично прямої лінії, відповідної складанню взаємно перпендикулярних коливань однакової частоти з нульовою різницею фаз. Порівняння малюнків 5 (б) і 6 (б) показує, що поява прямокутної петлі у стержня призводить до збільшення амплітуди зміщення Dz на три порядки при незначному зменшенні Dx .

На малюнку 7 показана залежність потенціалу U на реєструючому п'єзоелементі від часу t для двох розглянутих випадків сталих вимушених коливань прямолінійного стержня та стержня з прямокутною петлею. Крива 1 відповідає залежності $U(t)$ для прямолінійного стержня, а крива (2) – для стержня з прямокутною петлею.

Як видно з малюнка 7, сигнал $U(t)$ від рамки з прямокутною петлею є більш прийнятним для реєстрації впливу сил в'язкого тертя на амплітудно-частотні характеристики сигналу реєструючого п'єзоелектрика. Цей сигнал має велику амплітуду, а по формі ближчий до гармонійного, що спрощує його обробку при вимірюванні та визначенні величини зміни амплітудно-частотних характеристик під впливом сил в'язкості.

Збільшення амплітуди потенціалу на реєструючому п'єзоелементі від стержня з прямокутною петлею пояснюється появою додаткового моменту пружних сил, які забезпечують згинні коливання в місці петлі та додатковий тиск на верхню

Мал. 7.1. Залежність потенціалу від часу $U(t)$ на реєструючому п'єзоелектрику для прямолінійного стержня; 2 – залежність потенціалу від часу $U(t)$ на реєструючому п'єзоелектрику для стержня з прямокутною петлею



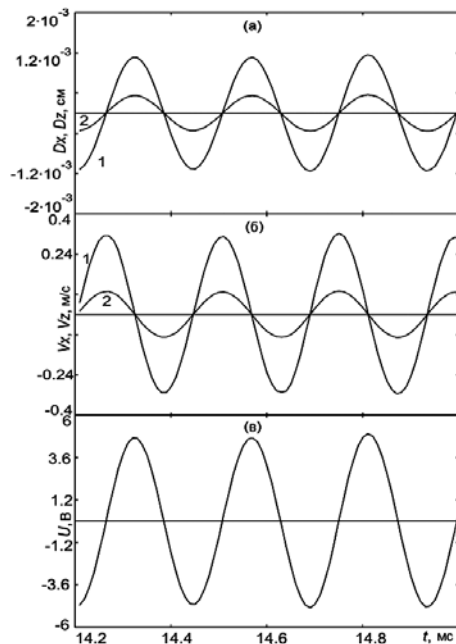
частину стержня що, відповідно, посилює тиск латунної пластини на реєструючий п'єзоелемент.

Дослідження залежності амплітуди деформації стержня з прямокутною петлею від частоти сили в діапазоні частот 2600 – 3100 Гц з кроком 50 Гц показало, що на частоті 2950 Гц були отримані більш кращі характеристики коливань стержня, ніж на частоті 2700 як по амплітуді коливань, так і за формою траєкторії, яка є близькою до ідеальної прямої лінії.

На малюнку 8 наведено характеристики коливального процесу стержня з прямокутною петлею під дією допустимої сили з частотою 2950 Гц. Малюнок 8 (а) показує залежність від часу зсувів нижнього кінця стержня D_x (крива 1), D_z (крива 2) від часу. Малюнок 8 (б) ілюструє залежність швидкості V_x , V_z нижнього кінця стержня від часу, а на малюнку 8 (в) зображена залежність потенціалу U на реєструючому п'єзоелементі.

Для того щоб з'ясувати вплив виду деформації на формування потенціалу Приймаючого діелектрика, був проведений порівняльний аналіз залежності від часу D_x зміщення кінця стержня з прямокутною петлею та залежно від часу потенціалу U на реєструючому п'єзоелементі. Результати порівняння представлені на малюнку 9. На цьому малюнку пунктирною кривою показана залежність зміщення D_x від часу, значення якого помножені на 5×10^3 , а суцільною кривою – залежність потенціалу U реєструючого п'єзоелемента від часу. З малюнка видно, що обидві криві повністю повторюють один одного. Це

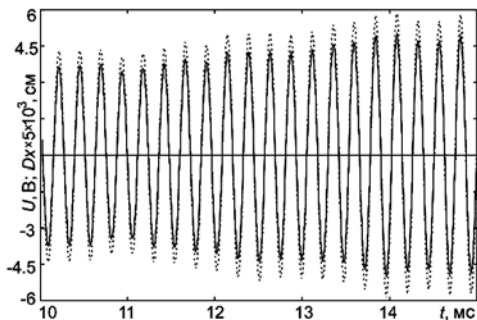
Мал. 8. (а) – залежність від часу зсувів D_x (крива 1), D_z (крива 2) кінця стержня; (б) – залежність від часу швидкості V_x , V_z кінця стержня; (в) – залежність від часу потенціалу U на реєструючому п'єзоелементі



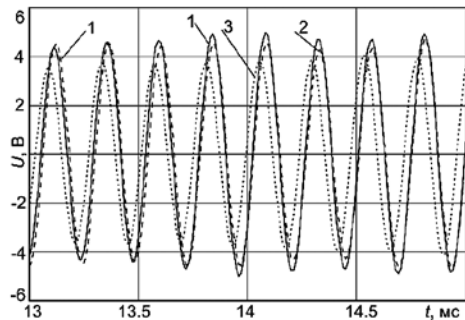
доводить те, що потенціал на реєструючому п'єзоелектрику повністю формується горизонтальними коливаннями стержня з прямокутною петлею. Як видно з малюнка 6 (а), при зміщенні нижнього кінця стержня уздовж позитивного напрямку осі x (Dx), верхня його ділянка нахилиється вліво, що викликає деформацію лівої частини латунної пластини в позитивному напрямку осі z . Це призводить до появи позитивного потенціалу на поверхні п'єзоелектрика та навпаки.

Для вивчення впливу в'язкості на амплітудно-частотні характеристики коливань голки-резонатора були проведені чисельні розрахунки динаміки потенціалу U в залежності від сили в'язкості. Як приклад були використані в'язкі характеристики води та гліцерину, які часто використовуються в якості еталонних рідин для калібрування віскозиметрів. Значення числа Рейнольдса для амплітудного значення швидкості кінця стержня $Vx \sim 0.3$ м/с (малюнок 8(б)) рівні: $Re \sim 220$ для води; $Re \sim 0.2$ для гліцерину; $Re \sim 60$ для крові, що дозволяє зробити висновок про ламінарне обтікання нижньої частини рухомого стержня в цих рідинах. Отже, в розрахунках можна використовувати модель сили в'язкості, пропорційної швидкості нижньої частини стержня відносно рідкого середовища та коефіцієнта в'язкості. Для води і гліцерину в заданих умовах експерименту та значеннях коефіцієнта в'язкості, сила в'язкості змінюється від $\sim 1 \times \vec{V}$ до $\sim 10^3 \times \vec{V}$ Н/м², де \vec{V} є вектор швидкості нижньої частини стержня щодо спочиваючої рідини. Розрахунки проводилися для двох зазначених граничних випадків сили в'язкості. Слід зазначити, що в даний інтервал сили в'язкого тертя входить інтервал зміни сили в'язкості цільної крові в процесі коагуляції. Нижня частина стержня була занурена на 1 см в рідину. Частота рушійної сили становить 2950 Гц. Результати чисельного розрахунку наведені на малюнку 10.

Використовуючи формулу (3), значення коефіцієнта в'язкості були розраховані для оцінки в'язких характеристик цільної крові та зміни величини коефіцієнта в'язкості в заданому інтервалі швидкостей нижньої частини стержня. Для границь зміни інтервалу швидкості коливань нижнього кінця стержня 0–25 см/с, зміна коефіцієнта в'язкості становить 6.7×10^{-2} – 3.75×10^{-3} Па. Отже, за методом низькочастотної пьезотромбоеластографії зміна коефіцієнта в'язкості буде відбуватися за рахунок зміни в'язких характеристик крові в процесі її коагуляції.



Мал. 9. Пунктирна крива – залежність зсуву Dx від часу, значення якого помножені на 5×10^3 ; суцільна крива – залежність потенціалу U приймаючого діелектрика від часу



Мал. 10. Залежність потенціалу U на реєструючому п'єзоелектрику від часу в випадку: 1 – вільного руху нижньої частини стержня; 2 – руху в воді; 3 – руху в гліцерині

Як видно з малюнка 10, амплітудні характеристики сигналів значно варіюються в залежності від в'язких характеристик рідини. Ця конфігурація п'єзоелектричного датчика володіє достатньою чутливістю в широкому діапазоні змін коефіцієнта в'язкості. Тому низькочастотний метод п'єзотромбоеластографії може бути використаний для вимірювання в'язких характеристик крові та динаміки їх змін при коагуляції.

Висновки

- Розроблено математичну модель ультразвукових коливань у в'язкому середовищі для низькочастотного п'єзотромбоеластографа ARP-01M Mednord. Для вивчення режимів роботи п'єзоелектричного датчика був проведений чисельний експеримент по вимірюванню динаміки в'язких властивостей рідин: води та гліцерину, для конкретної конфігурації голки-резонатора.
- Показано, що п'єзоелектричний датчик досягає оптимального режиму роботи при конфігурації голки-резонатора у вигляді прямолінійного стержня з петлею. Максимальна чутливість при вимірі амплітудно-частотних характеристик сигналу на реєструючому п'єзоелементі спостерігається при 2950 Гц.
- У статті також розглядаються подальше використання методу низькочастотної п'єзотромбоеластографії для вимірювання змін в'язких властивостей цільної крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kevin J. Glaser and Richard L. Ehman. //In S.K. Venkatesh and R.L. Ehman (eds.). *Magnetic Resonance Elastography*. – New York. – 2014. – Vol. XII. – P. 3-18.
2. Tarabrin, O.A. *Low frequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation disorders after surgery* / Tarabrin O.A. // *Intensive care medicine*. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P.64.
3. *New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment* / Tyutrin I.I., Udut V.V., Solov'ev M.A., Tarabrin O.O. // *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 44–51.
4. Cardenas J.C., Rein-Smith C.M., Church F.C. // *Encyclopedia of Cell Biology*. – 2016. Vol. 1. – P. 714–722.
5. Palta S., Saroa R., Palta A. // *Indian J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 58. – № 5. – P. 515–523.
6. Versteeg H.N., Heemskerk J.W.M., Levi M. et al. // *Physiol Rev.* – 2013. – Vol. 93. – P.327–358.
7. Huang C-C, Lin Y-H, Liu T-Y et al. // *J. Med. Biol. Eng.* – 2011. – Vol. 31. – P. 79–86.
8. Dias J.D., Haney E.I., Mathew B.A. et al. // *Arch. Pathol Lab. Med.* – 2017. – Vol. 141. – P. 569–577.
9. Thakur M., Ahmed A.B. // *Int. Journal of Perioperative Ultrasound and Applied Technologies*. – 2012. – Vol. 1. – № 1. – P. 25-29.
10. Роль и место низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза у беременных./ Запорожан В.Н., Тютрин И.И., Удут В.В., Тарабрин О. А., Клименкова В.Ф. // *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. – 2013. – № 2. – P. 13–22
11. Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза / Запорожан В.Н., Тютрин И.И., Удут В.В., Тарабрин О.А., Каменкова В.Ф. // *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. – 2014. – № 1/3. – P. 5–14.
12. И.И. Тютрин, В.В. Удут. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета. – 2016. – 170 с.

13. Низькочастотна п'езотромбоеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостатичних розладів): практичний poradnik / Тарабрін О.О., Тютрін І.І., Удут В.В., Тарабрін П.О – Одеса: ПФ «Університетська книга», 2018. – 200 стор.
14. Hund S.J., Kameneva M.V., Antaki J.F. // *Fluids*. – 2017. – Vol. 2. – №. 10. – P. 2-17.
15. Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. // *Российский химический журнал*. – 2007. – Том. LI. – №. 1. – С. 45-50.
16. 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.
17. Лебедева М.Н., Терещенкова Е.В., Тютрин И.И. и др. // *Бюллетень СО РАМН*. – 2014. – Т. 34. – № 6. – С. 61-66.
18. Клименкова В.Ф., Соловьев М.А., Иванова В.А. // *Клиническая анестезиология и интенсивная терапия* – 2014. – №. 2(4). – С. 53-59.
19. Лебедева М.Н., Терещенкова Е.В., Агеенко А.М. и др. // *Клиническая анестезиология и интенсивная терапия* – 2015. – №. 1(5). – С. 37-43.
20. Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. // *Клиническая онкогематология*. – 2008. – Том. 1. – №. 2. – С.174-181.
21. Sarvazyan A., Hall T.J., Urban M.W. et al. // *I. Curr. Med. Imaging Rev*. – 2011. Vol. 7. – №. 4. – P. 255-282.
22. Bolliger D., Seeberger M.D., Tanaka K.A. // *Transfusion medicine review*. – 2012.- – Vol 26. – No 1. – P. 1-13.
23. Галочкина Т.В., Вольперт В.А. // *Компьютерные исследования и моделирование* – 2017. – Том. 9 – № 3 – С. 469-486.
24. Медведев А.Е. // *Математическая биология и биоинформатика*. – 2011. – Том. 6. – № 2. – С. 228-249.
25. Матвеев В.Н., Кирсанов Е.А. // *Вестник Московского университета. Серия 2 Химия*. – 2011. – Т.52. – №. 4. –С. 243-276.
26. Bessonov N., Sequeira A., Simakov S. et al. // *Math. Model. Nat. Phenom*. – 2016. –Vol. 11. – №. 1. – P. 1-25.
27. Quemada D. // *Biorheology*. – 1981. – Vol. 18. – P. 501-516.
28. Mimouni Z. // *Open Journal of Biophysics*. – 2016. – Vol. 6. – P. 29-33.
29. Marcinkowska-Gapin'ska A., Gapinski J., Elikowski W. et al. / *Med. Bio. Eng. Comput*. – 2007. – Vol. 45. – №. 9. – P. 837-844.
30. Ерофеев В.И., Кажаяев В.В., Семерикова Н.П. *Волны в стержнях. Дисперсия. Диссипация. Нелинейность*. – М.:Физматлит, 2002. – 208 с.

REFERENCES

1. Kevin J. Glaser and Richard L. Ehman. In S.K. Venkatesh and R.L. Ehman (eds.). *Magnetic Resonance Elastography*. New York, 2014, vol. XII, pp. 3-18.
2. Tarabrin, O.A. Low frequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation disorders after surgery. *Intensive care medicine*., 2006, vol. 32, № 1, p.64.
3. Tyutrin, I.I., Udut, V.V., Solov'ev, M.A., Tarabrin, O.O. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment / // *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2015, vol. 5, № 1, pp. 44-51. (In Russ.)
4. Cardenas, J.C., Rein-Smith, C.M., Church, F.C. *Encyclopedia of Cell Biology*. – 2016, vol. 1, pp. 714-722.
5. Palta, S., Saroa, R., Palta, A. *Indian J. Anaesth.*, 2014, vol. 58, №. 5, pp. 515-523.
6. Versteeg, H.H. et al. *Physiol Rev*, 2013, vol. 93, pp.327-358.
7. Huang, C.C. et al. *J. Med. Biol. Eng.*, 2011, vol. 31, pp. 79-86.
8. Dias, J.D. et al. *Arch. Pathol Lab. Med.*, 2017, vol. 141, pp. 569-577.

9. Thakur, M., Ahmed, A.B. Int. Journal of Perioperative Ultrasound and Applied Technologies, 2012, vol. 1, № 1, pp. 25-29.
10. Zaporozhan, V.N. et al. The role and place of low-frequency piezotromboelastography in the rapid assessment of the functional state of the hemostasis system in pregnant women. [Rol' i mesto nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii v ekspress-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sistemy gemostaza u beremennykh.] Clinical Anesthesiology & Intensive Care, 2013, № 2, pp. 13-22. (In Russ.)
11. Zaporozhan, V.N. et al. The state of the RASK system in pregnant women with preeclampsia according to the "global test" of low-frequency piezotromboelastography in the rapid assessment of the functional state of the hemostasis system. [Sostoyaniye sistemy RASK u beremennykh s preeklampsiyey po dannym «global'nogo testa» nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii v ekspress-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sistemy gemostaza.] Clinical Anesthesiology & Intensive Care, 2014, № 1/3, pp. 5-14. (In Russ.)
12. Tyutrin, I.I., Udut, V.V. Low-frequency piezotromboelastography of whole blood: algorithms for the diagnosis and correction of hemostasiological disorders. [Nizkochastotnaya p'yezotromboelastografiya tsel'noy krovi: algoritmy diagnostiki i korrektsii gemostaziologicheskikh rasstroystv.] – Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2016, 170 pp. (In Russ.)
13. Tarabrin, O.O., Tutrin, I.I., Udut, V.V., Tarabrin, P.O. Low-frequency pneumonia of the whole blood (algorithms for diagnosis and correction of hemostatic disorders): practical adviser. [Nyz'kochastotna p'yezotromboelastohrafiya tsel'noyi krovi (alhorytmy diahnostryky ta korektsiyi hemostatychnykh rozladiv): praktychnyy poradnyk.] – Odesa: PF "University Book", 2018. – 200 pp. (In Ukr.)
14. Hund, S.J., Kameneva, M.V., Antaki, J.F. Fluids, 2017, vol. 2, № 10, pp. 2-17.
15. Butylin, A.A., Panteleev, M.A., Ataulakhanov, F.I. Russian chemical journal, 2007, ch. LI, № 1, pp. 45-50.
16. Soloviev, M.A et al. Biomedical and socio-psychological problems of security in emergency situations, 2015, № 1, pp. 96-102. (In Russ.)
17. Lebedeva, M.N. et al. Bulletin of the SB RAMS. 2014, T.34, № 6, pp. 61-66.
18. Klimenkova, V.F., Soloviev M.A., Ivanova V.A. Clinical anesthesiology and intensive care, 2014, № 2 (4), pp. 53-59. (In Russ.)
19. Lebedeva, M.N. et al. Clinical Anesthesiology and Intensive Therapy, 2015, № 1 (5), pp. 37-43.
20. Panteleev, M.A, Ataulakhanov, F.I. Clinical oncohematology, 2008, vol. 1, № 2, pp. 174-181. (In Russ.)
21. Sarvazyan, A. et al. I. Curr. Med. Imaging Rev., 2011, vol. 7, № 4, pp. 255-282.
22. Bolliger, D., Seeberger, M.D., Tanaka, K.A. Transfusion medicine review, 2012, vol. 26, no 1, pp. 1-13.
23. Galochkina, T.V., Volpert, V.A. Computer Research and Modeling, 2017, vol. 9, № 3, pp. 469-486.
24. Medvedev, A.E. Mathematical biology and bioinformatics, 2011, vol. 6, № 2, pp. 228-249.
25. Matveenko, V.N., Kirsanov, E.A. Bulletin of Moscow University, Series 2 Chemistry, 2011, T.52, No. 4, pp. 243-276.
26. Bessonov, N. et al. Math. Model. Nat. Phenom., 2016, vol. 11, № 1, pp. 1-25.
27. Quemada, D. Biorheology, 1981, vol. 18, pp. 501-516.
28. Mimouni, Z. Open Journal of Biophysics, 2016, vol. 6, pp. 29-33.
29. Marcinkowska-Gapin'ska, A. et al. Med. Bio. Eng. Comput., 2007, vol. 45, № 9, pp. 837-844.
30. Erofeev, V.I., Kazhaev, V.V., Semerikova, N.P. Waves in the rods. Dispersion. Dissipation. Nonlinearity – M., Fizmatlit, 2002, 208 pp.

*Надійшла до редакції 8.04.2019
Рецензент д-р мед. наук, проф. Я. М. Підгірний,
дата рецензії 13.04.2019*