

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Росницкий Павел Борисович

**Многопараметрический анализ нелинейных
эффектов в ударно-волновых полях
фокусирующих систем для задач неинвазивной
ультразвуковой хирургии**

Специальность: 01.04.06 – акустика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

МОСКВА – 2019

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

Научный руководитель:

Хохлова Вера Александровна,
доктор физико-математических наук, доцент

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 имени И.М. Губкина
Свет Виктор Дарьевич,
доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник отдела № 203 Акустического института имени Н.Н. Андреева

Рыбнянец Андрей Николаевич,
доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник отделения сегнетопьезоматериалов, приборов и устройств НИИ физики Южного федерального университета

Защита состоится «12» декабря 2019 года в 16 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.01.08 на физическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва Ленинские Горы, д. 1, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций Научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (адрес: 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27) и в сети Интернет:

<https://istina.msu.ru/dissertations/240874945/>

Автореферат разослан «29» октября 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета МГУ.01.08

доктор физико-математических наук, доцент

e-mail: kosareva@physics.msu.ru



О.Г. Косарева

Общая характеристика работы

Актуальность работы

В современной клинической медицине быстро развиваются и находят широкое практическое использование новые методы и подходы, основанные на применении фокусированного ультразвука высокой интенсивности. Часто для сокращения последнего словосочетания используют термин HIFU – аббревиатуру выражения High Intensity Focused Ultrasound. Одним из таких подходов является неинвазивная ультразвуковая хирургия, в которой HIFU-пучок, создаваемый мощным ультразвуковым излучателем, фокусируется внутрь тела человека, вызывает быстрый локальный перегрев и последующее тепловое разрушение тканей опухоли. Данный подход позволяет проводить операции неинвазивно, то есть без прямого хирургического вмешательства, связанного с проникновением через естественные внешние барьеры организма. Неинвазивная ультразвуковая хирургия применяется для разрушения опухолей в различных органах: простате, матке, почках, печени, молочной железе, костях, глубоких структурах головного мозга. Тем не менее, несмотря на несомненные преимущества технологии HIFU, при ее клиническом использовании были выявлены некоторые трудности, такие как длительность проведения операции и опасность перегрева здоровых тканей, находящихся по соседству с патологической областью вследствие диффузии тепла от фокальной области и нагрева ткани в ближнем поле излучателя, а также сложность визуализации места воздействия. Серьезной проблемой является вывод денатурированной ткани из организма, который может занять длительное время и стать причиной воспалительных процессов.

В связи с этим пристальное внимание исследователей привлекают мощные ультразвуковые излучатели, способные генерировать нелинейные профили волны с формированием высокоамплитудных ударных фронтов, а также протоколы ультразвукового хирургического воздействия, которые используют нелинейные физические эффекты, возникающие при взаимодействии ударных волн и ткани. Нелинейные эффекты позволяют ускорить тепловое воздействие, поскольку эффективность поглощения энергии ультразвука при образовании разрыва значительно выше, чем для гармонической волны той же интенсивности. Благодаря быстрому нагреву диффузионные эффекты ослабевают, разрушенный объем не выходит за рамки области патологии, что позволяет воздействовать на локализованные образования, близкие к критическим структурам организма. Поскольку ударно-волновой нагрев локализуется вблизи фокуса, эффекты перегрева ближнего поля могут быть сведены к минимуму. Кроме того, быстрый нагрев тканей до температур кипения позволяет использовать ультразвуковую визуализацию (УЗИ) для мониторинга облучения с использованием гиперэхогенности паро-газовых пузырьков.

Помимо тепловых методов абляции ткани, недавно были предложены два новых способа механического разрушения тканей мощным ультразвуком с использованием нелинейных ударных волн, которые получили название «гистотрипсия». В обоих способах протокол облучения представляет собой последовательность импульсов высокой амплитуды с формированием ударного фронта в фокусе и коэффициентом заполнения $<1\%$. В одном методе используются импульсы микросекундной длительности для разрушения ткани в фокусе путем создания кавитационного облака, которое образуется из первоначально индуцированных пузырьков благодаря каскаду отражений высокоамплитудных ударных фронтов. В другом методе, получившем название гистотрипсии с кипением, используются миллисекундные импульсы, вызывающие локализованное кипение ткани и ее последующее механическое разрушение при взаимодействии ударных волн с паровой полостью. Несмотря на разные физические механизмы действия, оба подхода обеспечивают механическое разрушение ткани на фрагменты субклеточных размеров. Дополнительным преимуществом является то, что такой мелкий масштаб разрушения ведет к разжижению облученной ткани, что значительно упрощает ее выведение из организма.

Для реализации метода гистотрипсии необходимы фокусирующие ультразвуковые излучатели. Обычно такие преобразователи, способные создавать в фокусе ударные фронты высокой амплитуды (> 60 МПа), имеют форму сегмента сферы. С другой стороны, для некоторых чисто тепловых методов абляции отсутствие ударных фронтов может быть предпочтительным. Для отдельных приложений, основанных на кавитации, используются высокие пиковые отрицательные давления без образования разрыва. Таким образом, возникает необходимость решения обратной задачи нелинейной акустики определения параметров излучателя, требуемых для реализации в фокусе режимов облучения с различной степенью проявления нелинейных эффектов и заданным уровнем параметров ультразвукового поля: величин пиковых давлений и амплитуды разрыва. Задача осложняется тем, что излучатель для ультразвуковой хирургии в общем случае характеризуется большим количеством параметров, влияющих на проявление нелинейных эффектов в его поле. Основные из них это апертура D или диаметр основания сферического сегмента, образующего излучатель, радиус кривизны F и рабочая частота f . Реальные HIFU-источники часто представляют из себя многоэлементные фазированные решетки, состоящие из большого числа независимых излучателей, располагающихся на поверхности сегмента сферы. Обычно решетки содержат 256—1024 независимых излучающих элементов, что дает серьезные преимущества при проведении операций. Например, вводя задержки сигнала на различных элементах, можно проводить электронное перемещение фокуса и компенсировать искажения пучка при прохождении ультразвука через

неоднородности. Понятно, что при рассмотрении решеток в нелинейной обратной задаче существенно увеличивается количество переменных: элементы могут иметь различную форму, размер и расположение.

Наиболее адекватной волновой моделью, описывающей нелинейные и дифракционные эффекты в ультразвуковых пучках, создаваемых такими излучателями, является трехмерное уравнение Вестервельта. Однако его численное решение, особенно в режиме ударно-волновой фокусировки, является достаточно трудоемким даже с учетом высокой производительности и памяти современных электронно-вычислительных средств. Это не позволяет использовать его для решения многопараметрических задач. Гораздо более удобной для численного расчета моделью является нелинейное параболическое уравнение Хохлова–Заболотской–Кузнецова (ХЗК) для аксиально-симметричных пучков. Однако область применимости уравнения ХЗ ограничена описанием слабо фокусированных пучков с углом схождения менее 30° с постановкой граничного условия на плоскости. Поскольку излучатели для ультразвуковой хирургии обычно сильнофокусирующие и имеют угол схождения порядка $60 - 70^\circ$, для корректного использования модели требуется ее модификация. В диссертационной работе предложена такая модификация и решена поставленная нелинейная обратная задача.

Помимо непосредственного решения нелинейной обратной задачи, существует проблема создания многоэлементных излучателей. Действительно, кроме нахождения параметров решетки, позволяющих реализовать требуемые уровни нелинейного воздействия в фокусе, необходима также визуализация трехмерных полей решетки и оценка возможностей динамической фокусировки, которая обычно проводится в рамках линейной модели. Несмотря на то, что в линейном приближении поле решетки можно рассчитать с помощью интеграла Рэля, численный расчет которого менее трудоемок, чем в случае нелинейных моделей, оценки возможностей электронного перемещения фокуса от центра кривизны требуют многократных вычислений трехмерных полей, создаваемых решеткой для различных положений фокуса, что также времязатратно. В диссертационной работе разработан быстрый аналитический метод расчета поля решетки, основанный на вычислении интеграла Рэля в приближении дальнего поля для каждого ее элемента. С применением данного метода создан программный комплекс с интерактивным интерфейсом T-Array для разработки многоэлементных решеток, анализа их поля и возможностей электронного перемещения фокуса. Комплекс T-Array используется в диссертации для разработки модели решетки для ультразвуковой хирургии.

Отдельно стоящей проблемой последние несколько десятилетий является разработка алгоритма расположения излучающих элементов на поверхности решетки, который мог бы реализовать наиболее компактный размер

излучателя при заданной площади и количестве элементов. При этом основными требованиями к решеткам являются высокая плотность заполнения поверхности элементами, непериодичность их расположения и равенство площадей элементов. Первое требование связано с необходимостью обеспечить максимальную интенсивность решетки при ее фиксированной апертуре и интенсивности на поверхности элементов, что особенно важно для нелинейных приложений, второе – с минимизацией побочных дифракционных эффектов, связанных с периодичностью расположения элементов, а третье – со сложностями при электрическом согласовании усилителей мощности с излучающими элементами различной площади. Ранее было предложено значительное количество шаблонов расположения элементов различной формы, однако все они не позволяют одновременно удовлетворить всем трем требованиям. Важно, что в случае нахождения способа расположения элементов, обеспечивающего максимальную достижимую плотность, общее количество переменных нелинейной обратной задачи будет значительно уменьшено: геометрически решетка будет характеризоваться только площадью элемента и радиусом кривизны. Поэтому поиск такого способа является необходимым для решения поставленной нелинейной обратной задачи в общем виде. В диссертации впервые предложен такой шаблон расположения элементов и доказана его выигрешность путем сравнения с существующей HIFU-решеткой.

Помимо решения теоретических задач определения параметров излучателей и создания их моделей, важной задачей является разработка реальных излучателей для нелинейных приложений и экспериментальная демонстрация возможностей использования таких излучателей для ударно-волнового воздействия на различные ткани. Эта возможность продемонстрирована в диссертационной работе при проведении двух экспериментов *ex vivo*, т.е. в тканях, перенесённых из организма в искусственную внешнюю среду. Первый из них связан с ликвификацией модельной гематомы из свиной крови, а второй – с созданием неинвазивного механического разрушения в аутопсийной простате человека. Оба эксперимента представляют интерес для практических приложений: лечения травматических либо послеоперационных гематом брюшной полости и локализованного рака простаты. Следует отметить, что при планировании и проведении экспериментов были успешно реализованы и проверены теоретические подходы, развитые в диссертации.

Целью диссертационной работы является многопараметрический анализ и развитие методов управления нелинейными эффектами в полях фокусирующих излучателей ультразвуковой хирургии различной степени сложности, направленные на создание источников и их последующее использование в экспериментах *ex vivo* для широкого ряда конкретных медицинских приложений. В рамках указанной цели решались следующие задачи:

1. Разработка метода постановки граничного условия в модели Хохлова–Заболотской–Кузнецова (ХЗК) для быстрого расчета полей сильнофокусирующих ультразвуковых излучателей (угол схождения $60 - 70^\circ$).
2. Решение нелинейной обратной задачи определения параметров HIFU-излучателя, необходимых для реализации в фокусе режимов облучения с различной степенью проявления нелинейных эффектов и заданными величинами пиковых давлений и амплитуды разрыва.
3. Разработка практического подхода к созданию многоэлементных излучателей для ультразвуковой хирургии (фазированных решеток) с анализом достижимых уровней нелинейного воздействия в фокусе и возможностей электронного перемещения фокуса в линейной модели. Использование разработанного подхода для создания реальных HIFU-излучателей.
4. Разработка метода расположения излучающих элементов на сферической поверхности фазированной решетки, одновременно обеспечивающего максимальную плотность заполнения поверхности элементами, равенство их площадей и неперIODичность расположения.
5. Использование теоретических подходов, разработанных в п. 1, 2 и излучателей, разработанных в п. 3, для планирования и проведения экспериментов *ex vivo* по неинвазивной механической деструкции различных тканей методом гистотрипсии с кипением, использующим нелинейные ударные волны в фокусе.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования в диссертационной работе являются нелинейные сильнофокусированные ультразвуковые пучки. Предметом исследования являются физические принципы управления нелинейными эффектами в полях фокусирующих излучателей ультразвуковой хирургии для обеспечения требуемых параметров ударно-волнового поля в фокусе.

Научная новизна

1. Предложен новый аналитический метод эквивалентного излучателя, позволяющий перенести граничное условие со сферической поверхности HIFU-излучателя на плоскость для проведения расчетов в параболическом приближении, используя нелинейное уравнение Хохлова–Заболотской–Кузнецова (ХЗК). Точность метода подтверждена путем сравнения полученных результатов с результатами полной дифракционной модели уравнения Вестервельта и измерениями поля в фокусе.
2. Решена нелинейная обратная задача определения параметров мощных ультразвуковых излучателей, обеспечивающих реализацию в фокусе задаваемых величин пиковых давлений и амплитуды разрыва в профиле волны. Определены параметры излучателя, которые наиболее сильно влияют на проявление нелинейных эффектов в фокусе.

3. Создан программный комплекс T-Array, позволяющий в реальном времени проводить быстрый расчет полей и анализ возможностей динамической фокусировки для HIFU-решеток с элементами круглой формы. В комплексе используется впервые предложенный аналитический метод расчета поля решетки, основанный на решении в виде интеграла Рэлея в дальнем поле для каждого из ее элементов.
4. Впервые предложен метод создания абсолютно плотной рандомизированной решетки, который позволяет одновременно обеспечить максимальную плотность заполнения поверхности решетки элементами, равенство их площадей и неперIODичность расположения. Аналитический метод расчета поля решетки модифицирован для случая элементов в форме многоугольников. Продемонстрированы преимущества предложенной модели решетки при сравнении с существующей спиральной решеткой.
5. Теоретические подходы, развитые в диссертации, успешно реализованы при разработке излучателей различной степени сложности, обеспечивающих предсказанные моделировании параметры поля в фокусе, планировании и проведении экспериментов *ex vivo* по механической деструкции различных тканей. Впервые продемонстрирована возможность неинвазивного разрушения аутопсийной простаты человека методом гистотрипсии с кипением.

Практическая значимость

1. Предложенный в работе метод эквивалентного излучателя позволяет использовать параболическое приближение теории дифракции (уравнение ХЗК) для быстрого расчета нелинейного поля в фокусе сильнофокусирующих излучателей ультразвуковой хирургии, в 10 – 50 раз быстрее, чем в случае использования полной дифракционной модели. Метод применим для многопараметрических расчетов при проектировании HIFU-источников и анализе создаваемых ими полей.
2. Решение нелинейной обратной задачи определения параметров HIFU-излучателя, необходимых для реализации в фокусе задаваемых величин пиковых давлений и амплитуды ударного фронта в профиле волны, дает конкретные рекомендации для выбора параметров излучателей перед их изготовлением. С использованием предложенных рекомендаций созданы модели излучателей, которые были произведены и успешно использованы в экспериментах по ультразвуковой хирургии *ex vivo*.
3. Программный комплекс T-Array и аналитический метод расчета поля многоэлементной решетки на основе интеграла Рэлея, разработанные в диссертации, позволяют создавать трехмерные модели решеток, быстро рассчитывать их поле и оценивать возможности динамической фокусировки, в 50 – 100 раз быстрее по сравнению с традиционным методом прямого численного интегрирования.

4. Предложенный метод создания абсолютно плотной рандомизированной решетки реализует наиболее компактный шаблон для изготовления HIFU-излучателя при заданной площади и количестве элементов. Метод одновременно обеспечивает максимальную плотность заполнения поверхности элементами, равенство их площадей и неперIODичность расположения.
5. Полученные в работе теоретические результаты могут применяться при разработке излучателей различной степени сложности, обеспечивающих задаваемые параметры поля в фокусе, планировании и проведении облучения в задачах ультразвуковой хирургии. Продемонстрированная возможность неинвазивного механического разрушения модели гематомы и простаты человека методом гистотрипсии с кипением потенциально позволяет расширить возможности ультразвуковой хирургии.

Методология исследования

Исследования, проведенные в диссертации, опираются на классические труды отечественных и зарубежных ученых, изучавших проблемы фокусировка нелинейных ультразвуковых пучков и воздействия мощного ультразвука на биологическую ткань, в значительной мере уточняют и обобщают их. Использовались различные аналитические и численные модели для расчета пучков: интеграл Рэлея, уравнения ХЗК и Вестервельта. Также использовалась математическая мозаика с ячейками заданной площади при построении моделей многоэлементных решеток. Результаты расчетов сравнивались с экспериментально полученными полями давления реальных излучателей.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод эквивалентного излучателя, развитый в данной работе, позволяет рассчитывать нелинейные поля в фокусе излучателей с углом схождения до 70° с использованием параболического приближения теории дифракции (уравнение ХЗК) с ошибкой меньше 8%.
2. Пиковые давления и амплитуда разрыва в фокусе сильнофокусирующих излучателей ультразвуковой хирургии, соответствующие определенным уровням нелинейного искажения профиля волны, в основном определяются углом схождения преобразователя и слабо зависят от других его параметров.
3. Разработанный в диссертации метод расчета и анализа качества поля многоэлементной решетки на основе аналитического решения интеграла Рэлея в дальнем поле каждого из ее элементов, позволяет ускорить расчет поля более, чем на порядок, по сравнению с прямым численным интегрированием; различие между аналитическим и численным решением составляет $< 1\%$.
4. Разработанный в диссертации метод расположения элементов решетки в виде мозаики с ячейками в форме сферических многоугольников одинаковой площади позволяет обеспечить абсолютно плотное расположение элементов решетки при сохранении ее рандомизированной структуры.

5. Разработанный в диссертации метод эквивалентного излучателя, позволяет разрабатывать излучатели, обеспечивающие задаваемые параметры ударно-волнового поля в фокусе, и осуществлять планирование протоколов ударно-волновых режимов облучения ткани, включая сложные для механического разрушения структуры простаты человека.

Достоверность 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 российских и международных конференциях: на 1-й и 2-й Всероссийских акустических конференциях (Москва, 2014; Нижний Новгород, 2017), на XVI и XVII Всероссийской школе-семинаре «Волновые явления в неоднородных средах» имени профессора А.П. Сухорукова (Красновидово, 2019 и 2019), на 167, 169, 170, 172, 176 и 177-й сессиях Американского акустического общества (Провиденс, 2104; Питсбург, 2015; Джексонвилл, 2015; Гонолулу, 2016; Виктория, 2018; Луизвилль, 2019), на 3-й совместной сессии Американского акустического общества и Европейской акустической ассоциации (Бостон, 2017), на Международном ультразвуковом симпозиуме 2014, 2017, 2018 (IEEE IUS) (Пискатауэй, США, 2014; Вашингтон, США, 2017; Кобе, Япония, 2018), на Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2013», «Ломоносов-2017» и «Ломоносов-2018» (Москва), на 16, 18 и 19-м Международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку (Тель-Авив, Израиль, 2016; Нэшвилль, США, 2018; Барселона, Испания, 2019), на 20-м Международном симпозиуме по нелинейной акустике (Лион, Франция, 2015), на Международном конгрессе по ультразвуку ICU 2017 (Гонолулу, США, 2017), на 33-й ежегодной сессии Инженерно-урологического общества (EUS) (Сан-Франциско, США, 2018), на конференции «Техническая акустика: разработки, проблемы, перспективы» (Витебск, Беларусь, 2016) и других конференциях, а также обсуждались на научных семинарах кафедры акустики физического факультета МГУ.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 14-02-31878, 16-02-00653а, 18-02-00991, 19-02-00035, РФФИ-ОНКО 17-54-33034, РФФИ 14-12-00974 и РФФИ 19-12-00148, стипендии фонда развития теоретической физики «Базис», стипендии Президента РФ СП-2644.2018.4 и стипендии Американского Акустического Общества.

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 45 печатных работах, в том числе в 10 статьях в рецензируемых научных журналах, удовлетворяющих Положению о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова, 2 статьях в рецензируемом научном журнале из перечня ВАК РФ, 1 патенте и 32 публикациях в сборниках трудов и тезисов конференций. Список работ автора приведен в конце автореферата.

Личный вклад автора

Все представленные в диссертации результаты получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти оригинальных глав, заключения и библиографии. Общий объем работы составляет 126 страниц, включающих 58 рисунков и 1 таблицу. Библиография включает 118 наименования на 8 страницах.

Содержание работы

Во Введении обсуждается актуальность темы диссертационной работы, излагается современное состояние методов неинвазивной ультразвуковой хирургии и обосновывается необходимость решения проблем, связанных с их развитием, дается общая постановка задач, описывается краткое содержание работы по главам.

Первая глава посвящена разработке метода эквивалентного излучателя для расчета сильнофокусированных нелинейных пучков в параболическом приближении теории дифракции с использованием уравнения Хохлова–Заболотской (ХЗ) путем переноса граничного условия со сферической поверхности реального излучателя на круглый диск, имеющий измененную апертуру, положение относительно точки фокуса и характерную амплитуду давления на поверхности.

В § 1.1 представлен обзор литературы по основным методам расчета нелинейных сфокусированных ультразвуковых пучков и проблемам, связанным с использованием этих методов. Обосновывается необходимость модернизации существующих методов постановки граничных условий при расчете сфокусированных пучков в модели ХЗ. Предлагается идея переноса граничного условия со сферической поверхности реального излучателя на плоскую поверхность эквивалентного излучателя с отличающимся размером (Δa на рис. 1а), удалением от точки фокуса (ΔF на рис. 1а) и амплитудой давления на поверхности (Δp_0 на рис. 1а), что позволит улучшить точность параболической модели для расчета сильнофокусированных пучков.

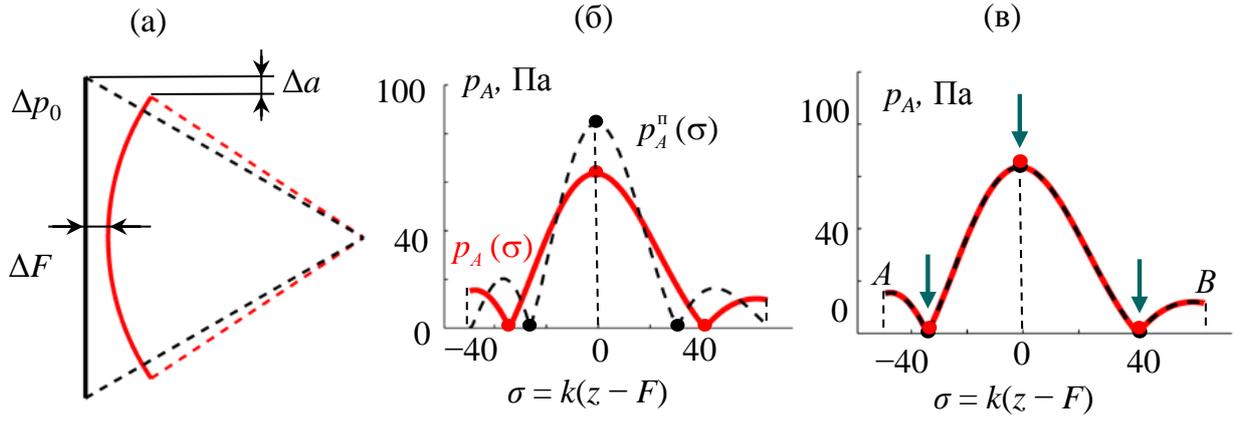


Рис. 1. Иллюстрация постановки граничных условий в линейной параболической модели для описания фокусированных ультразвуковых пучков. Отличающимися параметрами являются положение (ΔF), радиус (Δa) и амплитуда давления на излучателе (Δp_0) для сферического и плоского эквивалентного излучателей (а). Распределения амплитуды давления на оси пучка в полной дифракционной $p_A(\sigma)$ и параболической $p_A^{\text{п}}(\sigma)$ моделях до сопоставления (б) и после сопоставления (в).

В § 1.2 приводится описание полной дифракционной модели основанной на вычислении интеграла Рэля и параболической модели, основанной на линеаризованном уравнении ХЗ, для расчета линейного поля излучателя в форме сегмента сферы с равномерным распределением колебательной скорости v_0 по поверхности. В полной дифракционной модели граничное условие ставится на сферической поверхности излучателя, при этом на ней характерная амплитуда акустического давления $p_0 = \rho_0 c_0 v_0$ постоянна. Здесь ρ_0 – плотность среды, c_0 – скорость звука в среде. В параболической модели граничное условие ставится на плоском диске с радиусом $a_{\text{п}}$, расположенном в плоскости $z_{\text{п}} = 0$. Здесь $z_{\text{п}}$ – ось симметрии, проходящая через центр излучателя или «ось излучателя»), а фокусировка в точку $z_{\text{п}} = F_{\text{п}}$ обеспечивается изменением фазы на поверхности диска по параболическому закону в зависимости от поперечной координаты $r_{\text{п}} = \sqrt{x_{\text{п}}^2 + y_{\text{п}}^2}$: $A_{\text{п}}(z_{\text{п}} = 0, r_{\text{п}}) = p_0^{\text{п}} \exp(-ikr_{\text{п}}^2/2F_{\text{п}})$, $r_{\text{п}} \leq a_{\text{п}}$ при $r_{\text{п}} > a_{\text{п}}$; $A_{\text{п}}$ – комплексная амплитуда акустического давления, $k = \omega/c_0$ – волновое число, $\omega = 2\pi f$, f – частота ультразвука.

В связи с тем, что для действительной амплитуды p_A на оси излучателя z в полной дифракционной $p_A(z)$ и параболической $p_A^{\text{п}}(z_{\text{п}})$ моделях известно аналитическое решение, в § 1.3 предлагается аналитический подход к выбору параметров эквивалентного излучателя. Он основан на гипотезе о том, что наилучшее соответствие кривых $p_A(z)$ и $p_A^{\text{п}}(z_{\text{п}})$ достигается при их совпадении в трех точках: фокус и два ближайших дифракционных нуля (кружки на рис. 1б, в). После решения полученной в результате этой гипотезы системы уравнений выведены формулы для выбора параметров эквивалентного излучателя: $\alpha_{\text{п}} = F_{\text{п}}/2a_{\text{п}}$ – диафрагменное число излучателя, определяющее

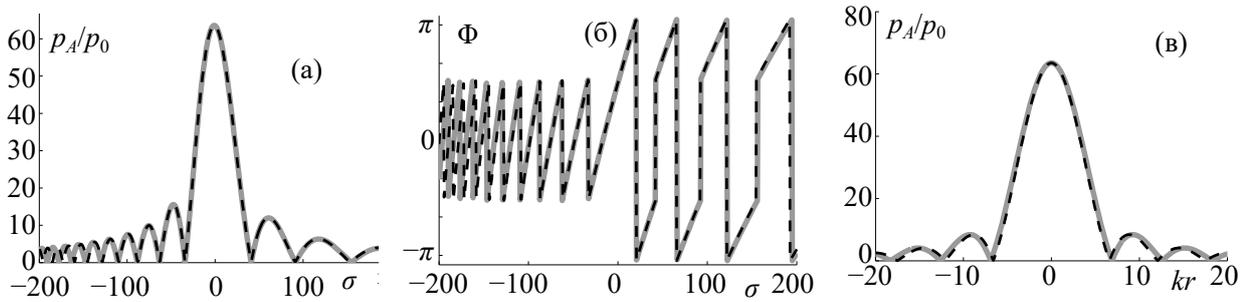


Рис. 2. Сравнение распределений амплитуды p_A (а) и фазы Φ (б) давления на оси излучателя и амплитуды давления в фокальной плоскости (в) для полной дифракционной (сплошная линия) и эквивалентной ей параболической (пунктирная линия) моделей. Здесь $\sigma = k(z - F)$ и kr – безразмерные продольная и поперечная координаты.

угол схождения лучей); F_{Π} и p_0^{Π} по известным параметрам сферического излучателя:

$$\begin{cases} \alpha_{\Pi} = 0.5 \cdot \left(2 - \sqrt{4 - 1/\alpha^2} \right)^{-1/2} \\ F_{\Pi} = \frac{F \cdot 4\alpha (2\alpha + \sqrt{4\alpha^2 - 1})^2}{32\alpha^3 + \sqrt{4\alpha^2 - 1}(16\alpha^2 - 1) - 6\alpha} \\ p_0^{\Pi} = p_0 F / F_{\Pi}. \end{cases} \quad (1)$$

Точность предложенного аналитического подхода проверяется в § 1.4 путем сравнения с численными расчетами. Численный метод заключается в нахождении параметров $(\alpha_{\Pi}, F_{\Pi}, p_0^{\Pi})$, соответствующих минимальному значению интегральной невязки между решениями: $\int_A^B [p_A(\sigma) - p_A^{\Pi}(\sigma)]^2 d\sigma$. Здесь $\sigma = k(z - F)$ – безразмерная продольная координата, A и B – границы интегрирования (рис. 1в). Сравнение показало, что различие между параметрами $(\alpha_{\Pi}, F_{\Pi}, p_0^{\Pi})$, полученными аналитически и численно, не превышает 0.01%. Также производится обобщение метода эквивалентного излучателя на случай произвольного многоэлементного преобразователя, когда аналитическое решение для поля на оси неприменимо.

В § 1.5 предложенный метод проверяется в линейном случае путем сравнения с полной дифракционной моделью. Демонстрируется совпадение результатов для амплитуды p_A и фазы Φ давления вдоль (рис. 2а, б) и амплитуды давления поперек (рис. 2в) оси излучателя в фокальной плоскости. Более подробные оценки в двумерной области yz показывают, что максимальная невязка во всем пространстве не превышает 6%, а вблизи фокуса – 3% от амплитуды давления в фокусе. Выводы к главе 1 представлены в § 1.6.

Во второй главе предложенный аналитический метод эквивалентного излучателя применяется для решения нелинейной обратной задачи определения параметров НИФУ-излучателя, требуемых для реализации в фокусе ре-

жимов облучения с различной степенью проявления нелинейных эффектов и заданным уровнем параметров ударно-волнового поля.

В § 2.1 приводится обзор литературы по различным методам HIFU-воздействия на ткань и обосновывается актуальность поставленной обратной задачи. Делается предположение о том, что, несмотря на большое количество геометрических и физических параметров, описывающих излучатель, степень проявления нелинейных эффектов в фокусе в основном определяется его диафрагмальным числом α . В § 2.2 описываются численные модели расчета нелинейных сильносфокусированных пучков: уравнения Вестервельта (полная дифракционная модель) и ХЗК (параболическое приближение). Объясняется необходимость использования параболического приближения с граничным условием в виде эквивалентного излучателя для проведения быстрых многопараметрических расчетов поля, необходимых для решения обратной задачи.

В § 2.3 вводятся определения трех характерных режимов искажения профиля давления $p_F(\theta)$ в фокусе HIFU-излучателя, для которых будет получено решение поставленной обратной задачи. Здесь $\theta = \omega(t - z/c_0)$ – безразмерное время. Это квазилинейный режим (1 на рис. 3), при котором в высших гармониках содержится не более 10% от полной интенсивности волны; режим с формированием развитого разрыва (2) – амплитуда разрыва, нормированная на начальное давление p_0 , достигает максимума $A_p/p_0 = \max$; и режим насыщения (3) – скорость роста амплитуды разрыва с увеличением амплитуды на излучателе замедляется до 10% по сравнению с режимом формирования развитого разрыва. Описываются параметры, характеризующие ультразвуковое воздействие в фокусе. Это пиковое положительное p_+ и пиковое отрицательное p_- давление в профиле $p_F(\theta)$, амплитуда разрыва A_p (при наличии разрыва) и начальное давление на излучателе p_0 , при котором реализуется рассматриваемая форма волны $p_F(\theta)$. В § 2.4 предлагается и проверяется метод определения амплитуды разрыва по пику производной от профиля волны $p_F(\theta)$.

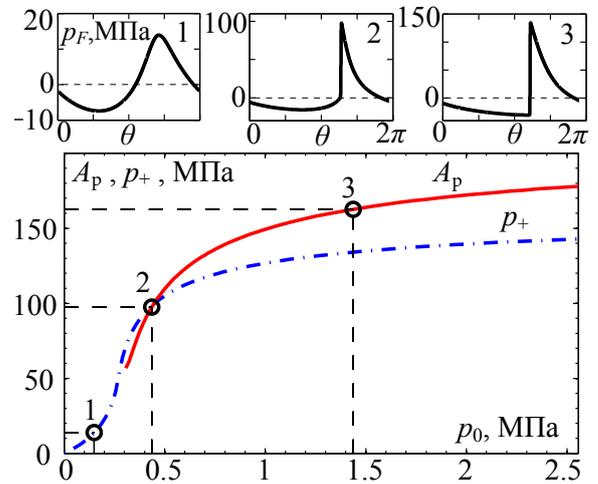


Рис. 3. Иллюстрация трех характерных уровней искажения формы волны в фокусе $p_F(\theta)$ при увеличении давления p_0 на излучателе в форме сегмента сферы: (1) квазилинейный профиль, (2) развитый разрыв, (3) насыщение. Профили волны представлены на верхних трех графиках. A_p – амплитуда разрыва, p_+ – пиковое положительное давление в профиле волны в фокусе.

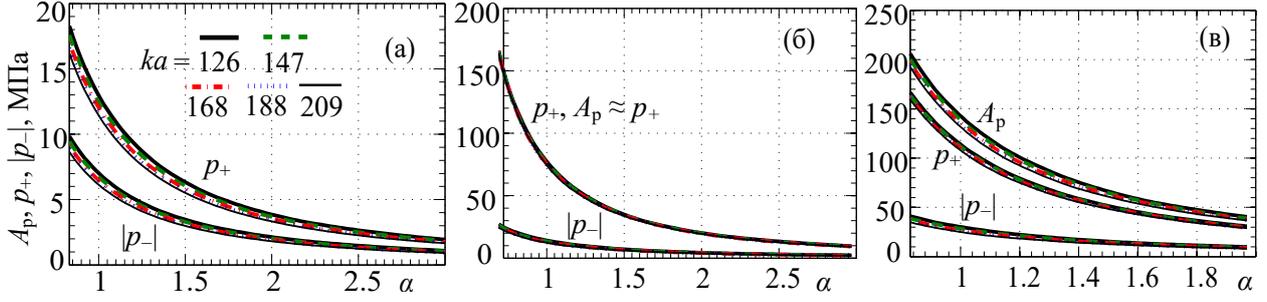


Рис. 4. Зависимости пиковых давлений p_+ и p_- и амплитуды разрыва A_p в профиле волны с развитым разрывом в фокусе от диафрагменного числа α для различных значений параметра $ka = 126; 147; 168; 188; 209$ для квазилинейного режима (а), режима с формированием развитого разрыва (б) и режима насыщения (в).

В § 2.5 предлагается алгоритм решения обратной задачи для каждого из трех режимов нелинейного искажения, основанный на проведении анализа большого количества решений безразмерного уравнения ХЗК в воде, содержащего всего два параметра G и N :

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{\partial P}{\partial \sigma_{\Pi}} - NP \frac{\partial P}{\partial \theta} - A \frac{\partial^2 P}{\partial \theta^2} \right) = \frac{1}{4G} \left(\frac{\partial^2 P}{\partial^2 R_{\Pi}} + \frac{1}{R_{\Pi}} \frac{\partial P}{\partial R_{\Pi}} \right). \quad (2)$$

Здесь $P = p/p_0^{\Pi}$ – безразмерное акустическое давление, $\sigma_{\Pi} = z/F_{\Pi}$, $R_{\Pi} = r/a_{\Pi}$ – безразмерная продольная и поперечная координаты, $N = 2\pi F_{\Pi} f \varepsilon p_0^{\Pi} / c_0^3 \rho_0$ – безразмерный параметр нелинейности, $G = \pi f a_{\Pi}^2 / c_0 F_{\Pi}$ – параметр дифракции, $A \ll 1$ – параметр поглощения, который в связи с малостью влияет только на тонкую структуру ударного фронта в профиле волны. Поскольку параметр N характеризует величину давления на источнике, а параметр дифракции $G = ka_{\Pi} / 4\alpha_{\Pi}$ состоит из комбинации параметров ka_{Π} (безразмерный радиус излучателя) и α_{Π} (диафрагменное число), проводятся преобразования, позволяющие для каждого из трех режимов нелинейного искажения построить зависимость основных параметров профиля волны в фокусе (p_+ , p_- , A_p , p_0) от параметров α_{Π} и ka_{Π} . Напомним, что по предположению диафрагменное число α_{Π} определяет нелинейное поле в фокусе. Перенос результатов, полученных в параболической модели для плоского эквивалентного излучателя, на поверхность излучателя в форме сегмента сферы проведен с использованием развитого в первой главе метода (1).

Полученные результаты решения обратной задачи для каждого из режимов приведены соответственно в трех параграфах § 2.6, § 2.7, § 2.8. Основные из них показаны на рис. 4. Пиковые давления в фокусе p_+ и p_- и амплитуда разрыва A_p в зависимости от диафрагменного числа α излучателя в форме сегмента сферы представлены для различных безразмерных радиусов ka в каждом из трех режимов: квазилинейный режим – рис. 4а, режим с формированием развитого разрыва – рис. 4б и режим насыщения рис. 4в. Видно, что для каждого случая пять кривых, соответствующих раз-

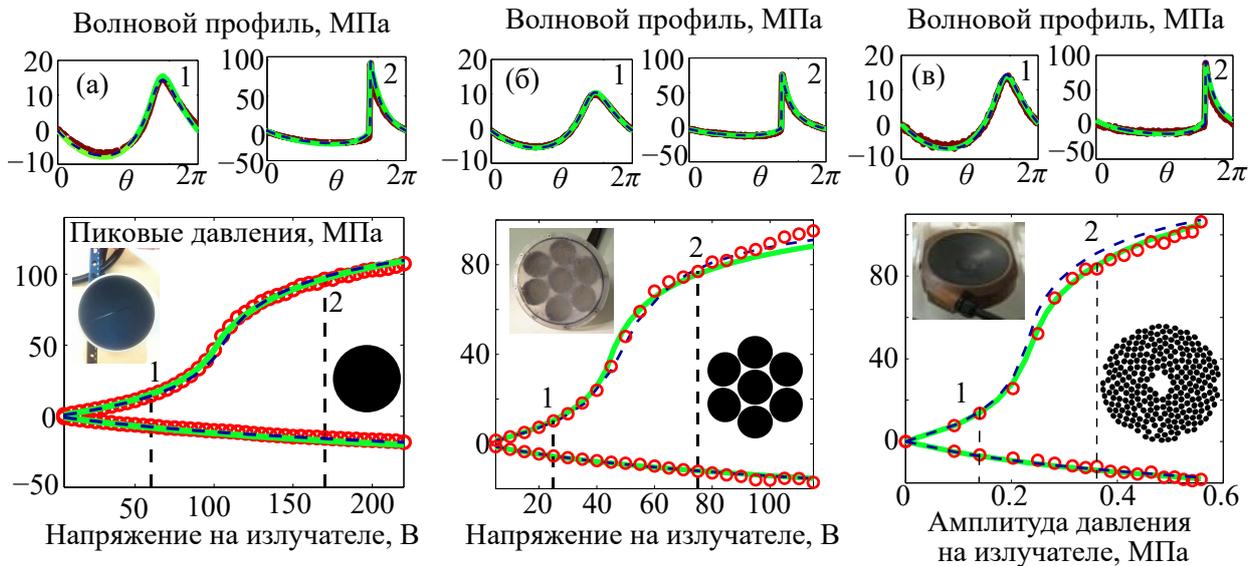


Рис. 5. Сравнение результатов измерений (точки), моделирования на основе уравнений ХЗК (штриховая линия) и Вестервельта (сплошная линия) для нелинейного поля в фокусе одноэлементного (а), семиэлементного (б) и 256-элементного (в) излучателя ультразвуковой хирургии. На графике представлены волновые профили $p_F(\theta)$ для квазилинейного режима облучения (1) и нелинейного режима с развитым разрывом (2). Результаты для профилей: эксперимент – толстая линия, уравнение ХЗК – штриховая линия, уравнение Вестервельта – сплошная линия.

ным значениям ka , близки друг другу: различие составляет не более 10–15%. Таким образом, гипотеза о том, что нелинейное поле в фокусе определяется именно диафрагменным числом α подтверждается. Полученные результаты предоставляют справочные данные, которые могут быть применены для оценки нелинейных искажений в фокусе существующих хирургических систем, а также для разработки новых источников, которые создают требуемые уровни нелинейных эффектов.

В § 2.9 проводится проверка результатов решения нелинейной обратной задачи и метода эквивалентного излучателя (глава 1). Рассматриваются 3 преобразователя различной сложности: 1-, 7- и 256-элементные излучатели (соответственно, рис. 5а,б,в). Результаты ХЗК-моделирования с граничным условием в виде эквивалентного излучателя сравниваются с прямыми измерениями и расчетом на основе полной дифракционной модели. Результаты измерений были предоставлены учеными из университета штата Вашингтон в Сиэтле. Из рис. 5 видно, что сравниваемые случаи хорошо согласуются как для пиковых давлений p_+ и p_- , так и для профилей волны. Усредненное по всем экспериментальным точкам расхождение $\langle |p^{\text{ХЗК}} - p^{\text{эксп}}| / p^{\text{эксп}} \rangle$ между результатами решения уравнения ХЗК и эксперимента составляет не более 8%. В § 2.10 представлены выводы к главе 2.

Третья глава посвящена разработке подходов к созданию моделей многоэлементных фазированных решеток для нелинейных приложений ультразвуковой хирургии. Чаще всего решетки представляют собой сферическую

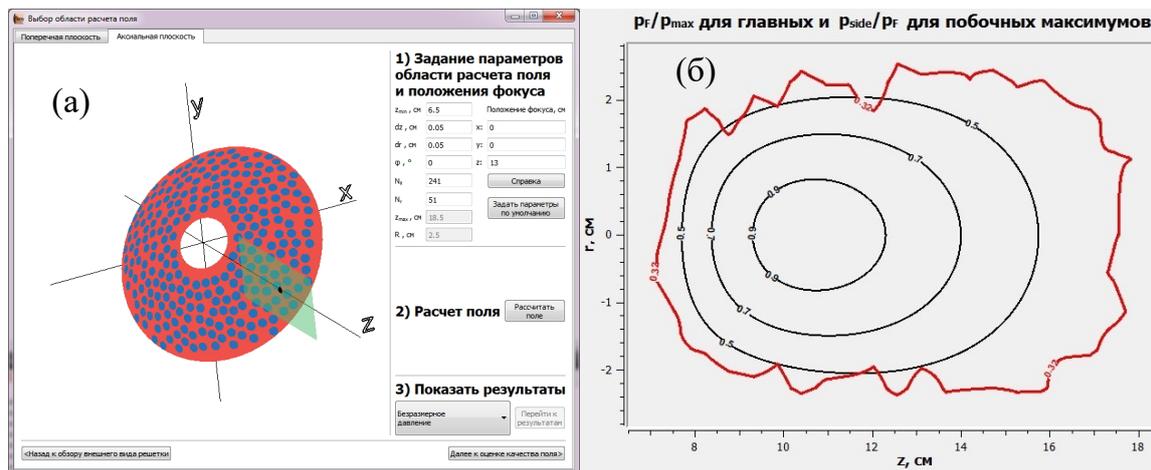


Рис. 6. (а) Одно из окон программы T-Array, предназначенное для визуализации трехмерной модели решетки и области расчета поля. (б) Полученные в интерфейсе программы области смещения фокуса, соответствующие уменьшению амплитуды давления в основном максимуме на 10, 30 и 50% от наибольшего значения (тонкие линии), и области, в которых интенсивность побочных максимумов не превышает 10% от интенсивности основного максимума (толстая линия).

чашу, на которой расположены круглые элементы (рис. 6а). Во введении § 3.1 дается информация об основных видах многоэлементных фазированных решеток и основных проблемах, связанных с их созданием. В § 3.2 представлен новый аналитический метод на основе интеграла Рэлея, позволяющий в реальном времени проводить быстрый расчет линейного поля многоэлементной решетки. При этом, в отличие традиционного численного расчета интеграла Рэлея путем разбиения излучающей поверхности решетки на большое количество элементов малого размера, много меньших длины волны, предлагается для каждого круглого элемента решетки использовать аналитическое приближение дальнего поля. Такая возможность обусловлена тем, что протяженность ближней зоны одиночного элемента гораздо меньше радиуса кривизны поверхности решетки F , а интерес представляет именно поле вблизи центра кривизны. Аналитический метод позволяет увеличить скорость расчета интеграла Рэлея на несколько порядков по сравнению с прямым численным методом без потери точности.

В § 3.3 проведена презентация программного комплекса T-Array с графическим интерфейсом для разработки моделей решеток (рис. 6а). Комплекс позволяет проводить анализ трехмерных полей решеток и возможностей электронного перемещения фокуса без значительного проявления побочных эффектов уменьшения амплитуды в фокусе и образования решеточных (побочных) максимумов поля, связанных с дискретной структурой решеток. Для расчета и анализа поля в режиме реального времени используется предложенный в § 3.2 аналитический метод. Результаты анализа представляются программой в виде контуров в выбранных пространственных плоскостях. Например, на рис. 6б тонкие контуры ограничивают область пространства в плос-

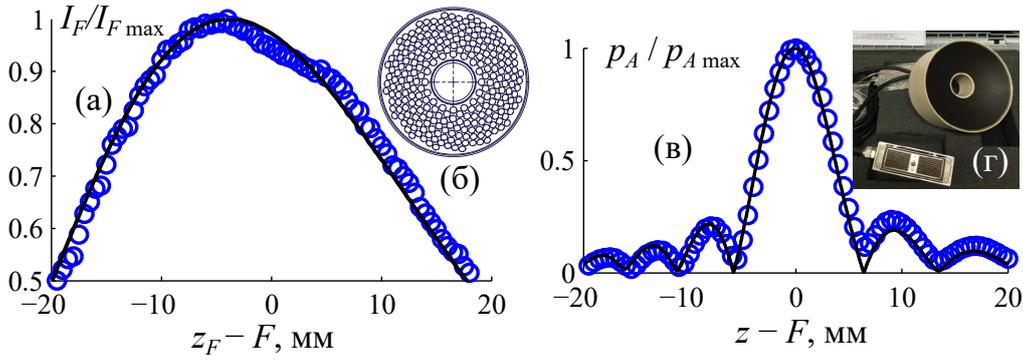


Рис. 7. (а) Теоретически (сплошная линия) и экспериментально (кружки) полученная интенсивность в фокусе спиральной решетки, нормированная на максимальное достижимое значение $I_F/I_{F \max}$ при фокусировке в различные точки z_F на оси решетки. Здесь F – радиус кривизны поверхности решетки. (б) Фрагмент чертежа решетки. (в) Амплитуда давления $p_A/p_{A \max}$, нормированная на максимальное значение на оси решетки z при фокусировке в центр кривизны. (г) Фото изготовленной решетки Imasonic (Voray Sur L’ognon, France).

кости yz , проходящей через ось решетки, при фокусировке внутри которой амплитуда давления в смещенном фокусе уменьшается на 10, 30 и 50% от максимального достигаемого значения. Толстый контур ограничивает область фокусировки, в которой амплитуда давления побочных максимумов не превышает 32% от амплитуды в фокусе. Таким образом, программа позволяет находить пространственные области динамической фокусировки без значительного проявления побочных дифракционных эффектов. Комплекс T-Array находится в открытом доступе на сайте лаборатории (<http://limu.msu.ru/>).

В § 3.4 описывается применение комплекса T-Array и результатов глав 1 и 2 для выбора геометрических параметров при разработке 256-элементной решетки ультразвуковой хирургии со спиральным расположением элементов. Проводится выбор размера элементов, апертуры и радиуса кривизны решетки, необходимых для реализации в фокусе профилей волны с развитым разрывом амплитуды около 100 МПа с использованием результатов решения нелинейной обратной задачи (§ 2.7) и метода эквивалентного излучателя (§ 1.4). После создания модели, решетка была произведена компанией Imasonic (рис. 7г) в рамках сотрудничества с университетом штата Вашингтон. Для проверки корректности разработанного подхода к созданию моделей решеток, было проведено сравнение результатов моделирования на основе программы T-Array и предоставленных коллегами из университета штата Вашингтон измерений поля изготовленной решетки. На рис. 7а показана интенсивность в фокусе решетки, нормированная на максимальное достижимое значение $I_F/I_{F \max}$, полученная при перемещении фокуса вдоль оси решетки в местоположения с координатами $(x_F = 0, y_F = 0, z_F)$. На рис. 7в представлены измеренная и теоретически рассчитанная амплитуда давления $p_A/p_{A \max}$ на оси решетки при фокусировке в центр кривизны. Расхождение теории и эксперимента составляет не более 10% от максимального значения.

В § 3.5 методы глав 1 и 2 применяются при разработке трех 12-элементных излучателей для нелинейных приложений мощного ультразвука для различных приложений медицинского ультразвука. На основе результатов решения нелинейной обратной задачи (§ 2.7) выбирались апертура и радиус кривизны излучателей, необходимые для реализации в фокусе профилей волны с развитым разрывом амплитудой 100 – 110 МПа для первого излучателя, ≈ 70 МПа – для второго и ≈ 30 МПа – для третьего. После изготовления излучателей проведена проверка корректности выбора их параметров путем сравнения результатов, полученных методом эквивалентного излучателя в параболической модели ХЗК с полной дифракционной моделью Вестервельта и измерениями нелинейного поля. Выводы к главе 3 представлены в § 3.6.

Четвертая глава решает проблему создания алгоритма расположения излучающих элементов на поверхности решетки, который реализует наиболее компактный шаблон для ее изготовления при заданной площади и количестве элементов. Во введении § 4.1 описана проблема создания плотных решеток с непериодическим расположением элементов и приведен обзор литературы. Подчеркивается, что на сегодняшний день не существует решеток с одновременно максимальной достижимой плотностью заполнения поверхности элементами (100% при отсутствии технологических зазоров) и их непериодическим расположением.

В § 4.2 предлагается новый метод абсолютно плотного заполнения решеток элементами равной площади, расположенными случайным образом. Используется модифицированная мозаика с ячейками заданной площади, которая была ранее предложена другими авторами для задач компьютерной графики. При построении мозаики поверхность решетки заменяется большим числом ($\approx 10^6$) дискретно расположенных точек, после чего реализуется итерационный

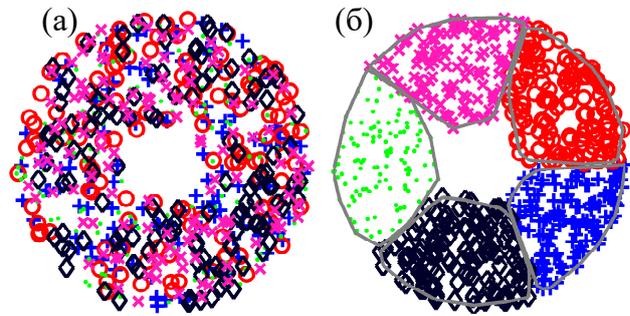


Рис. 8. Иллюстрация последовательности операций для 100% заполнения поверхности решетки элементами в виде многоугольников с одинаковой площадью. (а) – полное перемешивание точек дискретизации; (б) – окончание процесса разделения совокупностей точек разных классов.

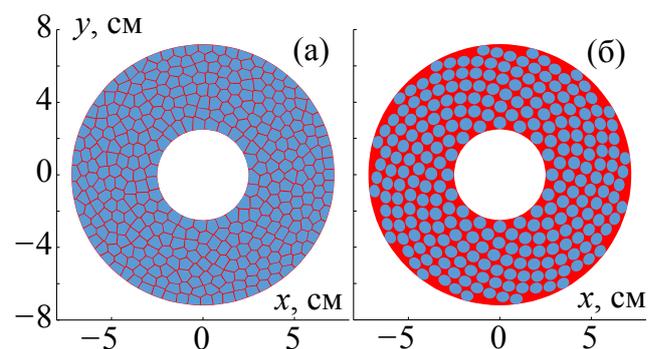


Рис. 9. Схема для (а) предложенной 364-элементной решетки с мозаичным расположением многоугольных элементов; (б) существующей 256-элементной решетки со спиральным расположением круглых элементов.

процесс разделения перемешанных облаков точек разных классов (отмечены плюсами, кружками и т.д. на рис. 8а). Наглядным образом его можно представить как моделирование процесса «разделения» перемешанных в сосуде равных порций различных несмешиваемых жидкостей. Конечное состояние после разделения (рис. 8б) как раз будет соответствовать разбиению «сосуда» на ячейки одинакового размера.

В § 4.3 предлагается подход для проверки нового метода путем сравнения абсолютно плотной решетки (рис. 9а) и существующей спиральной решетки, модель которой была разработана в § 3.4 (рис. 9б). Для корректности сравнения обе решетки имеют одинаковые физические и геометрические параметры: апертуру D , радиус кривизны F , площадь элемента, технологический зазор между элементами, необходимый для избежания электрического пробоя между ними, и диаметр центрального отверстия. Зазор 0.5 мм между элементами уменьшает коэффициент заполнения предложенной решетки со 100% до 86%, тогда как у существующей решетки он составляет 61%.

В § 4.4 проведено обобщение аналитического метода (§ 3.2) для быстрого расчета поля решетки с многоугольными элементами. На его основе в § 4.5 проведены расчеты полей двух решеток для различных положений фокуса с целью сравнения интенсивностей в центре кривизны и возможностей динамической фокусировки. Расчеты показывают, что при фокусировке в центр кривизны предлагаемая решетка обеспечивает вдвое большую интенсивность в фокусе $I_F^{\text{нов}}/I_F^{\text{сущ}} = (p_F^{\text{нов}}/p_F^{\text{сущ}})^2 = 2$, а в случае поперечного смещения фокуса создает поле более высокого качества. Подробный анализ качества поля, аналогичный проводимому в комплексе T-Array (рис. 6б), позволил определить области допустимого смещения фокуса для каждой решетки. Согласно принятым ранее критериям, в данной области интенсивность в смещенном фокусе составляет не более 50% от максимального достижимого значения, а интенсивность побочных максимумов при этом не превышает 10% от интенсивности в фокусе. Сравнение показало, что размеры области допустимого смещения фокуса в поперечном направлении совпадают, а в продольном направлении у новой решетки размер области на 1 мм меньше, чем у существующей. Различие невелико и не имеет существенного значения для практического использования. Таким образом, предложенный метод позволяет одновременно обеспечить абсолютно плотное заполнение поверхности элементами без ущерба для возможностей динамической фокусировки, поэтому способ расположения элементов является выигрышным при заданной площади и количестве элементов. В § 4.6 формулируются основные выводы.

Пятая глава соединяет результаты первых трех глав с целью демонстрации применимости разработанной модели излучателя и развитых теоретических методов подходов для планирования и проведения экспериментов *ex vivo* по локальной деструкции тканей нелинейными ударными волнами с

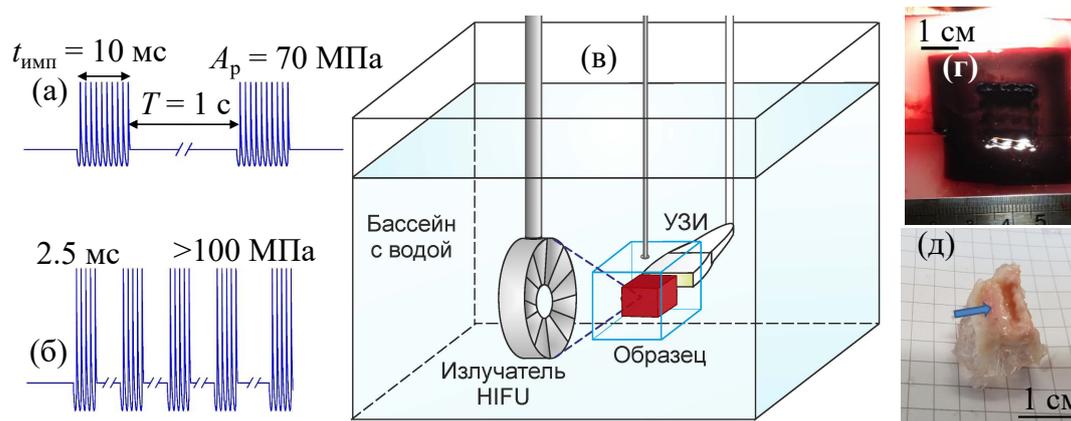


Рис. 10. Импульсы акустического давления в фокусе: (а) – традиционный протокол, (б) – протокол с укороченными импульсами. (в) – установка для облучения тканей *ex vivo* в режиме гистотрипсии с кипением под УЗИ контролем. (г) – рассеченная вдоль оси излучателя гематома после облучения. (д) – объемное разрушение в участке предстательной железы человека после рассечения образца. Направление облучения отмечено стрелкой.

использованием метода гистотрипсии с кипением. В § 5.1 приводится обзор проблем неинвазивной ультразвуковой хирургии при лечении абдоминальных гематом и локализованного рака простаты, обосновывается необходимость проведения экспериментов для совершенствования существующих методов. В § 5.2 представлен процесс планирования эксперимента с использованием результатов первых двух глав. В § 5.3 описывается методика проведения эксперимента по ускорению процесса ликвификации гематом методом гистотрипсии с кипением. В эксперименте используется сильнофокусирующий 12-элементный излучатель, модель которого была разработана в диссертации (§ 3.5). Амплитуда на поверхности излучателя (или электрическое напряжение, подаваемое на него) и длительность импульса выбирались с использованием метода эквивалентного излучателя (глава 1) и результатов решения нелинейной обратной задачи (глава 2).

Было рассмотрено два импульсно-периодических протокола облучения: один традиционный для гистотрипсии с кипением, реализующий в фокусе амплитуду разрыва около 70 МПа при длине импульса $t_{\text{имп}} = 10$ мс (рис. 10а), и второй протокол, потенциально позволяющий ускорить процесс ликвификации, с амплитудой разрыва около 110 МПа при длине импульса $t_{\text{имп}} = 2.5$ мс (рис. 10б). В обоих случаях импульсы следовали с коэффициентом заполнения 1% (рис. 10а,б). Облучение велось в бассейне с дегазированной водой под УЗИ контролем (рис. 10в).

В § 5.4 приводятся результаты эксперимента *ex vivo* по разжижения гематом, демонстрируется осуществимость такой ликвификации с использованием разработанного в диссертационной работе излучателя. На рис. 10г показан рассеченный после облучения образец гематомы из свиной крови, в котором видна полость с резкими границами, образовавшаяся после ликвифи-

кации. В § 5.5 и § 5.6 приведены соответственно описание, планирование и реализация пилотного эксперимента *ex vivo*, впервые демонстрирующего возможность создания неинвазивного разрушению аутопсийных тканей простаты человека методом гистотрипсии с кипением. На рис. 10д показан рассеченный после облучения образец. Граница разрушения хорошо различима визуально, представляя собой полость объемом 0.3 ± 0.1 мл в неповрежденной ткани простаты, из которой при рассечении вытекло жидкое, розоватое и полупрозрачное содержимое. Таким образом, обосновано и продемонстрировано успешное применение разработанного в рамках диссертационной работы излучателя для проведения экспериментов *ex vivo* и впервые создано неинвазивное механическое разрушение в простате человека методом гистотрипсии с кипением. Выводы к главе 5 представлены в § 5.7.

В заключении диссертации приводятся результаты и выводы.

Основные результаты и выводы

1. Разработан метод эквивалентного излучателя, позволяющий рассчитывать нелинейные поля в фокусе сильнофокусирующих (угол схождения $60 - 70^\circ$) излучателей ультразвуковой хирургии в параболическом приближении теории дифракции (уравнение ХЗК). Проверка точности данного метода для 1-, 7- и 256-элементных сильнофокусирующих излучателей в сравнении с расчетами на основе полной дифракционной модели Вестевельта и прямыми измерениями давления в фокусе показала точность развитого подхода для различных степеней нелинейного искажения профиля волны в фокусе.
2. На основе предложенного метода эквивалентного излучателя решена нелинейная обратная задача определения параметров излучателя ультразвуковой хирургии, необходимых для реализации в фокусе режимов облучения с различной степенью проявления нелинейных ударно-волновых эффектов и заданным уровнем параметров поля. Выявлены основные геометрические и физические параметры, определяющие нелинейные искажения поля в фокусе излучателя, и сформулированы рекомендации по выбору этих параметров.
3. Разработан аналитический метод на основе интеграла Рэлея, позволяющий в реальном времени проводить быстрый расчет поля многоэлементной решетки с круглыми элементами и анализ возможностей электронного смещения фокуса. На основе метода создан комплекс программ с интерактивным интерфейсом T-Array для разработки моделей многоэлементных решеток и анализа создаваемых ими полей. С использованием программы T-Array, результатов решения обратной задачи (п. 2) и метода эквивалентного излучателя (п. 1) разработаны модели 256-элементного и трех 12-элементных излучателей, которые впоследствии были созданы.

4. Предложен новый способ расположения элементов на искривленной поверхности многоэлементных ультразвуковых решеток, позволяющий обеспечить максимальную плотность заполнения поверхности элементами многоугольной формы, равенство их площадей и неперIODичность расположения. Показана выигрyшность предложенного способа для заданной площади элементов геометрии излучателя путем сравнения с существующей спиральной решеткой доклинической системы ультразвуковой хирургии.

5. С использованием развитых в работе теоретических подходов (п. 1, 2) и разработанных на их основе специализированных мощных излучателей (п. 3) предложены протоколы ударно-волнового облучения, создана экспериментальная установка и проведены успешные эксперименты по механическому разрушению модели гематомы и тканей аутопсийной простаты человека методом гистотрипсии с кипением.

Список публикаций

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

- A1. **Rosnitskiy P. B.**, Vysokanov B. A., Gavrilov L. R., Sapozhnikov O. A., Khokhlova V. A. *Method for designing multielement fully populated random phased arrays for ultrasound surgery applications // IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2018. Vol. 65, no. 4. Pp. 630–637. **IF = 2.989.**
- A2. **Rosnitskiy P. B.**, Yuldashev P. V., Sapozhnikov O. A., Maxwell A. D., Kreider W., Bailey M. R., Khokhlova V. A. *Design of HIFU transducers for generating specified nonlinear ultrasound fields // IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2017. Vol. 64, no. 2. Pp. 374–390. **IF = 2.989.**
- A3. Khokhlova T., **Rosnitskiy P.**, Hunter C., Maxwell A., Kreider W., ter H. G., Costa M., Sapozhnikov O., Khokhlova V. *Dependence of inertial cavitation induced by high intensity focused ultrasound on transducer F-number and nonlinear waveform distortion // Journal of the Acoustical Society of America*. 2018. Vol. 144, no. 3. Pp. 1160–1169. **IF = 1.819.**
- A4. **Росницкий П. Б.**, Юлдашев П. В., Высоканов Б. А., Хохлова В. А. *Граничное условие для расчета полей сильно фокусирующих излучателей на основе уравнения Хохлова–Заболотской // Акустический журнал*. 2016. Т. 62, № 2. С. 153–162. **IF = 0.86.**
- A5. **Росницкий П. Б.**, Юлдашев П. В., Хохлова В. А. *Влияние угловой апертуры медицинских ультразвуковых излучателей на параметры нелинейного ударно-волнового поля в фокусе // Акустический журнал*. 2015. Т. 61, № 3. С. 325–332. **IF = 0.86.**
- A6. Ильин С. А., Юлдашев П. В., Хохлова В. А., Гаврилов Л. Р., **Росницкий П. Б.**, Сапожников О. А. *Применение аналитического метода для оценки качества акустических полей при электронном перемещении фокуса многоэлементных терапевтических решеток // Акустический журнал*. 2015. Т. 61, № 1. С. 57–64. **IF = 0.86.**
- A7. Карзова М. М., Юлдашев П. В., **Росницкий П. Б.**, Хохлова В. А. *Численные подходы к описанию нелинейных ультразвуковых полей медицинских диагностических датчиков. известия РАН. Серия физическая // Известия Российской академии наук. Серия физическая*. 2017. Т. 81, № 8. С. 1028–1033. **IF = 0.438.**
- A8. **Rosnitskiy P. B.**, Sapozhnikov O. A., Gavrilov L. R., Yuldashev P. V., Khokhlova V. A. *Design of a Fully Populated Phased Array for Transcranial HIFU Therapies Based on Shock-Wave Exposures with Aberration Correction // 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*. 2018. — Oct. Pp. 1–4. **IF = 0.254.**
- A9. Khokhlova V. A., Yuldashev P. V., **Rosnitskiy P. B.**, Maxwell A. D., Kreider W., Bailey M. R., Sapozhnikov O. A. *Design of HIFU transducers to generate specific nonlinear ultrasound fields // Physics procedia*. 2016. Vol. 87. Pp. 132–138. **IF = 0.248.**

- A10. **Rosnitskiy P.**, Yuldashev P., Khokhlova V. *A boundary condition to the Khokhlov-Zabolotskaya equation for modeling strongly focused nonlinear ultrasound fields* // AIP Conference Proceedings. Vol. 1685. AIP Publishing, 2015. Pp. 070006–1–070006–4. **IF = 0.182.**

Публикации в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК РФ:

- A11. **Росницкий П. Б.**, Степанов И. Л., Юлдашев П. В., Гаврилов Л. Р., Сапожников О. А., Хохлова В. А. *Возможности использования ультразвуковых фазированных решеток с максимальной плотностью заполнения поверхности элементами для ударно-волнового хирургического воздействия на глубокие структуры головного мозга* // Ученые записки физического факультета Московского Университета. 2019. № 1. С. 1910302–1–1910302–9. **IF = 0.038.**
- A12. **Росницкий П. Б.**, Высоканов Б. А., Гаврилов Л. Р., Сапожников О. А., Хохлова В. А. *Возможности динамической фокусировки с помощью многоэлементных решеток с плотным заполнением поверхности элементами для использования в неинвазивной ультразвуковой хирургии* // Ученые записки физического факультета Московского Университета. 2017. № 5. С. 1750706–1–1750706–4. **IF = 0.038.**

Статьи в сборниках и тезисы докладов:

- A13. Yuldashev P. V., **Rosnitskiy P. B.**, Sapozhnikov O. A., Khokhlova V. A. *Distortion of the focal region and saturation effects in strongly focused high intensity ultrasound beams with shocks* // Proceedings of Forum Acusticum 2014. European Acoustics Association - EAA Poland, Krakow, 2014.
- A14. **Rosnitskiy P. B.**, Sapozhnikov O. A., Grull H., Khokhlova V. A. *New design of a fully populated random array for treating deep-seated tumors* // Abstract Book of the 19th International Symposium of ISTU/5th European Symposium of EUFUS. Physics and modeling. Barcelona, Spain, 2019. Pp. 15–15.
- A15. **Rosnitskiy P. B.**, Ilyin S. A., Sapozhnikov O. A., Gavrilov L. R., Yuldashev P. V., Khokhlova V. A. *T-ARRAY: a software package for fast simulation of therapeutic ultrasound fields radiated by multi-element phased arrays* // Program Booklet of the 16th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (Tel Aviv, Israel). 2016. Pp. 424–426.
- A16. **Rosnitskiy P.**, Yuldashev P., Khokhlova V. *A boundary condition to the Khokhlov-Zabolotskaya equation for modeling strongly focused nonlinear ultrasound fields* // Book of Abstracts of 20th International Symposium on Nonlinear Acoustics and 2nd International Sonic Boom Forum. Ecole Centrale de Lyon, France, 2015. Pp. 79–79.
- A17. Yuldashev P. V., **Rosnitskiy P. B.**, Khokhlova V. A., Sapozhnikov O. A. *Comparison of one-way and full-wave linear propagation models in inhomogeneous medium (ASA Meeting abstract)* // Journal of the Acoustical Society of America. 2019. Vol. 145, no. 3 (Pt. 2). P. 1902.
- A18. Schade G. R., **Rosnitskiy P. B.**, Tsysar S. A., Sapozhnikov O. A., Karzova M. M., Buravkov S. V., Khokhlova T. D., Maxwell A. D., Okhobotov D. A. et al. *Mechanical ablation of human ex vivo prostate tissue using boiling histotripsy* // Abstract Book of the 33rd Annual Meeting of Engineering and Urology Society (EUS, May 18, 2018, San Francisco, CA, USA). 2018. Pp. 69–69.
- A19. 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. Nonthermal mechanisms. Barcelona, Spain, 2019. Pp. 51–51.
- A20. 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. Pp. 294–294.
- A21. 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»). г. Можайск, Московская область, 2019. С. 28–30.
- A22. Khokhlova V. A., Yuldashev P. V., **Rosnitskiy P. B.**, Kreider W., Maxwell A. D., Bailey M. R., Sapozhnikov O. A. *An equivalent source model for simulating high intensity focused ultrasound fields using a nonlinear parabolic equation // Journal of the Acoustical Society of America.* 2015. Vol. 137, no. 4. P. 2398.
- A23. Khokhlova V. A., **Rosnitskiy P. B.**, Yuldashev P. V., Khokhlova T. D., Sapozhnikov O. A., Gavrilov L. R., Karzova M. M., Schade G. R. *Design of a transrectal probe for boiling histotripsy ablation of prostate // Final Program and Abstract Book of the 18th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (May 14 - 17, 2018, Nashville, TN, USA).* 2018. Pp. 67–69.
- A24. Khokhlova V. A., Yuldashev P. V., Mezdrokhin I., **Rosnitskiy P.**, Karzova M. M., Kreider W., Sapozhnikov O. *Development of a freely available simulator with graphical interface for modeling nonlinear focused ultrasound fields with shocks (ASA Meeting abstract) // Journal of the Acoustical Society of America.* 2018. Vol. 144, no. 3 (Pt.2). P. 1699.
- A25. Yuldashev P. V., Mezdrokhin I. S., **Rosnitskiy P. B.**, Sapozhnikov O. A., Khokhlova V. A. *HIFU beam: a software package for modeling axially-symmetric nonlinear ultrasound beams radiated by focused therapeutic transducers // Abstract book of International Ultrasonics Symposium. Kobe, Japan, 2018.* Pp. 479–479.
- A26. Sapozhnikov O., Khokhlova V., **Rosnitskiy P.**, Gavrilov L. *Various approaches for designing phased arrays for high-intensity focused ultrasound therapies: From sparse to fully-populated configurations (ASA Meeting abstract) // Journal of the Acoustical Society of America.* 2018. Vol. 144, no. 3 (Pt.2). P. 1698.
- A27. Медведева Е. В., Гопин А. В., **Росницкий П. Б.** *Гелевые фантомы биологической ткани для исследований в неинвазивной ультразвуковой хирургии // ЛОМОНОСОВ - 2018. Сборник тезисов XXV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. МГУ имени Ломоносова, Москва, 2018.* С. 278–280.
- A28. Хасанова М. В., Медведева Е. В., Николаев Д. А., **Росницкий П. Б.**, Цысарь С. А., Хохлова В. А., Сапожников О. А. *Исследование акустических характеристик гелевых фантомов биологической ткани путем создания плоской волны в ближней зоне излучателя конечного размера // Сборник трудов XVI Всероссийской школы-семинара «Волны в неоднородных средах» имени профессора А.П. Сухорукова. г. Можайск, Московская область, 2018.* С. 61–64.
- A29. Степанов И. Л., **Росницкий П. Б.**, Хохлова В. А. *Сравнение возможностей динамической фокусировки многоэлементных ультразвуковых фазированных решёток с элементами круглой и прямоугольной формы // Сборник трудов XVI Всероссийской школы-семинара «Волны в неоднородных средах» имени профессора А.П. Сухорукова. г. Можайск, Московская область, 2018.* С. 59–60.
- A30. Sapozhnikov O., Ghanem M., Maxwell A., **Rosnitskiy P.**, Yuldashev P., Kreider W., Cunitz B., Bailey M., Khokhlova V. *Design and characterization of a 2-dimensional focused 1.5-MHz ultrasound array with a compact spiral arrangement of 256 circular elements // Abstract Book of the 2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (September 6–9, 2017, Washington D.C., USA).* IEEE UFFC Society Washington D.C., USA Washington D.C., USA, 2017. P. 502.
- A31. Khokhlova V. A., Yuldashev P., **Rosnitskiy P.**, Sapozhnikov O., Dumont E., Hoogenboom M., den B. M., Futterer J., Adema G. *Reconstruction of nonlinear ultrasound field of an annular therapeutic array from acoustic holograms of its individual elements // Proceedings of Meetings on Acoustics.* 2017. Vol. 32. Pp. 020013/1–020013/4.
- A32. Khokhlova V. A., Yuldashev P. V., Maxwell A. D., **Rosnitskiy P. B.**, Mezdrokhin I. S., Sapozhnikov O. A., Bailey M. R., Kreider W. *Two reduced-order approaches for characterizing the acoustic output of high-power medical ultrasound transducers (ASA Meeting Abstract) // Journal of the Acoustical Society of America.* 2017. Vol. 141. Pp. 4009–4009.
- A33. Степанов И. Л., **Росницкий П. Б.** *Возможности динамической фокусировки многоэлементных решеток с прямоугольными элементами для использования в ультразвуковой хирургии // Сборник тезисов докладов XXIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по фундаментальным наукам «Ломоносов-2017». Секция «Физика», подсекции «Медицинская физика», «Радиофизика». Москва, Физический факультет МГУ, 2017.* С. 482–484.

- A34. **Росницкий П. Б.**, Гаврилов Л. Р., Сапожников О. А., Высоканов Б. А., Хохлова В. А. *Возможности динамической фокусировки многоэлементных решёток для неинвазивной ультразвуковой хирургии с плотным заполнением поверхности элементами* // Сборник трудов 2-й Всероссийской акуст. конф-ии и 30-й сессии Российского акуст. общ-ва (6 – 9 июня 2017 г., Нижний Новгород). ИПФ РАН Нижний Новгород, 2017. С. 1575–1576.
- A35. Yuldashev P. V., Hoogenboom M., Dumont E., den Brok M. H., **Rosnitskiy P. B.**, Sapozhnikov O. A., Futterer J. J., Adema G. J., Khokhlova V. A. *Characterization of high-amplitude fields of an annular array using acoustic holograms of its individual elements (ASA Meeting abstract)* // *Journal of the Acoustical Society of America*. 2016. Vol. 140, no. 4 (Pt.2). P. 3082.
- A36. **Rosnitskiy P.**, Yuldashev P., Maxwell A., Kreider W., Bailey M., Sapozhnikov O., Khokhlova V. *Designing a multi-element array transducer for abdominal boiling histotripsy applications (ASA Meeting abstract)* // *Journal of the Acoustical Society of America*. 2016. Vol. 140, no. 4 (Pt.2). P. 3082.
- A37. Sapozhnikov O. A., **Rosnitskiy P. B.**, Khokhlova V. A. *Evaluation of nonlinear effects at the focus of a hemispherical acoustic source (ASA Meeting abstract)* // *Journal of the Acoustical Society of America*. 2016. Vol. 140, no. 4 (Pt.2). P. 3435.
- A38. Sapozhnikov O., **Rosnitskiy P.**, Khokhlova V. *Evaluation of nonlinear effects in the acoustic field of a hemispherical focusing transducer for ultrasound applications in brain* // Program and Abstract Book of the 5th International Symposium on Focused Ultrasound (August 28 – September 1, 2016, Bethesda, MD, USA). Focused Ultrasound Foundation Bethesda, MD, USA, 2016. P. 203.
- A39. Karzova M. M., **Rosnitskiy P. B.**, Yuldashev P. V., Sapozhnikov O. A., Kreider W., Cunitz B. W., Bailey M. R., Khokhlova V. A. *Modeling shock-wave fields generated by a diagnostic-type transducer (ASA Meeting abstract)* // *Journal of the Acoustical Society of America*. 2016. Vol. 140, no. 4 (Pt.2). P. 3310.
- A40. Khokhlova V., Yuldashev P., **Rosnitskiy P.**, Karzova M., Sapozhnikov O., Maxwell A., Cunitz B., Bailey M., Crum L., Kreider W. *Characterization of medical ultrasound fields using modeling with a boundary condition obtained from measurements (ASA Meeting abstract)* // *Journal of the Acoustical Society of America*. 2015. Vol. 138, no. 3 (Pt. 2). P. 1883.
- A41. Khokhlova V., Maxwell A., Yuldashev P., **Rosnitskiy P.**, Kreider W., Sapozhnikov O., Bailey M. *Design of high intensity focused ultrasound systems for therapeutic applications utilizing shock wave exposures* // Abstract book of the 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium (Chicago, Illinois, USA, September 3-6, 2014). Piscataway, NJ, United States: Piscataway, NJ, United States, 2014. Pp. 422–422.
- A42. Khokhlova V. A., Yuldashev P. V., **Rosnitskiy P. B.**, Maxwell A. D., Kreider W., Sapozhnikov O. A. *Development of high intensity focused ultrasound transducers to deliver specified shock wave amplitudes at the focus* // *Journal of the Acoustical Society of America*. 2014. Vol. 135, no. 4 (Pt 2). Pp. 2312–2313.
- A43. **Росницкий П. Б.**, Юлдашев П. В., Хохлова В. А. *Определение параметров ультразвукового излучателя для обеспечения определенной амплитуды ударного фронта в фокусе* // Труды 1-й Всероссийской Акустической конференции (Москва, РАН, 6-10 октября 2014). Секция «Нелинейная акустика». Российская Академия наук Москва, 2014. С. 53–60.
- A44. **Росницкий П. Б.**, Ильин С. А. *Особенности акустического поля мощных фазированных решеток для неинвазивной ультразвуковой хирургии* // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2013» / Секция «Физика» / Подсекция «Радиофизика». М.: МАКС Пресс Москва, 2013. С. 281–282.

Патент Российской Федерации:

- A45. **Росницкий П. Б.**, Хохлова В. А., Гаврилов Л. Р., Высоканов Б. А., Сапожников О. А. *Способ и устройство для создания высокоинтенсивных фокусированных ультразвуковых полей для неинвазивного локального разрушения биологических тканей*. Патент РФ №2662902 от 31.07.2018.