



БИОМЕХАНИКА

УДК 539.2/.6+612.76+519.68: [5/6+3]

М.А. ЖУРАВКОВ, д-р физ.-мат. наук, профессор

Министр образования Республики Беларусь

Министерство образования Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

Н.П. МИТЬКОВСКАЯ, д-р мед. наук, профессор

заведующий 3-й кафедрой внутренних болезней¹

О.В. ЛАСКИНА

ассистент 3-й кафедры внутренних болезней¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Н.С. РОМАНОВА

младший научный сотрудник лаборатории прикладной механики²

E-mail: RomanovaNS@bsu.by

Н.А. ПРОХОРОВ

магистр механико-математического факультета²

E-mail: fart91@tut.by

²Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

Статья поступила 14.01.2015.

ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ СВОЙСТВ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИЙ НАНОИНДЕНТИРОВАНИЯ. ЧАСТЬ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данной работе представлены результаты исследования гемореологических модификаций, вызванных изменением физико-механических характеристик эритроцитов под влиянием ишемической болезни сердца, остро коронарного синдрома, и эффективность включения в комплексную терапию пациентов с острым коронарным синдромом ультрафиолетовой модификации крови и экстракорпоральной аутогеомомагнитотерапии в основе технологий наноиндентирования и методологии обработки полученных данных, предложенных в первых двух частях данного цикла работ. Для расчета функции зависимости модуля упругости для каждого из 320 наборов данных, полученных по образцам эритроцитов пациентов до и после лечения, использовались модифицированный алгоритм Крика расчета точки контакта и разработанный новый алгоритм расчета точки контакта, предложенные авторами и описанные в первых двух частях данной работы.

Ключевые слова: физико-механические свойства эритроцитов, гемореологические модификации, модели вязкоупругости дробного порядка, модифицированный алгоритм Крика, ультрафиолетовая модификация крови и экстракорпоральная аутогеомомагнитотерапия, острый коронарный синдром

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания, наравне с онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом, прочно удерживают первенство среди самых распространенных и опасных болезней XXI века. По оценкам Всемирной организации здравоохранения к 2030 году около 23,3 млн человек умрет от болезней сердца и инсульта.

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти в более чем 55 % случаев общей смертности населения Республики Беларусь [1].

Острый коронарный синдром определен как наиболее тяжелый период обострения ишемической болезни сердца. Как правило, в течение первого года после первого эпизода острого коронар-

ного синдрома у 25 % пациентов встречается повторная коронарная атака, приводящая к инфаркту миокарда, инсульту или смерти [2, 3].

Сердечно-сосудистые заболевания приводят к нарушениям реологических свойств крови. В частности, до 40 % пациентов с ишемической болезнью сердца имеют существенные нарушения реологии крови с характерным повышенным уровнем вязкости крови и замедленным кровотоком, что свидетельствует об изменениях таких важных реологических свойств эритроцитов, как деформируемость и агрегируемость [2, 4, 5, 10, 11]. Причем снижение деформируемости эритроцитов приводит к нарушению капиллярного кровотока, снижению снабжения миокарда кислородом и развитию острых приступов ишемии.

Одной из основных задач фармакологии является создание высокоэффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний с целью увеличения продолжительности жизни и периода трудоспособной активности людей. При сердечно-сосудистых заболеваниях изучение гемореологических модификаций, вызванных изменением физико-механических характеристик эритроцитов, приобретает особо важное значение, поскольку именно реологические свойства крови определяют транспорт кислорода и лекарственных препаратов в микрососудах [6]. В этой связи построение механико-математических моделей, позволяющих анализировать эластичность эритроцитов, скорость проникновения лекарственных препаратов через биологическую ткань и доставку препаратов к определенным органам, является актуальным и важным [7–9].

Исследование упругих свойств эритроцитов методом силовой спектроскопии. Интерпретация результатов измерений. В данной части работы приведены результаты выполненных клинических исследований с использованием разработанных алгоритмов определения точки контакта индентора и биотканей и предложенных механико-математических моделей расчета механических характеристик образцов как решение соответствующих контактных задач механики [8, 9].

Экспериментальные исследования выполнялись с образцами эритроцитов, полученными от 30 пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия, острый субэндокардиальный инфаркт миокарда) в возрасте $61,2 \pm 3,6$ лет, из них 52,6 % пациентов составляли мужчины, 47,4 % — женщины.

Первой группе, состоявшей из 10 пациентов, к медикаментозной терапии, включающей в себя назначение дезагрегантов (аспирин, клопидогрель), антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины), ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, бета-адреноблокаторов, статинов, нитратов короткого и пролонгированного действия, в комплексную терапию была добавлена эк-

стракорпоральная ультрафиолетовая модификация крови (УФМК) [10, 11]. Осуществлялось проточное облучение крови из локтевой вены в аппарате «Надежда» с ртутной лампой ИВР, 80 % излучения которой приходится на длину волны $\lambda = 254$ нм. В процессе УФМК кровь, протекавшая из локтевой вены через кварцевую кювету емкостью 3 мл, облучалась в течение 20 мин, а затем весь объем забираемой крови (~150 мл) возвращался пациенту через облучаемую кювету. Плотность мощности на поверхности кюветы составляла 1,5 мВт/см². Используемая доза с учетом общего объема отобранной крови и объема облучаемой кюветы была равна 0,07 Дж/см². Курс лечения состоял из 5 процедур длительностью 40 мин ежедневно. Первая процедура УФМК проводилась через 48 ч после поступления пациентов в стационар.

Второй группе, состоящей из 10 пациентов, к медикаментозному лечению была добавлена экстракорпоральная аутогемамагнитотерапия (ЭАГМТ) [10, 11]. Пациентам проводилась ЭАГМТ аппаратом НЕМОСПОК в режиме № 8 (индукция магнитного поля 120 мТл, 20 мин) на кровь, взятую из вены во флакон с антикоагулянтом (гепарин 5000 единиц), ежедневно по одной процедуре в течение 5 дней. Первая процедура магнитотерапии проводилась через 48 ч после поступления пациентов в стационар.

Контрольная группа состояла из 10 пациентов, которые получали медикаментозную терапию без включения УФМК и ЭАГМТ. Основные и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В исследованиях использовался атомно-силовой микроскоп NT-206 (ОАО «Микротестмашины», Республика Беларусь) с возможностью микропозиционирования зонда над образцом в пределах площадки 10×10 нм. Сканирование осуществлялось кремневыми зондами жесткостью 3 Н/м и углом раствора 40°. Специально для исследования эритроцитов зонд был предварительно затуплен таким образом, что радиус закругления острия зонда увеличился до значений 40–60 нм.

Для расчета зависимости модуля упругости для каждого из 320 наборов данных, полученных по образцам эритроцитов пациентов до и после лечения, использовались следующие, приведенные в части 1 данной серии статей, решения задачи индентирования [8]:

- 1) классическое решение задачи Герца для сферического индентора (модель 1);
- 2) решение для конусоидального индентора со сферическим основанием (модель 2);
- 3) решение Снедана для сферы (модель 3);
- 4) решение Герца для вязкоупругих материалов с использованием дробных производных (модель 4);
- 5) решение задачи для конусоидального индентора со сферическим основанием для вязкоупругих материалов с использованием производных дробного порядка (модель 5).

Кроме того, для каждого из набора данных использовалось два алгоритма определения точки контакта: модифицированный алгоритм Крика расчета точки контакта и разработанный новый алгоритм расчета точки контакта [9].

Обратим внимание на имеющиеся отличия итоговых зависимостей, полученных для решений с учетом процессов вязкоупругости с использованием дробных производных порядка $\alpha = 0,2$ от обычных решений (рисунок).

Так, на основании результатов, представленных на рисунке, видно, что учет вязкоупругости с использованием дробных производных с порядком $\alpha = 0,2$ позволяет получить зависимости модуля упругости от нормализованного времени индентирования очень близкими к константе. Более того, в отличие от полученных результатов для аналогичных моделей с дробными производными, но без учета процессов вязкоупругости, они значительно лучше коррелируют с решением Снедана.

Результаты исследований позволяют сделать вывод об эффективности использования модельных решений для вязкоупругих материалов с использованием дробных производных при выполнении оценки упругих свойств биологических тканей, таких, как эритроциты.

Полученные данные использовались для изучения эффективности лечебного действия ультрафиолетовой модификации крови (УФМК) и экстракорпоральной автогемагнитотерапии (ЭАГМТ) для пациентов с острым коронарным синдромом.

Для решения данной задачи использовались результаты лечения 30 пациентов, страдающих острыми фазами ишемической болезни сердца (13 паци-

ентов с диагнозом «прогрессирующая стенокардия», 7 пациентов с диагнозом «субэндокардиальный инфаркт миокарда»), в комплексное лечение которых включался курс УФМК или ЭАГМТ. В контрольную группу входило 10 пациентов (пациенты № 3, 7, 8) с острым коронарным синдромом (7 пациентов с диагнозом «прогрессирующая стенокардия», 3 пациента с диагнозом «субэндокардиальный инфаркт миокарда»).

В результате, для каждого образца данных по эритроцитам было получено по 10 результатов зависимостей модуля упругости от нормализованного времени (5 видов решений, для каждого по два способа определения точки контакта).

Исследовались образцы эритроцитов пациентов до и после проведения курса лечения. Для каждого пациента по полученным данным был рассчитан средний модуль упругости до и после лечения. Результаты расчетов представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблиц 1 и 2 после лечения у всех пациентов не контрольной группы модуль упругости эритроцитов существенно увеличился. При этом в контрольной группе, для которой проводилось только медикаментозное лечение, что имеет более слабый и кратковременный эффект, наблюдается совсем несущественное увеличение модуля упругости, а у пациента № 8 произошло даже его незначительное понижение. Пациенту № 8 был диагностирован острый коронарный синдром на фоне онкологического заболевания. Это свидетельствует об эффективности включения в комплексную терапию пациентов с острым коронарным синдромом УФМК или ЭАГМТ по сравнению с применением медикаментозной терапии.

Выводы. В статьях данной серии предложены новые модели и алгоритмы для дальнейшего развития технологии изучения свойств и состояния биоматериалов на основе метода АСМ, описаны результаты выполненных экспериментов с использованием разработанных новых подходов применительно к расчетам модуля упругости эритроцитов.

Построены новые решения задачи индентирования с учетом вязкоупругости исследуемого материала на основе метода фиктивных перемещений (принцип Вольтера) с использованием дробных производных.

Выполненные расчеты модуля упругости на основе новых решений с использованием результатов экспериментов, полученных методом силовой спектроскопии, показали высокую эффективность и достоверность предложенных методик, включающих технологию расчета точки контакта индентора с образцом и уточненных математических моделей для вычисления упругих характеристик образцов на основе обработки экспериментальных данных.

Выполнен анализ алгоритма Крика определения точки контакта для данных, полученных экспериментальным путем, показана недостаточная эффективность данного алгоритма применительно к биоматериалам. Предложена модификация

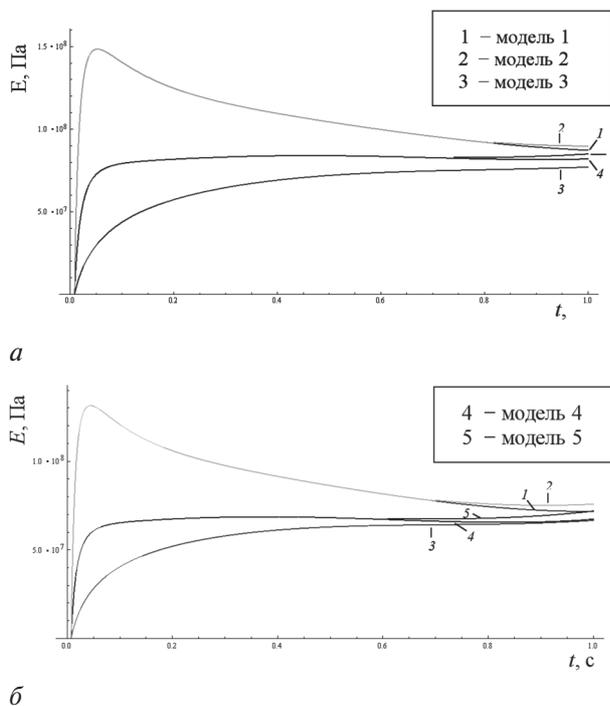


Рисунок — Примеры графиков зависимости модуля упругости эритроцитов от нормализованного времени

Таблица 1 — Среднее значение модуля упругости эритроцитов пациентов до и после лечения (МАТК — модифицированный алгоритм Крика расчета точки контакта; РАТК — разработанный новый алгоритм расчета точки контакта [9])

Пациент Вид модели		Пациент 1 E, МПа		Пациент 2 E, МПа		Пациент 3 E, МПа		Пациент 4 E, МПа	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Модель 1	МАТК	41,93	94,79	31,46	172,85	81,05	92,75	38,94	72,07
	РАТК	40,36	106,09	31,12	188,11	82,25	103,18	41,27	76,45
Модель 2	МАТК	42,15	95,73	32,15	172,90	83,98	94,84	39,30	71,45
	РАТК	40,55	106,70	31,82	188,15	95,31	103,21	41,55	78,09
Модель 3	МАТК	29,97	74,25	26,16	76,26	49,08	51,85	29,71	59,25
	РАТК	28,11	79,95	25,83	76,89	49,63	53,35	30,85	61,52
Модель 4	МАТК	35,09	85,56	27,65	156,56	71,37	77,61	33,47	66,62
	РАТК	32,18	89,48	26,95	163,04	71,22	81,26	33,79	67,32
Модель 5	МАТК	35,39	86,76	28,50	156,63	72,02	77,67	34,00	68,74
	РАТК	32,44	90,45	27,83	163,10	72,72	81,30	34,24	69,25

Таблица 2 — Средние значение модуля упругости эритроцитов пациентов до и после лечения (МАТК — модифицированный алгоритм Крика расчета точки контакта; РАТК — разработанный новый алгоритм расчета точки контакта [9])

Пациент Вид модели		Пациент 5 E, МПа		Пациент 6 E, МПа		Пациент 7 E, МПа		Пациент 8 E, МПа	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Модель 1	МАТК	93,95	158,45	49,18	94,46	54,05	96,48	34,72	26,55
	РАТК	102,99	186,23	51,89	101,46	58,41	96,70	38,55	28,50
Модель 2	МАТК	93,97	158,57	49,42	94,50	54,46	96,56,	34,95	26,80
	РАТК	103,00	186,33	51,94	101,03	58,75	96,79	38,74	28,70
Модель 3	МАТК	54,14	77,52	36,89	58,11	39,83	58,11	25,54	19,15
	РАТК	54,27	82,74	38,04	60,07	41,78	58,52	27,75	20,12
Модель 4	МАТК	88,29	147,24	42,69	82,27	47,26	79,17	28,12	21,11
	РАТК	89,12	156,06	43,21	85,29	48,29	79,39	29,65	22,06
Модель 5	МАТК	88,32	147,39	43,06	82,33	47,78	79,31	28,46	21,40
	РАТК	89,22	156,19	43,52	85,34	48,75	79,56	29,96	22,50

алгоритма Крика, в результате его эффективность увеличилась в несколько раз.

Вместе с тем показано, что существуют ситуации, когда и модифицированный алгоритм Крика не позволяет получить корректные результаты. Поэтому был разработан отличающийся от предыдущих новый алгоритм определения точки контакта.

Выполненные эксперименты по проверке предложенных алгоритмов на 320 образцах эритроцитов показали их высокую эффективность. От-

мечен достоверный эффект включения в комплексную терапию пациентов с острым коронарным синдромом экстракорпоральной ультрафиолетовой модификации крови и экстракорпоральной аутогемотерапии.

Разработанные технологии были использованы при изучении штампов конкретных пациентов учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» города Минска, страдающих ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом для изучения эффективности таких применяемых лечеб-

ных технологий как экстракорпоральная ультрафиолетовая модификация крови и экстракорпоральная аутогемоманнитотерапия [2, 10, 11].

Список литературы

1. World Health Statistics — Geneva (CH): World Health Organization, 2013. — 172 p.
2. Ласкина, О.В. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у пациентов с острым коронарным синдромом в процессе проведения ультрафиолетовой модификации крови и экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии / О.В. Ласкина, Г.А. Залеская, Н.П. Митьковская // Ангиокоагулянтная терапия на современном уровне: сб. науч. ст. БГМУ. — Минск, 2010. — С. 42–46.
3. Zhuravkov, M. Fractional viscoelastic models in biomechanics / M. Zhuravkov, N. Romanova // The First Workshop on fractional calculus and its applications, Al-Ain, United Arab Emirates, 25–26 April, 2013.
4. Люсов, В.А. Гемостаз и реология крови при различных формах ишемической болезни сердца / В.А. Люсов, А.С. Парфенов // Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1979. — 140 с.
5. Ройтман, Е.В. Клиническая гемореология / Е.В. Ройтман // Тромбоз, гемостаз и реология. — № 3(15). — 2003. — С. 14–15.
6. Петровиченко, Е.П. Влияние аспирина на реологические свойства крови пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.П. Петровиченко, И.А. Тихомирова, А.С. Петровиченко // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. — 2008. — Т. 7, вып. 1.
7. Mechanical-mathematical modelling of biological tissue behaviour / M. Zhuravkov [et all.] // Analytic Methods in Interdisciplinary Applications. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics. — 2015. — Vol. 116. — Pp. 153–181.
8. Журавков, М.А. Об определении свойств биоматериалов на основе технологий наноиндентирования. Ч. 1. Модификация моделей контактной механики при моделировании процессов наноиндентирования / М.А. Журавков, Н.С. Романова, Н.А. Прохоров // Механика машин, механизмов и материалов. — 2015. — № 1. — С. 47–57.
9. Журавков, М.А. Об определении свойств биоматериалов на основе технологий наноиндентирования. Ч. 2. Методики определения точки контакта в методе силовой спектроскопии / М.А. Журавков, Н.С. Романова, Н.А. Прохоров // Механика машин, механизмов и материалов. — 2015. — № 1. — С. 58–65.
10. Применение ультрафиолетовой модификации крови для лечения больных с острым коронарным синдромом / О.В. Ласкина [и др.] // Актуальные вопросы кардиологии: сб. науч. тр., посвящ. 10-летию юбилею сотрудничества между Белорус. гос. мед. ун-том, интервенц. кардиологами Ун-та Зап. Онтарио (Канада) и кардиологами Республики Беларусь. — Минск. — 2010. — С. 167–175.
11. Оптические методы коррекции кислородтранспортных характеристик крови и их биомедицинские применения / Г.А. Залеская [и др.] // Журн. прикл. спектр. — 2010. — Т. 77(3). — С. 451–459.

ZHURAVKOV Michael A., Dr. Phys.-Math. Sc., Professor

Minister of Education of the Republic of Belarus

Ministry of Education of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

MITKOVSKAY Nataliya P., Dr. Med. Sc., Professor

Head of the 3rd Department of Internal Diseases¹

LASKINA Olga V.

Assistant of the 3rd Department of Internal Diseases¹

¹Belarusian state Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ROMANOVA Natalie S.

Research Associate of the Theoretical and Applied Mechanics Department²

E-mail: RomanovaNS@bsu.by

PROHOROV Nicholas A.

Master's Student of the Mechanics and Mathematical Faculty²

E-mail: fart91@tut.by

²Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Received 14 January 2015.

DEFINITION OF BIOMATERIALS' PROPERTIES ON BASE OF THE NANOINDENTATION TECHNOLOGIES. PART 3. CLINICAL TRIAL RESULTS

This paper is a part of the series of works which are devoted to development of analytical and experimental methods to estimate the physical and mechanical properties of biomaterials and biostructures. Proposed methods are designed on the basis of nanoindentation and atomic force microscopy (AFM). Results of hemorheological modifications study due to changes in the physico-mechanical properties of erythrocytes under the influence of coronary heart disease, acute coronary syndrome are presented this paper. The effectiveness of ultraviolet modifications and extracorporeal blood autogemomagnitoterapii for real patients is shown.

Keywords: *physical and mechanical properties of red blood cells (erythrocytes), hemorheological modifications, viscoelasticity model of fractional order modified algorithm Creek, UV modification of blood and extracorporeal autogemomagnitoterapiya, acute coronary syndrome*

References

1. World Health Statistics – Geneva (CH): World Health Organization, 2013. 172 p.
2. Laskina O.V., Zalesskay G.A., Mitkovskay N.P. Electrophoreticheskay podvignost u pacientov s ostrim koronarnim sindromom v prothesse provedeniya ultrafioletovoi modifikatsii krovi i ekstrakorporalnoi autogemomagnitoterapii [Electrophoretic mobility of erythrocytes in patients with acute coronary syndrome in the course of UV modification and extracorporeal blood autogemomagnitoterapii]. *Antikoagulyantnaya terapiya na sovremenom urovne* [Anticoagulation therapy at the present level], 2010, pp. 42–46.
3. Zhuravkov M., Romanova N. Fractional viscoelastic models in biomechanics. *The First Workshop on fractional calculus and its applications*. Al-Ain, United Arab Emirates, 2013.
4. Lyusov V.A., Parphenov A.S. Gemostaz i reologiya krovi pri razlichnix formax ishemichekoi bolezni serdtsa [Hemostasis and blood rheology in various forms of ischemic heart disease]. *Actualnie problemi gemostaziologii* [Actual problems of Hemostasis]. Minsk, 1979. 140 p.
5. Roytman E.V. Klinicheskaya gemoreologiya [Clinical hemorheology]. *Tromboz, gemostaz i reology* [Thrombosis, hemostasis and rheology], 2003, no. 3(15), pp. 14–15.
6. Petrochenko E.P., Tixomirova I.A., Petrochenko A.S. Vliyanie aspirina na reologicheskie svoystva [Effect of aspirin on blood rheology in patients with coronary heart disease]. *Matematicheskaya morfologiya*. [Mathematical morphology], 2008, vol. 7(1).
7. Zhuravkov M., Drozd L., Romanova N., Krupoderov A. Mechanical-mathematical modelling of biological tissue behaviour. *Analytic Methods in Interdisciplinary Applications. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics*, 2015, vol. 116, pp. 153–181.
8. Zhuravkov M., Romanova N., Prokhorov N. Ob opredelenii svoystv biomaterialov na osnove tekhnologii nanoindentirovaniya. Chast 1. Modifikatsia modeley kontaktnoy mekhaniki pri modelirovanii protsesov nanoindentirovaniya [Definition of biomaterials' properties on base of the nanoindentation technologies. Part 1. Modification of classical contact mechanics models for the using in the modeling of nanoindentation processes]. *Mekhanika mashin, mekhanizmov i materialov* [Mechanics of machines, mechanisms and materials], 2015, vol. 1, pp. 47–57.
9. Zhuravkov M., Romanova N., Prokhorov N. Ob opredelenii svoystv biomaterialov na osnove tekhnologii nanoindentirovaniya. Chast 2. Metodiki opredeleniya tochki kontakta v metode silovoy spektroskopii [Definition of biomaterials' properties on base of the nanoindentation technologies. Part 2. Techniques for determining the point of contact in the method of force spectroscopy]. *Mekhanika mashin, mekhanizmov i materialov* [Mechanics of machines, mechanisms and materials], 2015, vol. 1, pp. 58–65.
10. Laskina O.V., Mitkovskaya N.P., Zalesskaya G.A., Ulaschik V.S. Primenenie ultrafioletovoy modifikatsii krovi dlya lechenia bolnix s ostrim koronarnim sindromom [Application of UV modification of blood for the treatment of patients with acute coronary syndrome]. *Aktualnie voprosi kardiologii* [Cardiology Update]. Minsk, 2010, pp. 167–175.
11. Zalesskay G.A., Akulich A.V., Marochkov A.V., Laskina O.V., Mitkovskaya N.P. Opticheskie metody korreksii kislorodtransportnykh kharakteristik krovi i ikh biomeditsinskie primeneniya [Optical methods for correcting blood oxygen transport characteristics and their biomedical applications]. *Zhurnal prikladnoy spektr.* [Journal of Applied Spectroscopy], 2010, vol. 77(3), pp.451–459.