

## Определение эффективных рассеивающих свойств среды в процессе криодеструкции с помощью сапфирового криоаппликатора

© И.Н. Долганова<sup>1</sup>, А.К. Зотов<sup>1</sup>, Л.П. Сафонова<sup>2</sup>, К.И. Зайцев<sup>3</sup>, В.Н. Курлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физики твердого тела имени Ю.А. Осипьяна РАН,  
142432 Черноголовка, Московская обл., Россия

<sup>2</sup> Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана,  
105005 Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,  
119991 Москва, Россия

e-mail: in.dolganova@gmail.com

Поступила в редакцию 24.01.2023 г.

В окончательной редакции 27.01.2023 г.

Принята к публикации 01.02. 2023 г.

Задача мониторинга состояния ткани в процессе криодеструкции является крайне актуальной для проведения криохирургии. Ранее была предложена концепция сапфирового криоаппликатора, который обеспечивает детектирование диффузно рассеянного излучения от ткани при образовании в ней области ледяного шара — айсбола. Такой аппликатор совмещает в себе преимущества сапфира как перспективного материала для криохирургии, а также возможность оценки глубины промерзания ткани в области контакта. Использование внутри аппликатора нескольких каналов источника, удаленных от канала детектора на различные расстояния, позволяет с помощью методов диффузионной теории анализировать рассеивающие свойства среды. В настоящей работе рассмотрено влияние положения и количества анализируемых каналов источника на регистрируемые сигналы каналом детектора и определяемые эффективные значения коэффициента рассеяния двухкомпонентной среды, состоящей из айсбола и незамороженной ткани. Показаны отличия коэффициента рассеяния, полученного при разных конфигурациях каналов, а также преимущества анализа большого количества каналов для описания эффективных свойств среды при криволинейной границе айсбола.

**Ключевые слова:** сапфир, криохирургия, криоаппликатор, диффузное рассеяние света, коэффициент рассеяния.

DOI: 10.21883/OS.2023.06.55911.121-23

### Введение

Использование низких температур, лежащее в основе криохирургии, приводит к образованию кристаллов льда внутри ткани, повреждающих ее, вызывающих гипоксию и апоптоз [1–4]. За счет этого криохирургия применяется для удаления отдельных участков ткани, в частности новообразований различных нозологий и локализаций [5,6], являясь малоинвазивным и относительно безболезненным методом по сравнению с методами классической хирургии [7]. Для достижения желаемой эффективности температура ткани должна опуститься ниже порога гибели клеток, лежащего в диапазоне от  $-20$  до  $-40^\circ\text{C}$ , образуя, таким образом, ледяной шар — так называемый айсбол. Для этого применяются специальные инструменты — криоаппликаторы, имеющие различную реализацию и принцип работы [6,8–11]. Они обеспечивают нужную скорость охлаждения и заморозки ткани за счет использования материалов с высокой теплопроводностью. Распространены металлические аппликаторы, основанные на эффектах Джоуля-Томпсона

и Пельтье, а также охлаждаемые за счет применения различных хладагентов, например жидкого азота.

Важной задачей проведения криохирургии является мониторинг состояния ткани в процессе воздействия на нее низких температур, поскольку существует риск повреждения окружающих здоровых тканей, а также риск образования айсбола меньшего размера и соответственно недостаточного воздействия на интересующий участок ткани. Поэтому часто криохирургические манипуляции сопровождаются дополнительными методами мониторинга, а именно ультразвуковой диагностикой, магнитно-резонансной и компьютерной томографией, термометрией [12–15]. Наряду с этим показана перспективность методов оптического мониторинга [16–18], в частности применение акустооптических систем [16,17]. Однако указанные методы не позволяют решить задачу совмещения функции криоаппликатора и мониторинга в одном компактном инструменте.

Ранее нами был предложен сапфировый криоаппликатор, реализующий оптический мониторинг процесса замораживания ткани за счет регистрации диффузно рассеянного излучения [19]. Сапфир обладает высокой

теплопроводностью при низких температурах, высокой твердостью, химической инертностью, стойкостью к воздействию низких температур и агрессивных сред, а также оптической прозрачностью в широком диапазоне длин волн, что делает возможным доставку оптического излучения к тканям через торец такого аппликатора [20,21]. Также было показано, что сапфировые аппликаторы позволяют получать больший объем айсбола и скорость охлаждения ткани по сравнению с металлическими при прочих равных условиях [11]. В предложенной конструкции криоаппликатора регистрируется диффузно рассеянный отклик среды при работе четырех каналов источника, находящихся на различном удалении от канала детектора. Это позволяет восстанавливать рассеивающие свойства среды, а также путем решения обратной задачи оценивать глубину промерзания ткани [19].

В предложенном подходе для анализа рассматриваются все четыре канала источника излучения и используется плоскопараллельная модель среды, где верхний слой соответствует замороженной ткани, а нижний, полубесконечный — не замороженной ткани. Однако в действительности граница раздела между этими слоями имеет сложную форму, приближаясь к полусферической в процессе роста айсбола, что искажает регистрируемые детектором интенсивности рассеянного излучения. В настоящей работе рассматривается влияние положения каналов источника на регистрируемые сигналы и определяемые эффективные значения коэффициента рассеяния двухкомпонентной среды. Для анализа используются экспериментальные данные, полученные с использованием желатинового фантома ткани с добавлением интралипида.

### Методика проведения эксперимента

Детальное описание сапфирового криоаппликатора приведено в работе [19]. Схематично аппликатор в контакте со средой показан на рис. 1. Диаметр сапфирового стержня, полученного с помощью методики edge-defined film-fedgrowth (EFG) роста профилированных кристаллов [22–24], составляет 12.5 mm, длина — 125 mm. Охлаждение осуществляется за счет погружения верхней части стержня в жидкий азот. Внутри стержня имеются полые каналы, в которых располагаются оптические волокна диаметром 200 μm, соединенные с источником излучения, и волоконный жгут диаметром 1.25 mm, соединенный с детектором. Они подключены к коммерческой системе Oxiplex TS (ISS, США), которая используется для регистрации интенсивности диффузно рассеянного излучения при воздействии на среду частотно модулированного (110 MHz) источника с длиной волны 692 nm. Волокна источника фиксированы в металлической оправке, которая помещена в соответствующем канале стержня. Далее для простоты будем использовать выражение „каналы источника“,

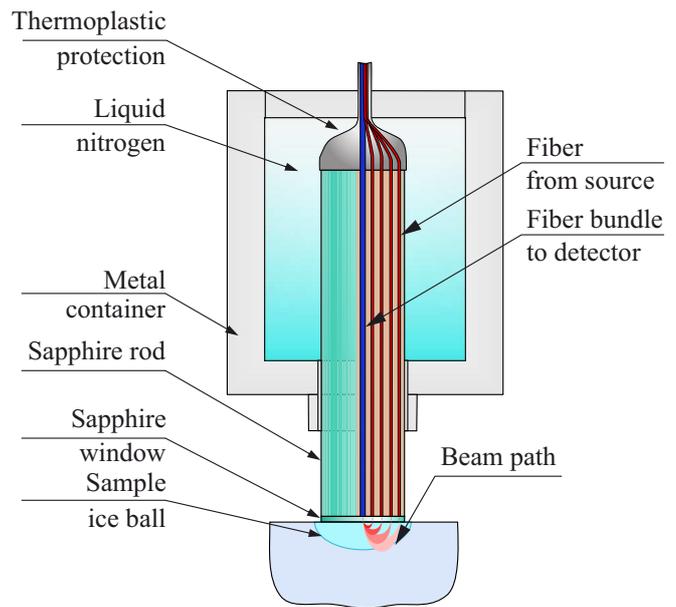
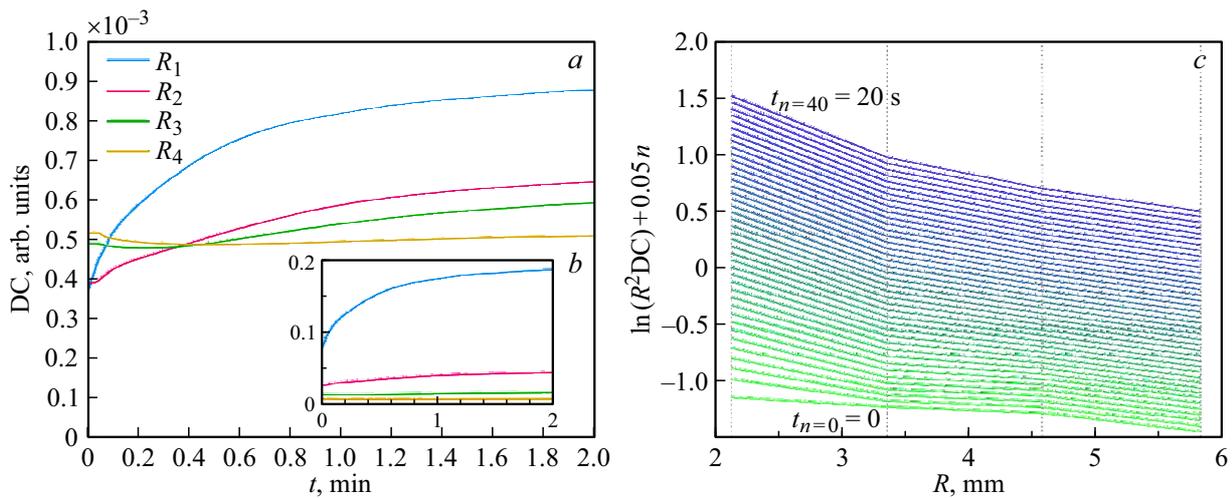


Рис. 1. Схема сапфирового криоаппликатора с функцией оптического мониторинга ткани в процессе криодеструкции.

понимая под этим волокна, соединенные с источником излучения. Волоконный жгут, соединенный с детектором — „канал детектора“ — располагается в центре сапфирового стержня. Расстояния между каналами источника и детектора составляют  $R_1 = 2.11$ ,  $R_2 = 3.34$ ,  $R_3 = 4.57$ ,  $R_4 = 6.42$  mm. Контактная часть аппликатора закрыта плоскопараллельным сапфировым окном толщиной 0.9 mm для защиты торца волокон и волоконного жгута от непосредственного контакта с биологической средой.

Оптико-электронная часть аппликатора регистрирует переменную (AC), постоянную (DC) и фазовую (PH) компоненты интенсивности излучения. Это позволяет восстанавливать коэффициенты рассеяния и поглощения измеряемых сред. Условные траектории регистрируемых фотонов также приведены на рис. 1. Видно, что при малой толщине айсбола траектория пересекает ледяной фронт, а при увеличении объема айсбола пересечение сохраняется только для каналов, расположенных на краю аппликатора.

Для восстановления коэффициента рассеяния среды при наличии частотно модулированного источника излучения и пространственно разделенных каналов источника и детектора используется метод анализа интенсивности диффузно рассеянного излучения, описанный в ряде работ [25–29]. В приближении полубесконечной среды рассматриваются зависимости  $PH(R)$  фазовой и  $\ln(R^2 DC)$  DC-компонент интенсивности от расстояния между каналами источника и детектора. Эти зависимости аппроксимируются прямыми линиями с соответствующими наклонами  $S_{DC}$  и  $S_{PH}$ . Коэффициент поглощения  $\mu_a$  и редуцированный коэффициент рассеяния  $\mu'_s$  опреде-



**Рис. 2.** Результаты измерения интенсивности диффузно рассеянного излучения с помощью сапфирового криоапликатора в процессе образования айсбола в фантоме ткани на основе желатинового геля и интралипида. (а) Временная зависимость DC-компоненты интенсивности, полученная для различных каналов источника, удаленных от канала детектора на расстояния  $R_1 = 2.11$ ,  $R_2 = 3.34$ ,  $R_3 = 4.57$ ,  $R_4 = 6.42$  mm. (б) Временная зависимость DC-компоненты интенсивности с учетом поправок, полученных после калибровки криоапликатора. (с) Логарифмическая зависимость  $\ln(R^2 DC)$  от расстояния  $R$ , показанная для первых 20 s после контакта аппликатора с фантомом (показана временная последовательность из 40 кривых).

ляются из выражений

$$\mu_a = -\frac{\omega}{2c} \frac{S_{DC}}{S_{PH}} \left( \frac{S_{DC}^2}{S_{PH}^2} + 1 \right)^{-\frac{1}{2}}, \quad (1)$$

$$\mu'_s = \frac{S_{DC}^2}{3\mu_a} - \mu_a, \quad (2)$$

где  $\omega$  — частота модуляции источника излучения,  $c$  — скорость света в среде. Редуцированный коэффициент рассеяния связан с параметром анизотропии  $g$  и коэффициентом рассеяния среды выражением  $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ .

Таким образом, используя выражения (1) и (2) и измеренные за некоторый период времени значения интенсивности диффузно рассеянного излучения, можно получить временные зависимости эффективных коэффициентов поглощения и рассеяния. В случае анализа среды в процессе образования в ней айсбола полученные значения будут характеризовать двухкомпонентную систему, состоящую из слоев замороженной и незамороженной среды.

Стоит отметить, что типичные значения коэффициента поглощения в тканях существенно меньше значений редуцированного коэффициента рассеяния [30]. Их изменения в процессе замораживания ткани также не существенны, поэтому не рассматриваются в настоящей работе. Тем не менее исследование коэффициента поглощения в дальнейшем может представлять интерес для получения дополнительных сведений о состоянии ткани в процессе криодеструкции.

Для проведения экспериментальных исследований был выбран фантом биологической ткани на основе желатинового геля на водной основе с добавлением 2%

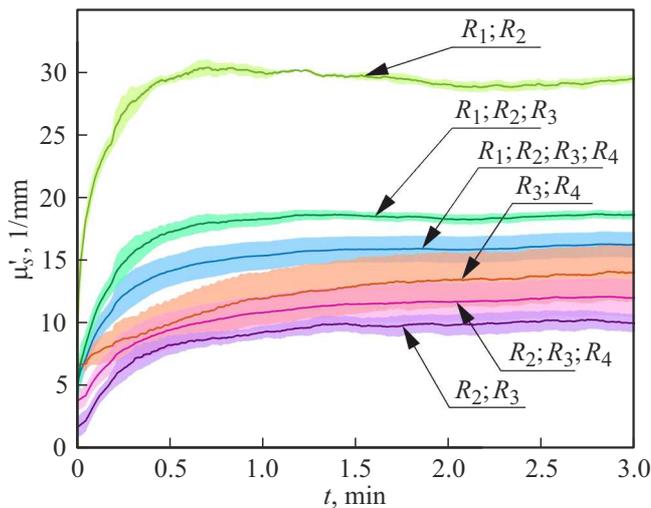
интралипида (20%, Fresenius Kabi, Германия). Предварительно фантом подогревался до температуры  $37^\circ\text{C}$  для замедления процесса образования айсбола. Размеры фантома существенно превосходили диаметр контактной площадки сапфирового аппликатора.

Проводилась калибровка оптической части криоапликатора с использованием тест-объектов с известными коэффициентами рассеяния и поглощения. Далее аппликатор охлаждался за счет заполнения его резервуара жидким азотом (рис. 1) и после стабилизации его температуры приводился в контакт с желатиновым фантомом. Измерение интенсивности излучения проводилось в течение 3 min. Результаты приведены в следующем разделе.

## Результаты

На рис. 2, а приведены значения DC-компоненты интенсивности излучения. Видно, что для ближайших двух каналов характерен рост интенсивности с последующим насыщением. В то же время, для 3-го и 4-го каналов можно заметить снижение интенсивности в некоторый момент времени и дальнейший рост. Вероятно, такой эффект объясняется неровной поверхностью айсбола на его периферии и более гладкой формой в центральной части в начальный момент формирования замороженной области. После введения поправок, полученных при калибровке аппликатора по известному тест-объекту (рис. 2, б), описанная динамика интенсивности в этих каналах становится практически незаметна.

Рисунок 2, с показывает логарифмическую зависимость  $\ln(R^2 DC)$  от положения канала после калибров-



**Рис. 3.** Динамика изменения эффективного редуцированного коэффициента рассеяния  $\mu'_s$ , полученная для различных комбинаций каналов источника, удаленных от канала детектора на расстояние  $R_i$ . Область ошибки соответствует значениям  $\pm\sigma$ .

ки по известному тест-объекту. Для однородных сред данная зависимость должна иметь вид прямой линии, однако в рассмотренном случае характер приведенных зависимостей отличается. Очевидно, что наличие двух слоев с криволинейной границей раздела между ними по-разному влияет на интенсивность диффузно рассеянного излучения, измеряемую для каждого канала. Для дальнейшего анализа эффективных рассеивающих параметров такого объекта были рассмотрены отдельно участки зависимостей  $\ln(R^2DC)$  для каналов 1-2, 2-3, 3-4, 1-2-3, 2-3-4, 1-2-3-4. В каждом случае находились соответствующие аппроксимирующие значения наклона  $S_{DC}$  и использовались выражения (1) и (2) для оценки динамики эффективных свойств среды.

Результаты расчета эффективного редуцированного коэффициента рассеяния для выбранных комбинаций каналов показаны на рис. 3. Можно видеть, что учет первого канала приводит к заметному увеличению  $\mu'_s$ . Это связано с большей толщиной айсбола в центральной части по сравнению с периферийными областями. Также возможной причиной является усиление интенсивности излучения, отраженного от границы раздела окно-образец из-за изменения показателя преломления среды после заморозки. С учетом апертуры используемых волокон вклад этой компоненты существенно снижается для дальних каналов. Учет четвертого канала приводит к более плавному росту кривой коэффициента рассеяния, поскольку для него характерна большая по отношению к другим каналам глубина зондирования в среде и меньшая толщина айсбола, т.е. фронт промерзания ткани дольше остается в пределах глубины зондирования. Анализ комбинаций каналов 3-4 и 2-3-4 показывает, что полученные данные  $\mu'_s$  лежат в пределах погрешности, однако большее количество каналов позволяет более

точно оценить эффективные значения свойств среды. Следует также отметить, что реальная граница раздела между слоями среды не является плоской, отражение от нее доли излучения может быть причиной того, что отклик среды ослабляется сильнее для периферийных каналов (т.е.  $\mu'_s(R_3, R_4) > \mu'_s(R_2, R_3)$ ), где эта граница имеет существенный наклон по отношению к плоскости контактной площадки аппликатора.

Полученные результаты подтверждают, что выбор комбинации каналов 1-2-3-4 является предпочтительным для оценки эффективных рассеивающих свойств всего образца в области криоаппликации, однако принятая ранее плоскопараллельная модель среды, используемая для дальнейшего восстановления глубины айсбола, требует уточнения. В то же время попарное рассмотрение соседних каналов приводит к существенным отличиям коэффициента рассеяния, поэтому их анализ может быть использован для описания формы айсбола, дополняя алгоритм, предложенный ранее в работе [19].

Очевидно, что на полученные значения эффективного коэффициента рассеяния влияет ряд факторов, часть из которых уже была отмечена в настоящей работе:

- отражение от границы раздела защитное окно-образец;
- форма границы раздела замороженная–незамороженная среды;
- информация о показателе преломления среды в двух состояниях;
- равномерность распределения оптических свойств по объему среды.

Указанные факторы определяют направление дальнейших исследований разработанного инструмента и метода мониторинга среды в процессе криоаппликации. Анализ их влияния предполагает проведение серии экспериментальных исследований и численного моделирования.

## Заключение

Рассмотрена работа сапфирового аппликатора для криохирургии, а именно функция определения эффективных рассеивающих свойств среды. Аппликатор, имеющий четыре канала источника, удаленных на различные расстояния от канала детектора, позволяет регистрировать диффузно рассеянный отклик среды в процессе образования в ней айсбола. Используя диффузионную теорию, из полученных сигналов рассчитываются эффективные значения редуцированного коэффициента рассеяния двухкомпонентной среды, состоящей из слоя замороженной ткани и слоя незамороженной ткани. Показано, что изменяющаяся во времени криволинейная граница айсбола влияет на интенсивность диффузно рассеянного излучения, измеряемую для каждого канала. Использование большего количества каналов позволяет наиболее эффективно определять усредненные рассеивающие свойства среды. Тем не менее анализ коэффициента рассеяния, выполненный для пар соседних каналов,

может быть в дальнейшем использован для описания формы айсбола.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Список литературы

- [1] J.G. Baust, A.A. Gage. *BJU International*, **95** (9), 1187 (2005). DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05502.x
- [2] A.A. Gage, J.M. Baust. *Cryobiology*, **37** (3), 171 (1998). DOI: 10.1006/cryo.1998.2115
- [3] A.A. Gage, J.M. Baust, J.G. Baust. *Cryobiology*, **59** (3), 229 (2009). DOI: 10.1016/j.cryobiol.2009.10.001
- [4] N.N. Korpan. *Basics of Cryosurgery* (Springer, Vienna, 2001). DOI: 10.1007/978-3-7091-6225-5
- [5] D.A. Kunkle, R.G. Uzzo. *Cancer*, **113** (10), 2671 (2008). DOI: 10.1002/cncr.23896
- [6] B. Surtees, S. Young, Y. Hu, G. Wang, E. McChesney, G. Kuroki, P. Acree, S. Thomas, T. Blair, S. Rastogi, D.L. Kraitchman, C. Weiss, S. Sukumar, S.C. Harvey, N.J. Durr. *PLOS ONE*, **14** (7), 1 (2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0207107
- [7] E. Vansonnenberg, W. McMullen, L. Solbiati, T. Livraghi, P. Mueller, S. Silverman. *Tumor Ablation: Principles and Practice* (Springer-Verlag, New York, 2005). DOI: 10.1007/0-387-28674-8
- [8] R.C. Ward, A.P. Lourenco, M.B. Mainiero. *Am. J. Roentgen.*, **213** (3), 716 (2019). DOI: 10.2214/AJR.19.21329
- [9] A. Dhaliwal, S. Saghir, H. Mashiana, A. Braseth, B. Dhindsa, D. Ramai, P. Taunk, R. Gomez-Esquivel, A. Dam, J. Klapman, D. Adler. *World J. Gastrointest. Endosc.*, **14** (1), 17 (2022). DOI: 10.4253/wjge.v14.i1.17
- [10] I.A. Burkov, A.V. Pushkarev, S.S. Ryabikin, A.V. Shakurov, D.I. Tsiganov, A.A. Zherdev. *Int. J. Refriger.*, **133**, 30 (2022). DOI: 10.1016/j.ijrefrig.2021.10.020
- [11] A.V. Pushkarev, S.S. Ryabikin, D.I. Tsiganov, A.K. Zotov, V.N. Kurlov, I.N. Dolganova. *J. Biomed. Photon. Engin.*, **8** (4), 040501 (2022). DOI: 10.18287/JBPE22.08.040501
- [12] M. Ahmed, J. Weinstein, J. Hussain, A. Sarwar, M. Anderson, B. Dillon. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **41**, 298 (2018). DOI: 10.1007/s00270-017-1801-3
- [13] J. Tokuda, L. Chauvin, B. Ninni, T. Kato, F. King, K. Tuncali, N. Hata. *Phys. Med. Biol.*, **63** (8), 085010 (2018). DOI: 10.1088/1361-6560/aab736
- [14] J. Pohlman, W. Kress, K.-G. Hermann, J. Mews, M. Kroes, B. Hamm, T. Diekhoff. *J. Comp. Assist. Tomogr.*, **44** (5), 744 (2020). DOI: 10.1097/RCT.0000000000001081
- [15] Y. Yang, Y. Li, Y. Wu, S. Qiu, C. Liu, Q. Wang, Y. Hong, J. Lyu, Y. Zhang, D. Du. *Cryobiology*, **92**, 203 (2020). DOI: 10.1016/j.cryobiol.2020.01.012
- [16] K. Larin, I. Larina, M. Motamedi, R. Esenaliev. *Quant. Electron.*, **32** (11), 953 (2002). DOI: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002327
- [17] R.O. Esenaliev. *J. Biomed. Opt.*, **22** (9), 091512 (2017). DOI: 10.1117/1.JBO.22.9.091512
- [18] A.K. Zotov, A.A. Gavidush, G.M. Katyba, L.P. Safonova, N.V. Chernomyrdin, I.N. Dolganova. *J. Biomed. Opt.*, **26** (4), 043003 (2021). DOI: 10.1117/1.JBO.26.4.043003
- [19] I.N. Dolganova, A.K. Zotov, L.P. Safonova, P.V. Aleksandrova, I.V. Reshetov, K.I. Zaytsev, V.V. Tuchin, V.N. Kurlov. *J. Biophotonics*, **16** (3), e202200288 (2022). DOI: 10.1002/jbio.202200288
- [20] G. Katyba, K. Zaytsev, I. Dolganova, I. Shikunova, N. Chernomyrdin, S. Yurchenko, G. Komandin, I. Reshetov, V. Nesvizhevsky, V. Kurlov. *Progr. Cryst. Gr. Charact. Mater.*, **64** (4), 133 (2018). DOI: 10.1016/j.pcrysgrow.2018.10.002
- [21] *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*, ed. by K.J. Buschow, R.W. Cahn, M.C. Flemings, B. Ilschner, E.J. Kramer, S. Mahajan, P. Veyssi re (Elsevier, Oxford, 2001), P. 8259–8264. DOI: 10.1016/B0-08-043152-6/01478-9
- [22] H. LaBelle, J. Cryst. Growth, **50** (1), 8 (1980). DOI: 10.1016/0022-0248(80)90226-2
- [23] V. Kurlov, S. Rossolenko. *J. Cryst. Growth*, **173** (3), 417 (1997). DOI: 10.1016/S0022-0248(96)00836-6
- [24] P.I. Antonov, V.N. Kurlov. *Crystallogr. Rep.*, **47** (1), S43 (2002). DOI: 10.1134/1.1529958
- [25] M.A. Franceschini, S. Fantini, L.A. Paunescu, J.S. Maier, E. Gratton. *Appl. Opt.*, **37** (31), 7447 (1998). DOI: 10.1364/AO.37.007447
- [26] S. Fantini, M.A. Franceschini, J.B. Fishkin, B. Barbieri, E. Gratton. *Appl. Opt.*, **33** (22), 5204 (1994). DOI: 10.1364/AO.33.005204
- [27] S. Fantini, M.A. Franceschini, E. Gratton. *J. Opt. Soc. Am. B*, **11** (10), 2128 (1994). DOI: 10.1364/JOSAB.11.002128
- [28] B.W. Pogue, M.S. Patterson. *Phys. Med. Biol.*, **39** (7), 1157 (1994). DOI: 10.1088/0031-9155/39/7/008
- [29] A. Liemert, A. Kienle. *Opt. Express*, **18** (9), 9456 (2010). DOI: 10.1364/OE.18.009456
- [30] A. Bashkatov, E. Genina, V. Tuchin, in *Handbook of Biomedical Optics*, ed. by D.A. Boas, C. Pitris, N. Ramanujam (CRC Press, Boca Raton, 2011), P. 67.