

## ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЛН ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНЬЮ

© 2018 г. Г.В. Кудрявцева, Ю.А. Маленков, В.В. Шишкин, В.И. Шишкин, А.А. Каргунен, Т.Н. Яваева

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

E-mail: visvi@mail.ru

Поступила в редакцию 07.09.17 г.

Рассмотрены биофизические аспекты влияния ультразвука на биологическую ткань. Разработана математическая модель, описывающая эффект первичного взаимодействия механических колебаний упругой среды ультразвукового диапазона (ультразвуковых волн терапевтического диапазона частот 800–3000 кГц) с биологическими тканями. Модель представлена системой трех обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, описывающих зависимость скорости изменения температуры облучаемого участка биологической ткани и концентрации живых клеток от интенсивности ультразвукового излучения.

*Ключевые слова:* ультразвуковое излучение, интенсивность ультразвукового излучения, математическая модель, биологическая ткань, биофизика ультразвука.

DOI: 10.1134/S0006302918060194

Биофизика ультразвука, изучающая физические и физико-химические процессы и явления, возникающие при прохождении ультразвуковых волн через биологическую ткань (на различных уровнях организации живой материи), а также регуляторные механизмы их воздействия на метаболизм и ультраструктуру биологических тканей исследованы достаточно подробно. При этом до настоящего времени не разработана полезная математическая модель воздействия ультразвуковых волн терапевтического диапазона на ткани животных организмов, что и определило задачу настоящего исследования.

В литературе описаны лишь отдельные попытки построения заданной модели [1,2]. Математическими моделями ультразвуковых волн, распространяющихся в жидких средах, традиционно считаются уравнение Гельмгольца, уравнение Хохлова–Заболотской–Кузнецова, уравнение Бюргерса. Однако принятые методы решения этих уравнений не позволяют реализовать высококачественные системы визуализации во многих практически значимых для биологии и медицины случаях. Звуковые волны терапевтического ультразвука представляют собой упругие колебания и волны, с диапазоном частот 800–3000 кГц. На клеточном уровне терапевтический ультразвук создает эффект массажа, стимулирует фармакокинетику, диффузионные процессы и др. (таблица), явля-

ясь неким биофизическим катализатором обменных процессов в биологических тканях.

Биофизические механизмы влияния ультразвуковых волн на биологические ткани формируются при комплексном влиянии различного типа воздействий, которые условно можно классифицировать как механические, тепловые и физико-химические [1–3]. Степень выраженности каждого типа влияния ультразвука на ткани живого организма зависит от акустических свойств биологической ткани и определяется параметрическими характеристиками ультразвуковых волн, уровнем ультразвукового давления. Например, кровь поглощает ультразвук в 75 раз слабее по сравнению с костной тканью, в десять раз слабее, чем мышечная ткань и в четыре раза слабее, чем жировая ткань [3]. Кроме того, следует учитывать пространственную неоднородность ультразвуковых полей, вследствие чего локальные интенсивности излучения (например, для плоских излучателей) могут превышать средние значения в несколько раз [1–3].

Как известно, механическая энергия ультразвуковых волн, состоящая из высокочастотных колебаний, при распространении в неоднородной среде частично отражается и поглощается. Поглощенная энергия ультразвуковой волны видоизменяется и при этом часть ее трансформируется (без переноса самого веще-

Некоторые эффекты воздействия ультразвуковых волн терапевтического диапазона на биологические ткани (биофизика ультразвука)

Вид воздействия	Эффекты воздействия
МЕХАНИЧЕСКОЕ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Формирование высокого градиента ультразвукового давления, в пределах <math>(10 - 150) \cdot 10^5</math> Па·см<sup>-1</sup> и существенных сдвиговых напряжений в биологических тканях до 1,5 м.</li> <li>2. Структурные изменение (ионизация) внутриклеточной воды, стимулирование свободнорадикальных процессов и реакций диссоциации молекулярных структур.</li> <li>3. Активация перекисного окисления липидов.</li> <li>4. Микромассаж на тканевом и клеточном уровне (обусловлен чередованием процессов сжатия и разряжения вещества, появлением микровибрации и кавитации).</li> <li>5. Интенсификация локального кровообращения и лимфотока.</li> <li>6. Стимуляция функциональной активности клеток и клеточных органелл (вибрация ядра, вращение митохондрий).</li> <li>7. Повышение проницаемости клеточных мембран, возрастание проводимости ионных каналов мембран, увеличение скорости диффузии и осмоса, формирование микропотоков метаболитов в цитозоле.</li> <li>8. Снижение вязкости цитозоля (тиксотропия).</li> </ol>
ТЕПЛОВОЕ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возникновение в биологических тканях температурных градиентов (от 0,7°C до 3°C). При интенсивности ультразвукового воздействия 4 Вт/см<sup>2</sup> в течение 20 с точечная температура ткани может повышаться на 5–6°C.</li> <li>2. Активация биохимических, биофизических и физико-химических процессов.</li> <li>3. При низкой интенсивности ультразвукового воздействия происходит интенсификация клеточного дыхания и скорости окислительного фосфорилирования, при высокой интенсивности – наблюдается ингибирование этих процессов.</li> <li>4. Возрастание скорости метаболизма, объема кровотока, микроциркуляции и степени оксигенации тканей.</li> <li>5. Высвобождение биологически активных соединений: простагландинов, катехоламинов, гистаминоподобных веществ, кининов, серотонина, гепарина и др.</li> <li>6. Снижение уровня инсулина в крови.</li> <li>7. Активация пентозофосфатного пути обмена углеводов.</li> <li>8. Активация мембранных и лизосомальных ферментов, деполимеризация гиалуроновой и хондроитинсерной кислот.</li> <li>9. Стимулирование репаративной регенерации тканей (очищение очага воспаления от клеточного детрита и патогенных микроорганизмов, рассасывание отеков, заживление ран, трофических язв, стимулирование остеосинтеза).</li> </ol>
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Развитие электрокинетических процессов и явлений.</li> <li>2. Изменение кислотно-щелочного равновесия; снижение pH кожных покровов и увеличение проницаемости кожных покровов и гистогематических барьеров.</li> <li>3. Активация неспецифической иммунной резистентности.</li> <li>4. Активация митотической активности клеток.</li> <li>5. Усиление адаптационно-трофических и компенсаторно-адаптивных процессов.</li> <li>6. Повышение физиологической лабильности нервных центров, обеспечение обезболивающего и седативного эффектов.</li> <li>7. Обеспечение лечебных эффектов: метаболического, противовоспалительного, анальгетического, спазмолитического, дефибрилирующего и бактериостатического.</li> <li>8. Активация ретикулярной формации, гисто-гипофизарной и лимбической системы.</li> <li>9. Активация парасимпатической нервной системы.</li> <li>10. Ослабление фантомных болей, снятие мышечных спазмов, уменьшение контрактур суставов и снижение интенсивности спаечных процессов вследствие расслабляющего влияния на структуру соединительной ткани – вибротермолиз (повышение эластичности и снятие напряжения всех видов соединительной ткани).</li> <li>11. Стимуляция лекарственного ультрафонофореза.</li> </ol>

ства) и преобразуется в тепло, а также в энергию химических связей. Таким образом, происходит ультразвуковой нагрев биологических

тканей, который запускает каскад биохимических и биофизических изменений в тканях (таблица). Скорость увеличения температуры облу-

чаемой ткани напрямую зависит от количества поступающей и поглощаемой клетками энергии. Теплообразование влияет на скорость протекающих в организме метаболических процессов. Согласно положению Вант-Гоффа–Аррениуса, скорость протекания любой химической реакции прямо пропорциональна температуре среды, в которой она происходит. Отметим также, что в тканях живых организмов возрастание температуры на 10°C приводит к более чем к двукратному увеличению скорости протекания ферментативных реакций (так называемый коэффициент  $Q_{10}$  в энзимологии). При высокой интенсивности и длительности ультразвукового воздействия может произойти перегрев и повреждение тканевых элементов, разрушение ультраструктуры клетки и дисфункция клеточных мембран и внутриклеточных органелл. На тканевом и клеточном уровне тепловые эффекты терапевтического ультразвука выражаются, главным образом, в распространении внутренних диссипативных напряжений, приводящих к образованию температурных градиентов, возрастанию скорости метаболических процессов, ускорению диффузионных и трансфузионных процессов и микроциркуляции (таблица). Именно исследование теплового эффекта, развивающегося при воздействии ультразвуковых волн терапевтического диапазона с биологическими тканями различной структуры и плотности, привело нас к идее создания математической модели, в основу построения которой положены данные о необратимом превращении механической энергии ультразвуковой волны в теплоту, об изменении температурного баланса локальных тканевых зон при ультразвуковом воздействии. Было решено рассматривать взаимную зависимость температуры облучаемого участка биологической ткани от интенсивности ультразвуковых волн, сфокусированных на данной тканевой области термоакустического поля.

При построении математической модели первичного воздействия ультразвука на биологические ткани нами были приняты следующие допущения.

1. Принимая во внимание, что акустическое сопротивление мягких тканей человека имеет незначительные гистологические отличия, мы считаем, что на границах тканевых зон преобладает процесс преломления ультразвуковых волн.

2. Облучаемая тканевая поверхность располагается перпендикулярно источнику ультразвукового излучения. Таким образом, ультразвуковая волна, падая перпендикулярно тканевой поверхности, по закону отражения Снел-

лиуса под углом 90° пересекает границу раздела сред.

3. Ультразвуковые волны распространяются в биологической ткани только в продольном направлении.

4. Ультразвуковые волны затухают в слоях биологической ткани главным образом за счет процесса их поглощения.

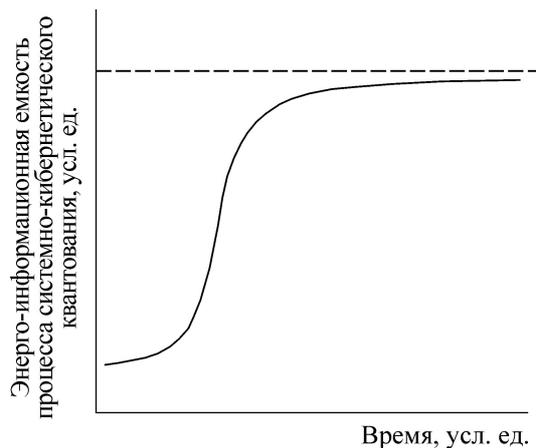
5. Генерируемое ультразвуковое поле рассматривается нами как совокупность плоских, одномерных, гармонических, бегущих механических волновых колебаний.

На основании принятых допущений, нами были проведены промежуточные предварительные вычисления и в конечном итоге построена математическая модель, состоящая из трех дифференциальных уравнений, что позволяет приблизиться к пониманию процесса воздействия направленных высокочастотных ультразвуковых колебаний на биологическую ткань.

#### МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ВЛИЯНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЛН ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ТКАНИ

Построение математических моделей, описывающих первичное взаимодействие ультразвуковых волн терапевтического диапазона с биологическими тканями, представляется задачей достаточно сложной по следующим причинам:

- мультипараметричность моделируемой системы;
- полиморфные изменения, происходящие в биологической ткани при ультразвуковом воздействии;
- наличие различных акустических, механических, структурных и метаболических особенностей биологических тканей;
- различные условия преобразования продольных ультразвуковых волн в сдвиговые в биологических тканях;
- различные термодинамические характеристики процессов возбуждения сдвиговых волн и их затухания, сопровождающиеся существенной теплоотдачей (тепловыделением);
- сложность прогноза суммарной теплоотдачи, возникшей в биологической ткани за счет сочетанного поглощения продольных и сдвиговых волн;
- параметрические характеристики локального термоакустического поля;
- проблема фокусировки акустических волн в нелинейной среде (в биологической ткани).



**Рис. 1.** Экспоненциальная кривая процесса генерирования энергоинформационной емкости термоакустического поля во времени при воздействии ультразвука на биологическую ткань.

При моделировании процесса первичного взаимодействия ультразвуковых волн с биологической тканью и построении базовой модели мы опирались на следующие общие положения. Мы полагаем, что в самом общем виде процесс первичного взаимодействия ультразвука с биологической тканью можно представить в виде некой матрицы термоакустического поля, которая наиболее точно описывается логистической функцией, в соответствии с которой  $Y = K/(1 + be^{-at})$ , где  $Y$  – достигнутый адаптивный результат ультразвукового воздействия на биологическую ткань,  $K$  – предельный уровень физиолого-биохимического напряжения биологической ткани,  $a$  и  $b$  – условные параметры, учитывающие физиологические, биохимические и биофизические характеристики биологической ткани в процессе ультразвукового воздействия во времени  $t$ .

Данная функция описывается логистической кривой Перла–Рида с насыщением (асимптотой) (рис. 1). Следовательно, система возникшего термоакустического поля проявляет себя как адаптивная система с обратной связью и является системой логистической. Графическая иллюстрация процесса первичного ультразвукового воздействия на биологическую ткань в рамках формирующегося термоакустического поля описывается экспоненциальной зависимостью, что показывает резкое возрастание во времени энергоинформационной емкости данной системы (вследствие развития на молекулярном уровне процессов системно-кибернетического квантования) [4,5], достигая стадии насыщения (предельный уровень физиолого-биохимического напряжения биологической ткани, происходящий без смещения основных гомео-

статических параметров и обеспечивающий морфофизиологическую интактность биологической ткани).

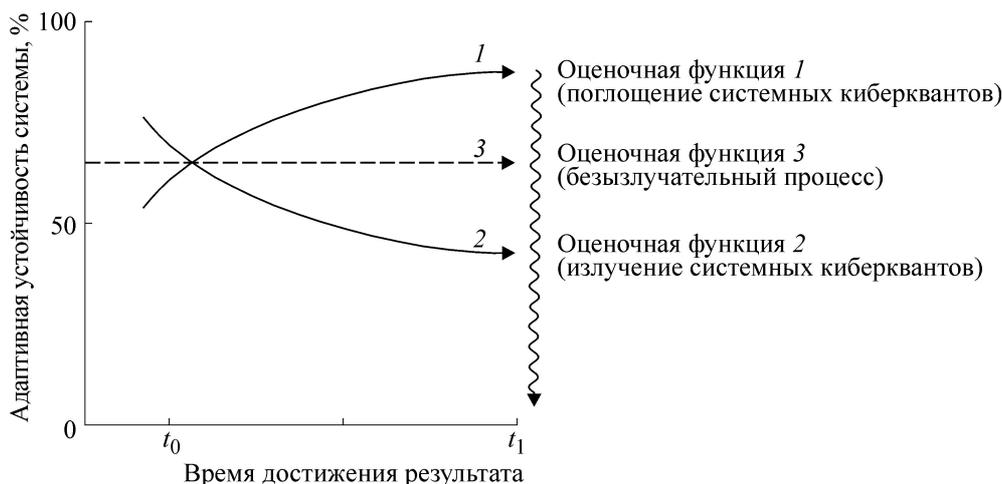
Гомеостатические параметры биологической ткани ( $r_i$ ), сохранение которых в данном эксперименте напрямую зависит от интенсивности и времени внешних управляющих воздействий ультразвуковых колебаний, формируют ответные доминирующие физиолого-биохимические реакции ( $c_j$ ), которые направляются и реализуются на пути достижения полезного адаптивного результата ультразвукового воздействия ( $F^*$ ) на биологические ткани. На языке математических формул этот процесс можно представить в следующем виде. В интервале времени от  $t_0$  до  $t_1$  (время достижения положительного адаптивного результата влияния ультразвука на биологическую ткань) адаптивная чувствительность биологической ткани ( $m$ ) с позиций общей физиологической адаптации может варьировать в следующих границах:

1) – повышаться, если  $[m = r_i(c_j, t_1)] > [m = r_i(c_j, t_0)]$  при  $r_i \in F^*$ , где  $F^*$  – оценочная функция адаптивного результата воздействия ультразвука на биологическую ткань;

2) – снижаться, если  $[m = r_i(c_j, t_1)] < [m = r_i(c_j, t_0)]$  при  $r_i \in F^*$ ;

3) – не меняться, если  $[m = r_i(c_j, t_1)] = [m = r_i(c_j, t_0)]$  при  $r_i \in F^*$ ;

Оценочные функции для достижения адаптивного результата воздействия ультразвука на биологическую ткань приведены на рис. 2. Из рисунка следует, что адаптивный результат может быть достигнут как в ходе изменения адаптивной устойчивости системы, так и при отсутствии этого изменения, чему соответствуют три типа представленных оценочных функций (рис. 2). В процессе образования термоакустического поля при воздействии ультразвуковых волн на биологическую ткань формируются энергетические квантовые переходы (системные кибекванты) [4,5], энергоинформационный уровень которых превышает некий пороговый, что рождает «потенциал действия», запускающий в исследуемой системе бифурцирующий режим. При этом только пороговые и надпороговые ультразвуковые стимулы выводят систему на точку бифуркации, формируя максимальный ответ и последующий энергетический квантовый переход. Из набора адаптивных стратегий «ответов» биологической ткани на ультразвуковое воздействие гомеостатические механизмы на тканевом уровне выбирают некий оптимальный вариант, минимизирующий оценочную функцию. Этот процесс можно характеризовать следующим образом.



**Рис. 2.** Оценочные функции изменения адаптивной устойчивости биологической ткани при ультразвуковом воздействии во времени.

Пусть  $c_j(t)$  – адаптивная стратегия ответа биологической ткани на ультразвуковое воздействие,  $t_0 - t_1$  – временной интервал достижения положительного результата  $F^*$  оценочной функции,  $r_{c_j}$  – базовый гомеостатический уровень биологической ткани,  $r_{c_0}$  – начало процесса выработки дополнительных физиолого-биохимических механизмов в биологической ткани, препятствующих смещению гомеостаза,  $r_{c_1}$  – окончание процесса выработки дополнительных физиолого-биохимических механизмов в биологической ткани, препятствующих смещению гомеостаза. Тогда исходная базовая модель ультразвукового воздействия на биологическую ткань во времени и пространстве будет описана следующей оценочной функцией, представленной двумя слагаемыми, первое из которых в виде функции  $F_1$  характеризует в момент времени  $t_1$  отклонение состояния системы  $r_{c_j}$ , имевшей начальное состояние  $r_{c_0}$  в результате стратегии  $c_j(t)$ . Второе слагаемое представляет собой интегральную характеристику изменения системы  $F_2$  от начального момента времени  $t_0$  до конечного момента  $t_1$ :

$$F^* = F_1[r_{c_j}(t_1, r_{c_0}, t_0)] + \int_{t_0}^{t_1} F_2[r_{c_j}(t_1, r_{c_0}, t_0), c_j(t_1), t_1] dt.$$

При этом следует учитывать влияние физиологических «шумовых помех», иными словами, возможное отклонение параметров по компоненте  $e(t)$ , что привносит определенные коррективы в базовую модель описания процесса первичного воздействия ультразвука на биологическую ткань:

$$x(t) = x(t + T) + e(t),$$

где  $t$  – время начала процесса ультразвукового воздействия,  $x(t)$  – гомеостатическая траектория биологической ткани,  $T$  – время окончания процесса ультразвукового воздействия,  $e(t)$  – физиологические «шумы и помехи».

Таким образом, исходя из вышеописанных положений и принятых допущений в базовой модели, переходим непосредственно к построению развернутой математической модели первичного влияния ультразвука на биологическую ткань. Введем условные обозначения, используемые в разработанной математической модели:  $T(t)$  – температура клеток, °C;  $t$  – время воздействия ультразвука, с;  $I_p(T)$  – интенсивность ультразвука на выходе из источника при непосредственном контакте с кожей (т.е. на поверхности первого слоя), Вт/см<sup>2</sup>;  $T_0$  – температура ткани перед ультразвуковым воздействием, °C;  $C$  – удельная теплоемкость ткани, Дж/(кг·°C);  $S$  – площадь поверхности, через которую передается тепло, м<sup>2</sup>;  $m$  – масса облучаемого участка биологической ткани, кг;  $\alpha_1$  – коэффициент теплоотдачи рассматриваемого участка ткани в соседние биологические тканевые слои;  $\alpha_2$  – коэффициент теплоотдачи поверхности кожи во внешнюю среду;  $h$  – глубина облучаемого участка биологической ткани, м;  $\beta$  – коэффициент теплопередачи, вычисляется следующим образом:

$$\beta = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_1} + h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{x_i} + \frac{1}{\alpha_2}}, \text{ Вт/(м} \cdot \text{°C)},$$

где  $n$  – количество различных видов биологических тканей на пути к исследуемой ткани;

$l_i$  – часть, которую составляет толщина каждой биологической ткани от  $h$ ;  $H_i$  – глубина полупоглощения каждой биологической ткани, м;  $x_i$  – коэффициент теплопроводности каждой биологической ткани.

Данное уравнение является производной функции, составленной на основании экспоненциального закона убывания интенсивности ультразвуковых волн при прохождении через биологические ткани [3]:

$$I = I_0 e^{-kh},$$

где  $k$  – коэффициент поглощения, который зависит от характеристик среды, в которой распространяется ультразвук;  $I_0$  – интенсивность ультразвука у поверхности среды;  $h$  – глубина проникновения;  $I$  – интенсивность на глубине  $h$ .

В медицине используется такой показатель, как «глубина полупоглощения»:  $H = 1/k$ , т.е. глубина, на которой интенсивность ультразвукового воздействия уменьшается вдвое. В этом случае закон убывания интенсивности ультразвуковых волн при прохождении через тканевую поверхность имеет следующий вид:

$$I = I_0 \cdot 2^{-h/H}.$$

Данное уравнение явилось основой для дальнейшего развития математической модели.

Пусть биологическая ткань суммарно имеет три различных биологических слоя. Каждый слой имеет толщину  $hl_i$  и глубину полупоглощения  $H_i$ . Особой точкой отмечена глубина  $h$ , на которой находится рассматриваемая область.

Рассчитаем в данной точке интенсивность  $I_3$ , если начальная интенсивность воздействия равна  $I_0$ .

Если пренебречь отражением, то получим следующие уравнения:

$$I_3 = I_2 \cdot 2^{-hl_3/H_3}, \quad I_2 = I_1 \cdot 2^{-hl_2/H_2}, \quad I_1 = I_0 \cdot 2^{-hl_1/H_1}.$$

Следовательно,

$$I_3 = I_0 \cdot 2^{-hl_3/H_3} \cdot 2^{-hl_2/H_2} \cdot 2^{-hl_1/H_1} = I_0 \cdot 2^{-(hl_3/H_3 + hl_2/H_2 + hl_1/H_1)},$$

то есть

$$I_3 = I_0 \cdot 2^{-h \sum_{i=1}^3 \frac{l_i}{H_i}}.$$

В общем случае имеем:

$$I = I_0 \cdot 2^{-h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{H_i}}.$$

Данное уравнение позволяет рассчитать интенсивность ультразвукового воздействия в лю-

бой точке биологической ткани на заданной глубине  $h$ , зная количество слоев, толщину и глубину полупоглощения каждого из них и начальную интенсивность.

Приняв для точности обозначений данной работы  $I_0$  за  $I_p(T)$ , получим:

$$I = I_p(T) \cdot 2^{-h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{H_i}}. \quad (1)$$

Следующим шагом стал подсчет количества теплоты, необходимого для увеличения температуры с  $T_0$  до какого-то конкретного значения. Для этого была рассмотрена формула удельной теплоемкости:

$$c = Q/(m\Delta T),$$

где  $Q$  – количество теплоты, Дж;  $m$  – масса облучаемой области ткани, кг;  $\Delta T$  – количество градусов, на которое необходимо увеличить температуру, °С.

Следовательно,

$$Q = c\Delta Tm.$$

Как было сказано выше, интенсивность – это количество энергии  $\Phi$ , проходящей через единичную площадку  $S$ , Вт/м<sup>2</sup>:

$$I = \Phi/S.$$

Проведем работу с единицами измерения: Вт = Дж/с; Вт/м<sup>2</sup> = Дж/(с·м<sup>2</sup>).

Следовательно,

$$I = Q/tS = c\Delta Tm/tS,$$

где  $S$  – площадь поверхности облучаемого участка ткани,  $\Delta T = T - T_0$ .

Сделаем замену  $a = cm/S$  и выразим  $T$  как  $T = It/a + T_0$ .

С учетом уравнения (1) имеем:

$$T(t) = \frac{I_p(T) \cdot 2^{-h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{H_i} t}}{a} + T_0. \quad (2)$$

Из этого уравнения следует, что скорость увеличения температуры (нагрева) ткани в зависимости от интенсивности излучения на поверхности первого слоя можно представить в виде:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{I_p(T) \cdot 2^{-h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{H_i} t}}{a}. \quad (3)$$

Однако для более точного приближения модели необходимо учитывать то, что температура ткани всегда стремится вернуться к на-

чальному значению. Это означает, что температура в каждый конкретный момент времени будет увеличиваться при положительном значении интенсивности и уменьшаться за счет отдачи тепла последовательно в верхние слои. Построение первого уравнения модели основано на законе убывания интенсивности ультразвуковых волн при прохождении через биологические ткани [3], а также на законе Ньютона–Рихмана [6], описывающем процесс теплообмена между тканевой поверхностью и контактирующей с ней средой:

$$\frac{dQ}{dt} = -\beta S(T(t) - T_0),$$

где  $S$  – площадь поверхности, через которую передается тепло;  $\beta$  – коэффициент теплоотдачи тела:

$$\beta = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_1} + \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{x_i} + \frac{1}{\alpha_2}}.$$

Коэффициент теплоотдачи тела  $\beta$  выражается через коэффициенты теплоотдачи ткани в верхние слои  $\alpha_1$  и поверхности кожи во внешнюю среду  $\alpha_2$ , толщину  $\delta_i$  и коэффициенты теплопроводности  $x_i$  каждого слоя над тканью. Для удобства восприятия положим  $\delta_i = hl_i$  ( $h$  – глубина проникновения,  $l_i$  – доля, которую составляет каждый слой от  $h$ ) и вынесем  $h$  за знак суммы; тем самым получим:

$$\beta = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_1} + h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{x_i} + \frac{1}{\alpha_2}}.$$

Так как  $Q = c\Delta Tm$ , имеем:

$$\frac{dT}{dt} = -\frac{\beta S}{cm}(T(t) - T_0).$$

Введем обозначение  $\beta S/cm = k$ .

Тогда скорость уменьшения температуры (остывания) без учета внешних сил можно записать следующим уравнением (см. также уравнение (3)):

$$\frac{dT}{dt} = -k(T(t) - T_0), \quad (3)^*$$

где  $k$  – характеристика теплопроводности ткани.

Умножив скорость остывания на время, получим количество градусов, на которое уменьшится температура. Другими словами, проинтегрируем уравнение (3\*):

$$T(t) = -k(T(t) - T_0)t + \text{const}. \quad (4)$$

Объединив уравнения (2) и (4), получим функцию температуры, учитывающую процесс теплоотдачи и зависящую от интенсивности ультразвука:

$$T(t) = \left( \frac{I_p(T) 2^{-h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{H_i}}}{a} - k(T(t) - T_0) \right) t + T_0 + \text{const}. \quad (5)$$

Зададим начальные условия. Логично предположить, что в начальный момент времени температура тела =  $T_0$ , т.е.  $T_0 = T_0$ .

Тогда из начальных условий следует, что  $\text{const} = 0$ .

Продифференцировав уравнение (5) по  $t$  и выразив  $dT/dt$ , получаем скорость изменения температуры или первое уравнение модели, описывающее скорость изменения температуры клеток облучаемой ткани.

$$\frac{dT(t)}{dt} = \left( \frac{I_p(T) 2^{-h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{H_i}}}{a} - k(T(t) - T_0) \right) \left( \frac{1}{1 + kt} \right).$$

Второе уравнение модели описывает скорость изменения интенсивности ультразвука на выходе из источника:

$$\frac{dI_p(T)}{dT(t)} = -I_0^s \ln \left( \frac{T(t) - T_0}{T_n - T_0} \frac{\pi}{2} \right) \left( \frac{\pi}{T_n - T_0} \right),$$

или

$$\frac{dI_p(T)}{dT(t)} = -\frac{I_0}{T_n - T_0},$$

где  $T_n$  – температура, до которой требуется нагреть участок биологической ткани, °C;  $I_0$  – интенсивность ультразвука в начальный момент времени, Вт/м<sup>2</sup>:

$$I_0 = \frac{cm(T_n - T_0) 2^{h \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{H_i}}}{t_n S}.$$

Идея создания данной математической модели предполагает наличие внешнего управляющего воздействия, поскольку подразумевается, что модель даст возможность нагревать биологическую ткань до заданной температуры и поддерживать температуру достаточное количество времени для достижения необходимого медико-биологического эффекта. В нашем случае скорость изменения интенсивности ультразвукового воздействия постоянна и зависит только от начальных параметров. Равенство для начальной интенсивности  $I_0$ , выведенное

на базе исследования закона распространения ультразвука в биологических тканях [7–11], позволяет задать начальное значение интенсивности ультразвукового облучения, необходимого для нагрева биологической ткани на температуру  $T_n$ .

Третье уравнение модели описывает скорость изменения концентрации живых клеток  $N(t)$  облучаемой области биологической ткани в зависимости от температуры  $T$ :

$$\frac{dN(t)}{dt} = -P(T)N(t),$$

$$P(T) = \begin{cases} 0, & T \leq T_0; \\ \left( \frac{T - T_0}{T_{\max} - T_0} \right)^2, & T \in (T_0; T_{\max}); \\ 1, & T > T_{\max}. \end{cases}$$

где  $P(T)$  – функция вероятности наступления термогенного апоптоза определенной части клеток;  $T_{\max}$  – максимально возможная температура нагрева, °С,  $N(t)$  – концентрация живых клеток, %.

Биофизический смысл данного уравнения состоит в том, что, начиная с определенного  $T_{\max}$  (42°C), все клетки биологической ткани будут неизбежно подвергаться разрушению.

Таким образом, разработанная математическая модель первичного воздействия ультразвуковых волн терапевтического диапазона на биологическую ткань представлена системой трех обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, описывающих зависимость скорости изменения облучаемого участка биологической ткани и концентрации живых клеток от интенсивности терапевтического ультразвукового излучения:

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = \frac{I_p(T(t))2^{-h\sum_{i=1}^n \frac{I_i}{H_i}}}{a} - k(T(t) - T_0); \\ \frac{dI_p(T)}{dT(t)} = -\frac{I_0}{T_n - T_0}; \\ \frac{dN(t)}{dt} = -\left( \frac{T - T_0}{T_{\max} - T_0} \right)^2 N(t); \\ I_p(T(0)) = I_0; T(0) = T_0; N(0) = N_0. \end{cases}$$

Численное решение представленной системы дифференциальных уравнений находится в плоскости приведения данной системы в общем плане к следующему виду (обобщенный пример). Решаем систему дифференциальных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = 2y, \quad \frac{dy}{dt} = 2z, \quad \frac{dz}{dt} = 2x.$$

Продифференцируем по  $t$  первое уравнение. Имеем выражение:  $\frac{d^2x}{dt^2} = 2\frac{dy}{dt}$ .

Исключая из полученного уравнения  $\frac{dy}{dt}$ , имеем  $\frac{d^2x}{dt^2} = 4z$ .

Еще раз продифференцируем по  $t$  полученное уравнение второго порядка:  $\frac{d^3x}{dt^3} = 4\frac{dz}{dt}$ .

Исключая  $\frac{dz}{dt}$ , получим:  $\frac{d^3x}{dt^3} - 8x = 0$ , т.е. мы пришли к уравнению с одной неизвестной функцией. Решив это линейное однородное уравнение третьего порядка, находим:

$$x = C_1 e^{2t} + e^{-t}(C_2 \cos t\sqrt{3} + C_3 \sin t\sqrt{3}).$$

Общее решение для  $y$  получим из первого уравнения системы:

$$y = \frac{1}{2} \frac{dx}{dt} = \frac{1}{2} [2C_1 e^{2t} - e^{-t}(C_2 \cos t\sqrt{3} + C_3 \sin t\sqrt{3}) + e^{-t}\sqrt{3}(C_3 \cos t\sqrt{3} - C_2 \sin t\sqrt{3})],$$

или

$$y = C_1 e^{2t} + \frac{1}{2} e^{-t} [(C_3 \sqrt{3} + C_2) \cos t\sqrt{3} - (C_2 \sqrt{3} + C_3) \sin t\sqrt{3}].$$

Из второго уравнения системы найдем  $z$ :

$$z = \frac{1}{2} \frac{dy}{dt} = C_1 e^{2t} - \frac{1}{2} e^{-t} [(C_3 \sqrt{3} + C_2) \cos t\sqrt{3} - (C_2 \sqrt{3} - C_3) \sin t\sqrt{3}].$$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применительно к биологическим тканям дальнейшее изучение биофизики ультразвука, математическое описание и построение соответствующих математических моделей этого процесса имеет как теоретическое, так и важное прикладное значение и может быть использовано в задачах дозиметрии и ультразвуковой визуализации, клинической диагностики и ультразвуковой терапии, в практике лабораторных исследований. Продолжение научного поиска в направлении изучения влияния ультразвуковых волн на биологические ткани и создания максимально приближенных полезных математических моделей этого процесса, позволяющих найти не только аналитическое описание, но и

численное решение – насущная научная задача, имеющая не только теоретическое, но и важное практическое значение для повышения эффективности контактного ультразвукового воздействия при конструировании, оптимизации и метрологическом обеспечении новейшего ультразвукового медицинского оборудования, создания новых медицинских приборов нелинейной ультразвуковой акустики [11], биофизических систем высокой степени разрешения для неинвазивного купирования опухолевых процессов, для лечения мочекаменной болезни и остановки внутренних кровотечений, лечении широкого спектра заболеваний опорно-двигательного аппарата [2,12–14] и др. Это в свою очередь позволит расширить и дополнить возможности применения ультразвука в различных областях биологии и медицины, ветеринарии, фармакологии, в криотерапии и криоконсервировании биологических тканей, в современных биотехнологических и нанобиотехнологических производствах [15–18].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Н. Пашовкин, автореферат дисс. ... канд. биол. наук (Пушино, 1997).
2. И. Н. Белозерова и Н. С. Кудрявцева, Труды МАИ, № 92 (2017).
3. И. И. Резников, В. Н. Федорова и Е. В. Фаустов, *Физические основы использования ультразвука в медицине* (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, М., 2015).
4. *Физиологические системы организма*, под ред. акад. К. В. Судакова (Медицина, М., 1987).
5. И. В. Данилевский, Вестн. экономики, права и социологии, № 2 (2008).
6. Е. П. Барулин, А. С. Кувшинова, Н. А. Литова и В. Н. Исаев, *Лабораторный практикум по тепловым процессам* (Иваново, ИГХТУ, 2009).
7. *Физическая энциклопедия*, под ред. А. М. Прохорова (Советская энциклопедия, М., 1988).
8. К. Хилл, Дж. Бэмбер и Г. Хаар, *Ультразвук в медицине. Физические основы применения* (Физматлит, М., 2008).
9. А. Н. Ремизов, *Медицинская и биологическая физика*, 4-е изд., (Дрофа, М., 2003).
10. Б. В. Акопян и Ю. А. Ершов, *Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. Ультразвук в медицине, ветеринарии и экспериментальной биологии* (МГТУ, М., 2005).
11. О. В. Бессонова, В. А. Хохлова, М. Р. Бэйли и др., Акуст. журн. **55** (4–5) (2009).
12. A. A. Pilla., M. A. Mont, P. R. Nasser, and S. A. Khan, *J. Orthopaed. Trauma*, № 4, (1990).
13. P. Reher, E. Elbeshir, and W. Harvey, *Ultrasound Med. Biol.* **23**, 1251 (1997).
14. J. D. Heckman, J. P. Ryaby, J. McCabe, et al., *J. Bone Joint Surg. Am.* **76** (1), 26 (1994).
15. F. W. Kremkau, *Diagnostic Ultrasound: Principles and Instruments* (Elsevier Saunders, St. Louis, MO, 2005).
16. T. Kundu, *Ultrasonic nondestructive evaluation: engineering and biological material characterization* (CRC Press, Boca Raton, FL, 2004).
17. W. Legon, T. F. Sato, A. Opitz, et al., *Nature Neurosci.* **17** (2), 322 (2014). DOI: 10.1038/nn.3620.
18. A. P. Sviridov, L. A. Osminkina, A. Yu. Kharin, et al., *Nanotechnology* <http://iopscience.iop.org/volume/0957-4484/28> **28** (10) (2017). DOI: 10.1088/1361-6528/aa5b7c.

## Physical Aspects of the Primary Interaction of Therapeutic Ultrasound with Biological Tissue

G.V. Kudryavtseva, Yu.A. Malenkov, V.V. Shishkin, V.I. Shishkin,  
A.A. Kartunen and T.N. Yavaeva

*Saint-Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, Saint-Petersburg, 199034 Russia*

The biophysical aspects of the effect of ultrasound on the biological tissue are considered. A mathematical model, describing the effect of the primary interaction of mechanical vibrations of a resilient medium (therapeutic ultrasound in the frequency range of 800–3000 kHz) with biological tissues, was developed. The model is represented by a system of three ordinary differential equations of the first order describing the dependence of the rate of temperature change in the biological tissue exposed to ultrasound and the concentration of live cells on the intensity of ultrasonic radiation.

*Keywords: ultrasonic irradiation, intensity of ultrasonic radiation, mathematical model, biological tissue, biophysics of ultrasound*