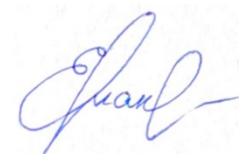


**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА**



На правах рукописи

Пономарчук Екатерина Максимовна

**Механическое разрушение биологических тканей
в фокусированных импульсно-периодических
ударноволновых полях**

Специальность:

1.3.7. Акустика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

МОСКВА – 2023

Работа выполнена на кафедре акустики физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный
руководитель:

Хохлова Вера Александровна,
доктор физико-математических наук, доцент,
доцент кафедры акустики физического факультета
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова

Научный
консультант:

Буравков Сергей Валентинович,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник кафедры экологической
и экстремальной медицины
факультета фундаментальной медицины
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова

Официальные
оппоненты:

Есипов Игорь Борисович,
доктор физико-математических наук, профессор,
профессор кафедры физики факультета разработки
нефтяных и газовых месторождений Российского
государственного университета нефти и газа
(национального исследовательского университета)
имени И.М. Губкина

Рыбнянец Андрей Николаевич,
доктор физико-математических наук,
главный научный сотрудник отделения
сегнетопъезоматериалов, приборов и устройств
Научно-исследовательского института физики
Южного федерального университета

Дёмин Игорь Юрьевич,
кандидат физико-математических наук, доцент,
доцент кафедры акустики радиофизического факультета
Национального исследовательского Нижегородского
государственного университета имени Н.И. Лобачевского

Защита диссертации состоится «19» октября 2023 года в 17:00 на заседании диссертационного совета МГУ.013.6 на физическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, физическая аудитория имени Р.В. Хохлова.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций Научной библиотеки Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27) и в сети Интернет: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/013.6/2611>

Автореферат разослан «__» сентября 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.013.6
доктор физико-математических наук, доцент
kosareva@physics.msu.ru

 О.Г. Косарева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Фокусированные пучки высокоинтенсивного ультразвука являются предметом многих современных исследований в области акустики, медицины и биоинженерии. Причиной этого является стремление современных разработок в области медицины и хирургии снизить инвазивность существующих методов операционного вмешательства с целью ограничить риск инфекции при разрезе, сократить период постоперационного восстановления, а также сделать операцию более широкодоступной. Инструментом для такого неинвазивного хирургического вмешательства может являться фокусированный ультразвук, который, проходя сквозь кожу, ткани и органы внутрь тела человека, способен вызывать локальное разрушение ткани в фокальной области пучка, не повреждая при этом окружающие ткани. Идея использования ультразвука для терапевтического воздействия на биоткани появилась еще в середине XX века с работ братьев Фрай в США и Булова А.К. в СССР. В настоящее время наиболее востребованным вариантом использования ультразвуковых волн для терапии является их фокусировка на целевом участке внутри организма человека при достаточно высокой интенсивности ультразвука. Совокупность таких методов, использующих высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, получила название HIFU – high intensity focused ultrasound. В отличие от существующих методов лазерной, крио- и радиочастотной катетерной абляции, HIFU-методы неинвазивны и позволяют разрушать объемы биологической ткани размером более 3–4 см³, в то время как именно опухоли большого размера часто связаны с рецидивом заболевания. При этом механизм взаимодействия фокусированного ультразвука с биотканью существенным образом определяется параметрами акустической волны в фокусе.

Сегодня в доклиническом и клиническом использовании HIFU широко распространен вариант непрерывного ультразвукового облучения с интенсивностями ультразвука до 1 кВт/см², которое приводит к локальному нагреву и тепловой денатурации ткани в фокусе за счет поглощения ею ультразвуковой энергии фокусированного пучка. Тепловая неинвазивная хирургия с помощью HIFU нашла свое применение для лечения эссенциального тремора, костных метастазов, а также опухолей предстательной железы, печени, поджелудочной железы, матки, почек, молочной железы, головного мозга и других органов.

Несмотря на достигнутые к настоящему времени клинические успехи этого метода, следует сказать, что уже были выявлены важные ограничения использования теплового механизма воздействия ультразвука в неинвазивной хирургии. Так, диффузия тепла от нагреваемой области может приводить к перегреву окружающих тканей, а охлаждение фокуса за счет перфузии усложняет абляцию вблизи крупных кровеносных сосудов. Также, результатом такого воздействия является коагуляционный некроз или ожог облученного объема ткани, что приводит к достаточно долгому процессу реабилитации. Кроме того, для визуализации такого теплового воздействия требуется использование дорогостоящих МРТ-установок,

поскольку возможности контроля изменения температуры целевого участка с использованием доступных ультразвуковых методов весьма ограничены.

В связи с этим, в последнее время возрос интерес к использованию механического воздействия импульсного ультразвука с интенсивностями ~ 1 кВт/см² в фокусе, при этом не вызывающего тепловой денатурации ткани. Один из таких методов был предложен в университете штата Мичиган в 2004 году и получил название гистотрипсии. Метод гистотрипсии заключается в механическом разрушении целевого объема биоткани внутри организма человека путем чрескожной фокусировки на нем коротких повторяющихся высокоамплитудных ультразвуковых импульсов. Нелинейное искажение исходно гармонического профиля волны по мере ее распространения сквозь кожу, ткани и органы приводит к образованию ударных фронтов в фокальной области пучка, что вызывает различные эффекты в ткани, зависящие от параметров импульсно-периодического воздействия.

В исторически первом предложенном в университете штата Мичиган типе гистотрипсии, названном кавитационной гистотрипсией, используются последовательности микросекундных ультразвуковых импульсов с высокими значениями пикового отрицательного давления ударного фронта в фокусе. Такие импульсы вызывают образование пузырьковых облаков в фокальной области ультразвукового пучка, а периодическое сжатие и растяжение образующихся пузырьков механически разрушает биологическую ткань до субклеточных фрагментов. К настоящему моменту уже проводятся первые клинические испытания этого метода для лечения раковых опухолей печени. Однако стохастический характер процесса кавитации и необходимость создания очень высоких акустических давлений в фокусе излучателя являются значительными препятствиями во введении этого метода в клиническую практику.

В 2010 году совместно учеными из университета штата Вашингтон и МГУ имени М.В. Ломоносова был предложен альтернативный метод гистотрипсии – гистотрипсии с кипением (ГК), использующий менее интенсивные и более длинные (миллисекундные) ультразвуковые импульсы, также содержащие ударные фронты в фокальной области акустического пучка. Ударноволновые импульсы способны значительно ускорить процесс нагрева биоткани в фокусе, поскольку объемная скорость поглощения средой энергии ударных волн конечной амплитуды пропорциональна третьей степени амплитуды разрыва. Ударные волны фокусируются в очень малый объем и могут вызывать локальное вскипание биологической ткани в фокальной области размером ~ 100 мкм в течение миллисекунд. За этот промежуток времени диффузия тепла от быстро нагреваемого нелинейного фокального пятна не успевает распространиться на окружающие области. Образующаяся за счет взрывного вскипания парогазовая полость расширяется до миллиметровых размеров и остывает. В результате размер образующейся в фокусе парогазовой полости заметно превышает размер нагреваемого фокального пятна в ударноволновом ультразвуковом пучке. Взаимодействие последующих приходящих ударных волн с парогазовой полостью включает в себя различные физические явления, не все из которых на данный момент

до конца изучены: образование самой полости в биологической ткани, ее рост, приповерхностная кавитация, атомизация ткани на искривленной поверхности полости, образование микроструй и др. Между последовательными импульсами обычно выдерживается пауза, достаточная для предотвращения накопления тепла вне фокального пятна: коэффициент заполнения импульсного воздействия обычно выбирается менее 1%. Комбинация перечисленных механизмов приводит к механическому разрушению ткани до жидкого состояния.

Недавно также был предложен, так называемый, гибридный режим гистотрипсии, в котором используются последовательности субмиллисекундных импульсов, т.е. промежуточных между применяемыми в кавитационной гистотрипсии и в ГК. Этот тип гистотрипсии уже был успешно опробован в тканях свиной печени, почки и сердца *ex vivo* и, вероятно, задействует комбинацию механизмов двух других видов гистотрипсии.

К преимуществам методов гистотрипсии для неинвазивной хирургии по сравнению с тепловым HIFU относится, например, возможность контроля процесса воздействия в режиме реального времени с помощью УЗИ-визуализации, более доступной и простой в обращении по сравнению с методами МРТ, используемыми для контроля температуры при тепловом HIFU. Такая возможность УЗИ-визуализации связана с тем, что в процессе разрушения ткани в методе гистотрипсии задействованы кавитационные пузыри и пузыри кипения, акустический импеданс которых сильно отличается от импеданса окружающих биологических тканей. В связи с этим, пузыри в процессе разрушения являются сильными отражателями диагностического ультразвука и видны на УЗИ-изображении яркими гиперэхогенными пятнами. После окончания воздействия ткань оказывается разрушена до состояния жидкости, в которой рассеиватели ультразвука практически отсутствуют, и потому разрушенная область видна на УЗИ в виде темной гипоехогенной зоны, в то время как термически разрушенная ткань после тепловой HIFU-абляции практически не отличается на УЗИ от интактной ткани. Еще одним достоинством гистотрипсии перед тепловыми HIFU-приложениями является значительная локализованность воздействия, поскольку используемые короткие ультразвуковые импульсы подавляют неконтролируемую диффузию тепла от фокальной области на окружающие здоровые ткани. И наконец, еще одним преимуществом гистотрипсии перед тепловыми методами является потенциально более быстрое выведение жидких продуктов разрушения биоткани иммунной системой организма, в отличие от плотной рубцовой ткани, в которую со временем превращается биоткань, подверженная тепловому некрозу.

При клиническом применении метода гистотрипсии для неинвазивного механического разрушения целевого объема ткани необходимо предварительное планирование облучения, подразумевающее умение предсказывать ожидаемые разрушения по факторам, влияющим на их форму и размеры. Несмотря на незавершенность исследования механизмов взаимодействия мощных ультразвуковых импульсов с биологическими тканями в методах гистотрипсии, уже известно, что результат воздействия может зависеть, например, от параметров акустического

излучателя (таких, как его рабочая частота, угол фокусировки и др.), от протокола ультразвукового воздействия (например, амплитуды ударного фронта в фокусе, длительности используемых импульсов, их количества и др.), а также от свойств разрушаемой ткани (например, ее жесткости, под которой часто понимают сдвиговый модуль ткани или модуль Юнга). Однако, актуальной остается задача многопараметрического анализа количественных связей между получаемыми разрушениями и влияющими на них вышеуказанными факторами для развития возможностей предсказания и планирования безопасного и эффективного клинического применения методов гистотрипсии, чему в широком смысле и посвящена настоящая диссертационная работа.

Для успешной реализации методов гистотрипсии необходимо, чтобы в создаваемых акустических полях формировались ударные волны с определенными амплитудами разрыва. Достижимые амплитуды ударного фронта в ультразвуковых полях в первую очередь определяются углом фокусировки создающего их излучателя, или, другими словами, его диафрагменным числом ($F\#$), определяемым как отношение фокусного расстояния излучателя к его апертуре. При этом угол фокусировки излучателя может быть как фиксированным, так и изменяемым с помощью электронной фазировки многоэлементных решеток, что может вносить дополнительные эффекты в создаваемые ими акустические поля. В связи с этим, актуальной задачей также является характеристика ультразвуковых полей излучателей различного типа и геометрии и изучение ударноволновых условий в них, чему также посвящена часть диссертационной работы.

Цель и задачи работы

Целью диссертационной работы является характеристика импульсно-периодических ударноволновых фокусированных ультразвуковых полей различной геометрии и многопараметрический анализ вызываемых ими механических разрушений в биологических тканях различного типа, для дальнейшего практического применения в конкретных медицинских приложениях. В рамках указанной цели решались следующие **задачи**:

1. Численно на основе физического эксперимента охарактеризовать ударноволновые условия в полях ультразвуковых излучателей с различными возможностями динамической фокусировки. Разработать практические рекомендации о наиболее выигрышных способах изменения угла фокусировки акустических пучков для получения заданных параметров ударноволнового поля.

2. Экспериментально реализовать объемные механические разрушения методами гистотрипсии в модели гематомы человека как примере ткани с малой жесткостью. Определить жесткость модели гематомы по мере ее старения с применением методов индентометра и эластографии сдвиговой волной. Разработать протоколы импульсно-периодического воздействия для ускорения процесса разрушения и проанализировать полученные разрушения с помощью методов сканирующей электронной микроскопии. Разработать метод количественной оценки размеров оставшихся в жидком разрушении

фрагментов фибриновой сети гематомы на ультраструктурном уровне. Определить влияние жесткости и степени ретракции модели гематомы на ее устойчивость к ликвификации методами гистотрипсии.

3. Экспериментально исследовать возможность механического разрушения ткани предстательной железы человека и злокачественной опухоли в ней как модели ткани с большой жесткостью методом гистотрипсии с кипением. Провести измерения и статистический анализ жесткости ткани предстательной железы, определить условия ее эффективного разрушения и проанализировать полученные разрушения с применением методов гистологического и ультраструктурного анализа.

4. Разработать концепцию механической дозы для метода гистотрипсии с кипением. Экспериментально определить количественную связь параметров ударноволнового импульсно-периодического воздействия и типа разрушаемой биологической ткани со скоростью и эффективностью ее механического разрушения. Разработать нейросетевой алгоритм для количественного гистологического анализа механических разрушений в биологических тканях разного типа. Разработать практические рекомендации по выбору механической дозы для эффективной деструкции мягких тканей разного типа.

5. Определить пороговые параметры фокусированных импульсно-периодических ультразвуковых полей различной геометрии, позволяющие обвести контуры зоны опасного расположения границы газосодержащих органов вблизи фокуса при гистотрипсии с кипением.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования в диссертационной работе являются нелинейные ударноволновые фокусированные ультразвуковые поля и биологические ткани различного типа (коагулированная кровь, ткань предстательной железы, миокарда и печени). Предметом исследования являются пространственно-временная структура и характеристики ударноволновых ультразвуковых полей, упругие свойства биологических тканей, а также биоэффекты механического разрушения тканей в рассматриваемых ультразвуковых полях.

Методология исследования

Исследования, проведенные в диссертации, опираются как на классические, так и на новейшие труды российских и зарубежных ученых, посвященные проблемам взаимодействия нелинейных фокусированных ультразвуковых полей с различной пространственной структурой и ударными фронтами различной амплитуды в фокусе на разные по свойствам биологические ткани, а также уточняют и обобщают их.

Моделирование нелинейных аксиально-симметричных фокусированных акустических полей в работе основывалось на измерениях, проведенных с помощью капсульного и оптоволоконного гидрофонов, и реализовывалось в программном комплексе NIFU beam для численного решения уравнения Вестервельта. Необходимые модификации кода программного комплекса, анализ получаемых решений для

акустических полей и представление результатов осуществлялось автором на языке программирования MATLAB.

В численных расчетах, а также физических экспериментах по облучению биологических тканей использовались фокусированные многоэлементные пьезоэлектрические преобразователи разного типа: три 12-элементных секторных излучателя с различными фиксированными углами фокусировки, 12-элементная фазированная кольцевая решетка, и 256-элементная спиральная фазированная решетка. Работа HIFU-преобразователей осуществлялась в мегагерцовом диапазоне частот. Планирование и контроль воздействия в реальном времени проводился с помощью датчиков ультразвуковой визуализации, также работающих в мегагерцовом диапазоне. Для управления мощными ультразвуковыми преобразователями и диагностическими датчиками использовалась исследовательская ультразвуковая система с открытой архитектурой Verasonics V1, а также генераторы сигналов, усилители мощности и осциллографы.

Исследование упругих свойств биологических тканей осуществлялось либо методом индентометра на установке, созданной на кафедре акустики физического факультета МГУ, либо методом эластографии сдвиговой волной с помощью системы Aixplorer Supersonic Imagine на базе отделения ультразвуковой диагностики МНОЦ МГУ. Гистологические, цитологические и ультраструктурные исследования проводились в сотрудничестве с отделом клинической патологии МНОЦ МГУ, Институтом морфологии человека РАМН, лабораторией электронной микроскопии биологического факультета МГУ, кафедрой экологической и экстремальной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ и Центром медицинского и промышленного ультразвука университета штата Вашингтон. Биологические материалы предоставлялись НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Институтом морфологии человека РАМН, а также несколькими животноводческими хозяйствами.

Научная новизна

1. На основе численных и физических экспериментов продемонстрированы различия в поведении ударноволновых параметров в полях ультразвуковых излучателей с различными возможностями динамической фокусировки. Разработаны рекомендации о наиболее выигрышных способах изменения угла фокусировки акустических пучков для достижения заданной амплитуды ударного фронта в фокусе.

2. На модели гематомы человека как примере ткани с малой жесткостью впервые показана зависимость восприимчивости ткани к механическому разрушению методами гистотрипсии от ее степени ретракции при постоянной жесткости. Впервые предложен и реализован метод количественной оценки размеров фрагментов разрушений гематом с применением сканирующей электронной микроскопии. С помощью предложенного метода показана возможность беспрепятственной аспирации ликвидированного содержимого гематомы, а также увеличения скорости разрушения в 8 раз при использовании субмиллисекундных импульсов.

3. Впервые проведено экспериментальное исследование на большой выборке образцов и продемонстрирована возможность механического разрушения доброкачественной и злокачественной опухолей предстательной железы человека методом гистотрипсии с кипением как примера ткани с большой жесткостью. Предложен и реализован способ увеличения скорости разрушения в два раза путем использования коротких ударно-волновых импульсов.

4. Предложена концепция пороговой механической дозы, необходимой для механического разрушения ткани. Впервые экспериментально определена связь скорости и эффективности механической абляции биологических тканей с параметрами импульсно-периодического воздействия и типом разрушаемой ткани на примере тканей средней жесткости. Для этого разработан новый нейросетевой алгоритм количественного гистологического анализа механических разрушений в биотканях. Получены количественные оценки пороговой дозы для биологических тканей различного типа.

5. Впервые разработан метод и определены зоны опасного расположения поверхности газосодержащих органов вблизи фокуса ультразвуковых излучателей различной геометрии по численно предсказываемым параметрам акустического поля для режимов гистотрипсии с кипением.

Практическая значимость работы

1. Полученные в работе закономерности, наблюдаемые в нелинейных полях ультразвуковых излучателей с различными возможностями динамической фокусировки, и разработанные рекомендации для электронного и геометрического изменения угла фокусировки акустических пучков могут применяться в различных HIFU-приложениях, основанных на использовании нелинейных волн.

2. Показанная в работе зависимость устойчивости ткани к механическому разрушению от содержания жидкости в ней при постоянной жесткости расширяет понимание механизмов взаимодействия мощных фокусированных ультразвуковых пучков с биологическими тканями. Предложенный метод электронной микроскопии результата механического разрушения биоткани позволяет проводить количественную оценку его эффективности на ультраструктурном уровне. Продемонстрированная с помощью этого метода возможность ускорения ликвификации биологических тканей приближает методы гистотрипсии к их внедрению в клиническую практику.

3. Экспериментально продемонстрированная возможность механического разрушения ткани предстательной железы человека и злокачественной опухоли в ней расширяет спектр клинических приложений мощного фокусированного ультразвука в урологии.

4. Предложенная концепция механической дозы и разработанные рекомендации о ее применении для биологических тканей разного типа могут быть использованы на практике для планирования механического разрушения мягких тканей методом гистотрипсии с кипением. Разработанный нейросетевой алгоритм для количественного гистологического анализа механических разрушений в биотканях позволяет

значительно ускорить процесс анализа разрушений, получаемых методом гистотрипсии с кипением.

5. Предложенный способ определения зоны опасного расположения свободной поверхности газосодержащих органов вблизи фокуса ультразвукового излучателя по численно предсказываемому акустическому полю потенциально расширяет возможности планирования безопасной процедуры механической деструкции биологических тканей при клиническом применении методов гистотрипсии.

Положения, выносимые на защиту

1. При электронном смещении фокуса многоэлементных фазированных решеток амплитуда ударного фронта в нем меняется значительно сильнее, чем амплитуда давления при линейной фокусировке (например, при смещении фокуса в сторону решетки с уменьшением давления в линейном поле на 10% амплитуда развитого разрыва увеличивается на 74%). Пред- и постфокальное электронное смещение фокуса приводит к образованию и увеличению в амплитуде, соответственно, пост- и предфокального побочного максимума, с возможным образованием ударных фронтов в постфокальной области. В связи с этим, геометрический способ управления углом фокусировки пучка, позволяющий избежать образования высокоамплитудных побочных максимумов и формирования ударных волн вне фокального пятна, является более предпочтительным по сравнению с электронным способом регулировки угла фокусировки фазированных решеток.

2. С помощью милли- и субмиллисекундных ударноволновых ультразвуковых импульсов осуществимо неинвазивное механическое разрушение крупной гематомы человека до фрагментов с длиной, не превышающей 210 мкм, и потому не препятствующих их аспирации. Устойчивость гематомы к механическому разрушению определяется не только ее упругим модулем, но и степенью ретракции при постоянной жесткости. Использование субмиллисекундных импульсов по сравнению с миллисекундными позволяет ускорить процесс разрушения в 8 раз (до 2.62 мл/мин) без потери эффективности разрушения.

3. Механическое разрушение ткани предстательной железы человека, а также доброкачественных и злокачественных опухолей в ней осуществимо методом гистотрипсии с кипением и может быть ускорено как минимум в 2 раза путем использования более коротких импульсов (1-мс по сравнению с 10-мс импульсами).

4. Величина пороговой механической дозы как произведения длительности импульсов на их количество на фокус при условии инициации кипения ткани внутри каждого импульса зависит от типа ткани и длительности используемых импульсов. Пороговая механическая доза ниже при использовании коротких импульсов (1–2 мс), при этом длинные импульсы (5–10 мс) лучше разрушают структуру тканей с высоким содержанием упорядоченных коллагеновых структур.

5. При механическом разрушении тканей в непосредственной близости к газосодержащим органам, область их опасного расположения вблизи фокуса ультразвукового излучателя отличается от контуров типичных разрушений,

получаемых вдали от воздушной границы, но может быть предсказана по структуре создаваемого ультразвукового поля и нанесена на УЗИ-изображение при планировании безопасного для окружающих органов облучения целевого участка методом гистотрипсии с кипением.

Достоверность результатов

Достоверность и обоснованность представленных в диссертационной работе результатов подтверждается проверочными численными и физическими экспериментами, а также соответствием результатов экспериментов априорной информации, теоретическим расчетам и результатам, полученным в работах других авторов.

Апробация работы

Результаты исследований, представленных в диссертации, докладывались и обсуждались на следующих профильных Всероссийских и международных конференциях: на XXIII, XXV, XXVI, XXIX и XXX Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов” (г. Москва, 11–15 апреля 2016 г., 9–13 апреля 2018 г., 8–12 апреля 2019 г., 11–22 апреля 2022 г., 10–21 апреля 2023 г.), на XV, XVI и XVII Всероссийских школах-семинарах «Волновые явления в неоднородных средах» имени А.П. Сухорукова (г. Можайск, 4–9 июня 2017 г., 27 мая – 1 июня 2018 г., 26–31 мая 2019 г.), на 3-ей Всероссийской акустической конференции (г. Санкт-Петербург, 21–25 сентября 2020 г.), на «Ломоносовских чтениях» 2020 и 2022 (г. Москва, 1–30 октября 2020 г., 15–22 апреля 2022 г.), на XXXIV и XXXV сессиях Российского акустического общества (г. Москва, 14–24 февраля 2022 г., 13–17 февраля 2023 г.), на 19-ом, 20-ом, 21-ом и 22-ом Международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку (г. Барселона, Испания, 13–15 июня 2019 г., г. Кёнджу, Южная Корея, 6–9 июня 2021 г., г. Торонто, Канада, 7 июня – 11 июля 2022 г., г. Лион, Франция, 17 – 20 апреля 2023 г.), 181-ой сессии Американского акустического общества (г. Сиэтл, США, 29 ноября 3 декабря 2021 г.), а также на Зимней школе по терапевтическому ультразвуку (г. Лезуш, Франция, 3–8 марта 2019 г.) и обсуждалась на научных семинарах кафедры акустики физического факультета МГУ.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 16-02-00653а, 18-32-00683, 20-02-00210, 20-32-70142, РФФИ-ОНКО 17-54-33034, РНФ 20-12-00145, стипендий фонда развития теоретической физики и математики «БАЗИС», Президента РФ для обучения за рубежом в 2021/22 учебном году, Правительства РФ по приоритетным направлениям, НОШ МГУ "Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина" для аспирантов, а также Общества фокусированного ультразвука (FUSF Global Internship program и FUSF Cultivate the Next Generation Program) и Американского акустического общества (ASA International Student Grant).

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 38 печатных работах, в том числе в 8 статьях в рецензируемых научных журналах, удовлетворяющих Положению о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова, 1 статье в рецензируемом научном журнале из перечня ВАК РФ и 29 публикациях в сборниках трудов и тезисов конференций. Список работ автора приведен в конце автореферата.

Личный вклад автора

Все представленные в диссертационной работе результаты получены автором лично или при его определяющем участии. Предлагаемые задачи и полученные результаты обсуждались совместно с научным руководителем и научным консультантом. Автором лично продумывалась и планировалась подавляющая часть описанных в работе экспериментов, выполняемых далее либо самостоятельно автором, либо совместно с сотрудниками и студентами лаборатории. Автором самостоятельно были найдены внешние организации, способные предоставлять исследуемые биологические материалы для описанных экспериментов, и было установлено сотрудничество с ними. Автором также лично были проведены все этапы компьютерного моделирования ультразвуковых полей, описываемых и исследуемых в работе, а также освоены и реализованы методы микро- и ультраструктурного анализа.

Непосредственно автором был написан оригинальный текст подавляющей части публикаций по представленным в диссертационной работе результатам. Финальная подготовка трудов к публикации проводилась совместно с соавторами, а представление их в редакцию журналов и переписка с редакторами и рецензентами для подавляющего большинства статей осуществлялась автором самостоятельно. Вклад автора в научных трудах [А1, А3, А5, А7–А9] составлял от 1 до 1/2; в научных трудах [А2, А4, А6] от 1/3 до 1/4.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти оригинальных глав, заключения и библиографии. Каждая глава включает в себя краткое введение с обзором литературы в рамках поставленной задачи, оригинальную часть и выводы. Общий объем работы составляет 170 страниц, 79 рисунков, 13 таблиц и 195 библиографических ссылок.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во Введении к диссертационной работе обосновывается актуальность, новизна и практическая значимость исследуемой проблемы, приводится краткий обзор литературы, сформулированы цели и задачи работы, а также описывается ее краткое содержание по главам.

Первая глава посвящена численным и физическим экспериментам по изучению условий формирования высокоамплитудных ударных фронтов в нелинейных ультразвуковых полях, создаваемых фокусированными многоэлементными

излучателями с различными возможностями электронной фазировки и, соответственно, управления структурой и амплитудами создаваемых акустических полей. Проводится численная характеристика излучателей, используемых экспериментально в последующих главах диссертации.

В §1.1 численно охарактеризованы поля трех 1.5-МГц 12-элементных секторных излучателей (Рис. 1а) с различными фиксированными углами фокусировки путем подбора эквивалентных одноэлементных сферически-вогнутых излучателей с центральным отверстием. Показано, что в полях более фокусированных излучателей фокальное пятно имеет меньшие размеры, и для образования развитого разрыва требуется более высокое давление на их поверхности, при этом амплитуда образующихся разрывов и амплитуда их насыщения оказываются выше (Рис. 1б).

Возможность изменения угла фокусировки без необходимости использования нескольких излучателей появляется при рассмотрении фазированных решеток в §1.2 и §1.3.

В §1.2 проведены численные эксперименты на модели 2-МГц 12-элементной кольцевой решетки (Рис. 1в,г) с возможностью электронного смещения фокуса вдоль ее оси. Показаны различия в нелинейных эффектах при электронной регулировке угла фокусировки акустических пучков и при фиксированной геометрии. В частности, при динамической фокусировке амплитуда ударного фронта в фокусе меняется непропорционально амплитуде давления в линейном поле (Рис. 1д), а также возникают побочные максимумы с возможным формированием в них ударных фронтов при меньшей акустической мощности, чем необходимо для формирования ударного фронта в основном максимуме.

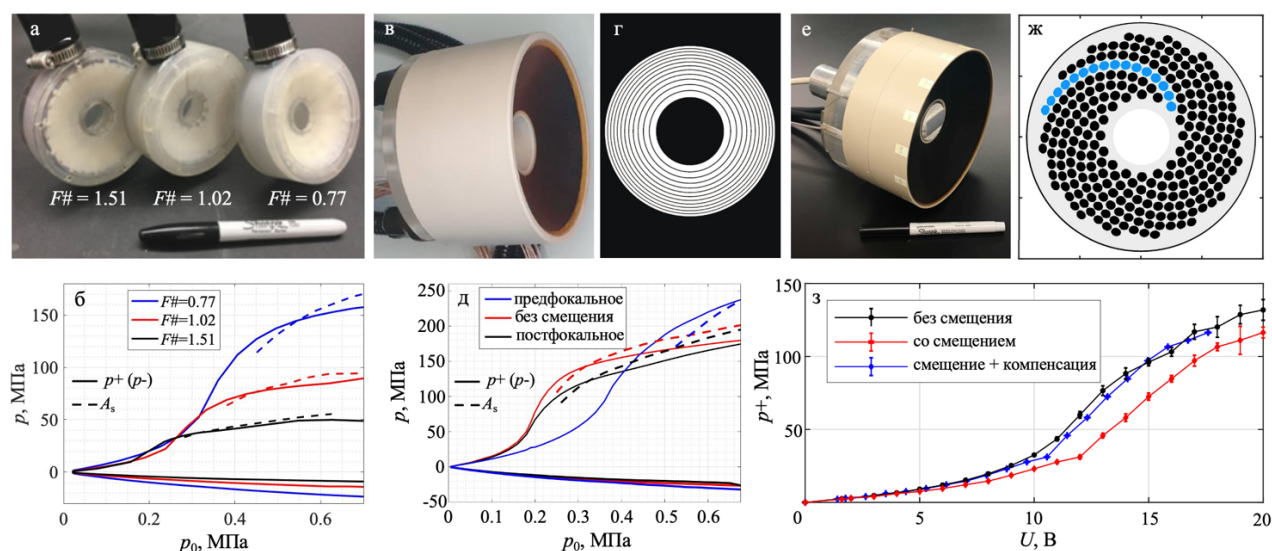


Рис. 1. (Верхний ряд) Фотографии и схемы исследуемых фокусированных ультразвуковых излучателей: (а) три секторных излучателя с $F\# = 1.51$, 1.02 и 0.77 , (в,г) 12-элементная кольцевая решетка, (е,ж) 256-элементная спиральная решетка. (Нижний ряд) Зависимости пиковых давлений (сплошные кривые) и амплитуды разрыва (пунктирные кривые) в фокусе от амплитуды давления на поверхности излучателя (б,д) или напряжения на нем (з): (б) для трех фиксированных углов фокусировки, (д,з) при электронном смещении вдоль оси (д) и поперек нее в фокальной плоскости (з).

В §1.3 добавляется возможность электронного смещения фокуса поперек оси акустического пучка при использовании двумерной 256-элементной спиральной решетки, работающей на частоте 1.5 МГц (Рис. 1е,ж). Показано, что, в отличие от аксиального смещения фокуса, снижение амплитуд давления и ударного фронта при смещении поперек оси может быть скомпенсировано увеличением напряжения на излучателе пропорционально спаду давления в линейном поле, поскольку эффективный угол фокусировки акустического пучка при таком смещении фокуса не меняется (Рис. 1з).

Выводы к Главе 1 представлены в §1.4. Полученные в первой главе результаты характеристики полей различных излучателей используются далее в экспериментах, представленных во всех последующих главах диссертационной работы.

Вторая глава посвящена изучению воздействия мощных импульсных ультразвуковых пучков различной структуры и интенсивности на модель крупной гематомы человека как примера ткани с малой жесткостью. В ней используются кольцевая решетка и один из секторных излучателей, охарактеризованные в Главе 1.

В §2.1 экспериментально исследуются сдвиговый модуль, микро- и ультраструктура рассматриваемой модели гематомы методами эластографии сдвиговой волной (Рис. 2а), индентометра (Рис. 2б), цитологического анализа и сканирующей электронной микроскопии. Показано, что сдвиговый модуль человеческой крови в процессе ее коагуляции, скорость которой растет с температурой крови, увеличивается (Рис. 2в) до предельного значения 0.53 ± 0.17 кПа, значительно меньшего, чем у мягких биологических тканей, и сохраняется в течение 8 суток (Рис. 2г). По мере хранения степень ретракции гематом увеличивается (Рис. 2д), клетки крови претерпевают эхиноцитоз, однако ультраструктура фибриновой сети, сдерживающей компоненты крови в сгусток, остается неизменной.

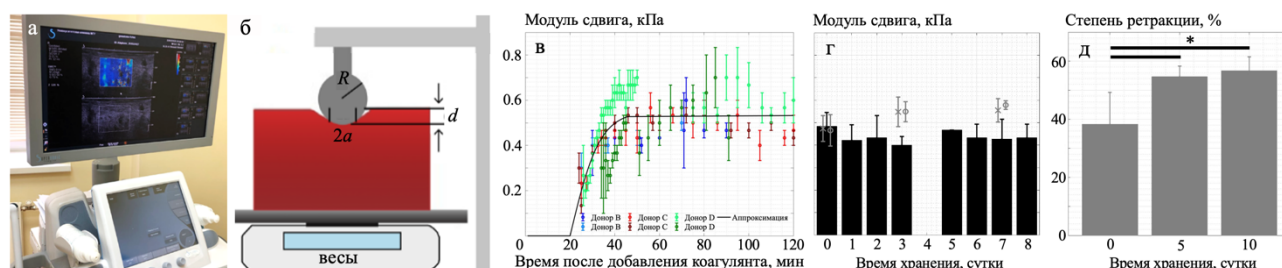


Рис. 2. (а) Фотография аппарата Aixplorer, реализующего метод эластографии сдвиговой волной. (б) Схема принципа метода индентометра (вдавливания жесткого шарика). (в,г) Зависимость модуля сдвига крови в процессе коагуляции (в) и по мере хранения гематом в течение 8 суток (г), измеренная методом эластографии сдвиговой волной (черные столбцы) и методом индентометра (серые символы). (д) Зависимость степени ретракции гематом от их возраста.

В §2.2 экспериментально демонстрируется возможность механического разрушения крупных гематом миллисекундными ударноволновыми импульсами (10 и 2.5 мс с амплитудами разрыва, соответственно, $A_s \sim 100$ и 130 МПа) (Рис. 3а,б) и впервые проводится ультраструктурный анализ содержимого ликвидированного разрушения гематом (Рис. 3в,г). Показано разрушение подавляющего большинства

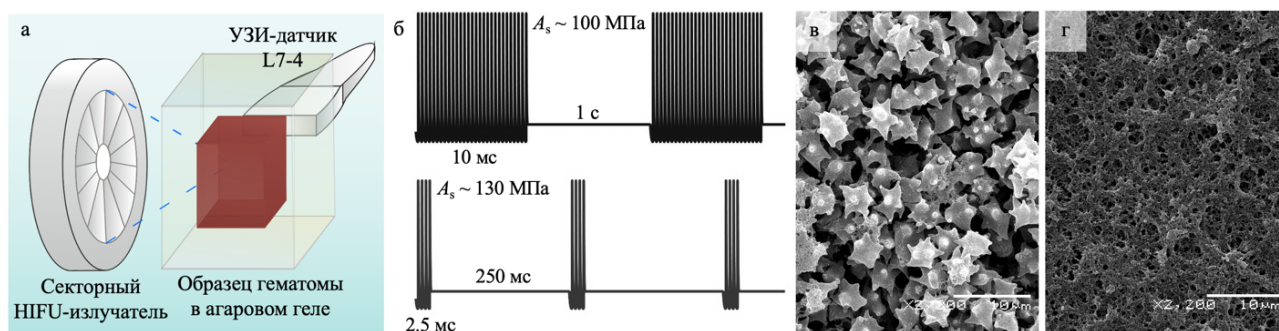


Рис. 3. Схема экспериментальной установки по получению объемных разрушений в образцах гематом с помощью секторного излучателя с $F\# = 0.77$. (б) Протоколы импульсно-периодического воздействия на образцы гематом в двух режимах гистотрипсии с кипением. (в) Снимки ультраструктуры содержимого гематомы до (в) и после (г) разрушения методом гистотрипсии с кипением, сделанные на сканирующем электронном микроскопе. Маркерные линии: 10 мкм.

клеток крови и деструкция фибриновой сети в обоих режимах, что позволяет использовать короткие импульсы с большей амплитудой разрыва для сокращения времени облучения.

В §2.3 изучается зависимость эффективности получения объемного разрушения гематомы от траектории перемещения фокуса внутри целевого объема вдоль и поперек оси излучателя. Показано, что для эффективной генерации объемного разрушения фокус пучка должен двигаться по направлению к излучателю (Рис. 4а,б) для эффективного слияния генерируемых одиночных механических разрушений, в отличие от движения фокуса от излучателя, приводящего к экранированию ультразвукового пучка образующимися в процессе воздействия кавитационным облаком и пузырями кипения (Рис. 4в,г). Практические рекомендации, сформулированные в этом параграфе, используются экспериментально в последующих параграфах этой главы.

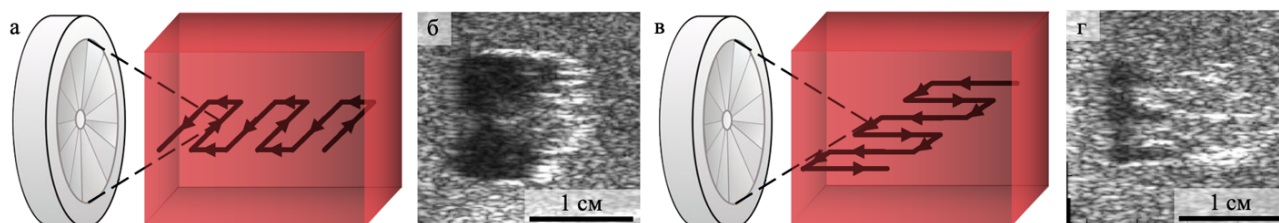


Рис. 4. (а,в) Геометрия двух рассматриваемых траекторий на примере одного из слоев с прямоугольными меандрами поперек (а) и вдоль (в) оси излучателя. (б,г) УЗИ-снимки объемных разрушений, полученных при соответствующих траекториях движения фокуса. Маркерные линии: 1 см.

В §2.4 экспериментально показана возможность механического разрушения крупных гематом с помощью субмиллисекундных (0.4 мс) ударноволновых импульсов и тем самым ускорения процесса разрушения по сравнению с использованием миллисекундных (10 и 2 мс) импульсов с меньшей амплитудой разрыва (Рис. 5а,б). Предложен и применен метод ультраструктурного анализа содержимого разрушений (Рис. 5в–д), который позволил оценить размеры остающихся фрагментов и показать,

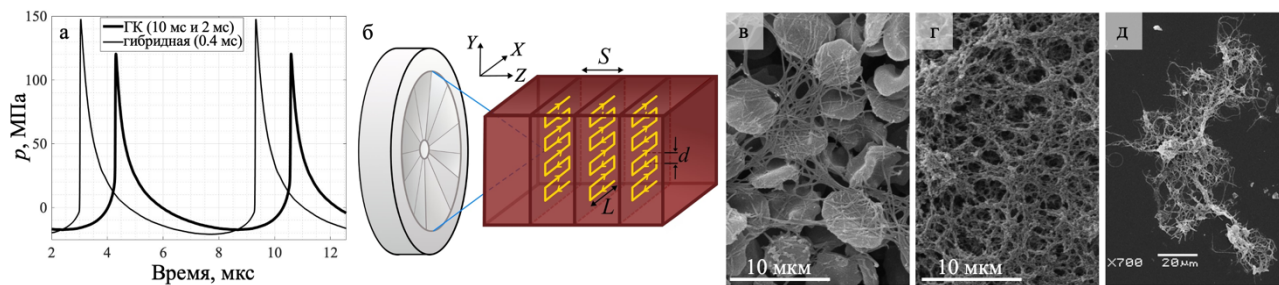


Рис. 5. (а) Численно предсказанные формы волны в фокусе излучателя в гематоме для режимов гистотрипсии с кипением (ГК) и гибридной гистотрипсии. (б) Геометрия перемещения фокуса для получения объемного разрушения в гематоме. (в–д) Снимки ультраструктуры содержимого гематомы: (в) до разрушения, (г) после него и (д) после разведения в дистиллированной воде для разделения оставшихся фрагментов в пространстве и оценке их размеров, сделанные на сканирующем электронном микроскопе. Маркерные линии: (в,г) 10 мкм, (д) 20 мкм.

что вне зависимости от длительности импульсов большинство оставшихся фрагментов имели размер до 20 мкм, а наибольшие из них не превышали диаметр отверстия большинства медицинских игл, которые, таким образом, могут быть использованы для беспрепятственной аспирации ликвидированного содержимого разрушения.

В §2.5 с использованием электронного перемещения фокуса кольцевой решетки на примере аксиально вытянутых и объемных разрушений (Рис. 6а,б), реализованных в модели гематомы в режимах гистотрипсии с кипением (2.5 мс, $A_s = 222–257$ МПа) и гибридной гистотрипсии (0.2 мс, $A_s = 212–267$ МПа), показано, что устойчивость гематом к механическому разрушению определяется не только их модулем сдвига, но и степенью ретракции (т.е. содержанием жидкости) при постоянной жесткости (Рис. 6в–д).

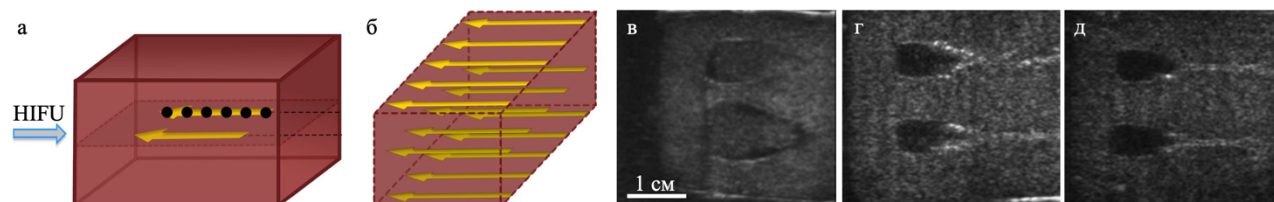


Рис. 6. (а,б) Схемы траекторий перемещения фокуса для получения: (а) двух аксиально вытянутых разрушений, (б) одного объемного разрушения путем слияния аксиально вытянутых. (в–д) УЗИ-снимки аксиально вытянутых разрушений в гематомах с увеличивающейся степенью ретракции: (в) 38%, (г) 55%, (д) 57%. Маркерная линия: 1 см.

Выводы ко второй главе приведены в §2.6.

Третья глава, на контрасте с предыдущей, рассматривает ударноволновое импульсно-периодическое воздействие на модель ткани предстательной железы человека как примера ткани с большой жесткостью. В качестве источника ультразвука в этой главе используется один из секторных излучателей, охарактеризованных ранее в Главе 1.

В §3.1 экспериментально обосновывается адекватность модели аутопсийной ткани простаты, используемой в этой главе в лабораторных экспериментах, путем изучения ее упругих свойств методом эластографии сдвиговой волной (Рис. 7а). Показано, что

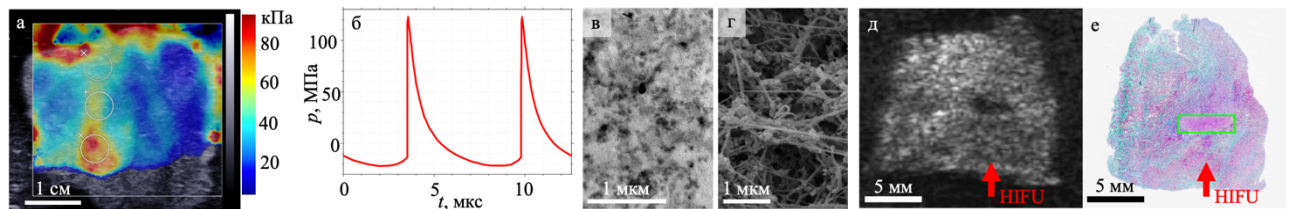


Рис. 7. (а) Снимок распределения модуля Юнга образца аутопсийной ткани простаты, сделанный на аппарате Aixplorer методом эластографии сдвиговой волной. (б) Численно предсказанная форма волны (два периода) в фокусе излучателя в простате. (в,г) Снимки содержимого разрушений в ткани простаты человека *ex vivo* методом гистотрипсии с кипением, полученные на просвечивающем (в) и сканирующем (г) электронных микроскопах. (д,е) УЗИ-снимок (д) и гистологический срез (е) ГК-разрушения в ткани простаты, содержащей злокачественную опухоль. Маркерные линии: (а) 1 см, (в,г) 1 мкм, (д,е) 5 мм.

жесткость аутопсийной ткани предстательной железы человека лежит в диапазоне значений, наблюдаемых клинически как для здоровой ткани простаты, так и для доброкачественных и злокачественных образований в ней. При этом измеренные значения жесткости значительно превышают типичные показатели для других мягких тканей человека. Таким образом, аутопсийную ткань предстательной железы можно считать адекватной моделью для использования в экспериментах *ex vivo*, а также примером ткани с большой жесткостью для изучения закономерностей и отработки протоколов метода гистотрипсии.

В §3.2 экспериментально демонстрируется возможность механического разрушения ткани предстательной железы человека *ex vivo* миллисекундными ударноволновыми импульсами в режиме гистотрипсии с кипением (10 и 1 мс, $A_s = 135$ МПа, Рис. 7б). Показано, что вызываемые разрушения визуализируемы с помощью УЗИ как в процессе воздействия, так и после его окончания. Методами гистологического анализа и электронной микроскопии (Рис. 7в,г) подтверждена деструкция клеток простаты до фрагментов менее 50 мкм в длину с резкой демаркационной зоной между интактной и разрушенной тканью шириной менее 200 мкм. При этом использование более коротких импульсов (1 мс) позволило вдвое ускорить процесс абляции и получить разрушения с более четкой переходной зоной, меньшим размером остающихся клеточных фрагментов и минимальными проявлениями тепловых эффектов по сравнению с использованием более длинных (10 мс) импульсов. При этом необходимая доза для механического разрушения жесткой ткани простаты в 4 раза превышала необходимую для разрушения мягкой модели гематомы.

В §3.3 впервые демонстрируется и гистологически подтверждается возможность механической деструкции раковой опухоли простаты человека с помощью коротких ударноволновых импульсов (10 мс, $A_s = 135$ МПа, Рис. 7б). Разрушение визуализировалось с помощью УЗИ и гистологически (Рис. 7д,е), имело ожидаемые размеры и успешно привело к потере клеточной структуры как доброкачественной, так и злокачественной опухоли предстательной железы.

Выводы к третьей главе приведены в §3.4.

Четвертая глава посвящена разработке концепции пороговой механической дозы, необходимой для эффективной механической деструкции мягких биологических тканей на примере тканей средней жесткости. Предложена и исследована концепция механической дозы как произведения длительности используемых импульсов на их количество, доставляемое в каждую точку-фокус облучаемой пространственной сетки, при условии инициации кипения в течение каждого импульса. В качестве метрик, позволяющих оценить эффективность гистотрипсии с кипением при разных дозах воздействия в разных типах ткани, было предложено использовать объемную скорость абляции, долю недоразрушенной ткани и долю оставшейся коллагеновой ткани внутри области воздействия. В этой главе используется 256-элементная спиральная решетка, акустическая характеристика которой была описана в Главе 1.

В §4.1 проводится серия предварительных экспериментов, оптимизирующих траекторию движения фокуса внутри целевого объема при абляции мягких тканей методом гистотрипсии с кипением (Рис. 8а). Показано, что при генерации объемного разрушения, состоящего из нескольких слоев, перпендикулярных оси излучателя (Рис. 8б), при использовании недостаточного количества импульсов разнесение импульсов во времени приводит к неполному разрушению первого облучаемого слоя (дальнего от излучателя, Рис. 8в). При достаточном количестве импульсов на точку (более 5 при использовании 10-мс импульсов), разнесение последовательных импульсов во времени не влияет на эффективность разрушения (Рис. 8г) и, следовательно, может быть использовано для минимизации возможного накопления тепла, локализованного вокруг единичных фокусов при объемной ликвификации биотканей методом гистотрипсии с кипением. Именно такая траектория с разнесением последовательных импульсов во времени используется далее в этой главе.

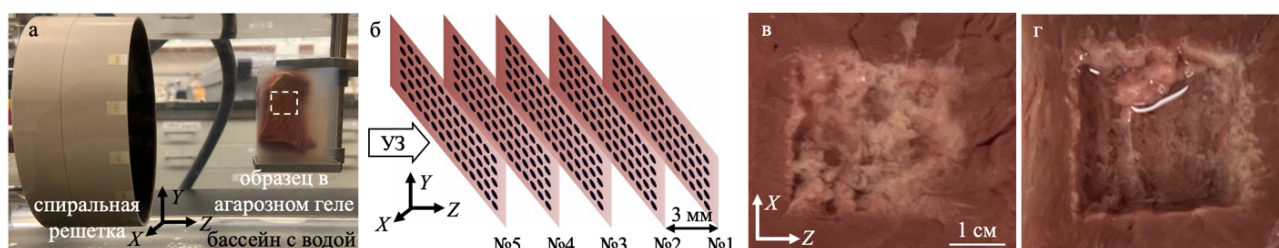


Рис. 8. Фотография экспериментальной установки по получению объемных ГК-разрушений в образцах говяжьего миокарда *ex vivo*; белым пунктиром схематично указан разрушаемый объем, облучаемый по схеме (б). Номера внизу на (б) указывают порядок облучения плоскостей. (в,г) Фотографии объемных ГК-разрушений, полученных в ткани говяжьего миокарда при разнесении последовательных импульсов во времени с использованием $N_{\text{имп}} = 3$ (в) и 10 (г) имп/фокус. Маркерная линия: 1 см.

В §4.2 описывается акустическая часть проведенной в этой главе серии экспериментов (Рис. 8а,б) по получению объемных разрушений методом гистотрипсии с кипением при варьируемых параметрах воздействия (1–10 мс, 5–15 имп/фокус, $A_s = 87\text{--}131$ МПа, Рис. 9а,б) в двух типах тканей, отличающихся по составу и жесткости: ткани говяжьего миокарда (жесткой, но однородной, клеточной ткани) и

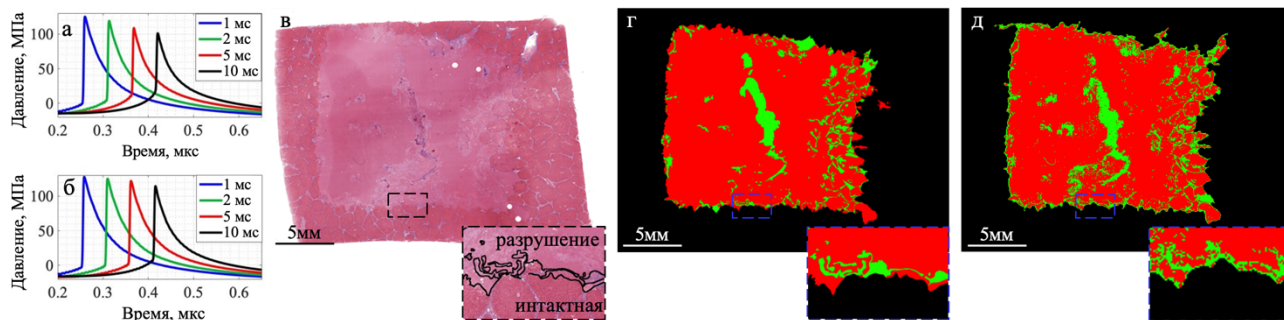


Рис. 9. (а,б) Формы ударной волны в фокусе на средней глубине в ткани печени (а) и миокарда (б) при среднем рабочем напряжении для разных длительностей импульсов. (в–д) Гистологический срез разрушения в печени (в), его ручная трехклассовая сегментация (г) (разрушенная ткань – красным, недоразрушенная – зеленым, фон и интактная ткань – черным) и результат его сегментации с использованием нейросетевого подхода. Маркерные линии: 5 мм.

ткани свиной печени (мягкой, но содержащей множественные коллагеновые структуры разного размера).

В §4.3 описываются методы количественной оценки скорости и эффективности оказанного воздействия с помощью гистологического анализа и разработанного для его автоматизации нейросетевого алгоритма (Рис. 9в–д). Для ручной сегментации гистологических изображений использовался инструмент CVAT (cvat.org), нейросетевой алгоритм строился на основе сети ResNet-18, постобработка нейросетевых масок проводилась с использованием библиотек компьютерного зрения MATLAB и Python, а анализ коллагеновой ткани осуществлялся с помощью инструментов цветовой и пространственной фильтрации и обработки бинарных изображений в программе Fiji.

В §4.4 приводятся результаты экспериментов, описанных в §4.2–§4.3. Показано, что предложенная концепция механической дозы зависит от типа разрушаемой ткани и длительности используемых импульсов. В частности, использование коротких импульсов (1–2 мс) позволило снизить пороговую механическую дозу для достижения одинаковой эффективности разрушения, однако требовало более высокой акустической мощности для инициации кипения в течение каждого импульса. Полная акустическая энергия излучателя, требующаяся при более коротких импульсах, при этом все равно оказалась ниже. Рекомендуемая пороговая доза зависела от содержания коллагена в целевой ткани, а именно более длинные импульсы (5–10 мс) лучше разрушали структуру ткани с высоким содержанием упорядоченных коллагеновых структур (Рис. 10).

Выводы к четвертой главе приведены в §4.5.

Пятая глава посвящена исследованию безопасности механического воздействия на мягкие биологические ткани вблизи воздухосодержащих органов, представляющих свободную поверхность для падающих акустических волн. В этой главе использовались три секторных излучателя, охарактеризованных ранее в Главе 1.

В §5.1 описывается методика проведенной в работе серии акустических экспериментов по воздействию импульсными фокусированными ультразвуковыми

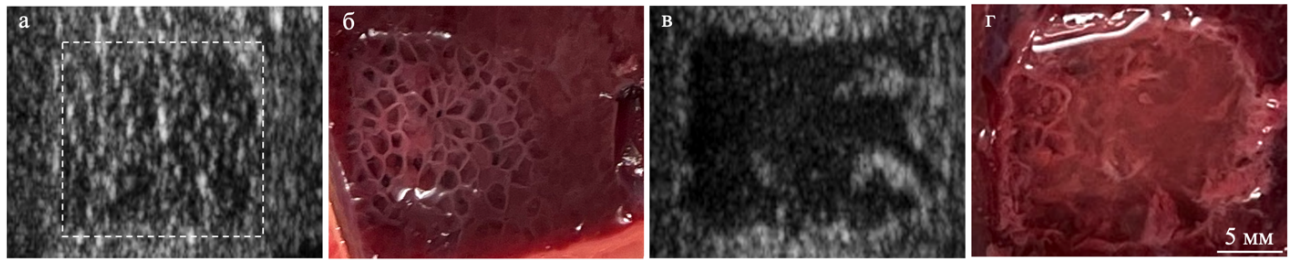


Рис. 10. УЗИ-снимки (а,в) и макроскопические фотографии (б,г) разрушений в ткани свиной печени, полученных методом гистотрипсии с кипением при коротких (а,б) и длинных (в,г) ударноволновых импульсах. Маркерная линия: 5 мм.

пучками различной геометрии на модель крупной гематомы вблизи ее плоской границы (Рис. 11а) с воздухом как модели наихудшего сценария воздействия на мягкие ткани вблизи поверхности газосодержащих органов.

В §5.2 численно смоделированы создаваемые в экспериментах ультразвуковые поля различной геометрии с учетом их отражения от плоской воздушной границы (Рис. 11б). Описываются методы корреляции экспериментально реализованных разрушений с параметрами акустического поля (Рис. 11б–г).

В §5.3 приводятся результаты экспериментов, описанных в §5.1–§5.2. Показано, что область приповерхностного разрушения коррелирует с пространственной

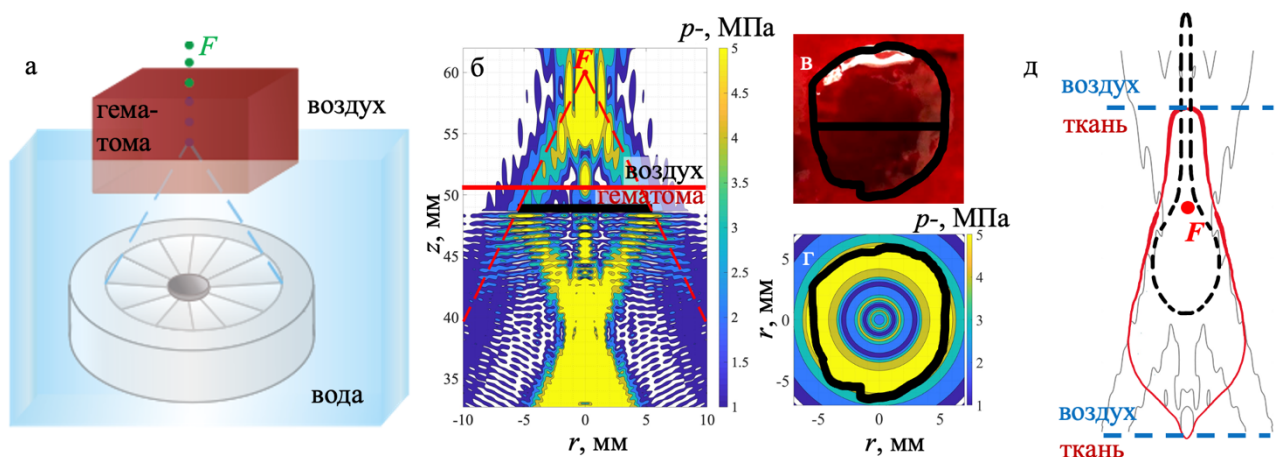


Рис. 11. (а) Схема экспериментальной установки для исследования порогов механического повреждения границы раздела гематома–воздух. (б) Корреляция диаметра поверхностного разрушения (черный отрезок) с численно рассчитанным полем пикового отрицательного давления с учетом его отражения от дна разрушения при расположении фокуса F (красная точка) в 10 мм над поверхностью гематомы (красная горизонтальная линия). Красным пунктиром отмечена геометрия падающего акустического пучка. (в,г) Фотография поверхностного разрушения (в) и корреляция его контура и диаметра (черные кривые) с поперечным распределением отрицательного давления в плоскости его максимального значения под разрушением. (д) Контур экспериментально определенной зоны опасного расположения границы гематомы с воздухом (красная кривая) вблизи геометрического фокуса излучателя F (красная точка) на фоне изолинии численно рассчитанного размаха давления в падающей волне в 4 МПа (тонкие черные кривые) и формы типичного ГК-разрушения в объеме гематомы вдали от воздушной границы (черная пунктирная кривая). НИФУ-воздействие осуществляется снизу вверх. Синим горизонтальным пунктиром показаны граничные положения поверхности раздела ткани и воздуха, расположение между которыми может привести к ее повреждению.

структурой поля и при этом отличается от типичных разрушений, получаемых в отсутствие воздушной границы вблизи фокуса воздействия. В частности, постфокальное безопасное расстояние расположения воздушной границы вблизи фокуса оказалось ближе, а предфокальное – дальше, чем границы типичного ГК-разрушения в толще биоткани вдали от воздушных границ. Полученные результаты позволили построить зоны опасного расположения границы ткани и воздуха вблизи фокуса излучателя, исходя из структуры создаваемого ультразвукового поля и типичных размеров ГК-разрушений в толще мягкой ткани (Рис. 11д). В частности, контур опасной зоны в предфокальной области можно построить по изолинии размаха давления в 4 МПа в падающей волне, в пределах фокального пятна – по максимальной ширине типичного ГК-разрушения в объеме, а в постфокальной области – по ширине фокальной перетяжки и положению первого постфокального нуля давления. Поскольку коагулированная кровь является наименее устойчивой к механическому разрушению по сравнению с другими биологическими тканями, а воздухосодержащие органы обычно окружены защитной оболочкой, полученные зоны опасности могут считаться достаточными при воздействии на произвольную биологическую ткань. Таким образом, предсказываемые по ультразвуковому полю контуры зоны опасности могут быть нанесены на УЗИ-изображение целевого участка в режиме реального времени и использованы для планирования безопасной для окружающих органов абляции целевого участка импульсным фокусированным ультразвуком.

Выводы к пятой главе сформулированы в §5.4.

В конце рукописи кратко сформулированы основные результаты и выводы диссертационной работы, благодарности, публикации автора и список литературы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

В работе исследованы ударноволновые режимы фокусировки ультразвуковых полей различной геометрии, эффекты механического разрушения (гистотрипсии) биологических тканей с различной жесткостью в таких полях при импульсно-периодическом облучении и взаимосвязь скорости и эффективности разрушения со свойствами исследуемых тканей.

1. С использованием методов физического и численного экспериментов показано, что в полях фазированных решеток при электронном смещении фокуса вдоль оси пучка амплитуда ударного фронта в фокусе меняется значительно сильнее, чем амплитуда давления при линейной фокусировке (например, при смещении фокуса в сторону решетки с уменьшением давления в линейном поле на 10% амплитуда развитого разрыва увеличивается на 74%). Также геометрический способ регулировки угла фокусировки оказался предпочтительнее электронного, поскольку позволяет избежать формирования высокоамплитудных побочных максимумов и возможного образования в них ударных фронтов.

2. В модели гематомы человека как примере ткани с малой жесткостью измерены модули сдвига методами индентометра и эластографии сдвиговой волной и получены объемные разрушения в различных режимах гистотрипсии. Устойчивость гематом к

механическому разрушению увеличивается со степенью их ретракции при постоянной жесткости. Предложенный метод ультразвукового анализа показал, что во всех режимах гистотрипсии происходит ликвификация гематом на фрагменты размером менее 210 мкм, что обеспечивает возможность их дальнейшей аспирации. Наибольшая скорость разрушения достигается при использовании импульсов субмиллисекундной длительности в гематомах с большим содержанием жидкости.

3. Экспериментально продемонстрирована возможность гистотрипсии тканей предстательной железы человека и злокачественной опухоли в ней как примера ткани с большой жесткостью. Показано, что необходимая доза для механического разрушения ткани простаты в 4 раза выше, чем гематомы, при этом наибольшая скорость разрушения также достигается с помощью более коротких импульсов при достаточной амплитуде ударного фронта в фокусе.

4. Предложена концепция механической дозы. Показано, что для разрушения тканей средней жесткости (печени и миокарда) требуется в 3 раза меньшая доза, чем для ткани простаты человека. Разработанный нейросетевой алгоритм количественного гистологического анализа показал, что пороговая доза ниже при использовании коротких (1–2 мс) импульсов, а длинные (5–10 мс) импульсы лучше разрушают структуру тканей с высоким содержанием коллагена.

5. Проведены физические и численные эксперименты по определению пороговых параметров акустического поля, позволяющих выделить пространственный объем вокруг фокуса, внутри которого расположение границы ткани с газосодержащими органами при облучении в режимах гистотрипсии может привести к их повреждению.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных журналах, удовлетворяющих Положению о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова:

- A1. **Ponomarchuk E.M.**, Yuldashev P.V., Nikolaeva D.A., Tsysar S.A., Mironova A.A., Khokhlova V.A. *Nonlinear ultrasound fields generated by an annular array with electronic and geometric adjustment of its focusing angle* // *Acoustical Physics*. 2023. Vol. 69. No. 4. P. 459–470. **IF = 0,8 (WoS)**
- A2. Rosnitskiy P.B., Tsysar S.A., Karzova M.M., Buravkov S.V., Malkov P.G., Danilova N.V., **Ponomarchuk E.M.**, Sapozhnikov O.A., Khokhlova T.D., Schade G.R., Maxwell A.D., Wang Y.N., Kadrev A.V., Chernyaev A.L., Okhobotov D.A., Kamalov A.A., Khokhlova V.A. *Pilot ex vivo study on non-thermal ablation of human prostate adenocarcinoma tissue using boiling histotripsy* // *Ultrasonics*. 2023. Vol. 133. P. 107029. **IF = 4,2 (WoS)**
- A3. **Ponomarchuk E.M.**, Hunter C., Song M., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Yuldashev P.V., Khokhlova T.D. *Mechanical damage thresholds for hematomas near gas-containing bodies in pulsed HIFU fields* // *Physics in Medicine and Biology*. 2022. Vol. 67. No. 21. P. 215007. **IF = 3,5 (WoS)**
- A4. Khokhlova V.A., Rosnitskiy P.B., Tsysar S.A., Buravkov S.V., **Ponomarchuk E.M.**, Sapozhnikov O.A., Karzova M.M., Khokhlova T.D., Maxwell A.D., Wang Y.N., Kadrev A.V., Chernyaev A.L., Chernikov V.P., Okhobotov D.A., Kamalov A.A., Schade G.R.

Initial assessment of boiling histotripsy for mechanical ablation of ex vivo human prostate tissue // Ultrasound in Medicine and Biology. 2022. Vol. 49. No. 1, P. 62–71. IF = 2,9 (WoS)

- A5. **Ponomarchuk E.M.**, Rosnitskiy P.B., Khokhlova T.D., Buravkov S.V., Tsysar S.A., Karzova M.M., Tumanova K.D., Kunturova A.V., Wang Y.N., Sapozhnikov O.A., Trakhtman P.E., Starostin N.N., Khokhlova V.A. *Ultrastructural analysis of volumetric histotripsy bio-effects in large human hematomas // Ultrasound in Medicine and Biology. 2021. Vol. 47. No. 9. P. 2608–2621. IF = 2,9 (WoS)*
- A6. Khokhlova T.D., Kucewicz J.C., **Ponomarchuk E.M.**, Hunter C., Bruce M., Khokhlova V.A., Matula T.J., Monsky W. *Effect of stiffness of large extravascular hematomas on their susceptibility to boiling histotripsy liquefaction in vitro // Ultrasound in Medicine and Biology. 2020. Vol. 46. No. 8. P. 2007–2016. IF = 2,9 (WoS)*
- A7. Топчу К.Д., **Пономарчук Е.М.**, Кунтурова А.В., Росницкий П.Б., Хохлова Т.Д., Ванг Я.Н., Хохлова В.А., Буравков С.В. *Изменение морфологических характеристик клеток цельной человеческой крови и сгустков свиной крови при различных способах ее хранения // Клиническая и экспериментальная морфология. 2019. Т. 8. № 4. С. 42–48. IF = 0,332 (Scopus)*
- A8. Буравков С.В., **Пономарчук Е.М.**, Хохлова Т.Д., Ванг Я.Н., Хохлова В.А. *Морфологические проявления повреждения печени свиньи при воздействии высокоинтенсивным импульсным фокусированным ультразвуком in vivo // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. Т. 6. № 3. С. 38–43. IF = 0,332 (Scopus)*

Публикация в рецензируемом научном журнале из перечня ВАК РФ:

- A9. **Пономарчук Е.М.**, Буравков С.В., Ванг Я.Н., Хохлова Т.Д., Хохлова В.А. *Морфологический анализ разрушений биологической ткани при облучении мощными фокусированными ультразвуковыми импульсами с ударными фронтами // Ученые записки физического факультета. 2016. № 4. С. 164701. IF = 0,074 (РИНЦ)*

Статьи в сборниках и тезисы докладов:

- A10. **Ponomarchuk E.**, Song M., Thomas G., Khokhlova V., Khokhlova T. *Effects of focus steering trajectory on the efficiency of volumetric mechanical ablation of tissue using boiling histotripsy // Abstract Book of the 22nd International Symposium of ISTU/6th European Symposium of EUFUS. Lyon, France, 2023.*
- A11. Khokhlova V., Rosnitskiy P., Tsysar S., Karzova M., Buravkov S., Danilova N., **Ponomarchuk E.**, Sapozhnikov O., Khokhlova T., Maxwell A., Wang Y.-N., Kadrev A., Chernyaev A., Schade G. *Boiling histotripsy ablation of ex vivo human prostate tissues with benign hyperplasia and adenocarcinoma // Abstract Book of the 22nd International Symposium of ISTU/6th European Symposium of EUFUS. Lyon, France, 2023.*
- A12. Миронова А.А., **Пономарчук Е.М.**, Квапенникова А.В., Цысарь С.А., Хохлова В.А. *Численно-экспериментальная характеристика кольцевой фазированной решетки для режимов гистотрипсии с электронным смещением фокуса // Сборник тезисов XXX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2023». Москва, 2022. С. 10–12.*

- A13. Богославская А.В., Пономарчук Е.М., Квашенникова А.В., Буравков С.В., Хохлова В.А. *Гистологический анализ изменений во времени фибриновой сети в модели гематомы человека in vitro* // Сборник тезисов XXX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2023». Москва, 2022. С. 144–146.
- A14. **Пономарчук Е.М.**, Крохмаль А.А., Квашенникова А.В., Сонг М., Тома Ж., Ванг Я.Н., Хохлова В.А., Хохлова Т.Д. *Количественный анализ восприимчивости биологических тканей к механическому разрушению импульсным высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком* // Сборник трудов XXXV Сессии Российского акустического общества. ГЕОС Москва, 2023. С. 784–789.
- A15. Хохлова В.А., **Пономарчук Е.М.**, Сонг М., Тома Ж.П., Хохлова Т.Д. *Эффективность объёмной ликвидации биоткани мощным импульсным ультразвуком при различных траекториях перемещения фокуса* // Сборник трудов XXXV Сессии Российского акустического общества. ГЕОС Москва, 2023. С. 777–782.
- A16. Росницкий П.Б., Цысарь С.А., Карзова М.М., Буравков С.В., Данилова Н.В., **Пономарчук Е.М.**, Юлдашев П.В., Сапожников О.А., Кадрев А.В., Черняев А.Л., Черников В.П., Охоботов Д.А., Камалов А.А., Хохлова В.А. *Неинвазивная механическая деструкция аденокарциномы простаты человека ex vivo методом гистотрипсии с кипением* // Сборник трудов XXXV Сессии Российского акустического общества. ГЕОС Москва, 2023. С. 783–783.
- A17. **Ponomarchuk E.M.**, Krokhamal A.A., Tyurina A.V., Song M., Thomas G., Wang Y.N., Khokhlova V.A., Khokhlova T.D. *Quantitative assessment of tissue susceptibility to boiling histotripsy* // Abstract Book of the 21nd International Symposium of ISTU. Toronto, Canada, 2022. P2–6.
- A18. Tumanova K.D., **Ponomarchuk E.M.**, Kunturova A.V., Tyurina A.V., Kadrev A.V., Buravkov S.V., Khokhlova V.A. *Changes of mechanical and ultrastructural characteristics of in-vitro human hematomas over time* // Abstract Book of the 21nd International Symposium of ISTU. Toronto, Canada, 2022. P3–37.
- A19. **Пономарчук Е.М.**, Росницкий П.Б., Цысарь С.А., Карзова М.М., Тюрина А.В., Кадрев А.В., Буравков С.В., Трахтман П.Е., Старостин Н.Н., Сапожников О.А., Хохлова В.А. *Упругие свойства модели человеческой гематомы и ее разжижение импульсным фокусированным ультразвуком* // Сборник тезисов конференции «Ломоносовские чтения – 2022». Москва, 2022. С. 24–25.
- A20. Росницкий П.Б., Цысарь С.А., Карзова М.М., **Пономарчук Е.М.**, Тюрина А.В., Буравков С.В., Кадрев А.В., Хохлова Т.Д., Шейд Д.Р., Сапожников О.А., Максвелл А.Д., Черняев А.Л., Хохлова В.А. *Метод гистотрипсии с кипением для механической абляции опухолей простаты человека ex vivo* // Сборник тезисов конференции «Ломоносовские чтения – 2022». Москва, 2022. С. 204–205.
- A21. Миронова А.А., Тюрина А.В., **Пономарчук Е.М.** *Анализ фрагментов крупных гематом человека после их разжижения методом гистотрипсии* // Сборник тезисов XXIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2022». Москва, 2022. С. 6–8.

- A22. Соболева А.А., **Пономарчук Е.М.** *Методы оценки степени разрушения биологической ткани импульсным фокусированным ультразвуком // Сборник тезисов XXIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2022».* Москва, 2022. С. 12–14.
- A23. **Пономарчук Е.М.**, Росницкий П.Б., Цысарь С.А., Хохлова Т.Д., Карзова М.М., Тюрина А.В., Туманова К.Д., Кадрев А.В., Буравков С.В., Трахтман П.Е., Старостин Н.Н., Сапожников О.А., Хохлова В.А. *Упругие свойства модели человеческой гематомы и ее восприимчивость к ликвификации импульсным фокусированным ультразвуком // Сборник трудов XXXIV сессии Российского акустического общества.* Москва, 2022. С. 912–919.
- A24. **Ponomarchuk E.M.**, Rosnitskiy P.B., Tsysar S.A., Khokhlova T.D., Karzova M.M., Tyurina A.V., Tumanova K.D., Kadrev A.V., Buravkov S.V., Trakhtman P.E., Starostin N.N., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A. *Elastic properties of human hematoma model and its sensitivity to histotripsy liquefaction (ASA meeting abstract) // The Journal of the Acoustical Society of America.* Seattle, USA, 2021. V. 150, N. 4. P. A84.
- A25. Rosnitskiy P.B., Tsysar S.A., Karzova M.M., **Ponomarchuk E.M.**, Tyurina A.V., Tumanova K.D., Buravkov S.V., Kadrev A.V., Khokhlova T.D., Schade G.R., Sapozhnikov O.A., Maxwell A., Chernyaev A., Khokhlova V.A. *Boiling histotripsy dose for mechanical ablation of human prostate tissues with different elastic properties (ASA meeting abstract) // The Journal of the Acoustical Society of America.* Seattle, USA, 2021, V. 150. N. 4. P. A85.
- A26. **Ponomarchuk E.M.**, Hunter C., Song M., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Yuldashev P.V., Khokhlova T.D. *Safety margins of focus positioning during boiling histotripsy liquefaction of large hematomas adjacent to gas-containing organs // Abstract Book of the 20th Annual International Symposium of ISTU.* Gyeongju, South Korea, 2021. P.256.
- A27. **Пономарчук Е.М.**, Хохлова В.А., Сапожников О.А., Хантер К., Хохлова Т.Д. *Пороги акустической атомизации коагулированной крови в импульсных ультразвуковых пучках с различными углами фокусировки // Сборник трудов III Всероссийской акустической конференции.* Санкт-Петербург, 2020. С. 326–331.
- A28. **Пономарчук Е.М.**, Хохлова В.А., Сапожников О.А., Хантер К., Хохлова Т.Д. *Пороги акустической атомизации коагулированной крови в импульсных ультразвуковых пучках с различными углами фокусировки // Программа III Всероссийской акустической конференции.* Санкт-Петербург, 2020. С. 101–102.
- A29. Росницкий П.Б., Цысарь С.А., Буравков С.В., Карзова М.М., **Пономарчук Е.М.**, Сапожников О.А., Хохлова Т.Д., Максвелл А.Д., Кадрев А.В., Охоботов Д.А., Камалов А.А., Шейд Д.Р., Хохлова В.А. *Новый метод механического разрушения опухолей простаты с использованием импульсных ультразвуковых пучков // Сборник трудов конференции «Ломоносовские чтения 2020».* Москва, 2020. С. 62–64.
- A30. **Ponomarchuk E.M.**, Buravkov S.V., Rosnitskiy P.B., Tsysar S.A., Karzova M.M., Kunturova A.V., Topchu K.D., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A. *Cytological and ultrastructural analysis of mechanically liquefied lesions generated using boiling histotripsy in a porcine model of hematoma ex vivo // Abstract book of the 19th International Symposium of ISTU / 5th European Symposium of EUFUS.* Barcelona, Spain, 2019. P. 51.

- A31. Tsysar S.A., Rosnitskiy P.B., Karzova M.M., **Ponomarchuk E.M.**, Sapozhnikov O.A., Khokhlova T.D., Maxwell A.D., Khokhlova V.A. *Fast volumetric liquefaction of large hematomas ex vivo using continuous HIFU focus translation* // Abstract book of the 19th International Symposium of ISTU / 5th European Symposium of EUFUS. Barcelona, Spain, 2019. P. 294.
- A32. Кунтурова А.В., Цысарь С.А., Росницкий П.Б., **Пономарчук Е.М.**, Топчу К.Д., Буравков С.В., Сапожников О.А., Хохлова В.А. *Влияние траектории движения фокуса ультразвукового излучателя на степень механического разрушения сгустка крови при импульсном ударноволновом воздействии* // Сборник трудов XVII Всероссийской школы-семинара «Физика и применение микроволн» имени А.П. Сухорукова («Волны-2019»). Можайск, 2019. С. 28–30.
- A33. Мелашенко М.Е., Багинский С.К., Яковлева А.М., Команова А.В., Бобина А.С., **Пономарчук Е.М.**, Буравков С.В. *Электронная микроскопия крови после осмотического шока и анализ коагуляции крови в капле и объеме* // Сборник трудов XVII Всероссийской школы-семинара «Физика и применение микроволн» имени А.П. Сухорукова («Волны-2019»). Можайск, 2019. С. 128–131.
- A34. Топчу К.Д., **Пономарчук Е.М.**, Кунтурова А.В., Хохлова В.А., Буравков С.В. *Анализ влияния различных способов хранения клеток крови на их морфологические характеристики с течением времени* // Сборник трудов XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019». Москва, 2019. С. 381–383.
- A35. **Пономарчук Е.М.**, Кунтурова А.В., Хохлова В.А., Буравков С.В. *Электронная микроскопия и цитологический анализ разрушений сгустка свиной крови ультразвуковыми импульсами* // Сборник трудов XVI Всероссийской школы-семинара «Физика и применение микроволн» имени А.П. Сухорукова («Волны-2018»). Можайск, 2018. С. 49–52.
- A36. Кунтурова А.В., **Пономарчук Е.М.**, Хохлова В.А., Буравков С.В. *Электронная микроскопия механических разрушений сгустка крови свиньи, полученных с помощью фокусированного ультразвука* // Сборник трудов XXV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2018». Москва, 2018. С. 288–290.
- A37. **Пономарчук Е.М.**, Хохлова В.А., Буравков С.В. *Гистологический анализ печени после воздействия мощным фокусированным ультразвуком методом гистотрипсии с кипением* // Сборник трудов XV Всероссийской школы-семинара «Физика и применение микроволн» имени А.П. Сухорукова («Волны-2018»). Можайск, 2017. С. 28–30.
- A38. **Пономарчук Е.М.**, Хохлова В.А., Буравков С.В. *Морфологический анализ разрушений биологической ткани при облучении мощными фокусированными ультразвуковыми импульсами с ударными фронтами* // Сборник трудов XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2016». Москва, 2016, С. 79–81.