

ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА МИКРОПУЗЫРЬКОВЫХ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ В УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОЛЯХ

А. А. Дойников

Ультразвук широко применяется в медицине и биологии [1–3]. В последние годы особое внимание привлекают технологии, основанные на использовании свободных (не имеющих оболочки) и так называемых контрастно-агентных микропузырьков. Последние представляют собой искусственно созданные газовые пузырьки микронного размера, заключенные в биологическую оболочку [4]. Оболочка необходима для того чтобы предотвратить быстрое растворение и слипание пузырьков. Контрастно-агентные пузырьки вводятся внутрь объекта (например, в кровеносную систему пациента) с целью повысить эффективность запланированного ультразвукового воздействия. Свободные пузырьки используются для той же цели, при этом они могут вводиться в объект извне, но могут и самопроизвольно возникать внутри объекта за счет акустической кавитации [5]. Присутствие пузырьков, которые усиливают ультразвуковой эхосигнал, позволяет существенно повысить качество изображения зондируемого объекта, обычно – внутренних органов пациента [3]. Эта техника широко используется в диагностической кардиологии для оценки состояния сердца, визуализации циркуляции крови и оценки перфузии миокарда [6]. Аналогичные методики применяются в радиологии и онкологии, где с их помощью исследуется кровяное течение в брюшной и периферийной сосудистой системе [7], а также в сосудах внутри опухолей [8]. Разрабатываются методики по использованию контрастно-агентных пузырьков для измерения физиологической и патологической перфузии мозга [9]. Примерами очень перспективных клинических применений контрастно-агентных технологий являются целевая интроскопия и локализованная доставка лекарства и генов [10, 11]. Для реализации этих методик создаются специальные инкапсулированные пузырьки, называемые целевыми контрастными агентами, которые поглощаются только определенными тканями или прилипают только к определенным местам в теле. В результате повышается акустический контраст между нормальными и аномальными частями органов, что улучшает выявление внутренних повреждений органов, воспалительных процессов и тромбов [12, 13]. Кроме того, целевые контрастные агенты могут переносить лекарство или гены, которые необходимо доставить к специфическому месту или ткани, что дает беспрецедентные возможности для высокоселективного терапевтического воздействия. Наряду с пользой присутствие микропузырьков может причинять вред. Динамика микропузырьков в незапланированном режиме может приводить к повреждению тканей, внутреннему кровотечению, гибели

клеток, образованию опасных свободных радикалов в крови и т. д. [14, 15]. Чтобы избежать вредных последствий и максимально повысить эффективность полезных процессов, необходимо хорошо знать физические механизмы вышеописанных явлений, уметь их моделировать и предсказывать результат тех или иных действий.

В ныне проводимых исследованиях доминирует экспериментальное направление, тогда как разработка теоретических основ динамики контрастных агентов существенно отстает. Общий подход, который используется в подавляющем большинстве теоретических работ, заключается в простом переносе результатов, полученных в области физической акустики, на биологические системы. При этом специфика биологических систем либо полностью, либо в весьма значительной степени игнорируется. Например, для описания радиальных пульсаций микропузырьков (и свободных, и заключенных в оболочку), находящихся в биологической жидкости (крови), используются различные формы уравнения Рэлея – Плэссета, которое было получено в физической акустике для обычных газовых пузырьков, окруженных ньютоновской жидкостью (водой). Для того чтобы учесть неньютоновские свойства крови и присутствие оболочки в уравнение Рэлея – Плэссета феноменологически вводятся различные дополнительные члены [16–19]. Однако эксперименты показывают, что такой полуэмпирический подход не позволяет корректно описать ряд важнейших эффектов, происходящих в реальных биологических системах [20, 21]. В настоящее время совершенно очевидно, что дальнейшее развитие ультразвуковых микропузырьковых технологий настоятельно требует тщательных теоретических и численных исследований, которые должны строго учитывать специфическое реологическое поведение пузырьковой оболочки и окружающей биологической жидкости. Результаты, полученные при выполнении данной работы, позволяют продвинуться по пути решения указанной проблемы.

1. Контрастные агенты с альбуминовой и полимерной оболочкой

Наиболее математически строгая модель, описывающая радиальную пульсацию сферического газового пузырька с оболочкой из альбумина или полимера, была предложена Черчем [17]. Основным недостатком этой модели является пренебрежение трансляционным движением пузырька и акустическими потерями на переизлучение звука, происходящими вследствие конечной сжимаемости окружающей жидкости. Кроме этого, Черч некорректно вычислил внутренний радиус пузырьковой оболочки, соответствующий ненапряженному состоянию материала оболочки. В результате его модель может быть правомочной только для контрастных агентов с тонкой оболочкой, которая является полностью проницаемой для газа. Тогда как в настоящее время широко используются контрастные агенты с толстыми оболочками, которые обеспечивают продленное время жизни пузырьков.

Чтобы устранить недостатки модели Черча, был сделан строгий вывод физических уравнений, управляющих радиальной и трансляционной динамикой инкапсулированного газового пузырька в ультразвуковом поле. Этот вывод ос-

новывается на использовании Лагранжева формализма, предполагая, что инкапсулирующий слой ведет себя как несжимаемое вязкоупругое твердое тело, подчиняющееся материальному уравнению Кельвина – Войхта [22]. Поправки на сжимаемость окружающей жидкости были введены в уравнение радиального движения пузырька посредством вычисления кинетической и потенциальной энергии окружающей жидкости с точностью до первого порядка по числу Маха. При этом был использован подход, разработанный в работе [23]. Вязкие эффекты в окружающей жидкости и в пузырьковой оболочке учитывались посредством использования надлежащих диссипативных функций в процессе применения Лагранжевой техники. Было также получено корректное выражение для внутреннего радиуса пузырьковой оболочки, соответствующего ненапряженному состоянию материала оболочки. Вычисление было выполнено посредством использования строгих уравнений теории упругости, предполагая, что оболочка может быть произвольной толщины и непроницаемой для газа, как это имеет место в случае толстостенных контрастных агентов третьего поколения таких, как Quantison и Муомар [18]. Более подробно данный вывод описывается в статьях [24] и [25], которые были опубликованы по результатам настоящей работы. Окончательная система уравнений пузырькового движения имеет вид

$$R_1 \ddot{R}_1 \left[1 + \left(\frac{\rho_L - \rho_S}{\rho_S} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] + \dot{R}_1^2 \left[\frac{3}{2} + \left(\frac{\rho_L - \rho_S}{\rho_S} \right) \left(\frac{4R_2^3 - R_1^3}{2R_2^3} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] - \frac{1}{c} \frac{\rho_L}{\rho_S} H =$$

$$= \frac{\rho_L}{\rho_S} \frac{\dot{x}^2}{4} + \frac{1}{\rho_S} \left[P_{g0} \left(\frac{R_{10}}{R_1} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma_1}{R_1} - \frac{2\sigma_2}{R_2} - P_0 - P_{ac}(x, t) \right] -$$

$$- \frac{4\dot{R}_1}{\rho_S R_1 R_2^3} \left[\eta_L R_1^3 + \eta_S (R_{20}^3 - R_{10}^3) \right] - \frac{4\mu_S (R_{20}^3 - R_{10}^3)}{\rho_S R_2^3} \left(1 - \frac{R_{1e}}{R_1} \right) \left[1 + \frac{1}{2} \left(1 - \frac{R_{1e}}{R_1} \right) \left(1 - \frac{3R_1^3}{R_2^3} \right) \right],$$

$$m_b \ddot{x} + \frac{2\pi}{3} \rho_L \frac{d}{dt} (R_2^3 \dot{x}) = - \frac{4\pi}{3} R_2^3 \frac{\partial}{\partial x} P_{ac}(x, t) + F_d. \quad (2)$$

Здесь $R_1(t)$ и $R_2(t)$ – внутренний и внешний радиусы пузырьковой оболочки, точка сверху обозначает производную по времени, ρ_L – равновесная плотность окружающей жидкости, ρ_S – плотность пузырьковой оболочки, c – скорость звука в окружающей жидкости, $x(t)$ – положение центра пузырька, P_{g0} – равновесное давление газа внутри пузырька, которое определяется как

$$P_{g0} = P_0 + \frac{2\sigma_1}{R_{10}} + \frac{2\sigma_2}{R_{20}} + 4\mu_S \left(1 - \frac{R_{10}^3}{R_{20}^3} \right) \left(1 - \frac{R_{1e}}{R_{10}} \right) \left[1 + \frac{1}{2} \left(1 - \frac{R_{1e}}{R_{10}} \right) \left(1 - \frac{3R_{10}^3}{R_{20}^3} \right) \right], \quad (3)$$

R_{10} и R_{20} – внутренний и внешний радиусы оболочки в состоянии покоя, σ_1 и σ_2 – коэффициенты поверхностного натяжения на границах раздела газ – оболочка и жидкость – оболочка соответственно, P_0 – гидростатическое давление в окружающей жидкости, $P_{ac}(x, t)$ – задающее акустическое давление в точке на-

хождения пузырька, η_L – коэффициент сдвиговой вязкости окружающей жидкости, η_S – коэффициент сдвиговой вязкости оболочки, μ_S – модуль сдвига оболочки, R_{1e} – ненапряженное равновесное положение границы раздела газ – оболочка, определяемое как

$$R_{1e} = R_{10} \left[1 - \frac{1}{4\mu_S} \left(P_0 + \frac{2\sigma_2}{R_{20}} \right) \frac{R_{20}^3}{R_{10}^3} \right], \quad (4)$$

m_b – масса пузырька и, наконец, F_d обозначает силу вязкого сопротивления

$$F_d = -\frac{1}{4} \pi \eta_L R_2 \dot{x} (24 + 9\rho_L R_2 |\dot{x}| / \eta_L). \quad (5)$$

Функция H в уравнении (1), которая отвечает за акустические потери, вычисляется посредством следующего уравнения:

$$H = \left[1 + \left(\frac{\rho_L - \rho_S}{\rho_S} \right) \frac{R_1}{R_2} \right]^{-1} \left\{ R_1 \frac{dG}{dt} + 2R_1 \dot{R}_1 \ddot{R}_1 \left[1 + \left(\frac{\rho_L - \rho_S}{\rho_S} \right) \frac{R_1^4}{R_2^4} \right] + 2\dot{R}_1^3 \left[1 + \left(\frac{\rho_L - \rho_S}{\rho_S} \right) \frac{R_1^4 (2R_2^3 - R_1^3)}{R_2^7} \right] \right\}, \quad (6)$$

где G обозначает правую сторону (1). Уравнение (1) управляет радиальной пульсацией пузырька, а (2) – его трансляцией.

Таким образом, разработанная теоретическая модель включает два обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнения: радиальное уравнение (1) и трансляционное уравнение (2). Они дополняются уравнениями (3) – (6) и соотношением $R_2^3 - R_1^3 = R_{20}^3 - R_{10}^3$, которое вытекает из предположения о несжимаемости пузырьковой оболочки. Начальные условия для этих уравнений имеют вид: $R_1(0) = R_{10}$, $R_2(0) = R_{20}$, $\dot{R}_1(0) = \dot{R}_2(0) = 0$, $x(0) = x_0$, $\dot{x}(0) = 0$. Одновременное численное решение указанных уравнений позволяет получить изменяющийся во времени радиус инкапсулированного пузырька и его трансляционную траекторию.

2. Контрастные агенты с липидной оболочкой

Анализ экспериментальных данных, имеющихся в литературе, показывает, что вязкоупругое твердое тело не является адекватной аппроксимацией для липидного покрытия. Специфический динамический отклик липидного монослоя на сжатие и растяжение, относительно низкие резонансные частоты липидных контрастных агентов и механизмы их разрушения указывают, что липидные оболочки обладают свойствами, нехарактерными для вязкоупругого твердого тела Кельвина – Войхта [21, 26, 27]. В экспериментальных статьях по липидным оболочкам сообщается, что они состоят из твердых зон, окруженных стекловидной или жидкой средой [28–31]. Разумно предположить, что такая структура имеет свойства вязкоупругой жидкости, а не вязкоупругого твердого тела.

Вследствие этого для контрастных агентов с липидной оболочкой была разработана модель, которая аппроксимирует реологическое поведение липидного монослоя посредством линейного 3-константного материального уравнения Олдройда. Подход, примененный при разработке данной модели, основывается на использовании граничных условий для давления на внутренней и внешней поверхности пузырьковой оболочки. В результате было получено следующее общее уравнение для радиальной пульсации инкапсулированного пузырька:

$$R_1 \ddot{R}_1 \left[1 + \beta \frac{R_1}{R_2} \right] + \dot{R}_1^2 \left[\frac{3}{2} + \beta \left(\frac{4R_2^3 - R_1^3}{2R_2^3} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] = \frac{1}{\rho_S} \left[P_{g0} \left(\frac{R_{10}}{R_1} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma_1}{R_1} - \frac{2\sigma_2}{R_2} - P_0 - P_{ac}(x,t) + 3 \int_{R_1}^{R_2} \frac{\tau_{rr}^{(S)}(r,t)}{r} dr + 3 \int_{R_2}^{\infty} \frac{\tau_{rr}^{(L)}(r,t)}{r} dr \right], \quad (7)$$

где $\beta = (\rho_L - \rho_S) / \rho_S$, $\tau_{rr}^{(S)}$ – девиатор напряжения для пузырьковой оболочки, а $\tau_{rr}^{(L)}$ – девиатор напряжения для окружающей жидкости. Было принято, что $\tau_{rr}^{(S)}(r,t)$ подчиняется следующему уравнению, известному как линейное 3-константное уравнение Олдройда [22]:

$$\tau_{rr}^{(S)} + \lambda_{S1} \frac{\partial \tau_{rr}^{(S)}}{\partial t} = 2\eta_S \left(v_{rr} + \lambda_{S2} \frac{\partial v_{rr}}{\partial t} \right). \quad (8)$$

Здесь $v_{rr} = \partial v / \partial r$ – радиальная компонента тензора скоростей деформации, v – скорость внутри оболочки, λ_{S1} – время релаксации оболочки, η_S – сдвиговая вязкость оболочки, а λ_{S2} – время ретардации оболочки. Можно показать, что девиатор $\tau_{rr}^{(S)}(r,t)$, удовлетворяющий уравнению (8), может быть записан как

$$\tau_{rr}^{(S)}(r,t) = -4\eta_S \frac{D_S(t)}{r^3}, \quad (9)$$

где функция $D_S(t)$ подчиняется уравнению

$$D_S + \lambda_{S1} \dot{D}_S = R_1^2 \dot{R}_1 + \lambda_{S2} (R_1^2 \ddot{R}_1 + 2R_1 \dot{R}_1^2). \quad (10)$$

Соответственно первый интеграл в (7) вычисляется как

$$3 \int_{R_1}^{R_2} \frac{\tau_{rr}^{(S)}(r,t)}{r} dr = -4\eta_S \frac{D_S(t) (R_2^3 - R_1^3)}{R_1^3 R_2^3}. \quad (11)$$

Реологическое поведение окружающей жидкости тоже аппроксимируется уравнением Олдройда:

$$\tau_{rr}^{(L)} + \lambda_{L1} \frac{\partial \tau_{rr}^{(L)}}{\partial t} = 2\eta_L \left(v_{rr} + \lambda_{L2} \frac{\partial v_{rr}}{\partial t} \right), \quad (12)$$

где η_L – сдвиговая вязкость жидкости, λ_{L1} – время релаксации жидкости, а λ_{L2} – время ретардации жидкости. В случае $\lambda_{L1} = \lambda_{L2} = 0$ (12) дает уравнение для

обычной вязкой жидкости. Поэтому предлагаемая здесь модель может использоваться как для описания лабораторных экспериментов, где в качестве окружающей жидкости обычно используется вода, так и для описания клинических приложений, где окружающей жидкостью является кровь. Выражение для $\tau_{rr}^{(L)}(r, t)$, удовлетворяющее (12), может быть представлено как

$$\tau_{rr}^{(L)}(r, t) = -4\eta_L \frac{D_L(t)}{r^3}, \quad (13)$$

где функция $D_L(t)$ является решением следующего уравнения:

$$D_L + \lambda_{L1}\dot{D}_L = R_1^2\dot{R}_1 + \lambda_{L2}(R_1^2\ddot{R}_1 + 2R_1\dot{R}_1^2). \quad (14)$$

В результате второй интеграл в уравнении (7) принимает вид

$$3 \int_{R_2}^{\infty} \frac{\tau_{rr}^{(L)}(r, t)}{r} dr = -4\eta_L \frac{D_L(t)}{R_2^3}. \quad (15)$$

Подстановка (11) и (15) в (7) приносит

$$\begin{aligned} & R_1\ddot{R}_1 \left[1 + \beta \frac{R_1}{R_2} \right] + \dot{R}_1^2 \left[\frac{3}{2} + \beta \left(\frac{4R_2^3 - R_1^3}{2R_2^3} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] \\ &= \frac{1}{\rho_s} \left[P_{g0} \left(\frac{R_{10}}{R_1} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma_1}{R_1} - \frac{2\sigma_2}{R_2} - 4\eta_L \frac{D_L(t)}{R_2^3} - 4\eta_s \frac{D_s(t)(R_{20}^3 - R_{10}^3)}{R_1^3 R_2^3} - P_0 - P_{ac}(x, t) \right]. \quad (16) \end{aligned}$$

Это уравнение может быть модифицировано, чтобы учесть трансляционное движение пузырька и акустические радиационные потери на переизлучение звука. Модификация выполняется путем прямого заимствования необходимых поправок из уравнений (1) и (2), полученных для альбуминовых контрастных агентов. В результате получаем

$$\begin{aligned} & R_1\ddot{R}_1 \left[1 + \beta \frac{R_1}{R_2} \right] + \dot{R}_1^2 \left[\frac{3}{2} + \beta \left(\frac{4R_2^3 - R_1^3}{2R_2^3} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] - \frac{1}{c} \frac{\rho_L}{\rho_s} H = \frac{\rho_L}{\rho_s} \frac{\dot{x}^2}{4} \\ &+ \frac{1}{\rho_s} \left[P_{g0} \left(\frac{R_{10}}{R_1} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma_1}{R_1} - \frac{2\sigma_2}{R_2} - 4\eta_L \frac{D_L(t)}{R_2^3} - 4\eta_s \frac{D_s(t)(R_{20}^3 - R_{10}^3)}{R_1^3 R_2^3} - P_0 - P_{ac}(x, t) \right]. \quad (17) \end{aligned}$$

Функция H в (17) как и ранее находится из (6), но G в (6) есть теперь правая сторона (17), а не (1). Газовое давление внутри пузырька вычисляется как

$$P_{g0} = P_0 + \frac{2\sigma_1}{R_{10}} + \frac{2\sigma_2}{R_{20}}. \quad (18)$$

Трансляционное уравнение остается тем же самым, см. уравнение (2), с вязкой силой, даваемой выражением (5).

Таким образом, в случае контрастно-агентного пузырька с липидной оболочкой мы имеем систему из четырех обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений: (17), (2), (10) и (14). Эта система дополняется уравнениями

(6) для функции H , (5) для вязкой силы F_d и (18) для газового давления P_{g0} . Начальные условия задаются следующим образом: $R_1(0) = R_{10}$, $R_2(0) = R_{20}$, $\dot{R}_1(0) = \dot{R}_2(0) = 0$, $x(0) = x_0$, $\dot{x}(0) = 0$ и $D_S(0) = D_L(0) = 0$. Более подробно представленные здесь вычисления описываются в статье [32].

3. Динамика контрастных агентов с альбуминовой и полимерной оболочкой в режиме линейных осцилляций

Предполагая, что падающее ультразвуковое поле является слабым (диагностическим), и линеаризуя (1), получаем

$$\ddot{\xi} + \delta_{KV} \dot{\xi} + \omega_{0KV}^2 \xi = -\frac{P_{ac}(t)}{\alpha \rho_S R_{10}}. \quad (19)$$

Величина ξ , которая обозначает малое изменение радиуса пузырька, определяется как $R_1(t) = R_{10} + \xi(t)$ при условии, что $|\xi| \ll R_{10}$. Индекс KV означает «Kelvin – Voigt», указывая, что реологическое поведение пузырьковой оболочки описывается уравнением Кельвина – Войхта. Предполагая, что акустическое давление $P_{ac}(t)$ имеет вид $P_{ac}(t) = P_a \exp(i\omega t)$, где P_a – амплитуда давления, а ω – задающая частота, для других величин, входящих в (19), получаем:

$$\alpha = 1 - (1 - \rho_L/\rho_S) R_{10}/R_{20}, \quad (20)$$

$$\delta_{KV} = \delta_r + \delta_{\eta L} + \delta_{\eta S}^{KV}, \quad (21)$$

$$\delta_r = \frac{\rho_L R_{10} \omega^2}{\alpha c \rho_S}, \quad (22)$$

$$\delta_{\eta L} = \frac{4\eta_L R_{10}}{\alpha \rho_S R_{20}^3}, \quad (23)$$

$$\delta_{\eta S}^{KV} = \frac{4\eta_S (R_{20}^3 - R_{10}^3)}{\alpha \rho_S R_{10}^2 R_{20}^3}, \quad (24)$$

$$\omega_{0KV}^2 = \frac{1}{\alpha \rho_S R_{10}^2} \left\{ 3\gamma P_{g0} - \frac{2\sigma_1}{R_{10}} - \frac{2\sigma_2 R_{10}^3}{R_{20}^4} + \frac{4\mu_S (R_{20}^3 - R_{10}^3)}{R_{20}^3} \left[1 - \frac{1}{4\mu_S} \left(P_0 + \frac{2\sigma_2}{R_{20}} \right) \left(3 + \frac{R_{20}^3}{R_{10}^3} \right) \right] \right\}, \quad (25)$$

где δ_{KV} – суммарная диссипативная постоянная, а ω_{0KV} – недемпфированная линейная резонансная частота пузырька. Основным интересом для практики, однако, представляет не ω_{0KV} , а реальная (демпфированная, учитывающая диссипативные потери) резонансная частота. Она вычисляется как

$$\omega_{KV} = \frac{1}{\beta\sqrt{3}} \left\{ \left[\beta^2 (\delta_{\eta L} + \delta_{\eta S}^{KV})^2 + 4\beta (\delta_{\eta L} + \delta_{\eta S}^{KV}) + 6\beta^2 \alpha_{0KV}^2 + 1 \right]^{1/2} - 2\beta (\delta_{\eta L} + \delta_{\eta S}^{KV}) - 1 \right\}^{1/2}, \quad (26)$$

где $\beta = \delta_r/\omega^2 = \rho_L R_{10}/(\alpha c \rho_S)$.

Используя (19) – (26), был выполнен сравнительный анализ линейной радиальной динамики пузырьков с альбуминовым и полимерным покрытием по отношению к результатам Черча [17]. Этот анализ выявил, что выражения, полученные Черчем, недооценивают демпфированные резонансные частоты инкапсулированных пузырьков с вязкоупругим твердым покрытием. Было также обнаружено, что вязкое демпфирование в пузырьковой оболочке может приводить к отсутствию резонансного отклика. Этот эффект наблюдается, когда равновесный радиус пузырька меньше, чем определенное пороговое значение, причем, чем толще оболочка, тем больше пороговое значение радиуса. При радиусах ниже этого порога амплитуда радиальных осцилляций монотонно убывает при увеличении задающей частоты, не демонстрируя резонансного пика. Детали этого исследования опубликованы в статье [25].

4. Линейный анализ динамики контрастных агентов с липидной оболочкой

Линейный анализ уравнения (17), полученного для липидных контрастных агентов, был выполнен, предполагая, что окружающая жидкость – вязкая ньютоновская среда. В этом случае $\lambda_{L1} = \lambda_{L2} = 0$, и функция $D_L(t)$ становится равной

$$D_L(t) = R_1^2 \dot{R}_1. \quad (27)$$

Также предполагалось, что время ретардации липидной оболочки равно нулю. В результате уравнение (8) принимает вид

$$\tau_{rr}^{(S)} + \lambda_{S1} \frac{\partial \tau_{rr}^{(S)}}{\partial t} = 2\eta_S \frac{\partial v}{\partial r}. \quad (28)$$

Это уравнение известно как максвелловское материальное уравнение. Поэтому модель липидного пузырька будет далее называть максвелловской моделью. Заметьте также, что с нулевым временем ретардации уравнение для $D_S(t)$ принимает вид

$$D_S + \lambda_{S1} \dot{D}_S = R_1^2 \dot{R}_1. \quad (29)$$

Учитывая эти предположения и линеаризируя (17), получаем

$$\ddot{\xi} + \delta_M \dot{\xi} + \omega_{0M}^2 \xi = -\frac{P_{ac}(t)}{\alpha \rho_S R_{10}}, \quad (30)$$

где ξ определяется уравнением $R_1(t) = R_{10} + \xi(t)$ при условии, что $|\xi| \ll R_{10}$, а остальные величины записываются как

$$\alpha = 1 - (1 - \rho_L / \rho_S) R_{10} / R_{20}, \quad (31)$$

$$\delta_M = \delta_r + \delta_{\eta L} + \delta_{\eta S}^M, \quad (32)$$

$$\delta_r = \frac{\rho_L R_{10} \omega^2}{\alpha c \rho_S}, \quad (33)$$

$$\delta_{\eta L} = \frac{4\eta_L R_{10}}{\alpha \rho_S R_{20}^3}, \quad (34)$$

$$\delta_{\eta S}^M = \frac{4\eta_S (R_{20}^3 - R_{10}^3)}{\alpha \rho_S R_{10}^2 R_{20}^3 [1 + (\lambda\omega)^2]}, \quad (35)$$

$$\omega_{0M}^2 = \omega_0^2 + \lambda\omega^2 \delta_{\eta S}^M, \quad (36)$$

$$\omega_0^2 = \frac{1}{\alpha \rho_S R_{10}^2} \left(3\gamma P_{g0} - \frac{2\sigma_1}{R_{10}} - \frac{2\sigma_2 R_{10}^3}{R_{20}^4} \right). \quad (37)$$

Величина δ_M – суммарная диссипативная постоянная, а ω_{0M} – недемпфированная линейная резонансная частота для максвелловской модели. Чтобы оценить демпфированную резонансную частоту уравнения (30), ищем решение этого уравнения как

$$\xi(t) = A \exp(i\omega t + i\phi), \quad (38)$$

где

$$\phi = \arctan \left[\omega \delta_M / (\omega^2 - \omega_{0M}^2) \right], \quad (39)$$

$$A = P_a Q(\omega) / (\alpha \rho_S R_{10} \omega_0^2), \quad (40)$$

$$Q(\omega) = \omega_0^2 / \left[(\omega^2 - \omega_{0M}^2)^2 + \omega^2 \delta_M^2 \right]^{1/2}. \quad (41)$$

Резонансный отклик пузырька с максвелловской оболочкой соответствует максимуму резонансной функции $Q(\omega)$. $Q(\omega)$ является довольно сложной функцией ω . Поэтому она была исследована численно. Демпфированная резонансная частота, полученная в ходе этого исследования, обозначается ниже как ω_M .

Был проведен сравнительный анализ демпфированных резонансных частот, даваемых максвелловской оболочечной моделью и моделью с оболочкой Кельвина – Войхта. Полученные результаты были также сравнены с предсказаниями так называемой вязкой оболочечной модели, которая предполагает, что инкапсуляция ведет себя как обычная вязкая жидкость, а также с резонансными частотами свободных пузырьков эквивалентного размера. Пример этого сравнения демонстрируется на рис. 1, который показывает резонансную частоту инкапсулированного пузырька как функцию равновесного пузырькового радиуса для трех упомянутых выше моделей при трех значениях оболочечной вязкости: $\eta_S = 0.5, 1.0$ и 1.5 Па с. Штриховая линия соответствует свободному пузырьку эквивалентного размера. Рис. 1, а показывает, что вязкая оболочка уменьшает резонансную частоту по сравнению со свободным пузырьком и приводит к исчезновению резонансного отклика у малых пузырьков.

Наоборот, оболочка Кельвина – Войхта, рис.1, б, увеличивает резонансную частоту по отношению к свободному пузырьку. Для малых пузырьков, однако, вязкое демпфирование внутри оболочки снова приводит к исчезновению резонанса. Максвелловская модель, рис.1, в, показывает специфическое поведение: если вязкость оболочки не очень высока, резонансная частота пузырька может быть как ниже, так и выше, чем у свободного пузырька.

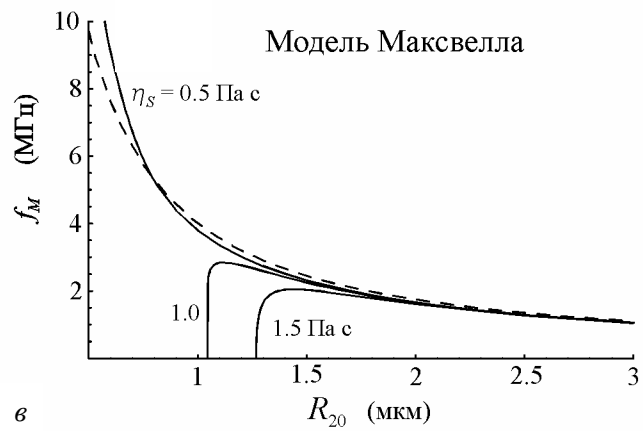
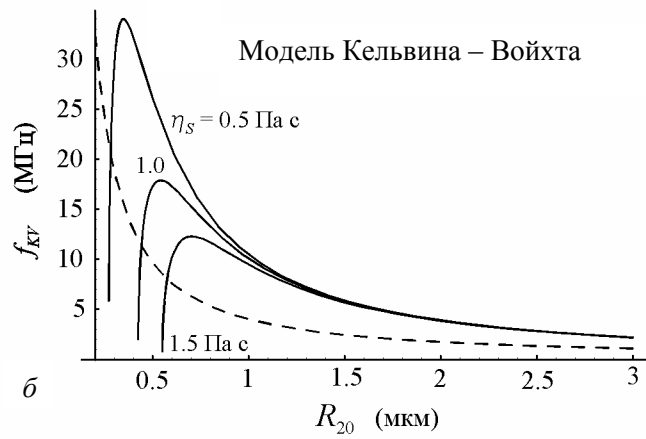
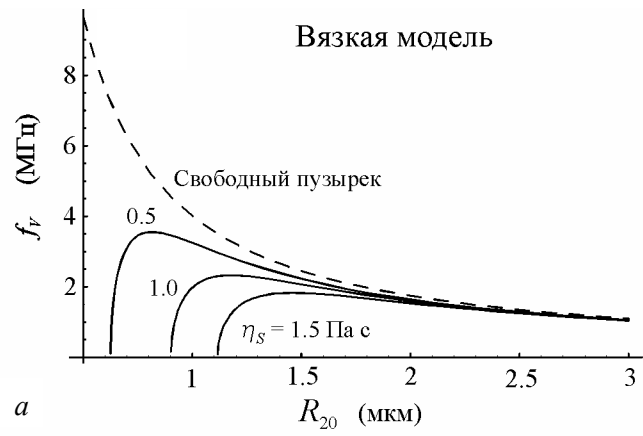


Рис. 1. Демпфированная резонансная частота как функция равновесного пузырькового радиуса для трех оболочечных моделей при трех значениях сдвиговой вязкости оболочки

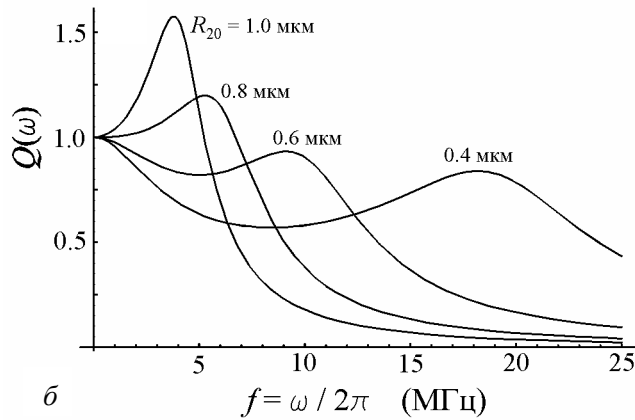
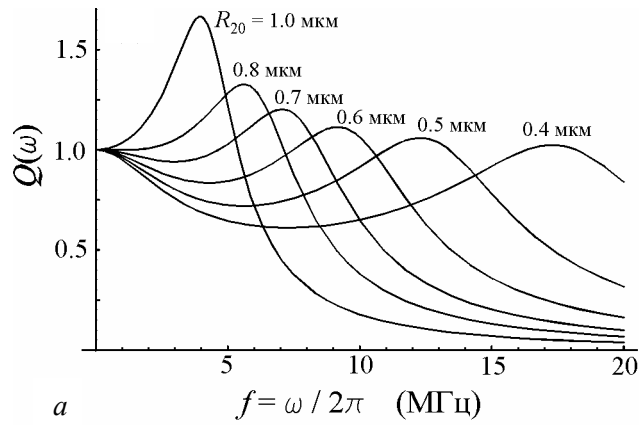


Рис. 2. Резонансная функция максвелловской оболочечной модели при различных значениях равновесного радиуса пузырька R_{20} :

$a - \lambda_{s1} = 0.025$ мкс, $\eta_s = 0.5$ Па с; $b - \lambda_{s1} = 0.02$ мкс, $\eta_s = 0.5$ Па с

Форма резонансной функции $Q(\omega)$ максвелловской модели, см. уравнение (41), тоже является специфической. Резонансные функции двух других моделей могут быть только двух типов: либо с глобальным резонансным пиком, либо, если резонансный отклик подавляется вязкостью оболочки, монотонно убывающими при возрастании задающей частоты.

На рисунке 2 показано, что резонансная функция максвелловской модели в диапазоне пузырьковых размеров, соответствующих упругому режиму, может принимать форму кривой с локальным максимумом. Этот эффект приводит к появлению резонансного отклика у сколь угодно малых пузырьков. Однако интенсивность этой резонансной осцилляции может быть меньше, чем интенсивность нерезонансной осцилляции тех же пузырьков при более низкой задающей частоте (см. кривую для $R_{20} = 0.4$ мкм на рис. 2, б).

5. Акустические радиационные силы, действующие на пузырьки с альбуминовой и полимерной оболочкой

Чтобы вычислить радиационную силу, испытываемую контрастными агентами с альбуминовой и полимерной оболочкой, а также трансляционное движение агентов, вызываемое этой силой, были использованы уравнения (1) и (2). Вначале радиационная сила в слабом ультразвуковом поле была исследована, предполагая, что радиальная пульсация пузырька описывается уравнением (19). В этом случае радиационная сила вычисляется по формуле

$$\mathbf{F}_{en} = -\frac{4\pi}{3} \langle R_2^3(t) \nabla P_{ac}(\mathbf{r}, t) \rangle, \quad (42)$$

где $\langle \rangle$ обозначает усреднение по времени, а \mathbf{r} – радиус-вектор центра пузырька. Выражение для внешнего радиуса пузырька $R_2(t)$ в линейном режиме определяется как

$$R_2 = R_{20} + \frac{R_{10}^2}{R_{20}^2} \xi(t). \quad (43)$$

Подстановка (43) в (42) приносит

$$\mathbf{F}_{en} = -4\pi R_{10}^2 \langle \xi(t) \nabla P_{ac}(\mathbf{r}, t) \rangle. \quad (44)$$

В случае плоской бегущей волны $P_{ac}(\mathbf{r}, t) = P_a \exp(i\omega t - i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r})$, где $k = \omega/c$ – волновой вектор. Подставляя это выражение в (44), находим следующую формулу для $\xi(t)$:

$$\xi(t) = \frac{P_{ac}(\mathbf{r}, t)}{\alpha \rho_s R_{10} (\omega^2 - \omega_0^2 - i\omega\delta)}. \quad (45)$$

Подстановка (45) в (44) окончательно дает

$$\mathbf{F}_{en} = \frac{2\pi P_a^2 R_{10} \omega \delta k}{\alpha \rho_s \left[(\omega^2 - \omega_0^2)^2 + \omega^2 \delta^2 \right]}. \quad (46)$$

Радиационная сила на свободный пузырек вычисляется как в работе[33]

$$\mathbf{F}_{fr} = \frac{2\pi P_a^2 R_{20} \omega \delta_f k}{\rho_L \left[(\omega^2 - \omega_{0f}^2)^2 + \omega^2 \delta_f^2 \right]}, \quad (47)$$

где

$$\delta_f = \frac{\omega^2 R_{20}}{c} + \frac{4\eta_L}{\rho_L R_{20}^2}, \quad (48)$$

$$\omega_{0f} = \frac{1}{R_{20} \sqrt{\rho_L}} \left(3\gamma P_0 + \frac{2(3\gamma - 1)\sigma}{R_{20}} \right)^{1/2}. \quad (49)$$

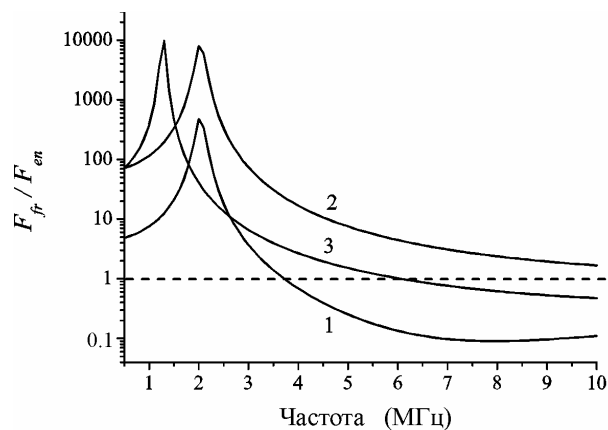


Рис. 3. Сравнение радиационных сил, действующих на инкапсулированный и свободный пузырек в слабом поле при разных задающих частотах: 1 – $R_{20} = 2$ мкм, $R_s = 15$ нм; 2 – $R_{20} = 2$ мкм, $R_s = 200$ нм; 3 – $R_{20} = 3$ мкм, $R_s = 200$ нм

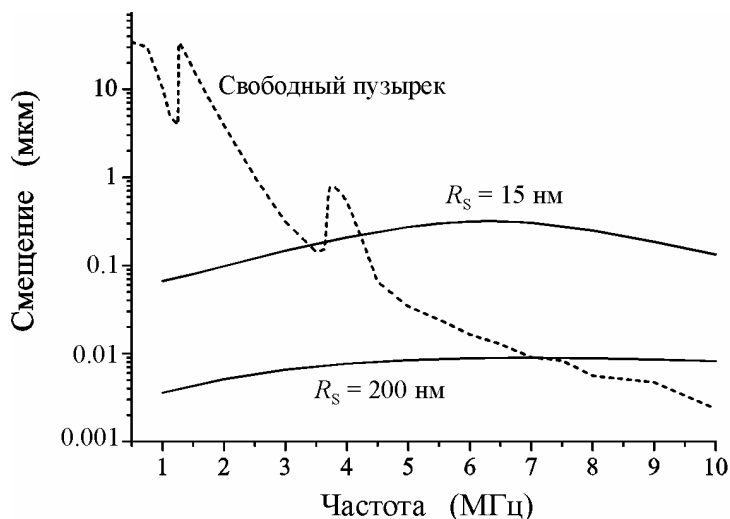


Рис. 4. Трансляционное смещение как функция задающей частоты для свободного и инкапсулированного пузырька

На рисунке 3 изображено отношение F_{fr}/F_{en} как функцию задающей частоты для трех пузырьков с различными значениями равновесного радиуса и толщины оболочки. Наличие инкапсуляции уменьшает амплитуду радиальной осцилляции контрастно-агентных пузырьков. По этой причине принято считать, что радиационная сила, действующая на инкапсулированный пузырек должна быть значительно меньше силы, действующей на свободный пузырек эквивалентного размера. Однако на рис. 3 видно, что это не так. При относительно

низких частотах, вблизи резонанса свободного пузырька, радиационная сила, испытываемая свободным пузырьком, действительно намного превышает силу, действующую на инкапсулированный пузырек. Однако при высоких частотах, в диапазоне резонанса инкапсулированных пузырьков, радиационная сила, испытываемая инкапсулированным пузырьком, превышает силу, действующую на свободный пузырек. Кривая 3 показывает, что этот эффект может иметь место даже для пузырька с толстой оболочкой, $R_S = 200$ нм, если его внешний радиус является достаточно большим.

На рисунке 4 показано трансляционное смещение свободного пузырька (штриховая линия) и двух эквивалентных инкапсулированных пузырьков с толщиной оболочки $R_S = \lim_{x \rightarrow \infty} 15$ нм и 200 нм при более сильном ультразвуковом воздействии. Пузырьки приводятся в движение 20-цикловым ультразвуковым импульсом с амплитудой давления 150 кПа. Смещение пузырьков из начального положения определяется после окончания импульса. Внешний радиус всех пузырьков равняется 2 мкм. Моделирование было выполнено посредством численного решения уравнений (1) и (2). Снова можно видеть, что при высоких частотах трансляционное смещение инкапсулированных пузырьков может быть значительно больше, чем свободных. Таким образом, в диапазоне относительно высоких частот инкапсулированные пузырьки способны перемещаться более эффективно, чем свободные пузырьки эквивалентного размера.

6. Акустические радиационные силы, действующие на пузырьки с липидной оболочкой

Для того чтобы оценить значения оболочечных параметров, которые используются в теоретической модели, разработанной для липидных контрастных агентов, были использованы имеющиеся в литературе экспериментальные данные для агента MP1950 [26]. Эти данные были получены для водного раствора MP1950, что позволяет положить $\lambda_{L1} = \lambda_{L2} = 0$. В результате уравнение (12) сокращается к ньютоновскому вязкому закону. Экспериментальные кривые, описывающие зависимость пузырькового радиуса от времени, и соответствующие трансляционные смещения были получены в работе [26] для 18 пузырьков с равновесными радиусами от 0.79 до 2.81 мкм. Пузырьки облучались 20-цикловым акустическим импульсом с амплитудой давления 180 кПа и частотой 2.25 МГц. Чтобы оценить оболочечные параметры, была выполнена подгонка теоретических и экспериментальных кривых, описывающих зависимость радиуса пузырька от времени. Для подгонки использовался метод наименьших квадратов. С этой целью вычислялся минимум следующей суммы:

$$S = 100 \frac{\sum_n (R_n^{exp} - R_n^{th})^2}{\sum_n (R_n^{exp})^2}, \quad (50)$$

где R_n^{exp} и R_n^{th} – экспериментальное и теоретическое значение мгновенного радиуса пузырька. Вычисления выявили, что время ретардации для липидного покрытия является фактически нулевым. Поэтому все последующие вычисления

были выполнены при $\lambda_{S2} = 0$. Кроме этого, для простоты коэффициент поверхностного натяжения на границе газ-оболочка, σ_1 , был установлен равным нулю [34]. Таким образом, сумма (50) фактически минимизировалась посредством варьирования трех оболочечных параметров: λ_{S1} , η_S и σ_2 . Значения остальных физических параметров, использованных при данных вычислениях, были следующими: $P_0 = 101.3$ кПа, $\rho_L = 1000$ кг/м³, $\eta_L = 0.001$ Па·с, $c = 1500$ м/с, $\gamma = 1.07$, $\rho_S = 1100$ кг/м³ и $R_S = R_{20} - R_{10} = 2$ нм.

Было обнаружено, что σ_2 изменяется случайным образом, независимо от равновесного размера пузырька, в диапазоне значений от 0 до 0.038 Н/м с арифметическим средним 0.0133 Н/м, тогда как λ_{S1} и η_S продемонстрировали явное увеличение с возрастанием равновесного радиуса пузырька. Полиномиальная аппроксимация полученных в результате подгонки значений λ_{S1} и η_S дает следующие соотношения, описывающие зависимость λ_{S1} и η_S от равновесного радиуса (или равновесного объема $V_{b0} = (4\pi/3)R_{20}^3$) инкапсулированного пузырька:

$$\lambda_{S1} = 0.0125 + 0.0024R_{20}^3 = 0.0125 + 0.00057V_{b0}, \quad (51)$$

$$\eta_S = 1.25 + 0.14R_{20}^3 = 1.25 + 0.033V_{b0}, \quad (52)$$

где единицы измерения R_{20} , λ_{S1} и η_S есть соответственно микроны, микросекунды и Па·с.

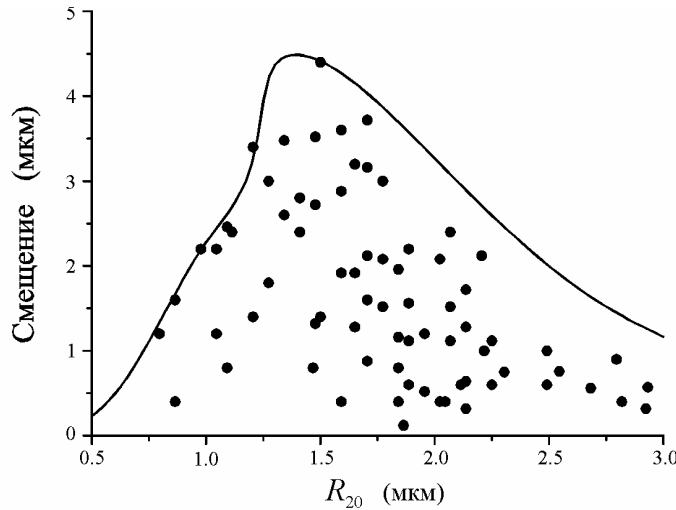


Рис. 5. Экспериментальные и теоретические значения трансляционного смещения для липидного контрастного агента МР 1950

Уравнения (51) и (52), с $\sigma_2 = 0.0133$ Н/м, были использованы для моделирования трансляционного смещения липидных контрастных агентов. Полученные результаты показаны на рис. 5. Экспериментальные значения трансляционного смещения, взятые из работы [26], показаны кружками. Теоретическое сме-

шение показано сплошной линией. Нетрудно видеть, что экспериментальные и теоретические значения находятся в удовлетворительном соответствии, что говорит об адекватности разработанной модели. Теоретическая кривая имеет вид огибающей по отношению к экспериментальным данным. Это объясняется следующими причинами. Теоретические расчеты основываются на предположении, что пузырьки находятся в неограниченной среде, тогда как экспериментальные измерения были сделаны для пузырьков, движущихся через 200-микронную трубку, стенки которой приводят к возникновению дополнительной силы вязкого сопротивления, замедляющей движение пузырьков. В результате теоретические значения трансляционного смещения выглядят несколько завышенными по отношению к экспериментальным данным.

Литература

1. Применение ультразвука в медицине: Физические основы. 1989.
2. Nyborg W. L. // Encyclopedia of Applied Physics. 1991. Vol. 2. P. 403.
3. Wells P. N. T. // Rep. Prog. Phys. 1999. Vol. 62. P. 671.
4. Goldberg B. B., Raichlen J. S., Forsberg F. Ultrasound Contrast Agents: Basic Principles and Clinical Applications. 2001.
5. Coakley W. T., Nyborg W. L. // Ultrasound: Its Applications in Medicine and Biology. 1978. Part I, Chap. 2.
6. Becher H., Burns P.N. Handbook of Contrast Echocardiography. 2000.
7. Forsberg F. et al. // J. Ultrasound Med. 1995. Vol. 14. P. 949.
8. Ferrara K.W. et al. // Acad. Radiol. 2001. Vol. 7. P. 824.
9. Postert T., Muhs A. et al. // Stroke 1998. Vol. 29. P. 1901.
10. Lindner J. R. // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. P. 72J.
11. Dayton P. A., Ferrara K. W. // J. Magn. Reson. Im. 2002. Vol. 16. P. 362.
12. Forsberg F., Goldberg B. B., Merton D. A. // Radiology. 1999. Vol. 210. P. 125.
13. Lindner J. R., Song J. et al. // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 2745.
14. Frizzell L. A. Ultrasound: its chemical, physical, and biological effects. 1988. P. 287.
15. Dalecki D., Child S. Z. et al. // Ultrasound Med. Biol. 1997. Vol. 23. P. 1435.
16. De Jong N., Cornet R., Lancee C.T. // Ultrasonics 1994. Vol. 32. P. 447.
17. Church C. C. // J. Acoust. Soc. Am. 1995. Vol. 97. P. 1510.
18. Frinking P. J. A., de Jong N. // Ultrasound Med. Biol. 1998. Vol. 24. P. 523.
19. Hoff L., Sontum P. C., Hovem J. M. // J. Acoust. Soc. Am. 2000. Vol. 107. P. 2272.
20. Sboros V., MacDonald C. A. et al. // Ultrasonics. 2002. Vol. 40. P. 579.
21. Morgan K. E. et al. // IEEE Trans. UFFC. 2000. Vol. 47. P. 1494 .
22. Bird R. B., Armstrong R. C., Hassager O. Dynamics of Polymeric Liquids. 1987.
23. Doinikov A. A. // Phys. Fluids. 2005. Vol. 17. 128101. P. 1.
24. Doinikov A. A. // Far East J. Appl. Math. 2006. Vol. 25. P. 159.
25. Doinikov A. A., Dayton P. A. // J. Acoust. Soc. Am. 2006. Vol. 120. P. 661.
26. Dayton P. A., Allen J. S., Ferrara K. W. // J. Acoust. Soc. Am. 2002. Vol. 112. P. 2183.
27. Bloch S. H., Wan M. et al. // Appl. Phys. Lett. 2004. Vol. 84. P. 631.
28. Borden M. A. Longo M. L. // Langmuir. 2002. Vol. 18. P. 9225.
29. Kim D. H., Costello M. J. et al. // Langmuir. Vol. 19. P. 8455.
30. Borden M. A., Pu G., Runner G. J., Longo M. L. // Colloids and Surfaces. 2004. Vol. B 35. P. 209.
31. Borden M. A. et al. // Langmuir. 2006. Vol. 22. P. 4291.

32. *Doinikov A. A., Teterev A. V.* // Proc. of the 13th Int. Congress on Sound and Vibration (ICSV13). 2006. ISBN: 3-95-01554-5-7.
33. *Doinikov A. A.* Bubble and Particle Dynamics in Acoustic Fields: Modern Trends and Applications. Kerala. Research Signpost. 2005. P. 95.
34. *Marmottant P. et al.* // J. Acoust. Soc. Am. 2005. Vol. 118. P. 3499.

SPATIO-TEMPORAL DYNAMICS OF MICROBUBBLE CONTRAST AGENTS IN ULTRASOUND FIELDS

A. A. Doinikov

Theoretical models have been developed that govern the oscillation and translation dynamics of ultrasound contrast agent microbubbles with encapsulating shells of albumin, polymer, and lipid. The model for albumin- and polymer-shelled contrast agents is based on the assumption that the rheological behavior of such shells can be described by a viscoelastic solid following the Kelvin-Voigt constitutive equation. The model for lipid-shelled contrast agents treats the lipid shell as a viscoelastic fluid following the linear 3-constant Oldroyd equation. The proposed models allow one to trace by numerical simulation the radial and translational motions of contrast agent microbubbles in an ultrasound field. The ability of the developed models to predict the spatio-temporal dynamics of currently available contrast agents has been examined. To estimate the values of the shell parameters appearing in the model for lipid-shelled bubbles, theoretical radius-time curves were fitted by the least squares method to experimental data available in the literature. It has been found that the relaxation time and the shear viscosity of lipid monolayer shells are dependent on the equilibrium radius of the bubble, with increasing values for increasing equilibrium radii. The regression relationships representing the best-fit values of the shell parameters as a function of equilibrium bubble radius were obtained. The relationships were then used to simulate the translational motion of lipid-shelled microbubbles of various radii. Theoretical translational displacement was compared to experimentally measured displacement for lipid-shelled contrast agents. It has been shown that the developed model for lipid-coated contrast agents provides satisfactory agreement with the experimental measurements.