

АКУСТИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ.  
БИОМЕДИЦИНСКАЯ АКУСТИКА

УДК 534.8

АКУСТИЧЕСКИЙ МЕТОД МОНИТОРИНГА  
ВОДНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА

© 2016 г. А. П. Сарвазян\*, С. Н. Цюрюпа\*, М. Калхун\*\*, А. Атгер\*\*

\*Artann Laboratories Inc., Trenton, NJ, 08618, USA

E-mail: armen@artannlabs.com

\*\*Appalachian State University, Boone, NC, 28608-2071, USA

Поступила в редакцию 22.12.2015 г

Разработан акустический монитор гидратации (МГ) для оценки водного баланса человеческого тела. Обезвоживание является критически важной проблемой здравоохранения. МГ основан на том экспериментальном факте, что скорость ультразвука в мышце линейно зависит от содержания в ней воды и характеризует состояние гидратации всего тела. Исследования способности МГ оценивать изменения водного баланса организма проводились в Аппалачском государственном университете в США на спортсменах и на пожилых людях. МГ показал возможность отслеживать изменения водного статуса тела в периоды острого обезвоживания и регидратации у спортсменов, а также суточных колебаний гидратации у пожилых людей. Результаты этих исследований демонстрируют, что МГ может потенциально стать эффективным инструментом для мониторинга водного баланса организма и выявления опасного уровня дегидратации.

*Ключевые слова:* гидратация тела, монитор гидратации, скорость ультразвука.

DOI: 10.7868/S0320791916040171

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### 1.1. История проблемы

Имеются многочисленные терапевтические и диагностические медицинские применения ультразвука, но он никогда не был использован для мониторинга содержания воды в организме. Предлагаемый метод ультразвуковой оценки состояния гидратации тела основан на том экспериментальном факте, что скорость распространения ультразвука через мягкие ткани является линейной функцией содержания воды в ткани [1–4]. Оценка нарушений баланса воды может быть проведена путем измерения скорости ультразвука в мышцах, которые являются самым большим резервуаром воды в теле. При обезвоживании организм отправляет поток крови главным образом к наиболее жизненно важным органам (мозг, печень, почки и сердце), убирая ее от периферийных органов, таких как кишечник, мышцы и кожа [5]. Таким образом, ранние признаки обезвоживания могут быть заметны в мышцах, которые и являются объектом ультразвуковой оценки гидратации в предлагаемом методе. Возможность ультразвукового мониторинга баланса воды тела была подтверждена исследованием пациентов с отеком конечностей [6], а также в исследовании изменения статуса гидратации спортсменов во время сильного обезвоживания и последующей регидратации [7]. Пациенты с отеком, находящи-

еся на диализе, показали увеличение скорости ультразвука на 5 м/с при 5% снижении массы тела. Исследование спортсменов также продемонстрировало, что скорость распространения ультразвука через мышечные ткани человека отражает изменения статуса гидратации тела. Многообещающие результаты этих исследований стали основой и мотивацией для дальнейшего развития ультразвуковой технологии для оценки состояния водного баланса организма, что особенно важно для мониторинга дегидратации в популяциях высокого риска, таких как новорожденные, пожилые люди и спортсмены.

### 1.2. Важность

Обезвоживание является критически важной проблемой здравоохранения [8–10]. Многие пожилые люди в возрасте старше 65 лет особенно уязвимы, как и младенцы или маленькие дети. Считается, что обезвоживание является причиной 10% госпитализаций для лиц старше 65 лет [8, 11, 12]. Более того, этот диагноз был связан со смертностью до 50%, так что определение и управление статусом гидратации у пожилых людей признано требующей решения задачей [13–15]. К сожалению, достоверность и обоснованность текущих методов оценки гидратации и критериев, таких как жажда, тургор кожи, кровяное давление, пульс, анализ плотности мочи, а также

биоимпеданса, ограничены; эти методы также бывают неточными или дорогостоящими [16, 17]. Учитывая, что обезвоживание и предотвратимо, и обратимо, потребность в простом методе обнаружения нарушений баланса воды имеет крайне важное клиническое значение.

Дегидратация новорожденных является серьезной клинической проблемой, она является основной причиной детской заболеваемости и смертности во всем мире. В США на детское обезвоживание приходится 10% госпитализаций детей, и обезвоживание является основной причиной повторных госпитализаций новорожденных после выписки [18]. Физические признаки от умеренной до тяжелой дегидратации у детей проявляются только при значительной (6–10%) потере воды. Статус гидратации новорожденного является важной частью информации, которая отражает оценку здоровья малыша [19].

Раннее обнаружение дисбаланса воды может информировать врачей о предрасположенности к заболеваниям, таким как диабет, сердечная недостаточность или почечная дисфункция. Таким образом, оно может предотвратить получение физиологических осложнений. При обезвоживании и при водной интоксикации применяются противоположные стратегии лечения, так что особенно важно, чтобы нарушения баланса воды были определены правильно и как можно раньше.

Мониторинг обезвоживания важен также в спортивной медицине, поскольку обезвоживание может привести к вредным последствиям, таким как усталость, судороги, тепловой удар, особенно при высоких нагрузках на выносливость в жарких и влажных условиях. Еще одна причина для проверки гидратации у спортсменов является обеспечение хорошего статуса гидратации тела при сертификации веса. В почти любом спорте спортсмены, подвергающиеся дегидратации, могут страдать от потери производительности [20, 21] и испытывать повышение температуры тела, приступы лихорадки, снижение выносливости, частое сердцебиение и быстрое наступление усталости.

Еще одна специальная область интереса — военное применение, в мониторинге дегидратации солдат, которые часто могут обезвоживаться на 2–5% от массы тела в связи с высокими темпами потери воды из-за воздействия окружающей среды и выполнения стрессовой физической работы [22, 23]. Даже умеренное обезвоживание (2% массы тела) может иметь разрушительное воздействие на работоспособность и здоровье солдат. Избыток воды также может вызвать серьезные проблемы со здоровьем (гипонатриемия), и многие его симптомы похожи на обезвоживание.

### 1.3. Методы для оценки статуса гидратации

Имеющиеся в настоящее время методы для оценки состояния гидратации плохо подходят для количественных измерений изменений гидратации тела в полевых условиях: нужны быстрые и технически простые инструменты. Лабораторные методы для оценки гидратации непрактичны для использования в мониторинге гидратации из-за необходимости множества образцов крови или мочи, использования громоздкого оборудования, длительного времени анализа. Для оценки водного статуса наиболее часто используют измерения биоэлектрического импеданса и проводимости, однако результаты испытаний устройств показали значительную зависимость результатов от антропометрических особенностей субъекта и электролитного баланса тела. Исследование сравнения биоэлектрических данных импеданса с клинической оценкой состояния гидратации в 103 госпитализациях показало, что соответствие мало (43.7%) [24].

Целью данного исследования является создание компактного автономного прибора для оценки гидратации тела, основанного на измерении скорости ультразвука в мышце и проверка его в лабораторных испытаниях и *in vivo* при испытаниях на людях.

## 2. УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОР ГИДРАТАЦИИ ТЕЛА

Общая концепция ультразвукового МГ и схема измерения показаны на рис. 1. В автономном режиме МГ может держать в памяти до 100 измерений для каждого из 50 возможных субъектов. Собранные данные о скорости ультразвука содержат метки времени, получение которых обеспечивают внутренние часы устройства. При подключении МГ к компьютеру для передачи измерений эти часы автоматически синхронизируются. Как показано на рис. 1, предпочтительным местом измерения является икра ноги в области камбаловидной мышцы. Место измерения должно быть выбрано таким образом, чтобы избежать наличия кости на пути ультразвукового луча.

Блок-схема МГ показана на рис. 2. Устройство состоит из контроллера, расположенного в ручке МГ, и набора сменных датчиков. МГ работает под управлением центрального процессора, который управляет всеми аспектами функциональности устройства: посылка импульса, определение момента прихода импульса, расчет скорости ультразвука в объекте, отображение и хранение результатов измерений с меткой времени, а также обеспечение связи с компьютером и устройством подзарядки.

МГ включает в себя набор из четырех ультразвуковых датчиков с диапазоном акустических

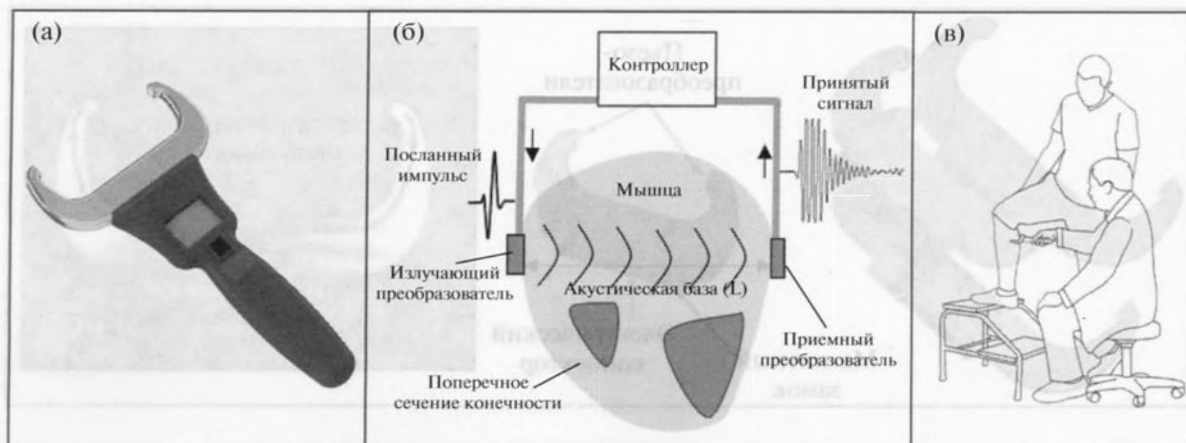


Рис. 1. Концепция МГ: (а) общий вид МГ; (б) схема, иллюстрирующая метод измерения; (в) МГ в работе.

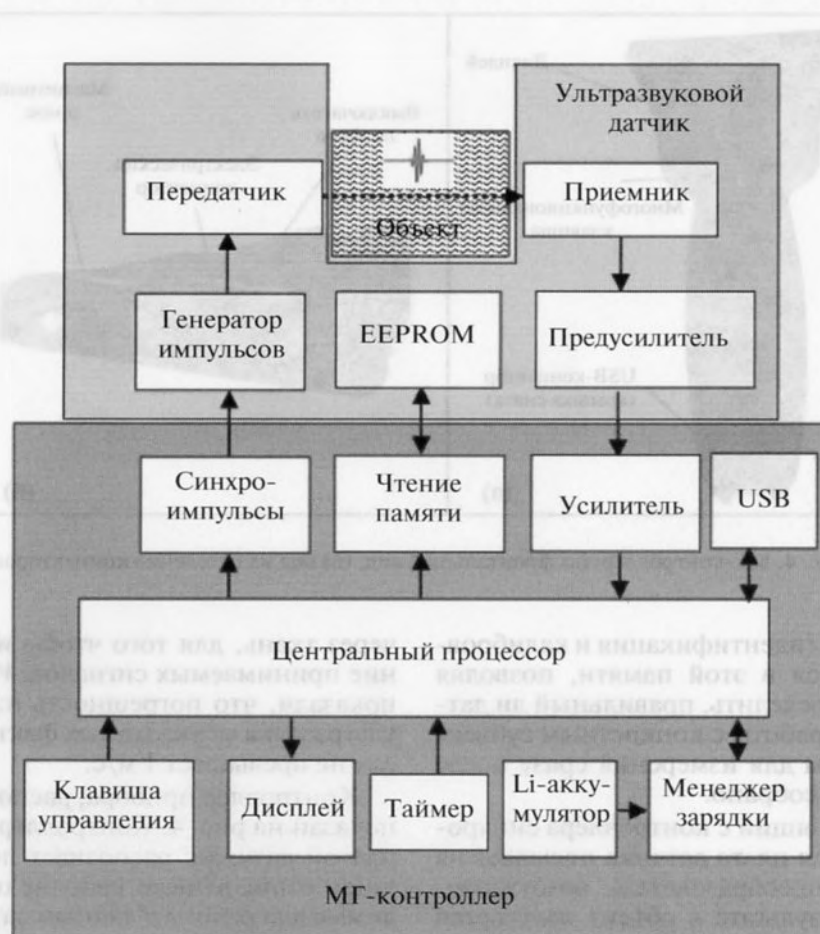


Рис. 2. Блок-схема МГ.

баз 60, 80, 100 и 120 мм. Для каждого субъекта должен быть использован датчик с оптимальной базой измерения, чтобы обеспечить плотный и удобный контакт с поверхностью кожи в обеих точках касания датчика. МГ-датчик показан на рис. 3. Миниатюрная электронная плата устанавливается

внутри каждого датчика. Встроенный чип EEPROM обеспечивает работу технологии “включил и работай”, так что датчики могут быть заменены в любой момент без какой-либо дополнительной необходимости перенастройки или перекалибровки устройства. Необходимая техни-



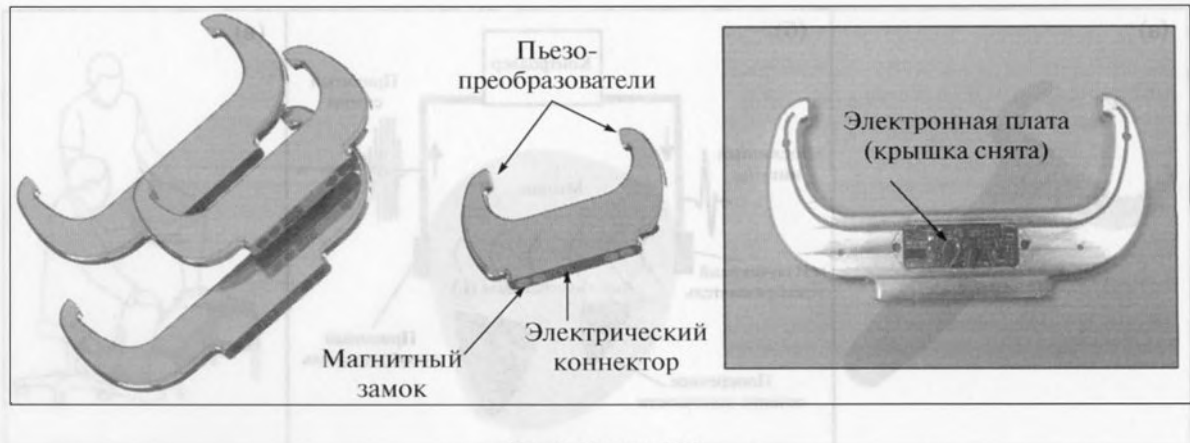


Рис. 3. Датчик МГ.

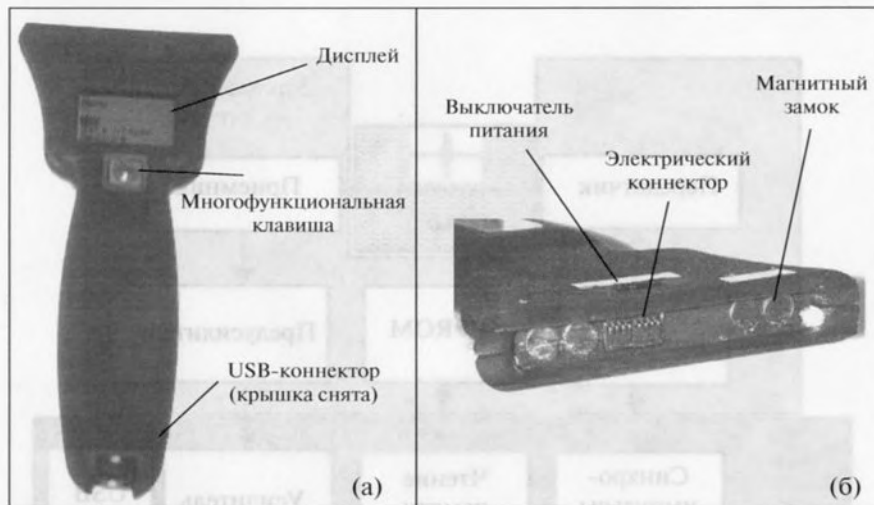


Рис. 4. МГ-контроллер: (а) фронтальный вид; (б) вид на отделение коннекторов.

ческая информация (идентификация и калибровка датчика) хранится в этой памяти, позволяя контроллеру МГ определить, правильный ли датчик установлен для работы с конкретным субъектом, и быть готовым для измерения сразу после того как устройство собрано.

В ответ на приходящий с контроллера синхронный импульс электронная плата датчика посылает на излучающий пьезопреобразователь возбуждающий импульс. В результате в объект излучается ультразвуковой импульс частотой 3 МГц, имеющий гауссову огибающую, ширина импульса близка к 2 мкс. Корпус датчика разработан с учетом следующих двух требований. Во-первых, стабильность акустической базы, которая не должна изменяться более чем на 0.01% под действием возможных при эксплуатации напряжений, возникающих за счет температурных изменений или механической нагрузки. Во-вторых, время пролета ультразвукового импульса через раму датчика должно отличаться от времени пролета импульса

через ткань, для того чтобы исключить наложение принимаемых сигналов. Испытания датчика показали, что погрешность измерения скорости ультразвука от указанных факторов нестабильности не превышает 1 м/с.

Контроллер прибора, расположенный в ручке, показан на рис. 4. Контроллер взаимодействует с платой датчика: распознает подключенный датчик и устанавливает рабочие параметры, необходимые для работы с данным датчиком, отправляет синхронный импульс, запускающий излучение ультразвукового импульса, и принимает ультразвуковой сигнал. При необходимости контроллер обеспечивает связь между МГ и компьютером или с зарядным устройством. Li-полимерный аккумулятор, установленный в контроллере, обеспечивает по крайней мере пять часов непрерывной работы, что важно для автономной работы прибора. Многофункциональная клавиша (см. рис. 4а) позволяет изменять режимы работы и/или выбирать опции на индикаторе нажатием этой клавиши

управления вверх/вниз, вправо/влево или посередине.

### 3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИСПЫТАНИЯ МГ

Средние колебания массы воды в теле, вызванные обезвоживанием, составляют около 2% от общего веса. Выше этого уровня субъект может чувствовать легкий дискомфорт и подавленность, наряду с небольшим уменьшением физических возможностей для работы [22, 23]. Следовательно, чувствительность монитора должна быть лучше, чем клинически значимый уровень дегидратации 2%. Имеющиеся данные о вариациях скорости ультразвука в икре ноги у человека показывают, что потеря 2% от общей массы воды в теле приводит к увеличению скорости ультразвука на 2–3 м/с [7, 24]. Соответственно, при тестировании МГ приемлемый уровень погрешности измерений скорости ультразвука в мышце был установлен 1 м/с.

#### 3.1. Калибровка

Для калибровки МГ были использованы водные растворы NaCl с концентрацией 0, 40, 80, 120 и 160 г/л. Это обеспечивало калибровку прибора в диапазоне скоростей 1480–1630 м/с [25]. На рис. 5 показан пример типичной кривой калибровки МГ. Как видно, функция калибровки линейна с наклоном 7.7 тактов процессора на 1 м/с. Следовательно, устройство может обеспечить разрешение лучше, чем 0.2 м/с (соответствующее разрешению процессора). Скорость ультразвука  $V$  вычисляется по формуле  $V = L/(\bar{T} - t)$ , где  $L$  и  $t$  – калибровочные коэффициенты, связанные с акустической базой и временем задержки прибора, а  $\bar{T}$  – среднее значение времени пролета ультразвукового импульса.

#### 3.2. Тестирование на моделях ткани

Метрологические характеристики устройства были проверены на моделях мышечной ткани. Модели в виде прямоугольных блоков размерами 50 × 30 × 105 мм были сделаны из 10% раствора желатина в воде с добавлением, если необходимо, NaCl для того, чтобы обеспечить скорость ультразвука около 1500 м/с. Модели имели разный коэффициент поглощения ультразвука, чтобы исследовать влияние затухания ультразвука в образце на точность измерений МГ. Для этого в гель добавляли порошок оксида алюминия в концентрациях 0–0.1%, что приводило к изменению коэффициента поглощения от 0.25 до 1.6 дБ см<sup>-1</sup> МГц<sup>-1</sup>. Величина коэффициента поглощения, характерная для мышечной ткани,

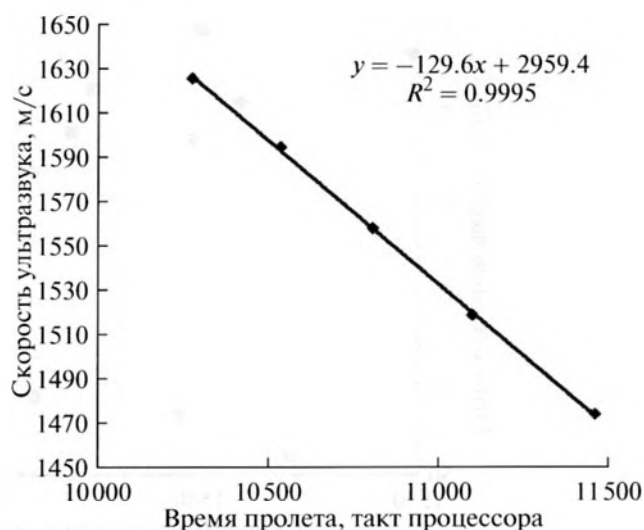


Рис. 5. Калибровочная кривая МГ.

как правило, 1.0 дБ см<sup>-1</sup> МГц<sup>-1</sup> и ниже, полностью попадает в этот диапазон.

Было проведено стандартное исследование воспроизводимости измерений [26]. Данные испытаний были проанализированы с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Испытание показало, что влияние коэффициента поглощения образца на воспроизводимость и точность измерения скорости незначительно. Другие тесты, проведенные на моделях, включали: оценку воспроизводимости прибора на основе 20 измерений скорости для каждой модели, тест на воспроизводимость при изменении операторов (проводился с пятью операторами, каждый из которых делал 25 измерений), тест на воспроизводимость при изменении устройства (проводился с использованием трех прототипов МГ). Анализ данных воспроизводимости и повторяемости был выполнен на основе ANOVA-электронных таблиц [27]. Стандартное отклонение измерительной системы не превышало 0.6 м/с. Таким образом, метрологические возможности МГ соответствуют ранее установленному требованию воспроизводимости измерений порядка 1 м/с.

#### 3.3. Безопасность

Диагностические ультразвуковые устройства должны иметь: пиковую пространственную и среднюю по времени интенсивность  $I_{spta} < 0.72$  Вт/см<sup>2</sup>; пиковую пространственную среднюю по импульсу интенсивность  $I_{sppa} < 190$  Вт/см<sup>2</sup>; механический индекс  $MI < 1.9$  [28]. Были определены эти характеристики для МГ:  $I_{spta} < 60$  мкВт/см<sup>2</sup>,  $I_{sppa} < 60$  мВт/см<sup>2</sup> и  $MI < 0.03$ , что на несколько порядков ниже приемлемого уровня.

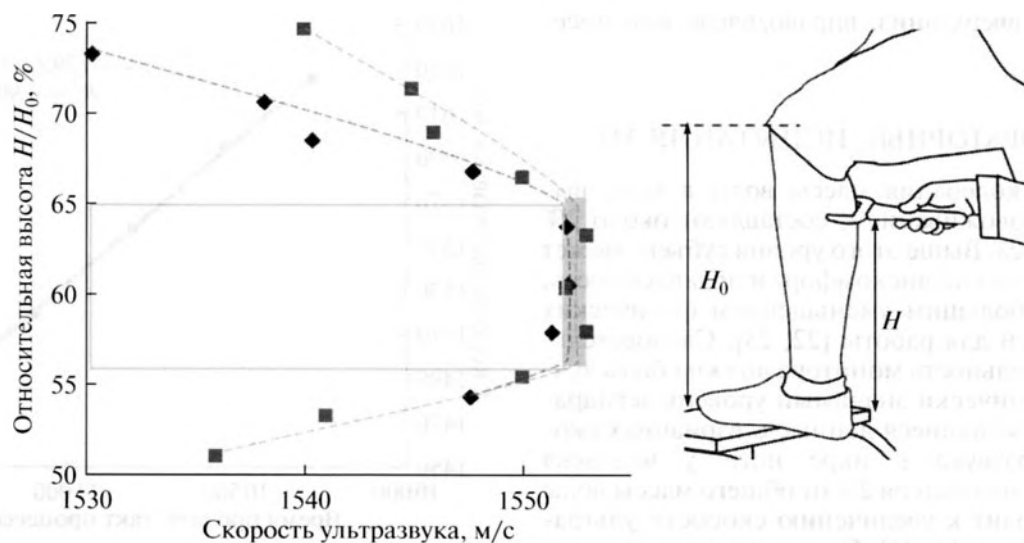


Рис. 6. Профиль скорости ультразвука вдоль икроножной мышцы ноги для двух субъектов, значительно различающихся в росте и весе. Оптимальная зона для измерений отмечена серой полосой.

#### 4. ИСПЫТАНИЕ НА ЛЮДЯХ

Проверка достоверности измерений МГ в оценке статуса гидратации тела была проведена в исследованиях на людях в Аппалачском государственном университете: на здоровых молодых людях (спортсменах) и пожилых людях, проживающих в домах престарелых. Описание деталей исследования представлено в [24].

##### 4.1. Настройка протокола измерений *in vivo*

Имея в виду наличие нескольких групп мышц в рекомендованной области измерения (икре ноги), важно иметь более конкретные рекомендации по точке измерения МГ из-за возможных изменений скорости ультразвука от точки к точке. Для этого у нескольких субъектов измеряли МГ-профили скорости ультразвука. Два примера таких профилей показаны на рис. 6. Профили имели колоколообразную форму, а в зоне, соответствующей 55–65% расстояния от уровня пола до колена, наблюдали плоский участок. Эта зона считается оптимальной для измерения МГ, поскольку проявляет минимальные пространственные вариации скорости ультразвука. При исследовании на людях места измерений определялись с помощью измерительной ленты, а затем помечались медицинским маркером для кожи. Отметки делались для того, чтобы гарантировать воспроизводимость повторных измерений. Было установлено, что для надежного акустического контакта достаточно перед измерением просто окунуть в воду кончики датчика.

##### 4.2. Исследование на спортсменах

Целью исследования на спортсменах было проверить способность МГ отслеживать изменения общего содержания воды в организме в периоды сильного обезвоживания и последующей регидратации. Пятьдесят шесть борцов-мужчин и 26 футболисток-женщин были выбраны в качестве субъектов исследования. Общее содержание воды в организме оценивали, используя измерения массы тела, осмолярности плазмы крови, удельного веса и осмолярности мочи. Эксперимент был построен на последовательных измерениях в цикле дегидратация/регидратация для всех субъектов, состояние которых до процедуры считалось контрольным. После завершения стартовых измерений участники подвергались интенсивным нагрузкам, в результате которых мужчины теряли 3% массы тела, а женщины 2%. После завершения упражнений измерения были повторены в том же порядке, как контрольные измерения. Далее участники для восстановления водного статуса выпивали жидкость в объеме, компенсирующем потери воды во время физических упражнений.

После завершения регидратации процедуры измерения скорости ультразвука, осмолярности плазмы крови, удельного веса и осмолярности мочи были выполнены через 60 и 120 мин после употребления жидкости. Результаты, проанализированные с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), показаны на рис. 7 и 8. Можно видеть, что оценка изменений в балансе воды тела путем измерения скорости ультразвука в мышцах, которое занимает всего несколько секунд, сравнима и даже, возможно, лучше, чем оценка стандартных лабораторных методов, таких как измерение

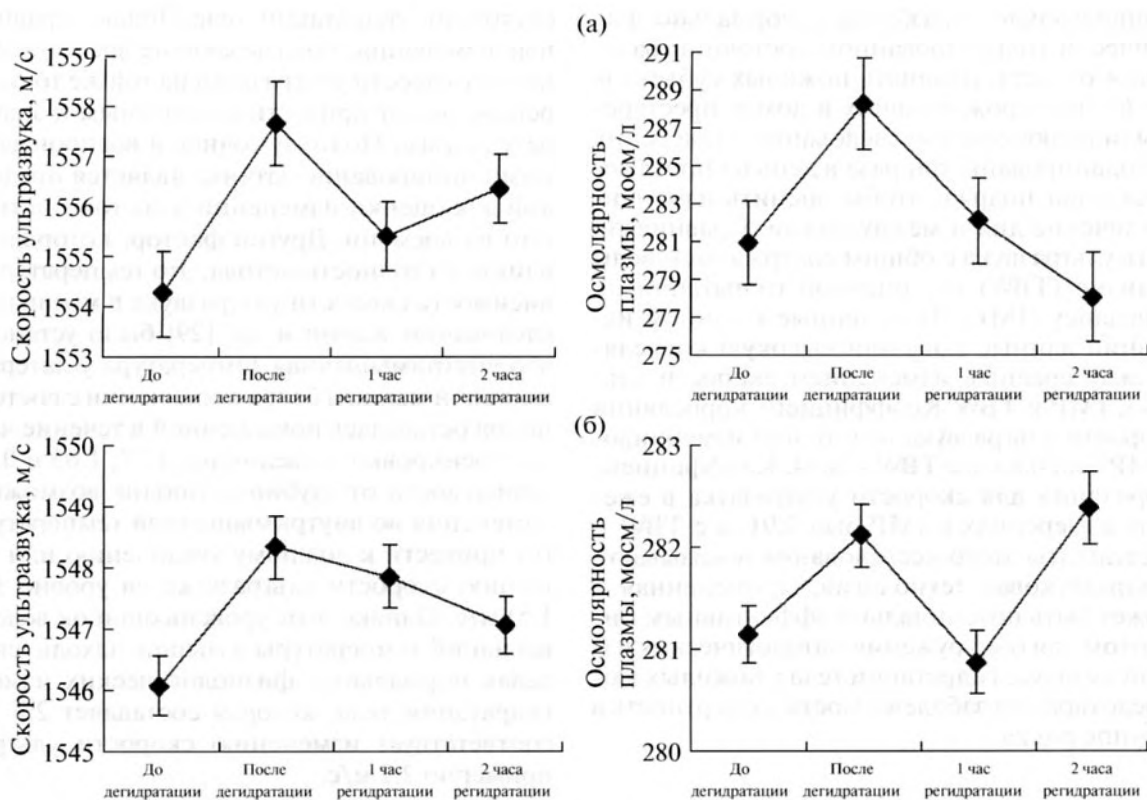


Рис. 7. Динамика изменения скорости ультразвука в мышце и осмолярности плазмы в процессе дегидратации и регидратации у спортсменов мужского (а) и женского (б) пола.

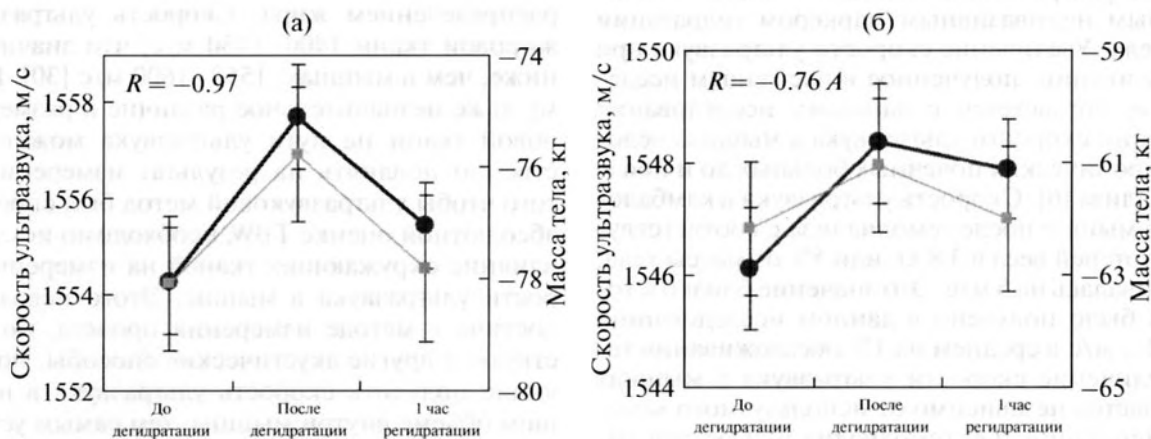


Рис. 8. Корреляция динамики изменения скорости ультразвука в мышце (кружки) и массы тела (квадраты) в процессе дегидратации и регидратации у спортсменов мужского (а) и женского (б) пола.

осмолярности плазмы крови, удельного веса и осмолярности мочи. Последние к тому же требуют для анализа много времени, образцов крови или мочи, а также использование громоздкого оборудования. Изменение скорости ультразвука составляло более 2 м/с для уровня клинически значимого обезвоживания 2%. Высокая корреляция данных об изменениях скорости ультразвука в мышце и массы тела во время сильного обезвоживания и регидратации у спортсменов, изобра-

женная на рис. 8, показывает возможность мониторинга состояния гидратации тела с использованием ультразвуковых измерений.

#### 4.3. Исследование на пожилых людях

Основная цель исследования заключалась в определении нормальной изменчивости индивидуального уровня гидратации в течение суток и по дням у пожилых людей, а также оценки диапазо-



на индивидуального разброса в нормально физиологически гидратированном состоянии базовой точки отсчета. Двадцать пожилых субъектов старше 65 лет, проживающих в домах престарелых, были включены в исследование. Измерения были запланированы три раза в день на протяжении трех дней подряд, чтобы оценить изменчивость в течение дня и между днями. Сравнивали скорость ультразвука с общим содержанием воды в организме (TBW) и с оценкой гидратации по биоимпедансу (IMP). Полученные в данном исследовании данные показали высокую корреляцию между средним изменением скорости ультразвука, IMP и TBW. Коэффициент корреляции для скорости ультразвука в суточной изменчивости с IMP был 0.85, а с TBW – 0.84. Коэффициенты корреляции для скорости ультразвука в ежедневных измерениях с IMP был 0.91, а с TBW – 0.98. Результаты этого исследования показывают, что ультразвуковая технология, примененная в МГ, может быть потенциально эффективным инструментом для обнаружения патологических изменений в статусе гидратации тела у пожилых людей, предотвращая заболеваемость и смертность в этой группе риска.

## 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтвердили, что скорость ультразвука в мышцах является потенциальным неинвазивным маркером гидратации всего тела. Увеличение скорости ультразвука при обезвоживании, полученное в настоящем исследовании, согласуется с данными исследования изменений скорости ультразвука в мышцах человека у хронических почечных больных до и после гемодиализа [6]. Скорость ультразвука в камбаловидной мышце после гемодиализа с соответствующей потерей веса в 3.8 кг, или 5% от массы тела, увеличивалась на 5 м/с. Это значение близко к тому, что было получено в данном исследовании: около 1.1 м/с в среднем на 1% обезвоживания тела. Увеличение скорости ультразвука в мышцах наблюдается независимо от используемого метода дегидратации, т.е. гемодиализ или острая гипертоническая дегидратация.

Основной недостаток оценки состояния гидратации с использованием метода пролета ультразвука, реализованного в МГ, – высокая индивидуальная вариабельность ультразвуковых данных. Измеренная скорость ультразвука в значительной степени зависит от индивидуальных антропометрических особенностей субъекта. Измерение также зависит от расположения датчика: изменение акустического пути приводит к существенному изменению измеренных значений скоростей. Это означает, что измеренные абсолютные значения скорости ультразвука вряд ли могут служить количественной характеристикой

состояния гидратации тела. Только сравнительные измерения, показывающие временное изменение скорости ультразвука на той же точке измерения, может привести к надежным и значимым результатам. Поэтому точное и воспроизводимое позиционирование датчика является предпосылкой для оценки изменений в состоянии гидратации во времени. Другой фактор, который может влиять на точность метода, это температурная зависимость скорости ультразвука в мышцах. В исследовании Кенни и др. [29] было установлено, что внутримышечная температура у латеральной широкой мышцы бедра в сравнении с состоянием покоя оставалась повышенной в течение часа после тренировки на величину 1.77, 1.05 и 0.92°C в зависимости от глубины. Вполне возможно, что изменения во внутримышечной температуре могут привести к ложному увеличению или уменьшению скорости ультразвука на уровне  $\pm(1.0 \dots 1.5)$  м/с. Однако этот уровень ошибок вследствие вариаций температуры в мышце находится в пределах нормальных физиологических изменений гидратации тела, которая составляет 2% TBW и соответствует изменению скорости ультразвука примерно 2.2 м/с.

Основной фактор индивидуальной изменчивости скорости ультразвука в методе связан с локальными различиями в мышечной ткани или распределением жира. Скорость ультразвука в жировой ткани 1400–1450 м/с, что значительно ниже, чем в мышцах, 1550–1600 м/с [30]. Поэтому даже незначительное различие в размере жировой ткани на пути ультразвука может существенно повлиять на результат измерения. Для того чтобы ультразвуковой метод был способен к абсолютной оценке TBW, необходимо исключить влияние окружающих тканей на измерение скорости ультразвука в мышце. Этого невозможно достичь в методе измерения пролета, но существуют и другие акустические способы, позволяющие получить скорость ультразвука в небольшом объеме внутри мышцы, тем самым устраняя вклад окружающих структур. Есть множество устройств удаленного мониторинга изменения температуры в тканях при термотерапии путем измерения локальной скорости ультразвука [31–35]. В физиологическом диапазоне температур 35–40°C, наклон скорости от температуры составляет около 1 м/с на 1°C. Эти устройства имеют чувствительность лучше, чем 1 м/с в пересчете на локальную скорость ультразвука в мышце, что является достаточным для оценки общего содержания воды тела на уровне 1%. Такие устройства могут стать основой для дальнейшего развития ультразвукового мониторинга изменения гидратации тела.



## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторные испытания на моделях ткани показали, что МГ может обеспечить погрешность измерения около  $\pm 1$  м/с. В испытаниях на людях МГ мог отслеживать у спортсменов изменения общей массы воды в теле в периоды острого обезвоживания и регидратации, а также дневные изменения статуса гидратации у пожилых людей. Из-за анатомических особенностей внутренних структур зоны измерения абсолютное значение скорости ультразвука проявляет значительные колебания. Следовательно, только относительные измерения скорости ультразвука в мышце могут характеризовать индивидуальные изменения гидратации.

Полученные данные подтверждают, что скорость ультразвука в мышцах может быть эффективным средством оценки изменений водного режима организма. Это означает, что данная технология может быть использована для обнаружения состояния обезвоживания человека, при котором необходимо принимать жидкость для предотвращения дальнейшей опасной потери воды.

Работа выполнена при поддержке Национального института по проблемам старения из Национального института здравоохранения (NIH) R44AG042990.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sarvazyan A., Tatarinov A., Sarvazyan N.* Ultrasonic assessment of tissue hydration status // *Ultrasonics*. 2005. V. 43. P. 661–671.
2. *Sarvazyan A.P., Lyrchikov A.G.* Correlation of bulk elastic properties of soft biological tissues with content of water, protein and fat. In: *Biomechanics in Medicine and Surgery 1*. Riga, 1986. P. 353–358.
3. *Sarvazyan A.P., Lyrchikov A.G., Gorelov S.E.* Dependence of ultrasonic velocity in rabbit liver on water content and structure of the tissue // *Ultrasonics*. 1987. V. 25. P. 244–247.
4. *Sarvazyan A.* Elastic properties of soft tissue. In: *Handbook of Elastic properties of Solids, Liquids and Gases*. Eds: Levi Bass and Stern. Academic Press, 2001. P. 107–127.
5. *Hamilton B., Schwartz R.* The composition of tissues in dehydration // *J. Biol. Chem.* 1935. V. 109. P. 745–753.
6. *Topchian A., Tatarinov A., Sarvazyan N., Sarvazyan A.* Ultrasound velocity in human muscle in vivo: perspective for edema studies // *Ultrasonics*. 2006. V. 44. P. 259–264.
7. *Utter A.C., McAnulty S.R., Sarvazyan A., Query M., Landram M.* Evaluation of ultrasound velocity to assess the hydration status of wrestlers // *J. Strength Cond. Res.* 2010. V. 24 P. 1451–1457.
8. *Mentes J.C.* Oral hydration in older adults: greater awareness is needed in preventing, recognizing, and treating dehydration // *J. Am. Nurs.* 2006. V. 106. P. 40–49.
9. *Lavizzo-Mourey R., Johnson J., Stolley P.* Risk factors for dehydration among elderly nursing home residents // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988. V. 36. P. 213–218.
10. *Basu R., Ostro B.D.* A multicounty analysis identifying the populations vulnerable to mortality associated with high ambient temperature in California // *J. Am. Epidemiol.* 2008. V. 168. P. 632–637.
11. *Basu R.* High ambient temperature and mortality: a review of epidemiologic studies from 2001 to 2008 // *Environ Health*. 2009. V. 8. P. 40.
12. *Josseran L., Caillere N., Brun-Ney D., Rottner J., Filleul L., Brucker G., Astagneu P.* Syndromic surveillance and heat wave morbidity: a pilot study based on emergency departments in France // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2009. V. 9. P. 14.
13. *Weinberg A.D., Minaker K.L.* Dehydration: Evaluation and management in older adults. Council on Scientific Affairs, American Medical Association // *J. Am. Med. Assoc.* 1995. V. 274. P. 1552–1556.
14. *Schols J.M., De Groot C.P., Van der Cammen T.J., Olde Rikkert M.G.* Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather // *J. Nutr. Health. Aging*. 2009. V. 13. P. 150–157.
15. *Chassagne P., Druesne L., Capet C., Menard J.F., Bercoff E.* Clinical presentations of hypernatremia in elderly patients: A case control study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. V. 54. P. 1225–1230.
16. *Culp K.R., Wakefield B., Dyck M.J., Cacchione P.Z., DeCrane S., Decker S.* Bioelectrical impedance analysis and other hydration parameters as risk factors for delirium in rural nursing home residents // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. V. 59. P. 813–817.
17. *Rosler A., Lehmann F., Krause T., Wirth R., von Renteln-Kruse W.* Nutritional and hydration status in elderly subjects: Clinical rating versus bioimpedance analysis // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2010. V. 50. e81–5.
18. *McConnochie K.M., Connors G.P., Lu E., Wilson C.* How commonly are children hospitalized for dehydration eligible for care in alternative settings? // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999. V. 153. P. 1233–1241.
19. *Oh W.* Fluid and electrolyte management. In: *Fanaroff A.A., Martin R.J., eds. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1997. 622–638.
20. *Goulet E.D.* Dehydration and endurance performance in competitive athletes // *Nutr. Rev.* 2012. V. 70. P. S132–S136.
21. *Goulet E.D.B.* Effect of exercise-induced dehydration on endurance performance: evaluating the impact of exercise protocols on outcomes using a meta-analytic procedure // *J. Brit. Sport. Med.* 2013. V. 47. P. 1–9.
22. *Barr S.I.* Effects of dehydration on exercise performance // *J. Can. Appl. Physiol.* 1999. V. 24. P. 164–172.
23. *Chevront S.N., Carter III R., Sawka M.N.* Fluid balance and endurance exercise performance // *Curr. Sports Med. Rep.* 2003. V. 2. P. 202–208.
24. *Calhoun M.C., Utter A., McAnulty S.R., McBride J.M., Zwetsloot J., Austin M., Mehlhorn J.D., Sommerfield L., Tsyuryupa S., Sarvazyan A.* Validity of an acoustic method to assess whole-body hydration status // *PO-M.A.* 2015. V. 23. P. 021111.

25. *Al-Jalal A., Al-Kaabi S., Al-Nassar Y., Khan M.* Functional dependence of ultrasonic speed in water on salinity and temperature // *Ndt. net.* 2006. V. 11. P. 6.
26. ASTM F1469-11. Standard guide for conducting a repeatability and reproducibility study on test equipment for nondestructive testing / ASTM International. West Conshohocken. PA. 2011. [www.astm.org](http://www.astm.org).
27. *Muelaner J.E.* Gage repeatability and reproducibility (Gage R&R) in an Excel spreadsheet (2014). Document issued on 10 Nov. 2010. <http://www.muelaner.com/quality-assurance/gage-r-and-r-excel/>
28. Guidance for industry and FDA staff – information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers. Document issued on 9 Sept 2008. <http://www.fda.gov/Regulatory-Information/Guidances/ucm070856.htm>.
29. *Kenny G.P., Reardon F.D., Zaleski W., Reardon M.L., Haman F., Ducharme M.B.* Muscle temperature transients before, during, and after exercise measured using an intramuscular multisensor probe // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 94. P. 2350–2357.
30. *Goss S.A., Johnston R.L., Dunn F.* Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues // *J. Acoust. Soc. Am.* 1978. V. 64. P. 423–457.
31. *Simon C., VanBaren P., Ebbini E.S.* Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 1998. V. 45. P. 989–1000.
32. *Seip R., Ebbini E.* Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1995. V. 42. P. 828–839.
33. *Pernot M., Tanter M., Bercoff J., Waters K., Fink M.* Temperature estimation using ultrasonic spatial compounding // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 2004. V. 51. P. 606–615.
34. *Dalong L., Ebbini E.S.* Real-time 2-D temperature imaging using ultrasound // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2010. V. 57. P. 12–16.
35. *Bayat M., Ballard J., Ebbini E.* In vivo ultrasound thermography in presence of temperature heterogeneity and natural motions // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2015. V. 62. P. 450–457.