

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО - МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТРОМБОВ

А.В. ВОРОНИН, Р.А. САДИКОВ, О.В. КИМ, Б.А. ИСМАИЛОВ, Н.Э. ДЖУМАЕВА

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Хирургии
им. акад. В.Вахидова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ТРОМБЛАРНИНГ ФИЗИК – МЕХАНИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

А.В. ВОРОНИН, Р.А. САДИКОВ, О.В. КИМ, Б.А. ИСМАИЛОВ, Н.Э. ДЖУМАЕВА

Акад. В.Вохидов номидаги Республика Ихтисослаштирилган Илмий-Амалий Хирургия Тиббиёт
Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри

INVESTIGATION OF PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF THROMBUS

A.V. VORONIN, R.A. SADYKOV, O.V. KIM, B.A. ISMAILOV, N.E. DJUMAEVA

Republican Special Scientific and Practical Center for Surgery named after Academician V.Vakhidov,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

Исследование физико-механических свойств тромбов в последнее время приобретает все больший интерес в практической медицине. Изучение таких физических параметров тромба, как сила адгезии, плотность, пористость, эластичность, а также изменение данных свойств тромба с течением времени, динамики тромба открывает новые возможности в гематологии, хирургии и других отраслях медицины.

Чем же важно понимание механических свойств тромба? Механические свойства тромба определяют его функцию. В гемостазе тромб призван остановить кровотечение, а значит его структура должна быть достаточно сильной, чтобы выдерживать давление артериального кровотока. В данном случае очень важны его механические свойства.

Если сосуд частично закупорен, вязкоупругие свойства тромба определяют, как заставит его деформироваться давление кровяного потока, обратимо или необратимо, будет его разрывать или эмболизировать. Механические свойства тромба будут определять, как он реагирует на лечение, такое как ангиопластика коронарной артерии или применение гемостатических средств [12, 14].

Клинические методы исследования физико-механических свойств тромба. В современной медицинской практике представлено не так много методик, позволяющих исследовать тромб с точки зрения его механических свойств. К наиболее известным и широко применяемым в клинической практике, относят: тромбоэластографию, ультразвуковое исследование, метод тромбодинамики (оптическая регистрация ректракции)

Тромбоэластография (ТЭГ) – достаточно известный и широко применяемый метод. Данный метод позволяет производить оценку состояния системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств сгустка. Принцип ТЭГ основан на интегральной оценке механизма гемо-

стаза. Метод позволяет рассматривать тромб как целостный результат всего механизма тромбообразования и взаимодействия всех его звеньев: коагуляционного процесса, тромбоцитарного пути, а так же механизмов фибринолиза и антикоагуляционного механизма [12].

Методика ТЭГ впервые была предложена Н. Harlet в 1948 году. Несмотря на широкое применение в клинической практике, метод не был универсальным и обладал рядом недостатков: низкая воспроизводимость и чувствительность. Кроме того, данный метод не позволял выявлять незначительные нарушения в механизме гемостаза, а также производить аналитическую оценку этих нарушений. По этой причине метод использовался весьма ограниченно лишь для оценочного выявления наиболее выраженных патологий системы свертывания крови и фибринолиза. Однако в 90-х годах прошлого века метод приобрел вторую жизнь, в первую очередь благодаря появлению кардинально новых аппаратов ТЭГ. Подобные аппараты позволили выявлять гипокоагуляцию и признаки нарушения внутрисосудистого свертывания на ранних стадиях. Современный метод тромбоэластографии представляет собой унифицированную методику, позволяющую определять такие состояния как нарушение агрегации тромбоцитов, гиперфибринолиз. С помощью ТЭГ в клинике успешно оценивается и коррелируется проводимая антиагрегатная и антикоагуляционная терапия. На сегодняшний день метод широко применяется в самых разнообразных сферах медицины: кардиологии, гинекологии, гематологии, хирургии и др. [12].

Удобство метода заключается в том, что он позволяет оценить весь процесс тромбообразования в динамике от формирования первых нитей фибрина, до полного лизиса тромба. Кроме того, к явным преимуществам метода ТЭГ относятся: простота выполнения, возможность работать с кровью без предварительной ее подготовки (цен-

трифугирование, отделение эритроцитов), возможность выявления избыточного фибринолиза.

Ультразвуковое исследование тромбов - достаточно известный метод исследования физических параметров тромба. Чаще всего данный метод используется при диагностике тромбозов и различных тромбоэмболических процессов в венозных сосудах.

Таким образом, используемая методика позволяет быстро и точно оценить наличие тромбообразования в крупных сосудах, их локализацию, а также размеры, структуру, плотность. В основе исследования лежит комплексная ультразвуковая диагностика всей венозной системы с применением таких диагностических методов, как сонэластография, доплерэластография, режим цветного картирования кровотока [3]. Ультразвуковое исследование тромбов позволяет определять такие физико-механические параметры выявленных тромбов, как плотность и эластичность, и регистрировать при этом их цифровые коэффициенты при помощи компьютерных программ, установленных на современных сканерах (Hitachi EUB 8500). При помощи данного метода косвенно можно определить плотность тромба и скорость его ретракции. Недостатками способа являются низкая достоверность и информативность проводимой диагностики, поскольку степень достоверности полученных данных зависит от уровня подготовленности специалиста, проводящего исследование, а также рабочих характеристик самого аппарата [3]. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют объективные автоматизированные способы оценки плотности тромбомасс как в просвете вен, так и в условиях *in vitro* [3].

Оптическая регистрация ретракции (метод тромбодинамики). Метод тромбодинамики достаточно новый способ, позволяющий в условиях *in vitro* оценить степень наступившей ретракции и физические параметры сгустка. Данный метод основан на наблюдении за пространственным ростом фибринового сгустка в условиях, максимально приближенных к естественным. Свертывание активируется в тонком слое не перемешиваемой плазмы крови с помощью тканевого фактора, локализованного в пространстве. Процесс формирования и распространения фибринового сгустка фиксирует цифровая фотокамера.

Полученные снимки автоматически обрабатываются программным обеспечением, по ним вычисляются такие важные характеристики процесса, как скорость роста фибринового сгустка, его размер, образование спонтанных сгустков. Это позволяет одновременно регистрировать нарушения на всех стадиях процесса. Преимуществом данного метода является возможность определять наступление ретракции в режиме ре-

ального времени, отмечать скорость и время наступления ретракции [5].

Методы исследования физико-механических свойств материалов. Используемые в клинике методы не позволяют в полной мере описать физические параметры тромбов и их механические свойства. Все эти методики позволяют, как правило, измерять лишь один из параметров сгустка – плотность, либо эластичность. Однако помимо плотности все большее значение приобретает необходимость исследования и других физических параметров тромба: адгезии, прочности, герметичности, пористости. Исследованиям подобных свойств сгустка в настоящее время уделяется недостаточное внимание [12].

Описанные в литературе методы физических исследований большей частью применяются для определения параметров поликомпозиционных материалов и покрытий и пока еще не нашли своего применения в медицине и биологии для исследования свойств тромбов в условиях *in vitro*. Однако, сложное строение тромба, включающее в себя множество клеточных и белковых компонентов, позволяет рассматривать его в качестве поликомпозиционного материала.

Методы исследования силы адгезии

Из всех физико-механических свойств тромба, наибольший интерес представляет сила адгезии тромба к поверхности субстрата. По силе адгезии можно судить о степени прилипания тромба к поверхности, и соответственно, о возможности использования тромба для герметизации ткани. В данном случае описываются методики исследования адгезии *in vitro*, где в качестве материала подложки или субстрата чаще всего используется стекло.

Адгезия зависит от природы контактирующих фаз, свойств их поверхностей и площади контакта. Причиной возникновения адгезионной связи является действие межмолекулярных сил или сил химического взаимодействия. Характеристикой прочности адгезионного соединения служат прочностные показатели, например, сопротивление раздиру и разрыву, предел прочности при изгибе и растяжении и т.д. [1, 9].

Существующие методы исследования адгезии условно можно разделить на разрушающие и не разрушающие. Кроме того, методы измерения адгезии можно классифицировать по способу нарушения адгезионной связи: неравномерный отрыв, равномерный отрыв и сдвиг. Разрушающие методы могут быть статическими и динамическими [2, 10].

Наиболее распространены методы неравномерного отрыва (отслаивания, расслаивания). Они позволяют выявить колебания в величине адгезии на отдельных участках испытуемого образца. Кроме того, эти методы дают достаточно хоро-

шую воспроизводимость результатов и отличаются простотой.

Наиболее распространенным прибором для измерения адгезии являются обычные силоизмерители типа разрывных машин (динамометры). Конструкции динамометров весьма разнообразны. Наиболее часто применяются маятниковые динамометры, безынерционные силоизмерители. Деформация упругого элемента в этих приборах измеряется с помощью электронной аппаратуры.

Методы неравномерного отрыва - общим признаком для них является нарушение связи между адгезивом и субстратом, причем усилие прикладывается не к центру соединения, а к одному его краю, поэтому связь нарушается постепенно [2].

Методы равномерного отрыва - измеряют величину усилия, необходимого для отделения адгезива от субстрата одновременно по всей площади контакта. Усилие при этом прикладывается перпендикулярно плоскости клеевого шва, а величина адгезии характеризуется силой, отнесенной к единице площади контакта (в Н/м²) [2, 11].

Методы сдвига - испытание на сдвиг при кручении образцов имеет перед рассмотренными методами растяжения и сжатия одно важное преимущество: при кручении возникает чистый сдвиг без отрывающего усилия. В наиболее чистом виде сдвиг реализуется при скручивании двух тонкостенных цилиндров, склеенных торцами [2].

Все рассмотренные методы измерения адгезии характеризуются кратковременным приложением нагрузки. Это статические методы. Но иногда проводят измерения адгезии путем приложения знакопеременных циклически изменяющихся нагрузок, ударных и длительных статических нагрузок [1, 14].

Помимо адгезии, для исследования механических свойств тромбов, представляют интерес и другие физические параметры: прочность тромбов, их эластичность и герметичность [12]. Именно прочность тромба, после адгезии, является важным показателем для использования тромба в хирургии.

В широком понимании под прочностью понимают механическое свойство материала противостоять деформации. Существует несколько различных видов прочности. Существует, например, прочность на разрыв, на сжатие, на изгиб [6, 15].

Тромб, имеющий в своей основе нити фибрина, представляет собой вязкоупругий полимер. Упругие твердые тела характеризуются законом Гука, который утверждает, что деформация пропорциональна напряжению или силе, приложенной к площади. Но с другой стороны, в классической теории гидродинамики вязкие материалы характеризуются законом Ньютона, в котором говорится, что напряжение пропорционально ско-

рости деформации, но не зависит от самого напряжения. Вискоэластичные материалы, такие как фибрин, как резина, пластик и большое количество полимеров, имеют разные степени упругости и вязкости [8]. Таким образом, вязкоупругие полимеры часто характеризуются двумя различными параметрами, один из которых представляет упругие свойства, а другой представляет собой вязкие свойства.

Очень плотный тромб не будет деформироваться так сильно, как тромб с меньшей плотностью при действии на них одинаковой силы. Более вязкий тромб с неупругим компонентом будет больше подвергаться деформации под действием протекающей крови, чем более эластичный сгусток, который вернется к своей первоначальной форме, когда действующая на него сила будет устранена. Вязкоупругие свойства обычно измеряют путем приложения напряжения или силы на единицу площади к полимеру и растяжением полимера относительно общей длины. Полученная кривая, которая отображает величину деформации по отношению к приложенной силе называется модулем упругости. Данный параметр независим от формы и размера объекта и используется для характеристики материалов [8, 10]. Большим модулем упругости означает, что для деформации материала необходимо приложить большую силу, такой материал называется жестким, в то время как малый модуль означает, что требуется меньшее напряжение и такой материал является менее жестким. Такие измерения могут производиться либо статически (без движения), либо динамически (например, колебательное движение) [8, 13].

Для исследования плотности (жесткости) и вязкоупругих свойств тромба возможно применение гибридного аппарата Реометр-3. Неэластичный или вязкий компонент можно измерить в статической системе, подвергая исследуемый образец действию силы в течении времени и отмечая произошедшую перестройку структуры под действием этой силы в течении заданного времени. В динамических измерениях необратимая деформация определяется распадом амплитуды колебаний, которая возникает из-за этих необратимых процессов или изразности фаз между напряжением и деформацией в вынужденных колебаниях. Таким образом, при помощи реометра возможно определение модуля упругости при сдвиге, а также фазовый угол – отношение эластичной (обратимой) и вязкой (необратимой) деформации [12, 9].

Еще одним методом, позволяющим оценить плотность, а также в какой-то степени, эластичность исследуемого материала, является метод определения сопротивления вдавливанию. Методика предназначена для проведения испытания

полимерных материалов и покрытий на их основе по показателю сопротивления вдавливанию. Сущность метода заключается в определении сопротивления прессованного материала или покрытия вдавливанию (пенетрации) при заданной нагрузке [4, 16].

Исследование механических свойств тромбов позволит разработать новые методы диагностики и лечения тяжелых патологических состояний связанных с процессами тромбообразования. Так, например, клинические исследования продемонстрировали взаимосвязь между инфарктом миокарда и механическими свойствами тромба. При *In vitro* формировании фибриновых сгустков у пациентов с инфарктом миокарда они получались более жесткими и плотными по сравнению с контрольными [7, 11].

Существующие и применяемые сегодня методы оценки механических свойств тромба являются лишь косвенными, раскрывают свойства тромба приблизительно и не могут в полной мере отразить физические свойства тромба. Создание простых и удобных в применении методов оценки физико-механических свойств тромбов позволило бы более глубоко изучить механизмы формирования и изменения тромба на разных его стадиях, а особенно на стадии контракции.

Литература:

1. Вакула В.Л., Л.М. Притыкин Физическая химия адгезии полимеров // М.: Химия, 1984. 224 с.
2. Гольдина И. М. и др. Роль длины флотирующего тромба в показаниях к тромбэктомии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – №. 6. – С. 71-77.
3. Гуринов Д.А., Кириенко А.И Ультразвуковая диагностика болезней вен. // М.: Литера, 200 с.
4. Кримчеева Г. Г. Диагностика изоляционных покрытий: метод. указания// – Ухта: УГТУ, 2009. 22-23 с.
5. Медведев И. Н. и др. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 5. – С. 42-45.
6. Одинак М. М. и др. Острый церебральный тромбоз–реканализация за пределами окна тромболитической терапии // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. Под ред. НН Петрищева. СПб: ВМедА. – 2007. – С. 121-139.
7. Пешкова А. Д., Ложкин А. П., Фатхуллина Л. С., Малясёв Д. В., Бредихин Р. А., Литвинов Р. И. Зависимость контракции (ретракции) сгустка от молекулярного и клеточного состава крови. // Экспериментальная медицина. 72-73 с.
8. Повстугар В.И., Кодолов В.И., Михайлова С.С Строение и свойства поверхности полимерных материалов // - М.: Химия, 1988-192 с
9. Чуличков А. Л. и др. Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока // Математическое моделирование. – 2000. – Т. 12. – №. 3. – С. 75-96.
10. Huang C. C. et al. Assessing the viscoelastic properties of thrombus using a solid-sphere-based instantaneous force approach // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2011. – Т. 37. – №. 10. – С. 1722-1733.
11. Fatah K., Silveira A., Tornvall P., Karpe F., Blombäck M., Hamsten A. Proneness to formation of tight and rigid fibrin gel structures in men with myocardial infarction at a young age// Thromb. Haemost. 76. 1996. 535-540с.
12. Ferry J.D. Viscoelastic Properties of Polymers.// John Wiley, New York, 1980. 672с.
13. Jeffrey Weitz, Sara J Henderson. Zinc promotes clot stability by accelerating clot formation and modifying fibrin structure // Thrombosis and haemostatis. 2015. 3-4 с.
14. Mohammad A., Jiang z., Morita M. Design of a novel type micro-stirrer excited by longitudinal elastic wave for thrombus dissolution // Journal of Biomechanical Science and Engineering. – 2011. – Т. 6. – №. 4. – С. 262-269.
15. Scrutton M.C., Ross-Murphy S.B., Bennett G.M., Stirling Y., Meade T.W. Changes in clot deformability - a possible explanation for the epidemiological association between plasma fibrinogen concentration and myocardial infarction.// Blood Coagul. Fibrinolysis 5. 1994. 719-723с.
16. Weisel John W. The mechanical properties of fibrin for basic scientists and clinicians// Biophys Chem. 2004. 1-17 с.