

УДК 577.353, 534.6.08

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОПЛЕРОВСКАЯ МИОГРАФИЯ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ И ИЗМЕРИМЫХ ВЕЛИЧИН**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 17 апреля 2009г

Принята 30 апреля 2009 г.

В работе предложена и исследована физическая модель, позволяющая описать собственные и вынужденные флуктуационные движения при изометрических сокращениях мышечных тканей. Собственные колебания описываются акустическими и оптическими фонами в модели одномерной решетки с актиновым и миозиновым филаментами в примитивной ячейке. Предложена система динамических уравнений вынужденных флуктуационных движений в мышечных саркомерах, учитывающая в явном виде активные элементы мышечных волокон в виде областей перекрытия актиновых и миозиновых филаментов. Проведено теоретическое исследование ультразвукового доплеровского отклика при протекании физических процессов, инициирующих мышечные сокращения. Показано, что спектральные характеристики реально измеряемых доплеровским методом локальных мышечных движений связаны со спектром собственных возбуждений в мышечном волокне, как механической системе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркомер, коллективные возбуждения, акустические и оптические фононы, ультразвуковая доплеровская миография, спектр изометрических сокращений.

В настоящее время появляется все больше работ [1-6], в которых делаются попытки применения акустических и ультразвуковых доплеровских технологий для регистрации и отображения локальных вибраций скелетных мышечных тканей *in vivo*. В частности, исследуются возможности применения методов пассивной акустической миографии, основанных на регистрации акустической эмиссии при мышечных вибрациях, для диагностики состояния мышц на уровне нервно-мышечной передачи в процессе послеоперационного восстановления мышечной активности [1] и устранения нервно-мышечной блокады [2].

Это обстоятельство связано с тем, что в отличие от других известных методов исследования физико-химических механизмов процесса мышечных сокращений – методов рентгеноструктурного анализа, интерференционной и электронной микроскопии, метода флуоресцентных зондов и т.д. [7-13], ультразвуковая интроскопия представляет собой хорошо апробированный и эффективный метод клинической диагностики. С ее помощью были установлены многие особенности развития и протекания патологических процессов сердечно-сосудистой системы [14]. В частности, ультразвуковые доплеровские методы позволяют с высокой точностью определять амплитудно-частотные характеристики вибраций сердечных структур и стенок сосудов [15,16], обусловленных в первую очередь мышечной активностью [6].

Развитие новых методов ультразвуковой доплеровской диагностики вязкоупругих свойств мягких тканей, сердечно-сосудистой системы, мышечной активности и т.д. [17-21] является основой для разработки клинически эффективного метода доплеровской миографии. Для его реализации необходимо теоретическое и экспериментальное исследование ультразвукового доплеровского отклика при протекании физических процессов, инициирующих мышечные сокращения, и создание моделей, адекватно отображающих как механохимические процессы, так и спектральные характеристики реально измеряемых доплеровским методом локальных мышечных движений.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И МОДЕЛЬ

Как известно, при любом режиме (стационарном и нестационарном) работы и типе активности скелетных мышц, основным морфологическим элементом которых являются мышечные волокна [23], механическая работа совершается благодаря трансформации на молекулярном уровне энергии гидролиза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [22]. Наиболее важными структурами мышечных волокон являются миофибриллы, которые определяют мышечную силу волокна и состоят из последовательности саркомеров, разделенных Z-дисками. На рис.1 схематически показана простая механическая модель фрагмента периодической последовательности саркомеров мышечного волокна, которые включают в себя толстые миозиновые филаменты и тонкие актиновые. Наличие «стороннего» источника энергии в механохимическом цикле работы актин-миозинового комплекса приводит к тому, что последний представляет собой открытую неравновесную систему. Как следствие описание параметров сокращения мышечных волокон в рамках равновесной термодинамики оказывается невозможным.

Основная идея предлагаемой физической модели, позволяющей описать вынужденные флуктуационные движения при изометрических сокращениях мышечных тканей, заключается в явном учете активных элементов мышечных волокон. Как известно [24-27], пошаговое движение молекул миозина вдоль актиновых филаментов осуществляется благодаря синхронной работе поперечных мостиков в области перекрытия актиновых и миозиновых филаментов. В этом смысле области перекрытия, или темные А-полосы, представляют собой активные элементы саркомера, инициирующие взаимное перемещение актиновых и миозиновых филаментов при всех режимах работы мышечных волокон. Изменение величины областей перекрытия полусаркомеров $\Delta b_i^{(1,2)}$ в саркомере с порядковым номером l обусловлено трансформацией энергии гидролиза АТФ в работу поперечных мостиков – субфрагментов $S 1$ и $S 2$ молекул миозина, непосредственно генерирующих силу [28].

Возбуждения в представленной достаточно простой механической системе описываются следующей системой динамических уравнений

$$m_A \frac{d^2 u_l}{dt^2} = \alpha(\Delta b_{l-1}^{(2)} + v_{l-1} - u_l) + \alpha(\Delta b_l^{(1)} + v_l - u_l), \quad (1)$$

$$m_M \frac{d^2 v_l}{dt^2} = \alpha(-\Delta b_l^{(1)} - v_l + u_l) + \alpha(-\Delta b_l^{(2)} - v_l + u_{l+1}), \quad (2)$$

где m_A и m_M - эффективные массы соответственно актинового (включая массу Z-диска)

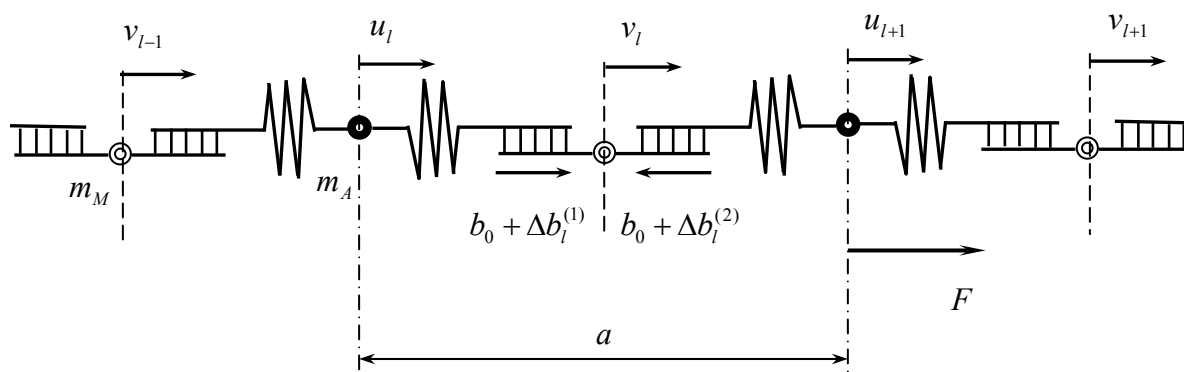


Рис.1. Механическая модель фрагмента периодической последовательности саркомеров мышечного волокна, соответствующая системе уравнений (1) – (2).

и миозинового филаментов, u_i и v_i - смещения соответственно актинового и миозинового филаментов относительно некоторых равновесных положений и α -силовая постоянная, введенная для описания упругих свойств цепочки саркомеров. Верхние индексы величин $\Delta b_i^{(1,2)}$ указывают на то, что изменения величины областей перекрытия в пределах одного саркомера в общем случае могут быть различными. При этом длина областей перекрытия увеличивается, если $\Delta b_i^{(1)} > 0$ и $\Delta b_i^{(2)} < 0$. Несложно видеть, что без учета активных элементов система уравнений (1) – (2) переходит в известные уравнения движения для одномерной решетки с двумя атомами в примитивной ячейке [29].

Принципиальное отличие системы динамических уравнений (1)–(2) от применяемых в математических моделях Хаксли [30], Хилла [31] и Дещеревского [32] заключается в учете упругих элементов мышечного волокна. Дело в том, что по мнению авторов работы [3] имеется связь между амплитудно-частотными характеристиками акустической эмиссии при изометрических мышечных сокращениях и резонансными свойствами мышечных волокон и мышц в целом, как механической системы. Представленная выше физико-математическая модель может быть использована для объяснения стационарных и нестационарных режимов движения с учетом упругой связи между саркомерами. С другой стороны, известные механические модели [33,34], учитывающие упругие связи, не являются динамическими и применимы для описания лишь таких (статических) напряжений, при которых скорость движения актиновых и миозиновых филаментов в любой момент времени равна нулю.

Понятно, что в рамках статических моделей невозможно, например, описать амплитудно-частотные характеристики флуктуационных движений мышечных волокон и выяснить их связь с параметрами экспериментально наблюдаемого акустического и ультразвукового доплеровского отклика мышечных тканей. В соответствии с этим целью настоящей работы является описание собственных колебаний мышечных волокон при различной внешней нагрузке и постоянной средней по времени длине саркомеров (изометрические сокращения). Другая задача заключается в выяснении связи между спектральными характеристиками средних перемещений, регистрируемых ультразвуковым доплеровским методом, и механохимическими процессами, протекающими при изометрических мышечных сокращениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде всего, рассмотрим статические деформации в мышечном волокне, возникающие под действием некоторой внешней нагрузки F , как показано на рис.1. При статических деформациях в состоянии полного равновесия ускорения $d^2u_i/dt^2 = d^2v_i/dt^2 = 0$, поэтому с учетом действия силы F из (1) – (2) находим

$$\alpha(\Delta b_{i-1}^{(2)} + v_{i-1} - u_i) + \alpha(\Delta b_i^{(1)} + v_i - u_i) = 0, \quad (3)$$

$$\alpha(-\Delta b_i^{(1)} - v_i + u_i) + \alpha(-\Delta b_i^{(2)} - v_i + u_{i+1}) = 0, \quad (4)$$

$$\alpha(\Delta b_i^{(2)} + v_i - u_{i+1}) + F = 0. \quad (5)$$

Решение системы уравнений (3) – (5) будем искать в виде

$$\Delta b_i^{(2)} = -\Delta b_i^{(1)} = -\Delta b_{i,0}, \quad (6)$$

тогда для величины перемещений актиновых и миозиновых филаментов находим

$$u_{l+1} - v_l = v_l - u_l = u_l - v_{l-1} = \frac{F}{\alpha} - \Delta b_{l,0}. \quad (7)$$

Если считать процесс растяжения строго изометрическим, то можно потребовать, чтобы расстояния между актиновыми и миозиновыми молекулами были такими же, какими были до нагружения. В этом случае величины относительных перемещений в левой части выражения (7) равны нулю, поэтому

$$\Delta b_{l,0} = \frac{F}{\alpha}. \quad (8)$$

В соответствии с рис.1 растягивающему напряжению соответствует $F > 0$, тогда из (6) и (8) вытекают неравенства $\Delta b_l^{(1)} > 0$ и $\Delta b_l^{(2)} < 0$, что соответствует увеличению длины областей перекрытия. Физически это означает, что для постоянства длины всего мышечного волокна и составляющих его саркомеров области перекрытия должны увеличиться, компенсируя тем самым растяжение под действием силы упругих элементов.

Понятно, что решение (8) не задает однозначно начальный размер b_0 областей перекрытия, соответствующий нагрузке равной нулю, и полную длину саркомера a . Тем не менее, используя значение b_0 решение (8) можно переписать в виде

$$\frac{\Delta b_{l,0}}{b_0} = n_{l,0} \frac{f}{\alpha}, \quad (9)$$

где f - сила, генерируемая одним присоединившимся поперечным мостиком и $n_{l,0}$ - среднее число активных мостиков на единицу длины области перекрытия филаментов. Из этого выражения сразу следует, что при снятии нагрузки и полном расслаблении мышцы ($\Delta b_{l,0} = 0$) среднее число активных мостиков стремится к нулю – все мостики прижимаются к миозиновым филаментам. Из него также следует другой достаточно очевидный результат – при постоянной величине f и малом значении начальной длины областей перекрытия b_0 число присоединившихся поперечных мостиков на единицу длины перекрытия должно быть тем больше, чем больше приложенная нагрузка.

Рассмотрим теперь упругие вынужденные колебания филаментов мышечного волокна в общем случае, когда длина волны может быть сравнима с полной длиной a саркомера при заданном значении b_0 . Роль вынуждающей силы играют в данном случае флуктуации величины областей перекрытия

$$\Delta b_l^{(2)} = -\Delta b_{l,0} - \Delta b_l, \quad \Delta b_l^{(1)} = \Delta b_{l,0} + \Delta b_l. \quad (10)$$

Согласно (10) предполагается, что работа областей перекрытия в пределах одного и того же саркомера скоррелирована, в результате чего система уравнений (1) – (2) приобретает вид

$$m_A \frac{d^2 u_l}{dt^2} = \alpha(v_{l-1} + v_l - 2u_l) + \alpha(\Delta b_l - \Delta b_{l-1}), \quad (11)$$

$$m_M \frac{d^2 v_l}{dt^2} = \alpha(u_l + u_{l+1} - 2v_l), \quad (12)$$

Периодичность структуры мышечного волокна существенно влияет на характер распространения упругих волн, поэтому гармоническое решение динамических уравнений (1) – (2) будем искать в виде

$$\Delta b_l = \Delta b(q, \omega) e^{iqLa} e^{-i\omega t}, \quad (13)$$

$$u_l = u(q, \omega) e^{iqLa} e^{-i\omega t}, \quad v_l = v(q, \omega) e^{iqLa} e^{-i\omega t}. \quad (14)$$

Общее решение дается обратным фурье-преобразованием, так что флуктуации величины областей перекрытия описываются, например, выражением

$$\Delta b_l = \frac{1}{L} \sum_q e^{iqLa} \int_{-\infty}^{+\infty} \Delta b(q, \omega) e^{-i\omega t} \frac{d\omega}{2\pi}, \quad (15)$$

где L - полное число саркомеров в мышечном волокне, $q = \frac{2\pi}{La} k$ - волновое число и k - целые числа из интервала $-L/2 < k \leq L/2$.

Подставляя эти выражения в уравнения (11) и (12), приходим к системе алгебраических уравнений для амплитуд вынужденных колебаний

$$(2\alpha - m_A \omega^2) u - \alpha(1 + e^{-iqa}) v = \alpha \Delta b(1 - e^{-iqa}), \quad (16)$$

$$-\alpha(1 + e^{-iqa}) u + (2\alpha - m_M \omega^2) v = 0, \quad (17)$$

решение которой имеет вид

$$u = D^{-1} \alpha(1 - e^{-iqa})(2\alpha - m_M \omega^2) \Delta b(q, \omega), \quad (18)$$

$$v = D^{-1} \alpha^2(1 - e^{-iqa})(1 + e^{iqa}) \Delta b(q, \omega). \quad (19)$$

Здесь главный детерминант системы уравнений (16) – (17) описывается выражением

$$\begin{aligned} D &= m_A m_M \omega^4 - 2\alpha(m_A + m_M) \omega^2 + \alpha^2 [4 - (1 + e^{-iqa})(1 + e^{iqa})] = \\ &= m_A m_M (\omega^2 - \omega_+^2)(\omega^2 - \omega_-^2). \end{aligned} \quad (20)$$

Как известно [29], корни уравнения $D = 0$ определяют законы дисперсии ω_+ и ω_- соответственно оптической и акустической ветвей волн в одномерной решетке с двумя разными атомами в примитивной ячейке. В использованной простой модели цепочки саркомеров закон дисперсии этих ветвей волн

$$\omega_{\pm}^2 = \alpha \left(\frac{1}{m_A} + \frac{1}{m_M} \right) \pm \sqrt{\alpha^2 \left(\frac{1}{m_A} + \frac{1}{m_M} \right)^2 - \frac{8\alpha^2}{m_A + m_M} (1 - \cos qa)}, \quad (21)$$

дает представление о возможных модах колебаний в мышечном волокне, причем роль атомов играют актиновый и миозиновый филаменты саркомера, как примитивной ячейки. Принципиальное отличие оптической ветви волн заключается в том, что для их возбуждения даже при $q = 0$ необходима некоторая энергия, как это видно из (21), в то время как акустическая мода колебаний является безактивационной. Как и следовало ожидать, различные моды колебаний являются полюсами как полученных решений, так и некоторой обобщенной восприимчивости рассматриваемой системы. В данном случае эта восприимчивость описывает отклик мышечного волокна на вынуждающую случайную силу, генерируемую поперечными мостиками в областях перекрытия.

Полученные соотношения решают в принципе задачу об определении параметров движения мышечного волокна и составляющих его структур. В частности, с помощью решений (18) и (19) а также дисперсионного уравнения (20) несложно показать, что гармоническое решение для движения центра масс l -го саркомера описывается выражением

$$R_l = \frac{m_A u_l + m_M v_l}{m_A + m_M} = R(q, \omega) e^{iqla} e^{-i\omega t},$$

$$R(q, \omega) = \frac{\alpha(1 - e^{-iqa})(\omega_+^2 - \omega^2) + [\alpha(1 - e^{-iqa}) - m_M \omega_+^2] \omega_-^2}{(m_A + m_M)(\omega^2 - \omega_+^2)(\omega^2 - \omega_-^2)} \Delta b(q, \omega). \quad (22)$$

В то же время, в основе ультразвукового доплеровского метода исследования биологических объектов лежит измерение параметров движения не отдельных рассеивателей ультразвука в измерительном объеме, формируемом зондирующими импульсами, а некоторого среднего движения в объеме. Поэтому, не вдаваясь в детали физических механизмов формирования ультразвуковых доплеровских сигналов отклика, для дальнейшего анализа естественно полагать, что доплеровский отклик определяется средней величиной перемещений x для достаточно большого количества N саркомеров мышечного волокна в измерительном объеме. Размеры измерительного объема для частот мегагерцового диапазона порядка 1мм, поэтому $1 \ll N \ll L$. Тогда с учетом (15) при фазовом методе измерения перемещений [15,20,21] непосредственно регистрируемой величиной является среднее значение

$$x(t) = \frac{1}{LN} \sum_{l=1}^N \sum_q e^{iqla} \int_{-\infty}^{+\infty} R(q, \omega) e^{-i\omega t} \frac{d\omega}{2\pi}. \quad (23)$$

Приведенные формулы позволяют описывать регистрируемые доплеровским методом перемещения как следствие флуктуационных изменений длины областей перекрытия. В такой трактовке спектральный состав средних перемещений (23) определяется пространственно-временными характеристиками флуктуаций, а именно корреляционной функцией

$$\langle \Delta b_l(t_1) \Delta b_m(t_2) \rangle \quad (24)$$

между флуктуациями в областях перекрытия различных саркомеров в различные моменты времени. Угловые скобки в (24) в общем случае означают усреднение по случайному движению в областях перекрытия. Мышечное волокно, как одномерная решетка, составленная из саркомеров, обладает, очевидно, трансляционной инвариантностью, поэтому корреляционная функция (24) должна быть функцией только разности $l - m$. Аналогичным образом, в случае стационарного процесса временная зависимость также сводится к зависимости от разности $t_1 - t_2$. Прямой подстановкой выражения (15) в (24) несложно убедиться, что указанные функциональные зависимости имеют место при выполнении равенства

$$\langle \Delta b(q, \omega) \Delta b(q', \omega') \rangle = 2\pi L \Delta(q + q') \delta(\omega + \omega') \langle |\Delta b(q, \omega)|^2 \rangle, \quad (25)$$

где $\Delta(q + q')$ - символ Кронекера, отличный от нуля при $q = -q'$, и $\delta(\omega + \omega')$ - дельта-функция Дирака. Действительно, в результате подстановки получаем

$$\langle \Delta b_l(t_1) \Delta b_m(t_2) \rangle = \frac{1}{L} \sum_q e^{iq(l-m)a} \int_{-\infty}^{+\infty} \langle |\Delta b(q, \omega)|^2 \rangle e^{-i\omega(t_1-t_2)} \frac{d\omega}{2\pi}. \quad (26)$$

Под угловыми скобками в (26) следует понимать средние по различным реализациям случайного процесса значения, так что величина $\langle |\Delta b(q, \omega)|^2 \rangle$ представляет собой спектральную плотность мощности или спектральную функцию случайных изменений длины области перекрытия.

Теперь несложно вычислить корреляционную функцию $\langle x(t_1)x(t_2) \rangle$ для величины локальных перемещений в измерительном объеме. Подставляя в корреляционную функцию выражение (23) и учитывая для величины $R(q, \omega)$ свойства коррелятора (25), находим

$$\langle x(t_1)x(t_2) \rangle = \frac{1}{L} \sum_q \frac{1}{N^2} \sum_{l,m=1}^N e^{iq(l-m)a} \int_{-\infty}^{+\infty} \langle |R(q, \omega)|^2 \rangle e^{-i\omega(t_1-t_2)} \frac{d\omega}{2\pi}. \quad (27)$$

Заметим, что в этом выражении от переменных суммирования l и m зависит только экспоненциальный множитель $\exp\{iq(l-m)a\}$, что позволяет произвести суммирование:

$$\frac{1}{N^2} \sum_{l,m=1}^N e^{iq(l-m)a} = \left| \frac{1}{N} \sum_{l=1}^N e^{iqla} \right|^2 = \frac{\sin^2(qNa/2)}{N^2 \sin^2(qa/2)}. \quad (28)$$

С учетом пределов изменения волнового числа знаменатель полученного выражения с ростом $|q|$ монотонно возрастает от 0 до $N^2 \gg 1$, в то время как числитель представляет собой ограниченную и быстро осциллирующую функцию. Следовательно, независимо от способа возбуждения мышечных колебаний при использовании доплеровского метода измерений вклад в отклик должны вносить преимущественно длинноволновые возмущения $qa \leq N^{-1} \ll 1$. Это дает основание ограничиться в числителе выражения (22) первым слагаемым, которое имеет наименьший порядок малости по волновому числу:

$$R(q, \omega) \cong -2ie^{-iqa/2} \frac{\alpha}{m_A + m_M} \frac{\sin(qa/2)}{\omega^2 - \omega_-^2} \Delta b(q, \omega).$$

В результате выражение (27) преобразуется к виду

$$\langle x(t_1)x(t_2) \rangle = \frac{4\alpha^2}{(m_A + m_M)^2} \frac{1}{LN^2} \sum_q \sin^2(qNa/2) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\langle |\Delta b(q, \omega)|^2 \rangle}{(\omega^2 - \omega_-^2)^2} e^{-i\omega(t_1-t_2)} \frac{d\omega}{2\pi}, \quad (29)$$

из которого следует, что спектральная функция измеримых доплеровским методом локальных перемещений мышечных тканей описывается выражением

$$S(\omega) = \left(\frac{2c}{a} \right)^4 \frac{1}{LN^2} \sum_q \frac{\langle |\Delta b(q, \omega)|^2 \rangle}{(\omega^2 - c^2 q^2)^2} \sin^2(qNa/2), \quad (30)$$

где $c^2 = \alpha a^2 / 2(m_A + m_M)$. В этом выражении для частоты акустических фононов использован известный линейный закон дисперсии $\omega_- = cq$, который получается из (21) в длинноволновом приближении [29].

Спектральная функция случайных изменений длины областей перекрытия в (30)

определяется биохимическими процессами и, в частности, гидролизом АТФ и трансформацией энергии гидролиза в работу поперечных мостиков. В то же время, из общих свойств корреляционных функций понятно, что величина $\langle |\Delta b(q, \omega)|^2 \rangle$, как функция переменной q , тем шире, чем меньше радиус корреляции в работе поперечных мостиков различных саркомеров. В предельном случае полностью некоррелированных движений величина $\langle |\Delta b(q, \omega)|^2 \rangle$ не зависит от волнового числа, в результате чего в получающемся выражении для спектральной функции

$$S(\omega) = \left(\frac{2c}{a} \right)^4 \langle |\Delta b(\omega)|^2 \rangle \frac{1}{LN^2} \sum_q \frac{\sin^2(qNa/2)}{(\omega^2 - c^2q^2)^2} \quad (31)$$

при суммировании по q необходимо учитывать только резонансные свойства мышечных тканей и особенности метода измерений.

Отметим, что выражение (31) не дает представления о поведении спектральной функции в низкочастотной области, в частности, при $\omega < 2\pi c/La$. Оценить спектральные свойства регистрируемых локальных перемещений при $\omega \rightarrow 0$, когда наибольший вклад дают низкочастотные возбуждения с малыми волновыми числами, можно следующим образом. Запишем выражение (31) в виде разложения по волновому числу $q = 2\pi k/La$:

$$S(\omega) = \left(\frac{2c}{a} \right)^2 \langle |\Delta b(\omega)|^2 \rangle \frac{1}{L} \sum_k \frac{(2\pi c/La\omega)^2 k^2}{[1 - (2\pi c/La\omega)^2 k^2]^2}, \quad (32)$$

а суммирование по k с учетом хорошей сходимости ряда распространим от $-\infty$ до $+\infty$. Тогда спектральная функция приобретает вид

$$S(\omega) = \left(\frac{2c}{a\omega} \right)^2 \langle |\Delta b(\omega)|^2 \rangle \frac{1}{L} \left\{ \sum_{k=-\infty}^{\infty} \frac{1}{[1 - (2\pi c/La\omega)^2 k^2]^2} - \sum_{k=-\infty}^{\infty} \frac{1}{1 - (2\pi c/La\omega)^2 k^2} \right\} \quad (33)$$

и сводится, таким образом, к известным табличным рядам [35]:

$$\sum_{k=-\infty}^{\infty} \frac{1}{1 - (2\pi c/La\omega)^2 k^2} = \frac{La\omega}{2c} \operatorname{ctg} \frac{La\omega}{2c},$$

$$\sum_{k=-\infty}^{\infty} \frac{1}{[1 - (2\pi c/La\omega)^2 k^2]^2} = \frac{1}{2} \left(\frac{La\omega}{2c} \right)^2 \sin^{-2} \left(\frac{La\omega}{2c} \right) + \frac{1}{2} \frac{La\omega}{2c} \operatorname{ctg} \frac{La\omega}{2c}.$$

Подставляя эти значения в (33), приходим к следующему выражению для спектральной функции локальных мышечных перемещений

$$S(\omega) = \frac{2}{L} \left(\frac{c}{a\omega} \right)^2 \langle |\Delta b(\omega)|^2 \rangle \frac{(La\omega/2c)^2}{\sin^2(La\omega/2c)} \left[1 - \frac{\sin(La\omega/c)}{La\omega/c} \right]. \quad (34)$$

Из (34) прямо следует, что при $\omega \ll c\pi/La$ спектральная функция стремится к некоторому предельному значению

$$S(\omega) = \frac{L}{3} \langle |\Delta b(\omega)|^2 \rangle,$$

и остается конечной при $\omega = 0$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственно из выражений (29) и (30) видно, что в спектре регистрируемых локальных перемещений действительно могут быть максимумы, связанные со спектром собственных резонансных колебаний мышечных волокон. Аналогичные особенности характерны и для спектральной функции (34). Достаточно очевидным представляется тот факт, что аналогичные максимумы должны быть и в спектре акустической эмиссии, где непосредственно измеряемой величиной является акустическое давление, возникающее в результате флуктуационных движений. Представленная простая динамическая модель не учитывает релаксационных механизмов и не дает, таким образом, возможности учесть затухание возбуждений. Понятно, однако, что чисто феноменологически для учета затухания достаточно произвести в выражениях (18) – (19) и в дисперсионном уравнении (20) замену $\omega \rightarrow \omega + i\gamma$, где γ - декремент затухания. Тогда максимумы спектральных функций (29) и (30) будут иметь ограниченное значение и ширину, определяемую декрементом затухания.

Как отмечалось выше, спектральная функция случайных изменений длины областей перекрытия в (30) определяется биохимическими процессами, протекающими при трансформации энергии гидролиза АТФ в работу поперечных мостиков. С точки зрения описания всего механохимического цикла работы актин-миозинового комплекса представленная модель не является, очевидно, полной и должна быть дополнена кинетическими уравнениями цикла работы мостиков. В этом случае, например, для стационарного режима работы $d(u_i - v_i)/dt = v = const$ возможно совместное решение системы динамических и кинетических уравнений, которое приведет к уравнению Хилла и выражениям для его коэффициентов. С другой стороны, представленная физико-математическая модель может быть использована, вообще говоря, и для описания нестационарных режимов движения.

Заметим, что фоновые по смыслу модели применялись еще Хаксли для описания одиночного мостика, как осциллятора [30], движение которого обусловлено тепловыми флуктуациями. Настоящая модель не касается динамики самих областей перекрытия и возможных колебательных возбуждений в α -спиральных участках молекул миозина, для описания которых использовались различные модели, включая экситонные и солитонные [36]. Рассмотренным в настоящей работе возбуждениям мышечного волокна отвечают в соответствии с рис.1 продольные акустические и оптические фононы. Формально уравнения для поперечных механических колебаний имеют такой же вид, как и для продольных, но с другой силовой постоянной. Однако в этом случае области перекрытия, которые в соответствии с выражением (9) связаны с флуктуациями числа активных мостиков, не могут, по-видимому, играть роль активных элементов цепочки саркомеров.

Далее, в соответствии с рис.1 упругий элемент формально связан с упругостью актиновых филаментов. В то же время имеются некоторые экспериментальные данные, указывающие на то, что при активном изометрическом сокращении происходит изменение длины именно толстой нити [37,38]. Несложно убедиться, однако, что система динамических уравнений независимо от природы упругого элемента всегда будет иметь вид (1) – (2). Отдельный учет упругости и приведенной массы всех структурных составляющих саркомера лишь усложнит рассмотрение и увеличит число независимых мод колебаний, которые могут давать вклад в спектральные функции измеримых величин. Понятно, что при условии их возбуждения поперечные моды колебаний также могут давать вклад в спектральные функции.

Выбор флуктуаций величины областей перекрытия в виде (10) предполагает, что их работа в пределах одного и того же саркомера скоррелирована. Наоборот, в

соответствии с (31) предполагается некоррелированность движений даже в соседних саркомерах. Такие предположения представляются достаточно реалистическими, но не являются принципиальными. Как известно [29], при $q = 0$ оптической фононной ветви соответствуют такие колебания структурных составляющих цепочки, при которых центры масс примитивных ячеек (саркомеров) остаются неподвижными. Поэтому в длинноволновом приближении, к которому приводит доплеровский метод измерения, вклад таких колебаний всегда будет несколько подавлен. Иными словами, из-за способа возбуждения и метода регистрации в (28) остаются только акустические фононы, которые при $q = 0$ описывают трансляцию цепочки, как целого. В общем же случае нужно учитывать разные типы вынуждающих сил, а суммирование в (23) производить как по саркомерам, так и по мышечным волокнам, попадающим в измерительный объем.

Отметим, наконец, что в соответствии с (28) учет особенностей ультразвукового доплеровского метода измерений приводит не только к увеличению вклада длинноволновых возбуждений, но и вырезанию тех резонансных частот, для которых волновое число удовлетворяет уравнению $\sin(qNa/2) = 0$. При переходе от формулы (32) к асимптотическому выражению (34) эта особенность теряется, поскольку результат не зависит от N и резонансными оказываются все частоты. В действительности выражение (34) необходимо лишь для оценки поведения спектральной функции при $\omega \rightarrow 0$.

ВЫВОДЫ

В работе предложена достаточно простая физическая модель, позволяющая описать собственные и вынужденные флуктуационные движения при изометрических сокращениях мышечных тканей. Собственные колебания при изометрических сокращениях эквивалентны акустическим и оптическим фононам в известной модели коллективных возбуждений для одномерной решетки с двумя атомами в примитивной ячейке. Дискретный спектр собственных частот отражает периодичность структуры мышечного волокна и отражает его упругие свойства. Учет в явном виде активных элементов мышечных волокон в виде областей перекрытия актиновых и миозиновых филаментов позволяет записать систему динамических уравнений вынужденных флуктуационных движений основных структурных элементов мышечных саркомеров.

Для разработки клинически эффективного метода доплеровской миографии в работе проведено теоретическое исследование ультразвукового доплеровского отклика при протекании физико-химических процессов, инициирующих мышечные сокращения. Показано, что спектральные характеристики реально измеряемых доплеровским методом локальных мышечных движений связаны со спектром собственных колебаний в мышечном волокне, как механической системе. Проведенный теоретический анализ подтверждает принципиальную возможность использования ультразвукового доплеровского метода для диагностики состояния скелетных мышц путем анализа локальных флуктуационных движений мышечных тканей под действием внешней нагрузки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hemmerling TM, et al. Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle // *Anesthesia & Analgesia*. 2004. – V. 98. – P. 377-381.
2. Hemmerling T.M., 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.* V. 51. - V. 2. - 2004. - P. 116-121.

3. D.T. Barry, N.M. Cole. Muscle sounds at the resonant frequencies of skeletal muscle // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 1990. – V. 37, N 5. – P.525-531.
4. S.F. Levinson, H. Kanai, H. Hasegawa. Doppler myography – detecting and imaging intrinsic muscle sounds // *Proceedings of the Fourth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity.* – Lake Travis, Austin, Texas, USA, -2005. – P. 100.
5. 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. 1. – С.79-87.
6. N. Pulkovski, P. Shenk, N.A. Maffioletti, and A.F. Mannion. Tissue Doppler imaging for detecting onset of muscle activity // *Muscle Nerve.* – 2008. – V. 37. – P.638-649.
7. Kitamura K., Tokunaga M., Iwane A.H., Yanagida T. A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of 5.3 nanometers // *Nature.* – 1999. – V. 397. – P. 129-134.
8. Katsuyuki Shiroguchi, Kazuhiko Kinoshita jr. Myosin V walks by lever action and Brownian motion // *Science.* – 2007. – V.316. – P. 1208-1212.
9. Reconditi M., Koubassova N., Linari M. et al. The conformation of myosin head domains in rigor muscle determined by X-ray interference // *Biophys. J.* – 2003. – V. 85. – P.1098-1110.
10. Linari M., Brunello E., Reconditi M. et al. The structural basis of the increase in isometric force production with temperature in frog skeletal muscle // *J. Physiol.* – 2005. – V. 567. – P. 459-469.
11. Piazzesi G., Reconditi M., Linari M. et al. Mechanism of force generation by myosin heads in skeletal muscle // *Nature.* – 2002. – V. 415. – P. 659-662.
12. Rayment I., Rypniewski W., Schmidt-Base K. et al. Three dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor // *Science.* – 1993. – V. 261. – P. 50-58.
13. Rayment I., Holden M.H., Whittaker M. et al. Structure of actin-myosin complex and its implications for muscle contraction // *Science.* – 1993. – V. 261. – P. 58-65.
14. Wells P.N.T. Doppler studies of the vascular system (Review) // *Europ. J. Ultrasound.* – 1998. – V. 7. – P. 3-8.
15. Kanai H, Sato M., Koiwa Y., Chubachi N. Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations // *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr. Freq. Control.* – 1996. – V. 43. – P. 791-810.
16. Mashiyama T., Hasegawa H., Kanai H. Designing beam steering for accurate measurement of intima-media thickness at carotid sinus // *Jap. J. Appl. Phys.* – 2006. – V. 45, N5B. – P. 4722-4726.
17. de Korte C.L., Pasterkamp G., van der Steen A.F.W. et al. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries *in vitro* // *Circulation.* – 2000. – V. 102. – P. 617-623.
18. Rubin J.M., Xie H., Kim K. et al. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans // *J. Ultrasound Med.* – 2006.- V. 25, N9. – P. 1179-1186.
19. Ophir J., Alam S.K., Garra B.S. et al. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound // *J. Med. Ultrason.* – 2002. – V. 29, N4. – P. 155-171.
20. Girnyk S., Barannik A., Barannik E. et al. The estimation of elasticity and viscosity of soft tissues *in vitro* using the data of remote acoustic palpation // *Ultrasound Med. Biol.* – 2006. – V. 32, N2. – P. 211-219.
21. Barannik E.A., Girnyk S.A., Tovsniak V.V., Marusenko A.I., Volkhov V.A., Sarvazyan A.P. The influences of viscosity on the shear remotely induced by focused ultrasound in viscoelastic media // *JASA.* – 2004. V.115. –P.2358-2364.
22. Cooke R. The mechanism of muscle contraction. *CRC Crit. Rev. Biochem.* –1986. V.21. –P. 53–118.
23. Э.И. Борзяк, Л.И. Волкова, Е.А. Добровольская и др. *Анатомия человека: В двух томах. т.1. -М.: Медицина, 1996. -544 с.*
24. Piazzesi G. and Lombardi V. A cross-bridge model that is able to explain mechanical and energetic properties of shortening muscle // *Biophys. J.* – 1995. – V. 68. – P. 1966-1979.
25. Ganhui Lan and Sean X. Sun. Dynamics of Myosin-Driven Skeletal Muscle Contraction: I. Steady-State Force Generation // *Biophysical Journal.* –2005. –V. 88. –P. 4107-4117.
26. Duke T.A.J. Molecular model of muscle contraction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1999. – V.96. – P. 2770–2775.
27. Xiumei Liu, Pollack G.H. Stepwise Sliding of single actin and myosin filaments // *Biophys. J.* – 2004. – V.86. – P. 353-358.
28. Finer J.T., Simmons R.M., Spudich J.A. Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometer steps // *Nature.* – 1994. – V.368. – P.113-119.
29. Ч. Киттель. Введение в физику твердого тела. – М.: Наука, 1978. – 792с.
30. Huxley A.F. Muscle structure and theories of contraction // *Progr. Biophys. Biophys. Chem.* – 1957. – V.7. – P.255-318.

31. Hill T.L., White J.M. On the sliding-filament model of muscular contraction. IV. Calculation of the force-velocity curves // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1968. – V.60, N 3. – P.889-896.
32. В.И.Дещеревский. Математические модели мышечного сокращения. – М.: Наука. - 1977. – 160с.
33. Ford L.E., Huxley A.F., Simmons R.M. The relation between stiffness and filament overlap in stimulated frog muscle fibers // *J. physiol.* – 1981. – V.311. – P.219-249.
34. Forcinito M., Epstein M, Herzog W. Theoretical consideration on myofibril stiffness // *Biophys. J.* – 1997. – P.1278-1286.
35. И.С. Градштейн, И.М. Рыжик. Таблицы интегралов, сумм, рядов и произведений. – М.: Наука, 1971. – 1108с.
36. Давыдов А.С. Биология и квантовая механика – К.: Наукова думка, 1979. – 296с.
37. Pollack G.H. The cross-bridge theory // *Physiol. Reviews.* – 1983. – V.63. – P.1049-1113.
38. Brunello E., Bianco P., Piazzesi G., Linari M., Reconditi M., Panine P., Naryanan T., Hellsby W.I., Irving M., Lombardi V. Structural changes in the myosin filament and cross-bridges during active force development in single intact frog muscle fibres: stiffness and X-ray diffraction measurements // *J. Physiol.* – 2006. – V.577. – P.971-984.