

УДК 578.087.84

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТНЫХ ЗАВИСИМОСТЕЙ  
АКУСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ  
РЕЗОНАТОРНЫМ МЕТОДОМ***Клемин В. А., Майоров Е. А., Ручкин В. В.,  
Сарвазян А. П.*

С помощью резонаторного метода в диапазоне частот 1,7–17,4 МГц исследованы частотные зависимости скорости распространения и коэффициента затухания ультразвука в печени, селезенке и сердечной мышце крысы. Обсуждена связь исследованных акустических характеристик с составом и типом тканей.

Метод измерения скорости и коэффициента затухания ультразвука, основанный на определении параметров резонансных пиков акустического резонатора, в котором находится исследуемая ткань, является одним из наиболее перспективных методов изучения акустических характеристик биологических мягких тканей [1, 2]. Описанное ранее [1] устройство для изучения акустических свойств биологических тканей резонаторным методом не позволяет проводить измерения частотных зависимостей исследуемых параметров.

Литература по частотным зависимостям акустических характеристик тканей посвящена главным образом измерениям коэффициента затухания ультразвука, а дисперсия скорости ультразвука в тканях с необходимой точностью вообще не исследована. Есть основания полагать, что ряд патологических процессов в ткани, сопровождающихся изменениями относительного содержания белка, жира и воды, может приводить к изменению не только абсолютных значений скорости и затухания ультразвука, но и их зависимостей от частоты. Например, в работе [3] показано изменение частотных зависимостей затухания ультразвука в различных опухолях мозга. Значительное изменение наклона зависимости затухания ультразвука от частоты получено в работе [4] для сердечной мышцы при сравнении нормальной и инфарктной ткани.

Поэтому актуальной задачей является развитие методов, позволяющих проводить измерения дисперсии скорости и частотных зависимостей затухания ультразвука в тканях с достаточной точностью и изучение связи таких зависимостей с типом и состоянием тканей. Данная работа является шагом к решению этой задачи.

Для измерений использовался прямой способ, основанный на непосредственном определении параметров амплитудно-частотной характеристики акустического резонатора с образцом ткани [5], аналогичный описанному в работе [6]. Роль управляющего и обрабатывающего звена выполнена малой ЭВМ. Это позволило автоматизировать и ускорить весь процесс получения и обработки данных по скорости и затуханию ультразвука в широком диапазоне частот.

Установка работала следующим образом: малая ЭВМ управляла работой программируемого свип-генератора, частота которого изменялась

в заданном диапазоне. Высокочастотное напряжение с блока поступало на пьезоизлучатель ультразвукового резонатора. В резонаторе с исследуемым образцом ткани формировалась стоячая ультразвуковая волна. Спектр высокочастотного сигнала с пьезоприемника ультразвукового резонатора анализировался программируемым последовательным анализатором спектра, также управляемым от молей ЭВМ.

Для реализации прямого способа измерений акустических характеристик биологических тканей в малую ЭВМ предварительно вводились следующие исходные данные: начальная и конечная частоты исследуемого частотного диапазона, основная частота  $f_0$  пьезопреобразователей резонатора и шаг перестройки по частоте. Введение значения частоты  $f_0$  позволило исключить из рассмотрения частоты вблизи  $kf_0$  (где  $k=1, 3, 5, \dots$ ), на которых резонансные пики искажены из-за влияния пьезопреобразователей на характеристики резонатора [7].

Значения центральной частоты и ширина на уровне половинной мощности резонансных пиков в исследуемом частотном диапазоне запоминались в ЭВМ и использовались для расчета скорости и коэффициента затухания ультразвука в исследуемом образце.

Измерения акустических характеристик биологических тканей проводились с помощью датчика, представляющего собой интерферометр постоянной длины, между пьезопреобразователями которого, находящимися в выступах пластин с регулируемой параллельностью, помещался исследуемый образец ткани [8]. Объем ткани в резонаторе, определяемый геометрией датчика, составлял  $0,02 \text{ см}^3$ .

Калибровка датчика по скорости ультразвука проводилась с помощью водных растворов хлорида натрия различной концентрации. Для каждого пика резонатора в исследуемом диапазоне частот определялось соответствие: скорость ультразвука — центральная частота пика  $f_j$ . Это соответствие фиксировалось в памяти ЭВМ, а затем использовалось для определения скорости распространения ультразвука в исследуемом образце ткани по известной  $f_j$ . Калибровка резонатора по затуханию ультразвука производилась с помощью водных растворов глицерина.

Точность метода измерения зависимостей скорости и затухания ультразвука от частоты была определена сравнением результатов, полученных для водного раствора  $\text{MnSO}_4$  в диапазоне частот 1,6—17 МГц с опубликованными данными [9, 10]. Зависимости совпали с точностью до 0,02% для скорости и до 5% для коэффициента затухания ультразвука.

Акустические характеристики биологических тканей измерялись в диапазоне частот 1,7—17,4 МГц. Исследовались печень, сердечная мышца и селезенка самок белых крыс одинакового возраста. Крыса умерщвлялась полным кровопусканием, внутренние органы извлекались из организма и отмывались от остатков крови охлажденным физиологическим раствором. Все измерения на одной крысе выполнялись в течение 3—4 ч от момента извлечения тканей из организма. До начала измерений ткани хранились в холодильнике при температуре  $4^\circ \text{C}$ .

Перед измерениями ткань термостатировалась при комнатной температуре, из нее вырезался участок, соответствующий размеру датчика, который вместе с участком ткани помещался в термостатируемый при температуре  $23 \pm 0,05^\circ \text{C}$  физиологический раствор. Через 3—5 мин, необходимые для термостатирования, автоматически определялись акустические характеристики исследуемого участка ткани. Многократные измерения в образцах, взятых из одного и того же участка ткани, отличались удовлетворительной воспроизводимостью. При таких измерениях среднеквадратичная ошибка для скорости ультразвука  $V$  составляла  $\pm 0,04\%$ , а для коэффициента затухания ультразвука  $\alpha \pm 10\%$ . Величины  $\Delta V/\Delta f$  и  $\Delta \alpha/\Delta f$ , характеризующие соответственно наклоны кривых  $V(f)$  и  $\alpha(f)$  к частотной оси, определялись с помощью данных по скорости и затуханию ультразвука в интервалах частот 1,7—3,3, 8,4—9,5 и 13,4—17,4 МГц. Используя эмпи-

рическую формулу для зависимости  $\alpha(f)$  [11]

$$(1) \quad \alpha = cf^n,$$

где  $c$  — константа, различная для разных тканей, определяли величину  $n$ .

Из формулы (1) следует, что  $n = \frac{f}{\alpha} \frac{\Delta\alpha}{\Delta f}$ . Величина  $n$  характеризует

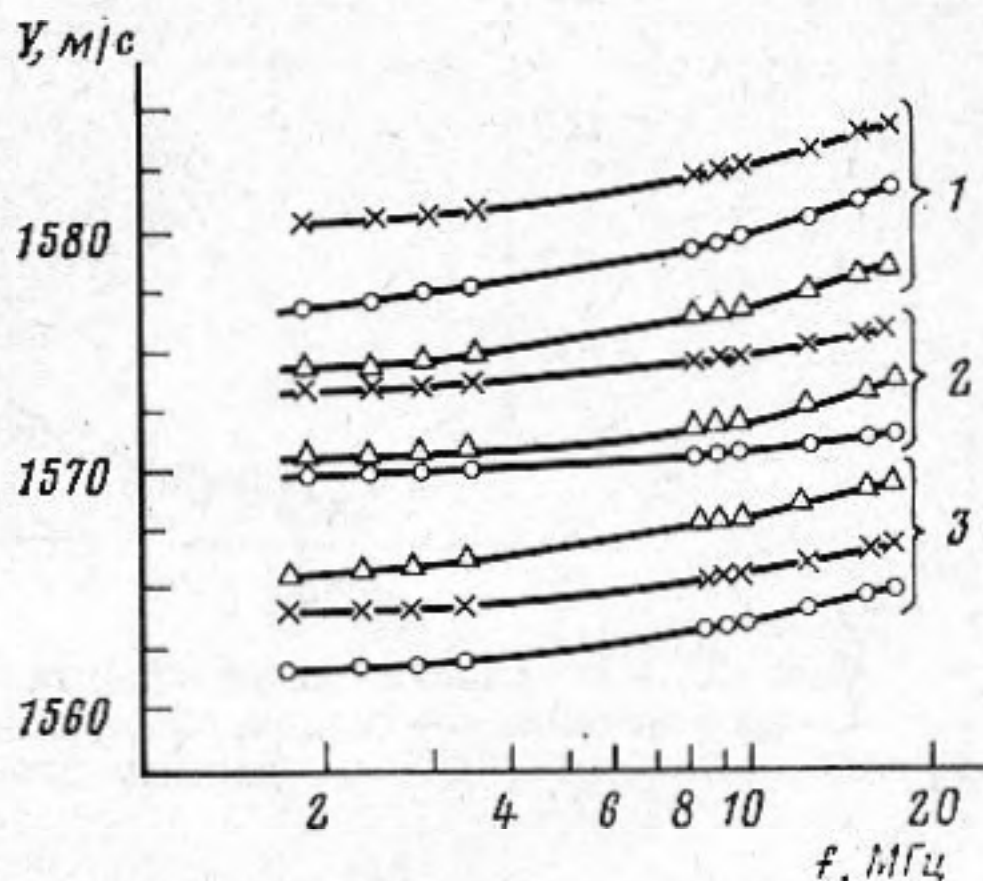
наклон кривой  $\alpha(f)$  в логарифмических координатах затухание — частота и вместе с величиной  $\Delta\alpha/\Delta f$  может служить полезным индексом ультразвуковых свойств биологических тканей. Величины  $n$  и  $\Delta\alpha/\Delta f$  менее чувствительны к ошибкам, связанным со скачками импеданса на неоднородностях ткани.

Частотные зависимости скорости ультразвука в печени, сердечной мышце и селезенке трех крыс изображены на фиг. 1. Для тех же тканей на фиг. 2 представлены зависимости  $\alpha(f)$ , на фиг. 3 —  $\Delta V/\Delta f(f)$  и  $\Delta\alpha/\Delta f(f)$ . Поскольку  $\alpha(f)$ ,  $\Delta V/\Delta f(f)$  и  $\Delta\alpha/\Delta f(f)$  в пределах погрешности эксперимента не зависят от индивидуальных особенностей животного, на фиг. 2 и 3 приведены зависимости, усредненные по данным для трех крыс.

В таблице приведены для сравнения литературные данные [4, 12, 13] по затуханию ультразвука  $\alpha$ ,  $\Delta\alpha/\Delta f$  и  $n$  в свежесрезанных печени быка и крысы и сердечной мышце собаки и крысы вместе с результатами данной работы для диапазона частот 1–10 МГц. Проведенное сравнение показывает, что полученные резонаторным методом результаты в целом находятся в удовлетворительном согласии с литературными данными, которые были получены с помощью импульсного метода. Расхождение с нашими данными наблюдается для результатов работы [13] по сердечной мышце крысы. Вероятно, это связано с тем, что авторы работы [13] проводили измерения на целом органе, и это привело к завышенным значениям коэффициента затухания вследствие потерь на границах отдельных структур акустически неоднородного органа.

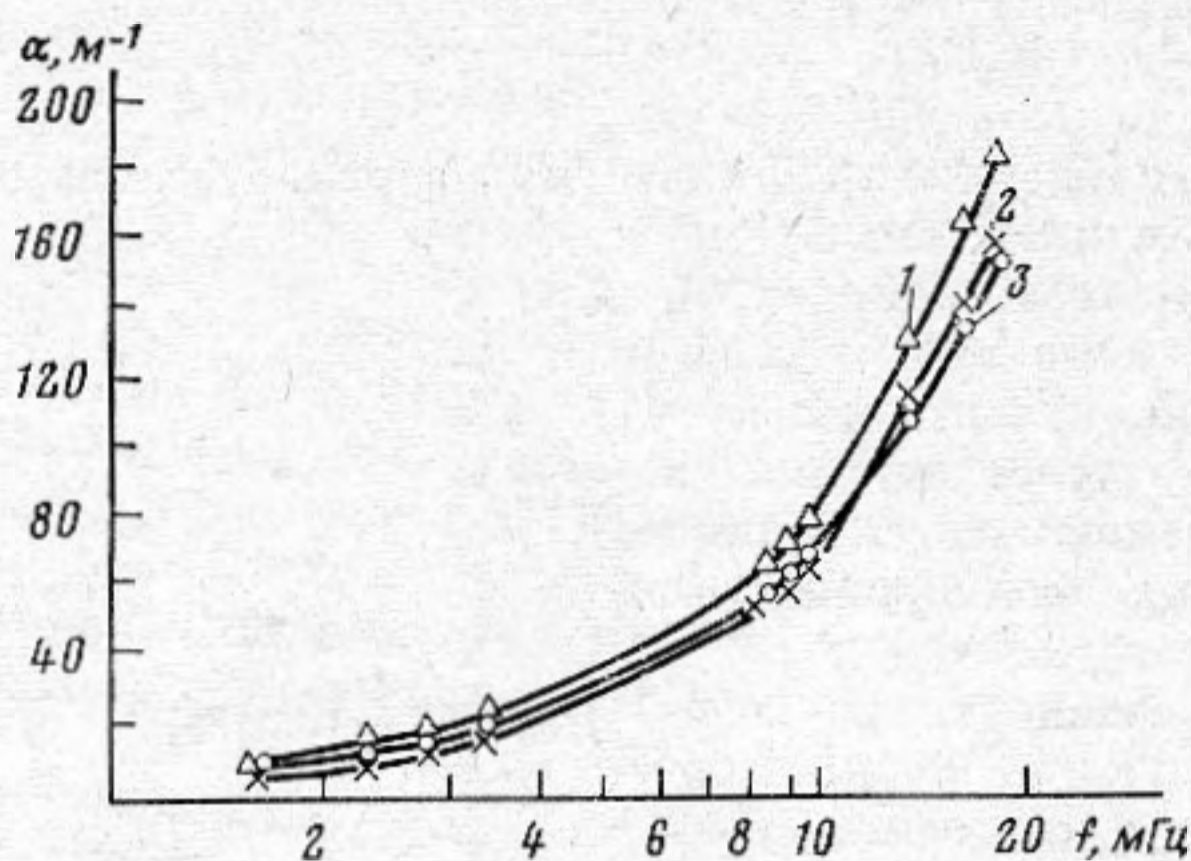
Отсутствие достаточно точных методов измерения скорости ультразвука в мягких биологических тканях не позволяло ранее получить достоверную зависимость  $V(f)$ . Дисперсия скорости ультразвука в мягких тканях измерена в работе [13]. Авторы использовали для измерений ультразвуковых характеристик тканей модифицированный эхо-импульсный метод. На фиг. 4 вместе с нашими результатами по скорости ультразвука в печени и сердечной мышце в частотном диапазоне 1,7–10 МГц нанесены точки из работы [13]. Видно, что данные, полученные резонаторным методом, на порядок точнее результатов работы [13] и более достоверно отражают изменение скорости ультразвука с частотой.

Величина дисперсии скорости, полученная в работе [13], достигает 3% в диапазоне частот 1–10 МГц, что противоречит общефизическим представлениям о соответствии величин коэффициента затухания и дисперсии скорости ультразвука, выраженном в локальном варианте соотношений Крамерса — Кронига [14]. Локальные соотношения получаются из точных нелокальных, т. е. справедливых в диапазоне частот от  $-\infty$  до

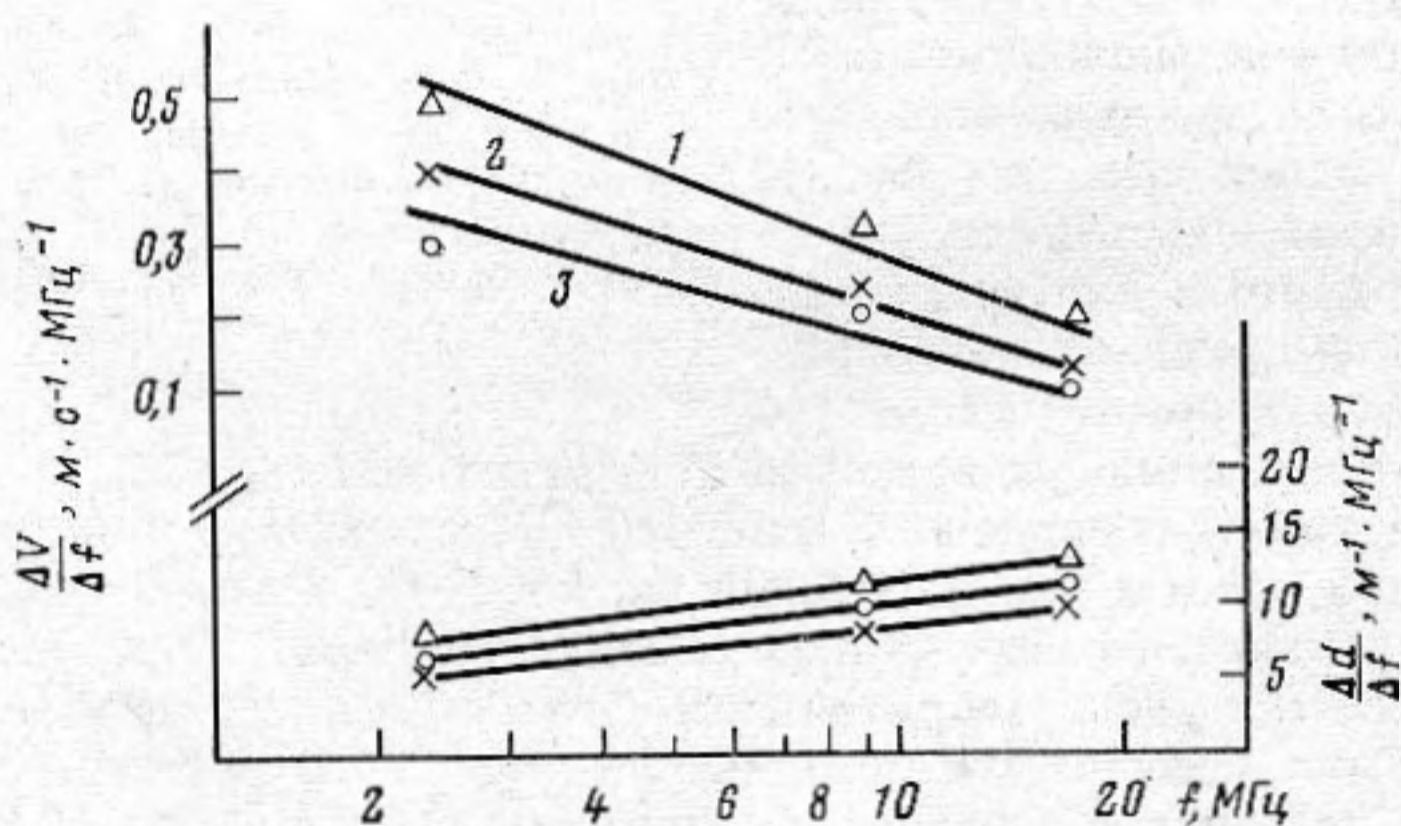


Фиг. 1. Частотные зависимости скорости ультразвука в печени (1), селезенке (2) и сердечной мышце (3) трех крыс. Каждое из обозначений (X, O, Δ) — соответствует органам одной и той крысы

$+\infty$ , при предположениях, что затухание и дисперсия скорости достаточно малы и не изменяются быстро с частотой в интересующей частотной области. Как показано в работе [14], локальные соотношения справедли-



Фиг. 2. Зависимости коэффициента затухания ультразвука от частоты 1 — для печени, 2 — сердечной мышцы, 3 — селезенки, усредненные по данным для трех крыс



Фиг. 3. Частотные зависимости величин  $\Delta V/\Delta f$  и  $\Delta\alpha/\Delta f$ : 1 — для печени, 2 — сердечной мышцы и 3 — селезенки, усредненные по данным для трех крыс

вы для мягких биологических тканей и имеют вид

$$(2) \quad \alpha(\omega) \cong \frac{\pi\omega^2}{2V_0} \frac{dV(\omega)}{d\omega},$$

$$(3) \quad \Delta V \equiv V(\omega) - V \cong \frac{2V_0^2}{\pi} \int_{\omega_0}^{\omega} \frac{\alpha(\omega')}{\omega'^2} d\omega',$$

где  $\omega_0$  — начальная частота исследуемого диапазона,  $V_0 = V(\omega_0)$ ,  $\omega_0 = 2\pi f$ ,  $dV(\omega)/d\omega$  — дисперсия скорости ультразвука.

Вычисления по формуле (2) с использованием данных работы [13] дают коэффициент затухания в мягких тканях, на порядок превышающий измеренную величину. В наших измерениях получена дисперсия скорости, согласующаяся с оценками по формуле (2). Например, для печени на

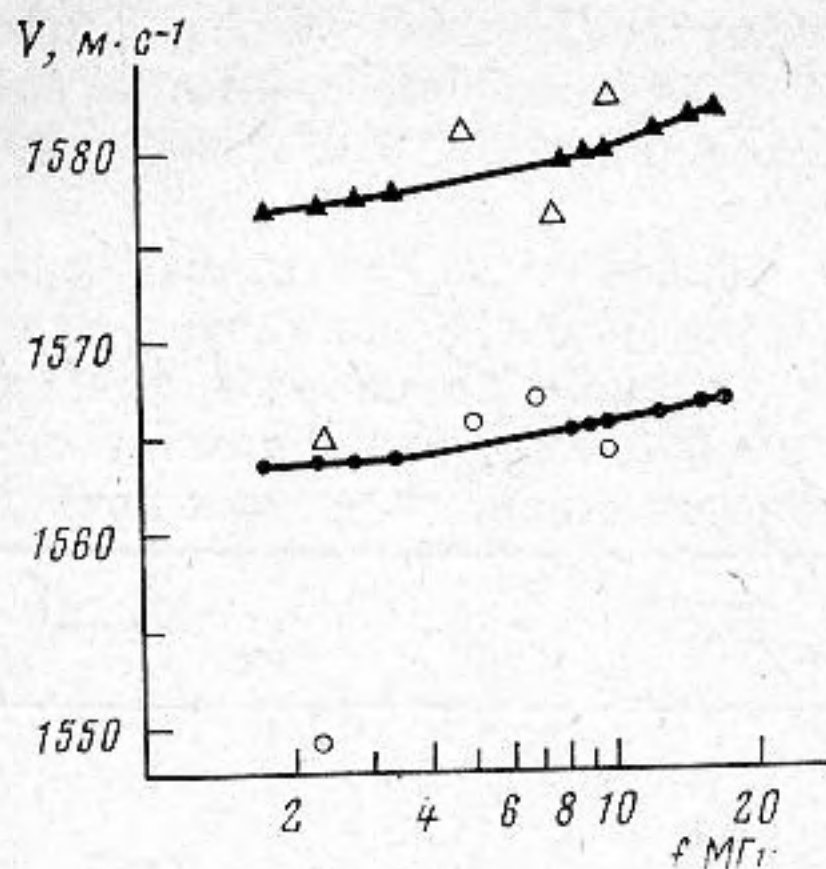
2,8 МГц  $\Delta V/\Delta f \approx 0,5$  м/с·МГц. Оценка по формуле (2) дает  $\alpha \approx 17$  м<sup>-1</sup> при экспериментально измеренном  $\alpha = (18 \pm 2)$  м<sup>-1</sup>, для сердечной мышцы на 8,9 МГц  $\Delta V/\Delta f = 0,22$  м/с·МГц. Оценочная величина  $\alpha \approx 70$  м<sup>-1</sup>, экспериментальная —  $(60 \pm 6)$  м<sup>-1</sup>.

Сопоставление биохимического состава тканей с их акустическими характеристиками проведено в работе [15], в которой показано, что в первом приближении ультразвуковые свойства тканей на частоте 1 МГц определяются структурными и глобулярными белками, входящими в состав этих тканей. Причем для паренхиматозных тканей, таких как печень

Тип ткани	(° С)	f (МГц)	$\alpha$ (м <sup>-1</sup> )	$\Delta\alpha/\Delta f$ (м <sup>-1</sup> МГц <sup>-1</sup> )	n	Ссылка
Печень быка	20-25	1,8	11±1	6,7	1,07	[12]
		3,3	21±3			
		5,5	36±3			
		7,5	54±5			
		10	82±6			
Печень крысы	23	2,25	28±3	4,7	0,8	[13]
		5	41±4			
		7,5	70±7			
		10	117±12			
Печень крысы	23	2,3	14±1	7,8	1,24	Данная работа
		2,9	18±2			
		3,4	23±2			
		8,5	68±5			
		9,0	74±5			
		9,6	81±5			
Сердечная мышца собаки	25	2	10±2	4,5	0,95	[4]
		4	19±2			
		6	33±3			
		8	45±3			
		10	61±3			
Сердечная мышца крысы	23	2,25	34±3	7,6	0,7	[13]
		5	55±6			
		7,5	89±9			
		10	152±15			
Сердечная мышца крысы	23	2,28	11±1	5,4	1,09	Данная работа
		2,83	15±1			
		3,38	17±2			
		8,38	56±5			
		8,94	60±6			
		9,49	65±6	8,0	1,19	

и селезенка, которые содержат мало структурных белков, величины скорости и коэффициента затухания ультразвука определяются концентрацией глобулярных белков. В целом полученные зависимости скорости и затухание ультразвука от типа ткани согласуются с данными по белковому составу тканей. Суммарная концентрация белка в сердечной мышце, в которой скорость ультразвука имеет наименьшее значение, составляет 16,5%, а в селезенке и печени — 19,5 и 18% соответственно. Данные по белковому составу тканей взяты из книги [16]. Большая скорость ультразвука в печени, чем в селезенке, обусловлена, вероятно, небелковыми компонентами тканей. Это могут быть и нуклеиновые кислоты, которых в печени крысы 1,2%, а в селезенке 0,4%, и гликоген с концентрацией в печени 3% при 0,3% в селезенке.

При всех частотах исследованного диапазона общий характер зависимости скорости ультразвука от типа ткани сохраняется. Уменьшение дисперсии скорости во всех тканях с ростом частоты является следствием уменьшения вклада релаксационной сжимаемости в адиабатическую сжимаемость ткани. По многочисленным данным акустической спектроскопии белковых растворов хорошо известно, что максимум спектра релаксационных времен биополимеров лежит на частотах ниже использованного в данной работе диапазона.



Фиг. 4. Сравнение частотных зависимостей скорости ультразвука в печени (треугольники) и сердечной мышце (кружочки), полученных в данной работе ( $\blacktriangle$ ,  $\bullet$ ) и в работе [13] ( $\triangle$ ,  $\circ$ )

(порядка 0,2 мм) в несколько раз превосходит размеры неоднородностей селезенки и сердечной мышцы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Sarvazyan A. P. A high resolution and low volume method for tissue characterization.— In: Abstracts of 4-th world congress. Ultrasound in medicine. Miyazaki, Japan, 1979, p. 357.
2. Сарвазян А. П., Айрапетян Г. А. Акустические характеристики мягких тканей экспериментальных животных.— Ж. Механика композитных материалов, 1980, № 3, с. 514–518.
3. Richter K., Millner R., Reiss K. Ultrasonic spectroscopy and its application to the characterization of tumors. UBIOMED-IV proc., 1979, v. 1, p. 59–60. Visegrad, Hungary.
4. O'Donnell M., Mimbs J. W., Sobel B. E., Miller J. G. Ultrasonic attenuation in normal and ischemic myocardium. In Ultrasonic tissue characterization II, M. Linzer, ed., NBS Spec., Publ. 525. Washington, 1979, p. 63–70.
5. Горский С. М., Клемин В. А., Майоров Е. А., Ручкин В. В. Заявка на изобретение № 2817437/25–10. Устройство для измерения ультразвуковых характеристик веществ. Полож. решение от 19.03.80.
6. Эггерс Ф., Функ Т. Ультразвуковые измерения на жидких образцах объемом порядка миллилитра в диапазоне частот 0,5...100 МГц.— Приборы для научн. исслед., 1973, т. 44, № 8, с. 38–47.
7. Пукас И., Кундротас К., Сукацкас В. О выборе преобразователей при измерении поглощения по добротности ультраакустического резонатора. Научн. тр. вузов ЛитССР. Ультразвук, 1973, № 5, с. 117–121.
8. Сарвазян А. П. Датчик для контроля биологических тканей. А. с. СССР № 665261, G01 № 29/00.
9. Labhardt A., Schwarz G. A high resolution and low volume ultrasonic resonator method for fast chemical relaxation measurements. Ber. Bunsen Ges., 1976, B. 80, № 1, p. 83–93.
10. Стюэр Дж., Егер Э. Распространение ультразвуковых волн в растворах электролитов.— В кн.: Физическая акустика. Т. 2, ч. А / Под ред. Мэзон У. М.: Мир, 1968. 451 с.
11. Wells P. N. T. Absorption and dispersion of ultrasound in biological tissue.— Ultrasound Med. Biol., 1975, № 1, p. 369–376.
12. Frizzell L. A., Carstensen E. L., Davis J. D. Ultrasonic absorption in liver tissue.— J. Acoust. Soc. America, 1979, v. 65, № 5, p. 1309–1312.
13. Bhagat P., Kadaba M., Ware R., Cockerill W. Frequency dependence of acoustic parameters of freshly excised tissues of Sprague dawley rats.— Ultrasonics, 1977, v. 15.
14. O'Donnell M., Jaynes E. T., Miller J. G. General relationships between ultrasound absorption and dispersion.— J. Acoust. Soc. America, 1978, v. 63, № 6, p. 1935–1937.
15. Goss S. A., Frizzell L. A., Dunn F., Dines K. A. Dependence of the ultrasonic properties of biological tissue on constituent proteins.— J. Acoust. Soc. America, 1980, v. 67, № 3, p. 1041–1044.
16. Асагуани В. С. Биологические таблицы. Ч. I. Тбилиси, 1960.

Институт биологической физики  
Академии наук СССР

Поступила в редакцию  
8.X.1980