

3. Structures, Properties and Applications of Alginates / R. Abka-khajouei, L. Tounsi, N. Shahabi [et al.] // Marine Drugs. – 2022. – Vol. 20, № 6. P. 364.
4. Yang J. Electromechanical response performance of a reinforced biomass gel artificial muscle based on natural polysaccharide of sodium alginate doped with an ionic liquid for micro-nano regulation / J. Yang, J. Yao, S. Wang // Carbohydrate Polymers. – 2022. – Vol. 275. – P. 118717.
5. To the mechanism of polyelectrolyte gel periodic acting in the constant DC electric field / F. A. Blyakhman, A. P. Safronov, T. F. Shklyar, M. A. Filipovich // Sensors and Actuators A: Physical. – 2015. – Vol. 229. – P. 104–109.
6. Doi, M. Deformation of ionic polymeric gels by electric fields / M. Doi, M. Matsumoto, Y. Hirose // Macromolecules. – 1992. Vol. 25, № 20. – P. 5504–5511.

Сведения об авторах

Д.С. Владельщикова* – студент УрФУ

Т.Ф. Шкляр – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ УГМУ

Information about the authors

D.S. Vladeishchikova* – undergraduate student

T.F. Shklyar – Doctor of Sciences (Biology), leading researcher of CRL USMU

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

vladeishchikova_dashusha@mail.ru

УДК 620.3

ОСОБЕННОСТИ ЗАТУХАНИЯ УЛЬТРАЗВУКА В ФЕРРОГЕЛЯХ НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛАМИДА И МИКРОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА

Ольга Алексеевна Динисламова¹, Феликс Абрамович Бляхман^{1,2}

¹Отдел биомедицинской физики и инженерии,

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Феррогели (ФГ) рассматриваются как перспективные композитные биосовместимые Материал для различных биомедицинских приложений, в частности, для нужд заместительной терапии и регенеративной медицины. Визуализация этих объектов в биологических средах с помощью ультразвуковой локации является актуальной задачей. **Цель исследования** состояла в оценке влияния концентрации магнитного наполнителя ФГ на величину затухания ультразвука во внутренней структуре композита. **Материал и методы.** Предметом исследования служили ФГ на основе полиакриламидного гидрогеля и магнитных микрочастиц (ММЧ) магнетита (Fe₃O₄) диаметром ~300 нм. Весовая доля ММЧ в ФГ составляла 0%, 10% и 35%. Эхоконтрастные свойства материалов исследовались с помощью ультразвукового аппарата медицинского назначения Sonoline Adara («Siemens»),

Нидерланды). Использовалась частота сканирования 10 МГц, длина ультразвуковой волны - 0,144 мм. **Результаты.** Добавление в состав геля ММЧ Fe_3O_4 сопровождается возникновением эхогенности внутреннего содержимого ФГ. При этом, интенсивность отраженного эхосигнала, оцененная по яркости ультразвукового изображения ФГ, экспоненциально уменьшалась по мере удаления от верхней границы композита. Степень затухания ультразвука в ФГ возрастала с увеличением концентрации ММЧ. **Выводы.** Полученные результаты могут быть следствием образования кластеров (агрегатов) из ММЧ в структуре композита, которые по размеру превышают длину волны ультразвука и, следовательно, являются причиной отражения и рассеяния ультразвука внутри ФГ.

Ключевые слова: феррогель, полиакриламид, магнитные микрочастицы, оксид железа, ультразвуковая локация, биомедицинские приложения.

FEATURES OF ULTRASOUND ATTENUATION IN FERROGELS BASED ON POLYACRYLAMIDE AND IRON OXIDE MICROPARTICLES

Olga A. Dinislamova¹, Felix A. Blyakhman^{1,2}

¹Department of biomedical physics and engineering,
Ural state medical university

²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Ferrogels (FGs) are considered as promising biocompatible composites for various biomedical applications, in particular, for the needs of replacement therapy and regenerative medicine. Visualization of these materials in biological media by means of ultrasonography is an important issue. **The purpose of the study** was to evaluate the effect of FGs magnetic filler on the extent of ultrasound attenuation in the interior of composite. **Material and methods.** FGs based on polyacrylamide hydrogel and magnetic microparticles (MMPs) of magnetite (Fe_3O_4) ~300 nm in diameter were under the study. The weight fraction of MMPs in FGs was set at: 0%, 10% and 35%. The echo-contrast properties of the materials were studied using an ultrasonic medical device Sonoline Adara (Siemens, the Netherlands). The scanning frequency was 10 MHz, the ultrasonic wavelength was 0,144 mm. **Results.** The addition of MMPs to the gel composition is accompanied by the appearance of FGs interior echogenicity. In that case, the intensity of the reflected echo signal, estimated from the brightness of FGs ultrasonic image, was decreased exponentially with distance from the upper boundary of composite. The extent of ultrasonic attenuation in FGs increased with increasing MMPs concentration. **Conclusions.** The results obtained imply the formation of MMPs clusters (aggregates) in the composite structure, which are larger than the ultrasound wavelength and, therefore, are the cause of reflection and scattering of ultrasound inside the FGs.

Keywords: ferrogel, polyacrylamide, magnetic microparticles, iron oxide, ultrasonography, biomedical applications.

ВВЕДЕНИЕ

Феррогели – это функциональные композиты, содержащие полимерную сетку, набухшую в растворителе, и магнитные частицы в составе полимера. Такие системы в магнитном поле демонстрируют значительное изменение механических свойств, что определяет перспективность использования этих материалов для биомедицинских приложений. В частности, ФГ рассматриваются в качестве магнитоактивных имплантатов для регенеративной медицины, средств адресной доставки лекарств, объектов для гипертермии злокачественных опухолей и других приложений [1 - 3].

Установлено, что ФГ могут быть визуализированы в биологических средах методом ультразвуковой локации с использованием аппаратов медицинского назначения [4, 5]. Данное обстоятельство имеет важное значение для позиционирования ФГ в организме с помощью внешнего магнитного поля, а также для обеспечения контроля за механическими процессами в этих объектах.

Вместе с тем физические механизмы взаимодействия ультразвуковой волны с внутренними структурами ФГ пока не понятны. Прежде всего, остается неизученным влияние размера и концентрации магнитных частиц в ФГ на эхогенность и акустические свойства магнитных композитов. Настоящая работа направлена на решение актуальных задач в этом направлении.

Цель исследования состояла в оценке влияния концентрации магнитных микрочастиц оксида железа на величину затухания ультразвука во внутренней структуре феррогеля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предметом исследования служили ФГ, представляющие собой композит на основе полиакриламидного гидрогеля и микродисперсного порошка магнитных микрочастиц магнетита (Fe_3O_4) со средним диаметром 300 нм. Синтез частиц и гелей, а также аттестация материалов были выполнены на экспериментальных базах департамента фундаментальной и прикладной химии ИЕНиМ УрФУ и Института электрофизики УрО РАН (Екатеринбург). Методические детали подробно изложены в нашей ранней работе [5].

В работе использовались образцы ФГ цилиндрической формы диаметром 7 - 8 мм и высотой 12 - 14 мм. Весовая доля ММЧ Fe_3O_4 в ФГ составляла 0%, 10% и 35%. То есть в исследовании были включены образцы базового гидрогеля без ММЧ и двух типов феррогелей на его основе. Всего было протестировано 9 образцов, по 3 экземпляра каждого типа.

Эхоконтрастные свойства материалов исследовались с помощью ультразвукового аппарата медицинского назначения Sonoline Adara («Siemens», Нидерланды). Образцы помещались на дно кюветы, заполненной водой объемом 500 мл. Линейный ультразвуковой датчик 7.5L45s Prima/Adara погружали в воду и устанавливали над образцом на высоте 3 см. Были использованы следующие параметры эхолокации: динамический диапазон ультразвукового устройства 66 дБ, рабочая частота 10 МГц, усиление 20 дБ, мощность 1,6%.

На Рис. 1 представлены в качестве примера эхоконтрастные изображения образцов различных типов тестируемых материалов. Можно видеть, что вне

зависимости от концентрации ММЧ граница раздела вода/объект хорошо визуализируется. Однако эхогенность внутреннего содержимого образцов качественно зависит от концентрации магнитного наполнителя композитов. Примечательно, что в базовом гидрогеле (Рис. 1 В) яркость изображения внутри и снаружи образца визуальны не отличаются.

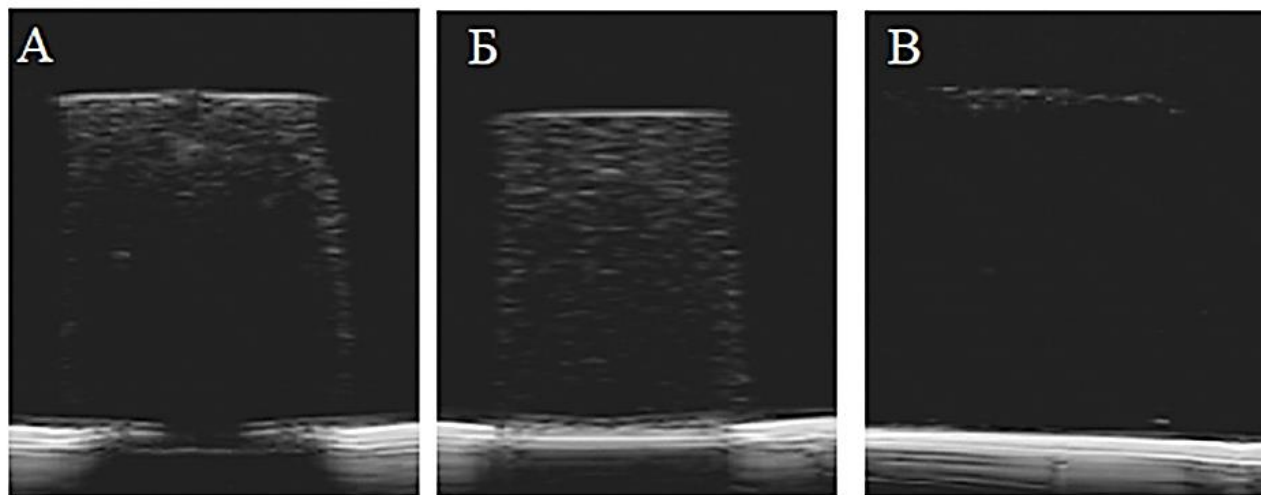


Рис. 1 Результаты ультразвуковой визуализации полиакриламидного гидрогеля с различной весовой концентрацией микрочастиц магнетита (Fe_3O_4).
А – 35%, Б – 10%, В – 0%

Результаты эхолокации образцов с аппарата передавались на компьютер, где в дальнейшем производился анализ ультразвуковых изображений объектов. Затухание ультразвука в толще ФГ оценивали по интенсивности отраженного эхосигнала (яркости изображения - I) в зависимости от расстояния (d) от границы раздела гель/вода. Яркость изображения определялась в соответствии со шкалой серого цвета, где максимальному значению яркости соответствовало число 255, а минимальному — 30.

Измерялась максимальная яркость участка изображения размером 5×5 пикселей, что соответствует квадрату $0,4 \times 0,4$ мм. Яркость изображения на границе раздела сред гель/вода не оценивалась, измерения были выполнены начиная с расстояния от границы 0,1 мм с шагом в глубину образца примерно 0,4 мм. На каждом уровне от границы гель/вода количество измерений вдоль короткой оси образца составляло не менее десяти, после чего значения яркости усреднялись. Для каждого типа образцов были вычислены средние значения измеряемых параметров и границы доверительного интервала при уровне значимости $p < 0,01$ и $n = 30$. Регрессионный анализ проводился с использованием программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На Рис. 2 представлен график зависимости максимальной яркости внутри исследуемых объектов от расстояния от границы гель/вода. Видно, что гели без ММЧ (см. Рис. 1 В) демонстрирует примерно одинаковую яркость по всей глубине образца, величина которой практически равна яркости фона (воды) 34 ± 1 безразмерные единицы.

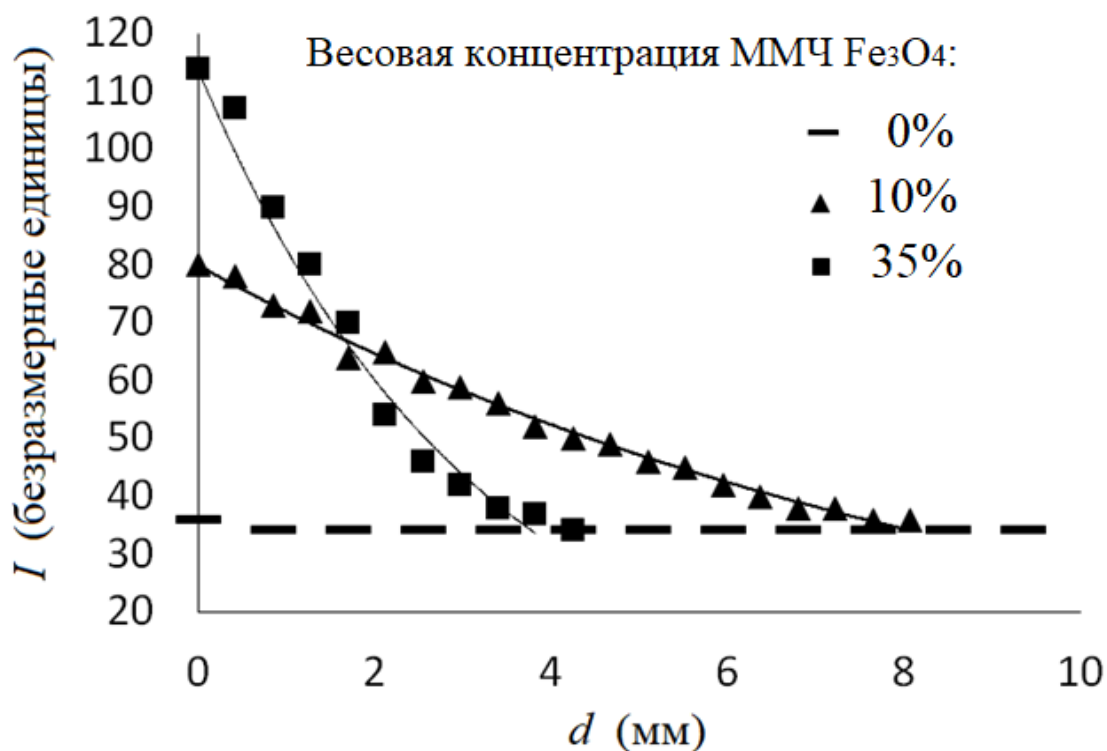


Рис. 2 График зависимости максимальной интенсивности отраженного эхосигнала (I) от расстояния (d) до верхней границы гель/вода для образцов с различной весовой концентрацией микрочастиц магнетита (пояснения в тексте)

Добавление в гель ММЧ Fe₃O₄ делает изображение внутри ФГ экзогенным. Так, для образцов ФГ с концентрацией ММЧ 35% (см. Рис. 1 А) начальное значение максимальной яркости изображения в первом слое на глубине до 0,4 мм равно 114 ± 2 . По мере удаления от границы гель/вода внутрь образцов яркость уменьшается по экспоненциальному закону $I = 114e^{-d/2,8}$ ($R^2 = 0,94$) и на глубине 3,4 мм яркость близка к фоновой.

Начальное значение максимальной яркости изображения для ФГ с ММЧ 10% на глубине до 0,4 мм меньше, чем для ФГ с концентрацией ММЧ 34,9% (см. Рис. 1 Б), и составляет 80 ± 2 . Уменьшение яркости от расстояния также подчинится экспоненциальному закону: $I = 80e^{-d/9,2}$ ($R^2=0,99$), при этом интенсивность отраженного эхосигнала становится фоновой на глубине 7,8 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам эхолокации гелей без ММЧ внутреннее содержимое этих объектов не является экзогенным, то есть не демонстрирует отражение ультразвуковой волны от каких-либо структур. Напротив, ультразвуковое изображение ФГ обладает определенной экзогенностью, что может быть связано с особенностями распределения магнитных частиц внутри полимера.

Предположительно, ММЧ формируют кластеры (агрегаты) в структуре ФГ, размеры которых превышают длину волны ультразвука (более 0,144 мм при частоте 10 МГц). Такие агрегаты создают флуктуации плотности и образуют области с разным акустическим импедансом внутри ФГ, что является причиной отражения и рассеяния ультразвука.

Наличие агрегатов в структуре ФГ приводит к существенному затуханию ультразвуковой волны по сравнению с гелем без ММЧ. Так для ФГ с 35% ММЧ сигнал затухает на глубине 3,4 мм. Косвенно, на это указывает наличие «акустической тени» на нижней границе ФГ (см. Рис. 1 А), куда ультразвуковая волна не проникает. При меньшей концентрации ММЧ в ФГ (10%) глубина затухания ультразвука увеличивается (см. Рис. 2) до 7,8 мм. Следовательно, размер агрегатов в ФГ тем больше, чем выше концентрация ММЧ в нем.

Таким образом, ультразвуковая локация ФГ дает дополнительные сведения о структуре композита, изменение которой может быть связано с пространственным распределением ММЧ в геле. Это явление имеет важное прикладное значение в контексте использования ФГ в биомедицинских приложениях [6]. Так, динамическая эхолокация феррогелевых имплантатов в живом организме может нести полезную информацию о трансформации структуры ФГ вследствие взаимодействия клеток тканей с магнитным полимером.

ВЫВОДЫ

1. Феррогели, наполненные ММЧ оксида железа демонстрируют эхогенность по сравнению с гидрогелем без частиц.
2. Интенсивность отражённого эхосигнала внутри ФГ экспоненциально уменьшается с увеличением расстояния от границы образца до места локации.
3. На одинаковом расстоянии от поверхности ФГ интенсивность отраженного эхосигнала тем больше, чем выше концентрация ММЧ.
4. Предположительно, причиной затухания ультразвука в ФГ является отражение и рассеяние ультразвука от кластеров (агрегатов) из ММЧ, по размеру превышающих длину ультразвуковой волны.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания Минздрава РФ (№ 121032300335-1).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Campbell, S. Enhanced Pulsatile Drug Release from Injectable Magnetic Hydrogels with Embedded Thermosensitive Microgels / S. Campbell, D. Maitland, T. Hoare // ACS Macro Letters. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 312–316.
2. Magnetic double-network hydrogels for tissue hyperthermia and drug release / J. Tang, Y. Qiao, Y. Chu [et al.] // Journal of materials chemistry B. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 1311–1321.
3. Functional magnetic ferrogels: From biosensors to regenerative medicine / G. V. Kurlyandskaya, F. A. Blyakhman, E. B. Makarova [et al.] // AIP Advances. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 125128.
4. Ferrogels Ultrasonography for Biomedical Applications / F. A. Blyakhman, S. Yu. Sokolov, A. P. Safronov [et al.] // Sensors. – 2019. – Vol. 19, № 18. – P. 3959.
5. Echogenic Advantages of Ferrogels Filled with Magnetic Sub-Microparticles / O. A. Dinislamova, A. V. Bugayova, T. F. Shklyar [et al.] // Bioengineering. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 140.

6. A comparison of oxide particles and silica particles for tracking organ recellularization / E. Kobes, G. I. Georgiev, A. V. Louis [et al.] // Molecular Imaging. – 2018. – Vol. 17. – P. 1–10.

Сведения об авторах

О.А. Динисламова* – младший научный сотрудник ЦНИЛ УГМУ

Ф.А. Бляхман – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник ЦНИЛ УГМУ

Information about the authors

O.A. Dinislamova* – Researcher of CRL USMU

F.A. Blyakhman – PhD, Doctor of Sciences (Biology), Professor, chief researcher of CRL USMU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ODinislamova@gmail.com

УДК 61:577.3

ВЛИЯНИЕ НЕНЬЮТОНОВСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ОБРАЗОВАНИЕ ВИХРЕЙ ЗА СТЕНОЗОМ В КРОНАРНОЙ АРТЕРИИ
Ксения Евгеньевна Махаева¹, Феликс Абрамович Бляхман^{1,2}, Сергей Юрьевич Соколов^{1,2}, Илья Олегович Стародумов^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В работе рассматривается моделирование гемодинамики внутри реальной патологически измененной коронарной артерии в приближении сплошной несжимаемой среды с постоянной вязкостью и переменной вязкостью. **Цель исследования** – методом компьютерного моделирования оценить влияние неньютоновских свойств крови на возникновение вихревых зон вблизи стеноза коронарных артерий. **Материал и методы.** Рассматривалась 3D-модель правой коронарной артерии, реконструированной по данным ангиографического обследования пациента с ишемической болезнью сердца. Моделирование было выполнено с использованием гидродинамической модели Навье-Стокса, неньютоновские свойства крови были описаны моделью Карро. **Результаты.** Установлено, что неньютоновские свойства крови существенно изменяют гемодинамику среды в целом и характер вихреобразования в области со стенозом, в частности. Показано, что в области стеноза формируется устойчивый вихревой низкоскоростной ток крови, при этом уменьшение локальной вязкости крови приводит к тому, что сдвиговые напряжения увеличиваются на 18%, а характерные числа Рейнольдса уменьшаются на величину до 50%. **Выводы.** Неньютоновские свойства крови, в частности, зависимость вязкости от сдвиговых напряжений потока, играют важную роль в формировании вихрей крови за стенозом, что искажает гемодинамическую