

УДК 577.353, 534.6.08

К ТЕОРИИ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОПЛЕРОВСКОГО ОТКЛИКА ПРИ ИЗОМЕТРИЧЕСКИХ МЫШЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЯХ

И.В. Скресанова, Е.А. Баранник

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина, 61108, г. Харьков, пр. Курчатова, 31

E-mail: barannik@pht.univer.kharkov.ua

Поступила в редакцию 5 июня 2010 г.

Принята 15 июня 2010 г.

В работе предложен ультразвуковой Spectral Tissue Doppler метод исследования спектральных характеристик ультразвукового доплеровского отклика мышечных тканей при изометрическом сокращении. Исследование метода показало пригодность его применения для детального изучения особенностей биохимических процессов, происходящих во время изометрического мышечного сокращения. Разработана динамическая модель движения мышечного саркомера, учитывающая силы вязкого трения между саркомерами (без учёта упругих свойств) и корреляцию их движения внутри отдельно взятой миофибриллы. В рамках приведенной модели показано, что механохимические характеристики движения перекрёстных мостиков, связывающих актиновые и миозиновые филаменты, являются основным фактором, влияющим на спектральные характеристики измеряемых доплеровским методом локальных мышечных контракций. Разработанная модель ультразвукового доплеровского отклика и предложенная динамическая модель движения саркомера устанавливают связь между макроскопическими движениями мышечной ткани и биомеханическими процессами и поведением мышечных саркомеров на микроскопическом уровне. Полученные результаты показывают перспективу применения ультразвукового Spectral Tissue Doppler метода в медицинской практике для диагностики состояния мышечных тканей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акустическая миография, саркомер, доплеровский спектр, Spectral Tissue Doppler, спектр изометрических сокращений.

ДО ТЕОРІЇ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОПЛЕРІВСЬКОГО ВІДГУКУ ПРИ ІЗОМЕТРИЧНИХ М'ЯЗОВИХ СКОРОЧЕННЯХ

І.І. Скресанова, Є.О. Баранник

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна, 61108, м. Харків, пр. Курчатова, 31

E-mail: barannik@pht.univer.kharkov.ua

У роботі запропонован Spectral Tissue Doppler метод дослідження спектральних характеристик ультразвукового доплерівського відгуку м'язових тканин під час ізометричного скорочення. Дослідження методу виявило його придатність застосування для детального вивчення особливостей біохімічних процесів, що відбуваються під час ізометричного м'язового скорочення. Розроблена динамічна модель руху м'язового саркомеру, що враховує сили в'язкого тертя між саркомерами (без врахування пружних властивостей) і кореляцію їхнього руху всередині окремо взятої міофібрилли. В рамках запропонованої моделі показано, що механохімічні характеристики руху прехресних містків, що пов'язують актинові і миозинові філаменти, є основним фактором, що впливає на спектральні характеристики вимірюваних доплерівським методом локальних м'язових контракцій. Розроблена модель ультразвукового доплерівського відгуку і запропонована динамічна модель руху м'язового саркомеру встановлюють зв'язок між макроскопічним рухом м'язової тканини та біомеханічними процесами і поведінкою м'язових саркомерів на мікроскопічному рівні. Отримані результати демонструють перспективу застосування ультразвукового Spectral Tissue Doppler метода в медичній практиці для діагностики стану м'язових тканин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: доплерівська міографія, саркомер, доплерівський спектр, Spectral Tissue Doppler, спектр ізометричних скорочень.

THE THEORY OF ULTRASOUND DOPPLER RESPONSE SPECTRAL ANALYSIS UNDER ISOMETRIC MUSCLE CONTRACTION

I.V. Skresanova, E.A. Barannik

The Kharkiv National University named V.N.Karazin, 61108, Kharkiv, Kurchatov av., 31

E-mail: barannik@pht.univer.kharkov.ua

By means of proposed ultrasound Spectral Tissue Doppler (STD) method spectral characteristics of local isometric muscle contraction of skeletal muscle tissues were studied. The investigation of this method demonstrates its suitability for a more detailed spectral study of some features of biomechanical processes that have occurred under muscle contraction. The

dynamic model of the muscle sarcomere movement that takes into account the viscous properties of muscle fibrils (ignoring their elastic properties) and correlation between sarcomeres within the single myofibril. On the basis of the developed physical model it is assumed that the mechanochemical characteristics of cross-bridges between actin and myosin filaments are the main factor having an influence upon the spectral peculiarities. Both the developed model of ultrasound Doppler response and the proposed dynamic model of the muscle sarcomere movement establish a link between the macroscopic measurements and the biomechanical processes and behavior of muscle sarcomeres at a microscopic level. The data obtained testifies to the proposed ultrasound STD method as a reliable and a valid diagnostic tool for diagnosing neuromuscular disorders.

KEYWORDS: acoustic myography, sarcomere, Doppler spectrum, Spectral Tissue Doppler, spectrum of isometric contractions.

Ультразвук как практическое средство медицинской диагностики занимает достаточно сильную позицию. Как физический метод ультразвук был внедрён в медицинскую диагностику достаточно давно и широко используется в настоящее время [1] наряду с рентгеновскими методами, включая компьютерную томографию, магнито-резонансную томографию и т.д. Ультразвуковая диагностика не имеет равных в широком кругу медицинских приложений, которые включают в себя исследование потоков крови, вибрации сердечных структур и стенок кровеносных сосудов и т.д., так как она позволяет получать количественную информацию о течении различных физиологических процессов и определять их амплитудно-частотные характеристики. С этой точки зрения закономерным является повышение интереса к акустическому мониторингу и исследованию функционального состояния скелетных мышц и мышечных тканей различных органов человека [2-6]. В клинических приложениях необходимость неинвазивного мониторинга состояния как поперечно-полосатой, так и гладкой мускулатуры возникает, например, в процессе анестезии при оперативных вмешательствах. Была показана возможность диагностики состояния мышц на уровне нервно-мышечной передачи [5,7,8], особенно в процессе послеоперационного восстановления мышечной активности и при устранении нервно-мышечной блокады [8]. В этом случае используется так называемая пассивная акустическая миография, в процессе которой регистрируются мышечные вибрации акустического диапазона.

Ультразвуковые методы, основанные на анализе характеристик доплеровских сигналов миокарда и стенок артериальных сосудов, уже достаточно давно используются в клинической практике для диагностики состояния сердечно-сосудистой системы [9]. Показано [10-12], что ультразвуковые доплеровские методы позволяют с высокой точностью измерять субмикронные вибрации сердечных структур и стенок кровеносных сосудов в достаточно широком диапазоне частот, определять изменения толщины стенки, регистрировать движения различных структур и выделять, в частности, низкочастотные движения, индуцированные сердечным сокращением. Обнаружено существенное различие между спектрами вибрационных движений сердечной мышцы в норме и при инфаркте миокарда. В настоящее время разрабатываются новые методы ультразвуковой диагностики, целью которых является изучение упругости [13-18] и вязкости [19] мягких тканей, включая ультразвуковой доплеровский контроль термического разрушения тканей, вызванного мощными ультразвуковыми пучками [20].

Известными являются исследования изотонического сокращения скелетных мышц, выполненные с применением метода тканевой доплерографии (Tissue Doppler Imaging – TDI), в котором для визуализации и измерения движения ткани используется известная методика цветового доплеровского картирования [2-4]. Данный метод уже показал себя как надёжный и эффективный для определения начала мышечной активности и может служить альтернативой методу электромиографии для небольших по размеру и глубоко залегающих мышц. Применение ультразвуковых методов для определения мышечной активности естественным образом дополняет исследования структуры

поперечнополосатых мышц и физико-химических механизмов мышечного сокращения, проводимые при помощи других физических методов [21-26] на микроскопическом уровне.

Однако, до настоящего времени не изучены и не обсуждались в литературе спектральные характеристики механических свойств мышечных тканей при сокращении, полученные каким-либо из ультразвуковых методов. Для развития эффективных ультразвуковых методов доплеровской миографии, которые могут найти применение в клинической практике, требуются экспериментальные исследования и теоретический анализ различных (включая изометрические) мышечных сокращений и их спектральных характеристик. Основными задачами настоящей работы являются теоретическое исследование возможностей спектрального доплеровского метода для изучения спектральных характеристик ультразвукового доплеровского отклика мышечных тканей при изометрическом сокращении и создание простой физической модели, адекватно описывающей биомеханические свойства мышечной ткани.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Как известно [27], каждый из более чем 600 скелетных мускулов в человеческом теле составлен из мышечных волокон, наиболее важными структурами которых являются миофибриллы, которые определяют мышечную силу волокна и состоят из сотен саркомеров, разделенных Z-дисками и имеющими размер $2,4 \mu\text{m}$. Схематически структура мышечного волокна представлена на рис.1. В этом случае может быть полезна модель дискретных рассеивателей. В этой модели ультразвуковой отклик от мышечной ткани можно представить как суперпозицию волн, рассеянных от каждого дискретного ультразвукового рассеивателя, имеющего малый размер по сравнению с длиной волны λ . В дальнейшем будем рассматривать процесс формирования ультразвукового отклика ткани одномерной цепочкой, содержащей большое количество миофибрилл, соединённых последовательно и состоящих из сотен саркомеров [27]. В этом случае демодулированный сигнал ультразвукового отклика в момент времени t_n , соответствующий n -ому зондирующему импульсу, может быть записан в виде [28]

$$e^{(d)}(t_n) = \sum_{j=L+1}^{L+N} \sum_{i=1}^M a_{i,j} \exp\{2ikx'_{i,j}(t_n)\}, \quad (1)$$

где M – число саркомеров в миофибрилле (будем считать его одинаковым для каждой миофибриллы), N и $L+1$ – соответственно полное число миофибрилл и порядковый номер первой миофибриллы в измерительном объёме; $a_{i,j} = a$ и $x'_{i,j}(t_n)$ – соответственно амплитуда рассеянной волны от i -ого саркомера в j -ой миофибрилле и его положение в измерительном объёме; $k = 2\pi/\lambda$ – волновое число. Последовательность величин $e^{(d)}(t_n)$ представляет собой комплексный доплеровский сигнал, фаза которого зависит от мгновенных координат рассеивателей, как это следует из выражения (1).

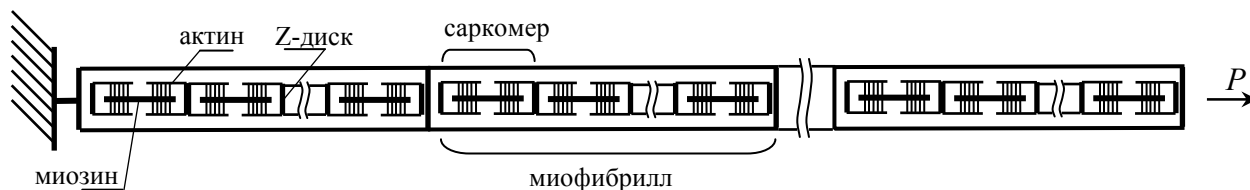


Рис.1. Схематическое изображение строения мышечного волокна.

Использованный способ вычисления перемещений в мышечных тканях близок к методу тканевой доплерографии и представляет собой фазовый измеритель возвратно-поступательных перемещений. В этом случае выражение (1) для ультразвукового доплеровского отклика определяет корреляционную функцию доплеровского сигнала

$$e^{(d)*}(t_{n-1})e^{(d)}(t_n) = a^2 \sum_{j,l=L+1}^{L+N} \sum_{i,k=1}^M \exp\{2ik[\Delta x'_{i,j}(t_n) + x'_{i,j}(t_{n-1}) - x'_{k,l}(t_{n-1})]\} \quad (2)$$

как функцию одновременно аксиального смещения $\Delta x'_{i,j}(t_n) = x'_{i,j}(t_n) - x'_{i,j}(t_{n-1})$ саркомера между двумя последовательными зондирующими импульсами начального положения саркомера. Как отмечалось ранее [28], во многих случаях возможно рассматривать биологическую ткань как случайную среду, обладающую определёнными статистическими свойствами. В этом подходе рассеянные волны представляют собой некогерентную часть акустического поля, которая изменяется случайным образом для различных конфигураций рассеивателей. Учитывая, что величина измерительного объёма больше длины волны (узкополосный доплеровский сигнал), статистическое усреднение выражения (2) по различным конфигурациям даёт:

$$\begin{aligned} \langle e^{(d)*}(t_{n-1})e^{(d)}(t_n) \rangle &= a^2 \sum_{j,l=L+1}^{L+N} \sum_{i,k=1}^M \langle \exp\{2ik[x'_{i,j}(t_{n-1}) - x'_{k,l}(t_{n-1})]\} \rangle \exp[2ik\Delta x'_{i,j}(t_n)] = \\ &= a^2 \sum_{j,l=L+1}^{L+N} \sum_{i,k=1}^M \Delta_{ik} \Delta_{jl} \exp[2ik\Delta x'_{i,j}(t_n)] = a^2 \sum_{l=L+1}^{L+N} \sum_{k=1}^M \exp[2ik\Delta x'_{k,l}(t_n)], \end{aligned} \quad (3)$$

где Δ_{ik} – символ Кронекера.

В соответствии с выражением (3) некоторое эффективное смещение между двумя зондирующими импульсами может быть установлено, используя алгоритм фазового трекинга:

$$\Delta X_n = \frac{\Delta \varphi_n}{2k} = \frac{1}{2k} \text{Artan} \frac{\text{Im}\{\langle e^{(d)*}(t_{n-1})e^{(d)}(t_n) \rangle\}}{\text{Re}\{\langle e^{(d)*}(t_{n-1})e^{(d)}(t_n) \rangle\}}, \quad (4)$$

где $\Delta \varphi_n$ – изменение фазы доплеровского сигнала. Подставляя выражение (3) в выражение (4) и учитывая строгое неравенство $2k\Delta x'_{k,l}(t_n) = 4\pi\Delta x'_{k,l}(t_n)/\lambda \ll 1$, получим выражение для измеряемого эффективного смещения

$$\begin{aligned} \Delta X_n &= \frac{1}{2k} \text{Artan} \frac{\sum_{l=L+1}^{L+N} \sum_{k=1}^M \sin[2ik\Delta x'_{k,l}(t_n)]}{\sum_{l=L+1}^{L+N} \sum_{k=1}^M \cos[2ik\Delta x'_{k,l}(t_n)]} \cong \\ &\cong \frac{1}{2k} \text{Artan} \{M^{-1}N^{-1}2k \sum_{l=L+1}^{L+N} \sum_{k=1}^M \Delta x'_{k,l}(t_n)\} \cong M^{-1}N^{-1} \sum_{l=L+1}^{L+N} \sum_{k=1}^M \Delta x'_{k,l}(t_n) \end{aligned} \quad (5)$$

Последний вывод может быть проверен простым экспериментальным фактом, заключающемся в том, что при заданном доплеровском угле измеряемое эффективное смещение между двумя зондирующими импульсами было меньше, чем 1 μm , давая отношение $4\pi\Delta X_n/\lambda$ порядка 0.06.

Таким образом, в противоположность методу тканевой доплерографии, где оцениваются скорости ткани, использованный алгоритм позволяет проследить модуляцию фазы доплеровского сигнала и определить эффективное смещение в зависимости от локальных смещений рассеивателей ультразвука в измерительном

объёме. Как видно из рис.2, фактическое аксиальное смещение k -го саркомера в l -ой фибрилле определяется внутренними смещениями $\Delta x_{i,j}(t_n)$ в цепочке саркомеров:

$$\Delta x'_{k,l}(t_n) = \cos \vartheta \sum_{j=L+1}^l \sum_{i=1}^k \Delta x_{i,j}(t_n). \quad (6)$$

Кроме того, результирующее смещение в момент времени t_n равно сумме смещений ΔX_n для всех зондирующих импульсов. В результате получаем суммарное эффективное смещение в виде:

$$\begin{aligned} X(t_n) &= \sum_{m=1}^n \Delta X_m = \cos \vartheta \cdot M^{-1} \cdot N^{-1} \sum_{l=L+1}^{L+N} \sum_{k=1}^M \sum_{j=L+1}^l \sum_{i=1}^k \sum_{m=1}^n \Delta x_{i,j}(t_m) \equiv \\ &\equiv \cos \vartheta \cdot M^{-1} \cdot N^{-1} \sum_{l=L+1}^{L+N} \sum_{k=1}^M \sum_{j=L+1}^l \sum_{i=1}^k x_{i,j}(t_n), \end{aligned} \quad (7)$$

где $x_{i,j}(t_n)$ – результирующее внутреннее смещение i -ого саркомера в j -ой фибрилле.

В соответствии с предложенным методом определяются спектральные характеристики измеренных эффективных смещений. Для того чтобы оценить спектр смещений необходимо, как известно [29], найти корреляционную функцию

$$\overline{X(t_r)X(t_{r+p})} = \cos^2 \vartheta \cdot M^{-2} \cdot N^{-2} \sum_{l,l'=L+1}^{L+N} \sum_{k,k'=1}^M \sum_{j=1}^l \sum_{j'=1}^{k'} \overline{x_{i,j}(t_r)x_{i',j'}(t_{r+p})}, \quad (8)$$

которая усредняется по начальному моменту времени t_r . Для упрощения последующего вывода предположим, что смещения различных саркомеров совершенно некоррелированы, и рассеяние ультразвука происходит отдельно каждым саркомером в измерительном объёме:

$$\overline{x_{i,j}(t_r)x_{i',j'}(t_{r+p})} = \Delta_{jj'} \Delta_{ii'} C(p). \quad (9)$$

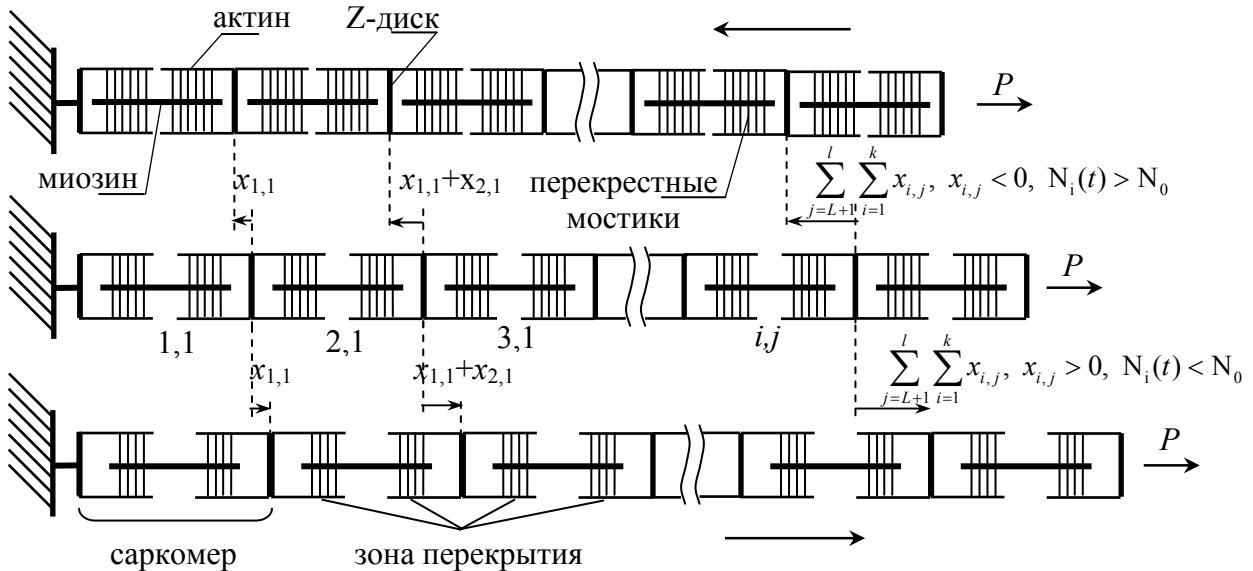


Рис.2 Возвратно-поступательные движения цепочки саркомеров

Здесь корреляционная функция $C(p)$ не зависит от порядкового номера саркомера благодаря полной схожести механохимических процессов в каждом индивидуальном саркомере при сокращении. Подстановка выражения (9) в (8) даёт

$$\begin{aligned}
\overline{X(t_r)X(t_{r+p})} &= \cos^2 \mathcal{G} \cdot M^{-2} \cdot N^{-2} \cdot C(p) \sum_{l,l'=L+1}^{L+N} \sum_{k,k'=1}^M \min\{k,k'\} \cdot \min\{l,l'\} \cong \\
&\cong \cos^2 \mathcal{G} \cdot M^{-2} \cdot N^{-2} \cdot C(p) \left\{ \int_L^{L+N} dl \int_L^l dl' + \int_L^{L+N} dl \cdot l \int_l^{L+N} dl' \right\} \times \\
&\times \left\{ \int_0^M dk \int_0^k k' dk' + \int_0^M dk \cdot k \int_k^M dk' \right\} = \cos^2 \mathcal{G} \cdot \frac{M}{3} \left(L + \frac{N}{3} \right) C(p). \quad (10)
\end{aligned}$$

Рассмотрим также случай полной корреляции смещений саркомеров внутри каждой миофибриллы при отсутствии корреляции с саркомерами остальных миофибрилл. Тогда

$$\overline{x_{i,j}(t_r)x_{i',j'}(t_{r+p})} = \Delta_{jj'} C(p). \quad (11)$$

Подставляя выражение (11) в (8), получим

$$\begin{aligned}
\overline{X(t_r)X(t_{r+p})} &= \cos^2 \mathcal{G} \cdot M^{-2} \cdot N^{-2} \cdot C(p) \sum_{l,l'=L+1}^{L+N} \min\{l,l'\} \sum_{k,k'=1}^M \sum_{i=1}^k \sum_{i'=1}^{k'} 1 \cong \\
&\cong \cos^2 \mathcal{G} \cdot M^{-2} \cdot N^{-2} \cdot C(p) \left\{ \int_L^{L+N} dl \int_L^l dl' + \int_L^{L+N} dl \cdot l \int_l^{L+N} dl' \right\} \cdot \sum_{k,k'=1}^M k \cdot k' = \\
&= \cos^2 \mathcal{G} \frac{(M+1)^2}{4} \left(L + \frac{N}{3} \right) C(p) \quad (12)
\end{aligned}$$

Фактически, на рис.2 показаны коррелированные смещения саркомеров в случае периодического возвратно-поступательного движения целой цепочки. Выражение (10) позволяет объяснить, как малые микроскопические смещения около 5 нм [21, 24] приводят к результирующему макроскопическому смещению порядка 5 мкм даже в случае некоррелированного движения саркомеров и доплеровском угле, близком к 90°. В действительности, число саркомеров M в миофибрилле и число миофибрилл N в измерительном объёме удовлетворяют условию $M \gg 1$, $N \gg 1$, так как размеры саркомера составляют порядка 2,4 μm и малы по сравнению с величиной измерительного объёма. Учет наличия в измерительном объёме различных цепочек саркомеров (даже некоррелированных) не приведёт к существенным изменениям в описанной ситуации, так как физический смысл полученного результата заключается в том, что так называемое «локальное» макроскопическое смещение в измерительном объёме индуцируется, фактически, гигантским количеством саркомеров, находящихся далеко от измерительного объёма, как это видно из выражения (6) и рис. 2. С другой стороны, это достаточно естественное утверждение, учитывая тот факт, что все макроскопические движения в человеческом теле, как известно, происходят, в конечном счёте, благодаря сокращению микроскопических саркомеров. При этом разница между коррелированными и некоррелированными движениями саркомеров состоит главным образом в величине результирующего эффективного смещения, что можно увидеть из сравнения выражений (10) и (12).

Окончательно, в соответствии с выражением (10) спектральная функция эффективных смещений может быть записана в виде:

$$S(\omega) = |X(\omega)|^2 = \cos^2 \mathcal{G} \cdot \frac{M}{3} \left(L + \frac{N}{3} \right) s(\omega), \quad (13)$$

где $s(\omega) = |x(\omega)|^2$ спектр мощности смещений, происходящих в каждом отдельном саркомере и определяемых как Фурье-образ от корреляционной функции $C(p)$.

Таким образом, флуктуационная природа изометрического мышечного сокращения и экспериментально наблюдаемый в [30] спектр $S(\omega) = |X(\omega)|^2$ локальных смещений можно объяснить, если учесть стохастический характер присущий механохимическим процессам, происходящим в саркомере. В частности, малая величина наблюдаемых смещений и их шумоподобный характер в процессе изометрического мышечного сокращения с очевидностью указывает на отсутствие сильной корреляции между отдельными мышечными саркомерами и фибриллами на микроскопическом уровне. Кроме того, в соответствии с современной общепринятой теорией скольжения белковых филаментов [31, 32] генерация силы осуществляется путём формирования поперечного мостика между толстыми миозиновыми и тонкими актиновыми филаментами. В тоже время зона перекрытия, в которой поперечные мостики прикрепляются к специфическим участкам актина, играет роль активного элемента в мышечном саркомере благодаря активности поперечных мостиков [22, 23, 25, 26]. Таким образом, увеличение величины флуктуаций смещений с увеличением нагрузки можно объяснить увеличением флуктуаций длины зоны перекрытия, как можно видеть из схемы на рис. 1.

С этой точки зрения в данной работе предложена физическая модель движения мышечного саркомера, учитывающая силы вязкого трения между саркомерами (без учёта упругих свойств). Самой простой динамической модели, учитывающей силы трения, соответствует уравнение

$$m \frac{d^2 x_i}{dt^2} + \frac{F_{\max}}{v_{\max}} \frac{dx_i}{dt} = P + F_{\min} - pN_i(t), \quad (14)$$

где P - величина внешней нагрузки, приходящейся на каждую цепочку из саркомеров и на каждый саркомер в цепочке по отдельности, $N_i(t)$ - число перекрестных мостиков в каждой из двух областей перекрытия в саркомере, p - сила, генерируемая одним мостиком, m - некоторая эффективная масса, ассоциированная с саркомером, F_{\max} и v_{\max} - параметры, имеющие размерность соответственно силы и скорости, $F_{\min} = pN_{\min}$, N_{\min} - минимальное равновесное количество мостиков в саркомере при нулевой внешней нагрузке. Физический смысл этих параметров можно пояснить на примере изотонического мышечного укорочения, при котором скорость сокращения является постоянной величиной $dx_i/dt = -v(P)$, зависящей от величины нагрузки. В этом случае из (14) находим

$$v(P) = \frac{v_{\max}}{F_{\max}} [F_{\max} - P], \quad F_{\max} = p(N_{\max} - N_{\min}), \quad (15)$$

где N_{\max} - максимальное количество перекрестных мостиков, генерирующих силу. В соответствии с (15) наибольшая скорость мышечного укорочения v_{\max} достигается при $P = 0$. Заметим, что эмпирически установленная зависимость скорости изотонического укорочения от величины нагрузки несколько сложнее, однако выражение (15) правильно отражает основную закономерность, а именно, уменьшение скорости укорочения с увеличением нагрузки и равенство нулю этой скорости при некотором $P = F_{\max}$.

В состоянии полного равновесия равны нулю все производные по времени, так что равновесное значение числа перекрестных мостиков N_0 дается равенством $N_0 = (P + F_{\min})/p$. Тогда из (14) получаем

$$m \frac{d^2 x_i}{dt^2} + \frac{F_{\max}}{v_{\max}} \frac{dx_i}{dt} = (P + F_{\min}) \{N_0 - N_i(t)\} N_0^{-1}, \quad (16)$$

При больших нагрузках и, соответственно, больших значениях величины N_0 флуктуации числа мостиков естественным образом ограничены сверху величиной N_{\max} . Наоборот, при низких нагрузках и небольших значениях величины N_0 есть ограничение снизу. В результате диапазон положительно определенных и отрицательно определенных флуктуаций разности $N_0 - N_i(t)$ удовлетворяет разным неравенствам

$$0 \leq N_0 - N_i(t) \leq N_0, \quad N_0 - N_{\max} \leq N_0 - N_i(t) \leq 0. \quad (17)$$

Поэтому по физическому смыслу функцию флуктуаций числа поперечных мостиков целесообразно нормировать на симметричную по $N_{\max} - N_0$ и N_0 величину

$$\frac{N_0 - N_i(t)}{N_0} = \frac{N_0 - N_i(t)}{[(N_{\max} - N_0)N_0]^{1/2}} \left(\frac{N_{\max} - N_0}{N_0} \right)^{1/2} \equiv \delta_i(t) \left(\frac{F_{\max} - P}{P + F_{\min}} \right)^{1/2}. \quad (18)$$

При заданном N_0 такое нормирование учитывает неравноправность положительно и отрицательно определенных значений разности $N_0 - N_i(t)$.

Отсюда для гармонических составляющих находим

$$\omega \left[m\omega + i \frac{F_{\max}}{v_{\max}} \right] x(\omega) = -(P + F_{\min}) \left(\frac{F_{\max} - P}{P + F_{\min}} \right)^{1/2} \delta(\omega). \quad (19)$$

В результате спектр сокращений одиночного саркомера описывается выражением

$$s(\omega) = |x(\omega)|^2 = (P + F_{\min})(F_{\max} - P) \frac{|\delta(\omega)|^2}{\omega^2 \left[m^2 \omega^2 + \frac{F_{\max}^2}{v_{\max}^2} \right]}. \quad (20)$$

С учетом связи этого распределения со спектром измеряемых перемещений (13) приходим к окончательному выражению вида

$$S(\omega) = \cos^2 \vartheta \cdot \frac{M}{3} \left(L + \frac{N}{3} \right) \frac{(P + F_{\min})(F_{\max} - P)}{m^2} \frac{|\delta(\omega)|^2}{\omega^2 \left[\omega^2 + \frac{F_{\max}^2}{m^2 v_{\max}^2} \right]}. \quad (21)$$

Непосредственно из выражения (21) следует, во-первых, что по-прежнему сохраняется сильная зависимость спектра мощности от величины нагрузки. Физический смысл убывания до нуля спектральной плотности мощности при $P = F_{\max}$ достаточно прозрачен. При максимально возможной нагрузке абсолютный уровень флуктуаций числа поперечных мостиков резко убывает, поскольку флуктуации разности с $N_{\max} - N_i(t) < 0$ невозможны. При небольших нагрузках с ростом P уровень

флуктуаций возрастает благодаря увеличению диапазона положительно определенных разрешенных значений разности $N_0 - N_i(t)$. В результате максимальное значение абсолютного уровня флуктуаций числа мостиков достигается при $N_0 = N_{\max}/2$, в то время как относительный уровень флуктуаций, который дается соотношением (21), остается постоянным при всех нагрузках.

Во-вторых, непосредственно из (21) следует, что собственно спектр флуктуаций с точностью до постоянного силового множителя можно получить из экспериментальных данных в соответствии с выражением

$$\omega^2 \left[\omega^2 + \frac{F_{\max}^2}{m^2 v_{\max}^2} \right] S(\omega) = \frac{(P + F_{\min})(F_{\max} - P)}{m^2} \cos^2 \vartheta \cdot \frac{M}{3} \left(L + \frac{N}{3} \right) |\delta(\omega)|^2. \quad (22)$$

Далее, пусть выполняется сильное неравенство

$$v_{\max} \ll \frac{F_{\max}}{m} \omega^{-1}. \quad (23)$$

По физическому смыслу неравенство (23) предполагает достаточно сильное трение, в результате которого максимально возможная скорость изотонического сокращения всегда оказывается много меньше максимальной низкочастотной колебательной скорости в отсутствие трения. Тогда равенство (22) приобретает вид

$$\omega^2 S(\omega) = \frac{m^2 v_{\max}^2}{F_{\max}^2} \frac{(P + F_{\min})(F_{\max} - P)}{m^2} \cos^2 \vartheta \cdot \frac{M}{3} \left(L + \frac{N}{3} \right) |\delta(\omega)|^2. \quad (24)$$

В-третьих, из соотношений (22) и (24) следует, что независимо от величины постоянных множителей для нормированных спектров всегда выполняется равенство

$$\frac{|\delta(\omega)|^2}{\int |\delta(\omega)|^2 d\omega} = \frac{\omega^2 \left[\omega^2 + \frac{F_{\max}^2}{m^2 v_{\max}^2} \right] S(\omega)}{\int \omega^2 \left[\omega^2 + \frac{F_{\max}^2}{m^2 v_{\max}^2} \right] S(\omega) d\omega} \cong \frac{\omega^2 S(\omega)}{\int \omega^2 S(\omega) d\omega}. \quad (25)$$

Уравнение (25) показывает непосредственную связь между спектральными характеристиками микроскопических движений при мышечных сокращениях и спектрами макроскопически измеряемых мышечных сокращений. Такое представление экспериментально получаемых спектральных данных является, очевидно, наиболее информативным с точки зрения изучения спектров микроскопических движений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Ультразвуковая диагностика благодаря своей информативности, надёжности, доступности, возможности повторного применения и мобильности может стать многообещающим методом диагностики состояния мышечной ткани, выявления её повреждений. В настоящее время патологии такого типа недооценивают из-за незначительных выраженных клинических проявлений и диагностических трудностей. Однако, несмотря на их малый размер и слабые клинические проявления, они могут привести к необратимым изменениям и крупным повреждениям. В тоже время другие диагностические методы имеют свои недостатки. Применение рентгеновских лучей для диагностики мышечных повреждений менее эффективно, в то время как пригодность компьютерной томографии (рентгеновская, магнито-резонансная) ограничена высокой

стоимостью исследования и его продолжительностью. По этой причине вопрос, касающийся повышения эффективности применения ультразвуковых доплеровских методов для диагностики мышечных повреждений, является чрезвычайно важным.

В работе проведено теоретическое исследование Spectral Tissue Doppler метода и показана его пригодность применения для детального изучения особенностей биохимических процессов, происходящих во время изометрического мышечного сокращения. Развита простая динамическая модель, описывающая движение саркомера и учитывающая силы вязкого трения между саркомерами и корреляцию их движения внутри отдельно взятой миофибриллы, нуждается в дальнейшем развитии, в частности, учёте упругих свойств цепочки саркомеров. Разработанная модель ультразвукового доплеровского отклика и предложенная динамическая модель движения саркомера устанавливают связь между макроскопическими движениями мышечной ткани и биомеханическими процессами и поведением мышечных саркомеров на микроскопическом уровне. Полученные теоретические результаты подтверждают принципиальную возможность использования ультразвукового Spectral Tissue Doppler метода в медицинской практике для диагностики состояния мышечных тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. R. Hill, *Physical Principles of Medical Ultrasonics*, Second Edition, John Wiley & Sons, Chichester, 2004.
2. Grubb NR, Fleming A, Sutherland GR, Fox KA. Skeletal muscle contraction in healthy volunteers: assessment with Doppler tissue imaging. *Radiology* 1995;194:837-42.
3. Levinson SF, Kanai H, Hasegawa H. Doppler myography – detecting and imaging intrinsic muscle sounds. *Proceedings of the Fourth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*. Austin, Texas, USA 2005; 100.
4. Pulkovski N, Schenk P, Maffiuletti NA, Mannion AF. Tissue Doppler imaging for detecting onset of muscle activity. *Muscle Nerve* 2008;37:638-49.
5. Barry DT, Cole NM. Muscle sounds are emitted at the resonant frequencies of skeletal muscle. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37(5):525-31.
6. Cole NM, Barry DT. Muscle sound frequencies of the frog are modulated by skeletal muscle tension. *Biophys J* 1994;66:1104-14.
7. Hemmerling TM, Michaud G, Babin D, Trager G, Donati F. Comparison of phonomyography with balloon pressure mechanomyography to measure contractile force at the corrugator supercilii muscle. *Can J Anaesth* 2004a;51(2):116-21.
8. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S, Babin D, Donati F. Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 2004b;98(2):377-81.
9. Wells PN. Doppler studies of the vascular system. *Eur J Ultrasound* 1998;7:3-8.
10. Kanai H, Sato M, Koiwa Y, Chubachi N. Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1996;43:791-810.
11. Kanai H, Sugimura K, Koiwa Y, Tsukahara Y. Accuracy evaluation in ultrasonic-based measurement of microscopic change in thickness. *Electronics Letters* 1999;35:949-50.
12. Hasegawa H, Kanai H, Koiwa Y, Butler JP. Measurement of change in wall thickness of cylindrical shell due to cyclic remote actuation for assessment of viscoelasticity of arterial wall. *Jpn J Appl Phys* 2003;42(5):3255-61.
13. Ophir J, Alam SK, Garra BS, Krouskop T, Merritt CRB, Righetti R, Souchon R, Srinivasan S, Varghese T. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. *J Med Ultrasonics* 2002;29(4):155-71.
14. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am* 2001;110(1):625-34.
15. Barannik EA, Girnyk SA, Tovstiyak VV, Marusenko AI, Emelianov SY, Sarvazyan AP. Doppler ultrasound detection of shear waves remotely induced in tissue phantoms and tissue in vitro. *Ultrasonics* 2002;40(1-8):849-52.

16. Barannik EA, Girnyk SA, Tovstiy VV, Marusenko AI, Volokhov VA, Sarvazyan AP, Emelianov SY. The influence of viscosity on the shear strain remotely induced by focused ultrasound in viscoelastic media. *J Acoust Soc Am* 2004;115:2358-64.
17. Rubin JM, Xie H, Kim K, Weitzel WF, Emelianov SY, Aglyamov SR, Wakefield TW, Urquhart AG, O'Donnell M. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans. *J Ultrasound Med* 2006;25(9):1179-86.
18. Zhai L, Palmeri ML, Bouchard RR, Nightingale RW, Nightingale KR. An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification. *Ultrasound Imaging* 2008;30:95-111.
19. Girnyk S, Barannik A, Barannik E, Tovstiy V, Marusenko A, Volokhov V. The estimation of elasticity and viscosity of soft tissues *in vitro* using the data of remote acoustic palpation. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(2):211-9.
20. Girnyk SA, Barannik AE, Tovstiy VV, Tolstoluzhskiy DA, Barannik EA. Ultrasound Doppler monitoring of soft tissues *in vitro* and tissue phantoms heating and thermal destruction induced by acoustic remote palpation. *Ultrasound Med Biol* 2009;34(5):764-72.
21. Katsuyuki S, Kazuhiko K jr. Myosin V walks by lever action and Brownian motion. *Science* 2007;316:1208-12.
22. Reconditi M, Koubassova N, Linari M, Dobbie I, Narayanan T, Diat O, Piazzesi G, Lombardi V, Irving M. The conformation of myosin head domains in rigor muscle determined by X-ray interference. *Biophys J* 2003;85:1098-110.
23. Piazzesi G, Reconditi M, Linari M, Lucii L, Sun YB, Narayanan T, Boesecke P, Lombardi V, Irving M. Mechanism of force generation by myosin heads in skeletal muscle. *Nature* 2002;415:659-62.
24. Kitamura K, Tokunaga M, Iwane AH, Yanagida T. A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of 5.3 nanometers. *Nature* 1999;397:129-34.
25. Rayment I, Holden HM, Whittaker M, Yohn CB, Lorenz M, Holmes KC, Milligan RA. Structure of actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science* 1993a;261:58-65.
26. Rayment I, Rypniewski WR, Schmidt-Base K, Smith R, Tomchick DR, Benning MM, Winkelmann DA, Wesenberg G, Holden HM. Three dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. *Science* 1993b;261:50-8.
27. Э.И. Борзяк, Л.И. Волкова, Е.А. Добровольская и др. *Анатомия человека: В двух томах. т.1. -М.: Медицина, 1996. -544 с.*
28. Dickinson RJ, Nassiri DK. Reflection and scattering. In: Hill CR, Bamber JC, ter Haar GR, eds. *Physical principles of medical ultrasonics*. Second ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2004. pp. 303-336.
29. Fish PJ. Doppler methods. In: Hill CR, ed. *Physical principles of medical ultrasonics*. Chichester: Ellis Horwood Limited, 1986. pp. 338-76.
30. Кулибаба А. А., Гирнык С.А., Толстолужский Д.А., Баранник Е.А. Доплеровская миография: локальная регистрация мышечной активности при статическом нагружении. // *Біофізичний вісник – 2008. – Вип. 20(1). – С.79-87*
31. Huxley AF. Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem* 1957;7:255-318.
32. Hill TL, White JM. On the sliding-filament model of muscular contraction, IV. Calculation of the force-velocity curves. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;61(3):889-96.