

УДК 534.2

УСКОРЕНИЕ ТЕПЛОЙ АБЛЯЦИИ ОБЪЕМОМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОКУСИРОВАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПУЧКОВ С УДАРНЫМИ ФРОНТАМИ

© 2019 г. Ю. С. Андрияхина^{а, *}, М. М. Карзова^а, П. В. Юлдашев^а, В. А. Хохлова^а

^аМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет
Россия, 119991 ГСП-1, Москва, Ленинские горы,

*e-mail: julia_andriakhina@mail.ru

Поступила в редакцию 13.07.2018 г.

После доработки 17.10.2018 г.

Принята к публикации 30.10.2018 г.

Представлены результаты численного эксперимента по сравнению скорости объемной тепловой абляции ткани говяжьей печени *ex vivo*, создаваемой с помощью многоэлементной ультразвуковой фазированной решетчатой системы Sonalleve V1 3.0T, Philips Healthcare. Использовались импульсно-периодические режимы облучения с одинаковой средней по времени, но различной пиковой мощностью и скважностью. Облучение проводилось по траектории, состоящей из дискретного набора единичных фокусов, расположенных в центре и по периметру двух окружностей. Фокусировка пучка в ткани описывалась с помощью уравнения Вестервельта, температурное поле рассчитывалось с помощью уравнения теплопроводности, порог разрушения определялся в соответствии с величиной тепловой дозы. Показано, что использование импульсного ударно-волнового режима облучения позволяет получить до трех раз более быстрое тепловое разрушение объема ткани по сравнению с гармоническим воздействием.

Ключевые слова: мощный фокусируемый ультразвук, ультразвуковая хирургия, многоэлементные решетки, нелинейные эффекты, ударный фронт, тепловая абляция, тепловая доза, численное моделирование, уравнение Вестервельта

DOI: 10.1134/S0320791919020023

1. ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия происходит быстрое развитие новых медицинских приложений фокусируемого ультразвука высокой интенсивности (HIFU, от английской аббревиатуры “High Intensity Focused Ultrasound”) для неинвазивного разрушения опухолей различных внутренних органов – матки, предстательной железы, печени, почек, щитовидной железы [1–3]. Принцип работы HIFU основан на фокусировке мощного ультразвукового пучка через согласующую среду в область планируемого разрушения, а само разрушение ткани может происходить как за счет теплового некроза ткани вследствие ее локального нагревания, так и за счет механического воздействия [4, 5].

Для традиционно используемых в клинической практике режимов теплового разрушения ткани при облучении ее гармоническими волнами уже был выявлен ряд ограничений, среди которых можно выделить невысокую скорость объемной абляции и непредсказуемость конечного объема разрушения [6, 7]. Для их преодоления было предложено использовать нелинейные импульсно-периодические режимы облучения, ко-

гда средняя по времени мощность пучка остается постоянной, а увеличение пиковой мощности компенсируется уменьшением коэффициента заполнения [8–10]. При сильном проявлении нелинейных эффектов в фокусе излучателя формируются высокоамплитудные ударные фронты. Резкое увеличение поглощения энергии пучка на разрывах позволяет ускорить процесс тепловой абляции ткани и получить более локализованные разрушения за счет уменьшения эффектов тепловой диффузии [10–13].

Возможность ускорения нагревания ткани в ударно-волновом режиме по сравнению с гармоническим детально исследованы для одиночного фокуса. Высокая степень фокусировки ударных фронтов в сочетании с быстрым нагреванием приводят к тому, что одиночные тепловые разрушения формируются в течение миллисекунд и имеют заметно меньшие размеры по сравнению с разрушениями, получаемыми при гармоническом воздействии [10–12]. При увеличении времени ударно-волнового облучения происходит вскипание ткани в области фокуса, что вызывает резкое изменение формы и размеров разрушения

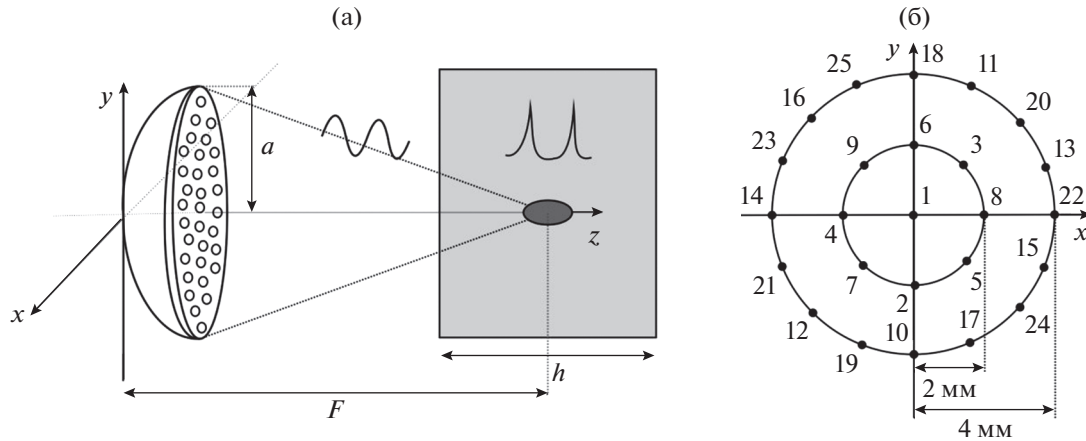


Рис. 1. (а) Схема численного эксперимента. Ультразвуковой пучок создается HIFU-решеткой с апертурой $2a = 128$ мм и фокусным расстоянием $F = 120$ мм; решетка состоит из 256 элементов с рабочей частотой 1.2 МГц, центр кривизны поверхности решетки расположен в центре образца ткани печени толщиной $h = 5$ см; излучатель и образец помещены в воду. (б) Последовательность электронного перемещения фокуса решетки в плоскости $z = F$ вдоль траектории, состоящей из дискретного набора фокусов, расположенных в центре кривизны решетки и на двух окружностях с радиусами 2 и 4 мм. Точками показаны центры создаваемых разрушений.

[12]. Таким образом, использование нелинейных эффектов для повышения эффективности теплового воздействия в одиночном фокусе без кипения возможно лишь для быстрого получения разрушений очень небольшого объема.

В клинических приложениях требуется за достаточно короткое время создавать объемные разрушения ткани с размерами, по крайней мере, в несколько кубических сантиметров. Для этого фокус излучателя перемещается вдоль некоторой траектории – либо непрерывной [14], либо дискретной, состоящей из последовательности одиночных фокусов [15, 16]. Возможно также создание многофокусных конфигураций с использованием многоэлементных решеток [17, 18]. При этом за счет диффузии тепла от нагреваемого объема могут проявляться побочные эффекты перегрева тканей в ближней зоне пучка, а также возникать трудности при облучении областей, расположенных близко к костям либо к сосудам [6, 19, 20]. Нелинейные режимы облучения с образованием высокоамплитудных разрывов в фокусе излучателя потенциально могут помочь в преодолении этих побочных эффектов, однако такие режимы начали рассматриваться лишь в последнее время [13, 16, 21].

Целью данной работы являлось численное исследование эффективности использования ударно-волновых режимов для получения объемных тепловых разрушений ткани, которые могли бы использоваться в существующей клинической установке HIFU.

2. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Геометрия численного эксперимента проиллюстрирована на рис. 1. В качестве излучателя рассматривалась мощная фазированная решетка клинической системы MRg HIFU Sonalleve VI

3.0T, Philips Healthcare, состоящая из 256 элементов круглой формы с диаметром 6.6 мм и частотой $f_0 = 1.2$ МГц, расположенных на сегменте сферической поверхности с радиусом $a = 64$ мм и фокусным расстоянием $F = 120$ мм [15, 22].

Ультразвуковой пучок, проходя через согласующую среду (воду), фокусировался на глубине 2.5 см в образце говяжьей печени с размерами $5 \times 5 \times 5$ см (рис. 1а). Фокус решетки перемещался перпендикулярно ее оси с начальной точкой облучения в центре образца и далее по круговым траекториям с радиусами 2 и 4 мм, состоящим из дискретной последовательности одиночных фокусов, расположенных на расстоянии около 2 мм друг от друга (рис. 1б). При этом последовательность облучения единичных фокусов на каждой окружности выбиралась таким образом, чтобы они были максимально далеко расположены друг от друга (показано с помощью нумерации на рис. 1б). Подобная траектория используется в клинической практике и также соответствует недавним экспериментам по механическому разрушению ткани говяжьей печени *ex vivo* с использованием ударно-волновых режимов фокусировки [15, 16].

Для сравнения были выбраны два импульсно-периодических режима с интенсивностью на элементах решетки $I_{01} = 1.2$ Вт/см² и $I_{02} = 15$ Вт/см². Пиковая акустическая мощность решетки в первом режиме составляла 105 Вт, что является характерной для клинического использования величиной [7]. Второй, высокоамплитудный режим с мощностью 1.3 кВт достижим в данной системе при использовании в исследовательских целях [16, 21, 22]. Проведенные ранее измерения и моделирование полей, создаваемых в данной системе при фокусировке в воде, показали, что образование ударного фронта в фокусе происходит при

акустической мощности решетки около 250 Вт [22]. Таким образом, в первом случае, при мощности 105 Вт, реализовывался режим квазилинейной фокусировки; во втором случае, при мощности 1.3 кВт – режим формирования высокоамплитудных ударных фронтов в фокусе решетки. Длительности нагревающих ткань импульсов t_{heat} при облучении единичного фокуса выбирались таким образом, чтобы полная энергия в импульсе была одинаковой, и составляли $t_1 = 20$ мс для квазигармонического режима и $t_2 = 1.6$ мс для ударно-волнового. Перемещение единичного фокуса решетки вдоль траектории происходило одновременно с началом каждого последующего импульса, интервал времени между перемещениями составлял $\Delta t = 20$ мс.

3. ЧИСЛЕННАЯ МОДЕЛЬ

3.1. Ультразвуковое поле и тепловые источники

Фокусировка ультразвукового пучка в воде, а затем в образце говяжьей печени описывалась с помощью модифицированного уравнения Вестервельта, которое учитывает нелинейные и дифракционные эффекты, а также поглощение в ткани [10]:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial \tau \partial z} = \frac{c_0}{2} \Delta p + \frac{\beta}{2\rho_0 c_0^3} \frac{\partial^2 p^2}{\partial \tau^2} + \frac{\delta}{2c_0^3} \frac{\partial^3 p}{\partial \tau^3} + L(p), \quad (1)$$

где $p = p(x, y, z, \tau)$ – давление, $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ – оператор Лапласа, z – координата вдоль оси пучка, $\tau = t - z/c_0$ – время в запаздывающей системе координат, параметры c_0 , β , ρ_0 и δ – скорость звука, коэффициент нелинейности, плотность среды и коэффициент термовязкого поглощения в среде соответственно. Оператор $L(p)$ использовался для расчета поглощения в ткани печени и соответствовал линейной зависимости коэффициента поглощения α_l от частоты f и логарифмическому закону дисперсии, следующему из принципа причинности [10, 11]:

$$\alpha_l(f) = \alpha_0 \frac{f}{f_0}, \quad \frac{c(f) - c_0}{c_0} = \frac{c_0 \alpha_0}{\pi^2 f_0} \ln \left(\frac{f}{f_0} \right). \quad (2)$$

Здесь α_0 – коэффициент поглощения в ткани на частоте f_0 . Значения физических констант в уравнении (1) соответствовали комнатной температуре 20°C и были равны $\rho_0 = 998$ кг/м³, $c_0 = 1485$ м/с, $\beta = 3.5$, $\delta = 4.33 \times 10^{-6}$ м²/с для воды и $\rho_0 = 1050$ кг/м³, $c_0 = 1580$ м/с, $\beta = 4.0$ для печени. Коэффициент поглощения α_0 в печени полагался равным 8.43 м⁻¹ на частоте $f_0 = 1.2$ МГц [23].

Для моделирования уравнения Вестервельта (1) использовался ранее разработанный алгоритм, подробно описанный в работах [10, 22, 24]. Граничные условия сначала задавались на сферической по-

верхности решетки в виде равномерного распределения колебательной скорости на ее элементах и затем переносились на плоскость, проходящую через вершину излучателя перпендикулярно ее оси [24]. Результаты моделирования использовались для определения трехмерного пространственного распределения плотности мощности тепловых источников $Q(x, y, z)$ в ткани, которая находилась как скорость убыли полной интенсивности волны при вычислении оператора нелинейности и поглощения на каждом шаге сетки dz [10, 24]:

$$Q(x, y, z) = -\frac{I(x, y, z + dz) - I(x, y, z)}{dz}, \quad (3)$$

где $I(x, y, z) = I(\mathbf{r})$ – сумма интенсивностей всех гармоник нелинейной волны:

$$I(\mathbf{r}) = \frac{1}{2\rho_0 c_0} \sum_{n=1}^N |p_n(\mathbf{r})|^2, \quad (4)$$

$p_n(\mathbf{r})$ – комплексная амплитуда давления n -й гармоники волны в разложении Фурье $p(\mathbf{r}, \tau) = \frac{1}{2} \sum_{n=-N}^N p_n(\mathbf{r}) \exp(-in\omega_0\tau)$. Количество гармоник N , учитываемых при моделировании уравнения Вестервельта (1), изменялось от 1 до $N_{\text{max}} = 800$ в зависимости от крутизны профиля давления волны. Тепловые источники $Q(\mathbf{r})$ рассчитывались в узлах пространственной сетки с шагами $dz = 0.1$ мм и $dx = dy = 0.025$ мм.

3.2. Температурное поле

Температурное поле в образце ткани печени описывалось с помощью неоднородного уравнения теплопроводности:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \chi \Delta T + \frac{Q}{C_v}, \quad (5)$$

где $T(\mathbf{r}, t) = T(x, y, z, t)$ – температура в ткани, t – время, χ – коэффициент теплопроводности, C_v – удельная теплоемкость образца, $Q(\mathbf{r})$ – плотность мощности тепловых источников в ткани (3). Значения физических параметров в уравнении (5) соответствовали ткани говяжьей печени и были равны $\chi = 1.93 \times 10^{-7}$ м²/с, $C_v = 3.06 \times 10^6$ Дж/(м³°C) [10].

Прямой подход к моделированию уравнения (5) с помощью конечно-разностных методов требует использования больших массивов данных и длительных расчетов, поскольку изменение температуры включает в себя два сильно различающихся временных масштаба: быстрое локальное воздействие в единичном фокусе и гораздо более медленное нагревание полного рассматриваемого объема ткани. В данной работе предложен способ, учитывающий такое различие временных масштабов и позволяющий существенно оптимизировать расчеты. Процесс моделирования при

этом разделялся на две части: предварительный расчет одиночного теплового воздействия и нагревание полного объема ткани по траектории, состоящей из единичных фокусов (рис. 1б).

Для численного расчета температурного поля в ткани применялся спектральный подход. Решение уравнения теплопроводности $T(\mathbf{r}, t)$ (5) представлялось в виде преобразования Фурье в \mathbf{k} -пространстве:

$$T(\mathbf{r}, t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \hat{T}(\mathbf{k}, t) \exp(2\pi i(k_x x + k_y y + k_z z)) \times dk_x dk_y dk_z, \quad (6)$$

где компоненты пространственного спектра равны

$$\hat{T}(\mathbf{k}, t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} T(\mathbf{r}, t) \exp(-2\pi i(k_x x + k_y y + k_z z)) \times dx dy dz. \quad (7)$$

Уравнение (5) после подстановки разложения (6) в предположении постоянства тепловых источников $Q(\mathbf{r})$ во времени преобразуется к следующему виду для пространственных спектральных компонент поля:

$$\frac{\partial \hat{T}(\mathbf{k}, t)}{\partial t} = -4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi \hat{T}(\mathbf{k}, t) + \frac{\hat{Q}(\mathbf{k})}{C_v}, \quad (8)$$

для которого существует аналитическое решение:

$$\hat{T}(\mathbf{k}, t) = \hat{T}_0(\mathbf{k}) \exp(-4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi t) + \frac{\hat{Q}(\mathbf{k})}{4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi C_v} (1 - \exp(-4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi t)), \quad (9)$$

где $\hat{T}(\mathbf{k}, t)$, $\hat{T}_0(\mathbf{k})$, $\hat{Q}(\mathbf{k})$ – пространственные фурье-спектры от соответствующих величин $T(\mathbf{r}, t)$, $T_0(\mathbf{r})$, $Q(\mathbf{r})$, а $T_0(\mathbf{r})$ – начальное распределение температуры в рассматриваемом объеме. Операция нахождения спектров физических величин \hat{T} , \hat{T}_0 , \hat{Q} осуществлялась в среде Fortran с помощью процедур быстрого преобразования Фурье (БПФ), входящих в стандартную библиотеку FFTW.

Сначала был проведен расчет теплового воздействия в единичном фокусе и получено решение для повышения температуры $T_{\text{single}}(\mathbf{r}, \Delta t)$ в окрестности фокуса в момент времени $\Delta t = 20$ мс, соответствующий моменту перемещения фокуса решетки в следующую точку траектории. С учетом различного времени облучения для каждого из двух рассматриваемых режимов, решение для пространственного спектра изменения температуры будет состоять из двух временных компонент:

$$\hat{T}_{\text{single}}(\mathbf{k}, \Delta t) = \frac{\hat{Q}(\mathbf{k})}{4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi C_v} \times (1 - \exp(-4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi t_{\text{heat}})) \times \exp(-4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi (\Delta t - t_{\text{heat}})). \quad (10)$$

Здесь первые два множителя описывают пространственный спектр единичного воздействия в момент времени окончания нагревающего импульса длительностью t_{heat} (20 и 1.6 мс), а третий множитель – в момент времени Δt переключения фокуса на следующую точку траектории. Предполагается, что начальное распределение температуры в области облучаемого фокуса при $t = 0$ с было равномерным, поскольку каждое последующее положение фокуса выбиралось на достаточном расстоянии от предыдущего (рис. 1б).

Температурное распределение в полном объеме ткани на каждом шаге сетки по времени Δt от момента t к моменту $t + \Delta t$ рассчитывалось в три этапа. Сначала в k -пространстве находилось решение уравнения диффузии (9) без источников:

$$\hat{T}_{\text{diff}}(\mathbf{k}, t + \Delta t) = \hat{T}(\mathbf{k}, t) \exp(-4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi \Delta t). \quad (11)$$

Затем решение (11) преобразовывалось к пространственным координатам с помощью (6) и определялось $T_{\text{diff}}(\mathbf{r}, t + \Delta t)$. На третьем шаге к полученному распределению температуры $T_{\text{diff}}(\mathbf{r}, t + \Delta t)$ добавлялось преобразованное к пространственным координатам с помощью (6) решение (10), описывающее результат единичного воздействия:

$$T(\mathbf{r}, t + \Delta t) = T_{\text{diff}}(\mathbf{r}, t + \Delta t) + T_{\text{single}}(\mathbf{r}, \Delta t). \quad (12)$$

Указанная процедура (11), (12) выполнялась последовательно в моменты перемещения фокуса вдоль траектории (рис. 2).

Вспомогательный расчет единичного воздействия (6), (10) проводился на сетке, состоящей из 480 узлов по каждой из поперечных координат x и y с пространственным шагом 0.025 мм и 400 узлов вдоль оси пучка z с шагом 0.1 мм (рис. 2). Полученные распределения обрезались по каждому из направлений с учетом режима облучения таким образом, чтобы повышение температуры на границе окна не превышало 0.02°C. Для интенсивности 1.2 Вт/см² на элементах решетки размеры окна составили 5.0 × 5.0 × 30 мм, а для начальной интенсивности 15 Вт/см² – 2.5 × 2.5 × 14.0 мм.

При расчете объемных разрушений размер пространственных шагов не менялся, а сетка состояла из 1200 узлов по каждой из поперечных координат x и y и 400 узлов вдоль оси пучка, т.е. размеры окна составили 30 × 30 × 40 мм (рис. 2); шаг по времени соответствовал времени перемещения фокуса фазированной решетки $\Delta t = 20$ мс.

Такой подход позволяет один раз заранее рассчитать температурное распределение T_{single} при единичном воздействии и далее проводить расчет

температурного поля во всей области с крупным временным шагом, равным времени перемещения фокуса по траектории облучения.

3.3. Тепловая доза

В качестве критерия тепловой абляции ткани использовалась величина тепловой дозы, рассчитываемая в каждой точке облучаемой области [1, 10, 25]:

$$t_{56.0} = \int_0^{t_{\text{heat}}} R_0^{(56.0-T(\mathbf{r},t))} dt \geq 1.76, \quad (13)$$

где $t_{56.0}$ – временной эквивалент тепловой дозы, определяемый относительно температуры 56°C ; R_0 – коэффициент, принимающий значение $R_0 = 0.5$ при $T(\mathbf{r},t) \geq 43^\circ\text{C}$ и $R_0 = 0.25$ при $T(\mathbf{r},t) < 43^\circ\text{C}$. Тепловая доза, необходимая для достижения порога разрушения ткани, $t_{56.0} = 1.76$ с, обычно используется в высокоинтенсивных режимах HIFU и соответствует дозе, определяемой относительно 43°C , $t_{43.0} = 240$ мин, в гипертермии. На практике тепловая доза (13) рассчитывается по измеряемой с помощью МРТ кривой роста температуры в области облучения [7, 19, 26].

Поскольку тепловая доза является интегральной величиной, при моделировании разрушения объема ткани необходимо добавлять каждые $\Delta t = 20$ мс в решение для тепловой дозы соответствующее распределение тепловой дозы от единичного воздействия. Вспомогательный расчет величины тепловой дозы при единичном воздействии проводился относительно начальной температуры 20°C с временным шагом 16 мкс в течение 20 мс. Далее, при добавлении распределения дозы от единичного воздействия в распределение дозы по объему делалась поправка на начальную температуру $T(\mathbf{r},t)$ в соответствующем фокусе:

$$t_{56.0} = \int_0^{t_{\text{heat}}} R_0^{56.0-[T(\mathbf{r},t)+\Delta T]} dt = D_0 R_0^{-\Delta T}, \quad (14)$$

где $D_0(\mathbf{r}, \Delta t)$ – единичная доза, рассчитанная для начальной температуры 20°C , ΔT – разность между температурой в точке нагрева и начальной температурой 20°C .

В моделировании облучение ткани проводилось до того момента, пока на контуре внешней окружности не достигалось пороговое значение тепловой дозы. Расчет температуры и тепловой дозы продолжался и после окончания облучения до момента, когда область разрушения переставала увеличиваться за счет диффузии тепла в окружающие ткани.

Распределение единичной тепловой дозы сначала рассчитывалось в том же пространственном окне, как и расчет температуры в одиночном фокусе, затем обрезалось по каждому из направлений таким образом, чтобы на границе нового окна

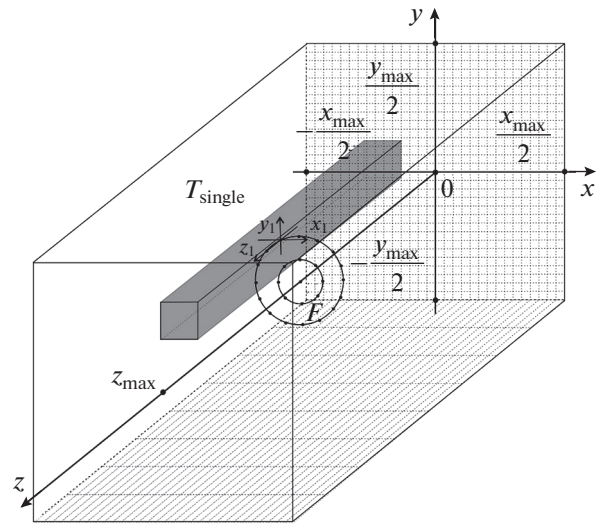


Рис. 2. Схематичное представление численного расчета уравнения теплопроводности в полном облучаемом объеме в окне с размерами $x_{\text{max}} \times y_{\text{max}} \times z_{\text{max}} = 30 \times 30 \times 40$ мм. На рисунке показана геометрия численной сетки: 1200 узлов сетки в фокальной плоскости xy с пространственным шагом 0.025 мм и 400 узлов в направлении распространения пучка z с шагом 0.1 мм, а также траектория положения одиночных фокусов в центре фокусировки F ультразвукового пучка. Серым цветом выделен объем температурного распределения T_{single} единичного фокуса, соответствующий линейному режиму облучения с начальной интенсивностью 1.2 Вт/см² на элементах решетки.

значение тепловой дозы не превышало 0.01. Так, для интенсивности 1.2 Вт/см² на элементах решетки размеры окна составили $3 \times 3 \times 12$ мм, для начальной интенсивности 15 Вт/см² – $1 \times 1 \times 6$ мм.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Акустическое поле в единичном фокусе

На рис. 3 представлены рассчитанные с помощью уравнения Вестервельта (1) профили давления в фокусе HIFU-решетки, соответствующие двум выбранным режимам облучения и фокусировке в середину образца ткани печени на глубину 2.5 см. Режим с начальной интенсивностью $I_0 = 1.2$ Вт/см² соответствует квазигармоническому нагреву, который принято определять критерием перехода не более 10% энергии волны в фокусе в высшие гармоники [27–29]. При начальной интенсивности $I_0 = 15$ Вт/см² в профиле волны в фокусе формируются высокоамплитудные ударные фронты, на которых ожидается эффективное поглощение энергии ультразвукового пучка. Как видно из рис. 3, нижнее значение фронта смещено в область отрицательных давлений. Такой профиль волны соответствует началу проявления эффектов нелинейного насыщения в фокусе [28–31].

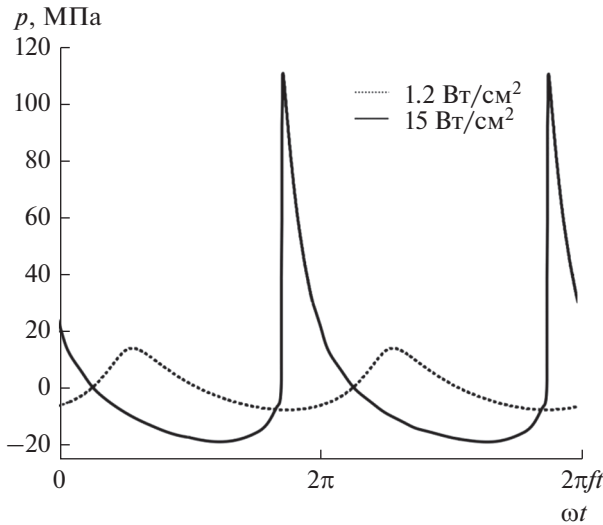


Рис. 3. Волновые профили давления в фокусе при облучении образца ткани с интенсивностью $I_0 = 1.2 \text{ Вт/см}^2$ (пунктирная линия) и 15 Вт/см^2 (сплошная линия) на элементах решетки.

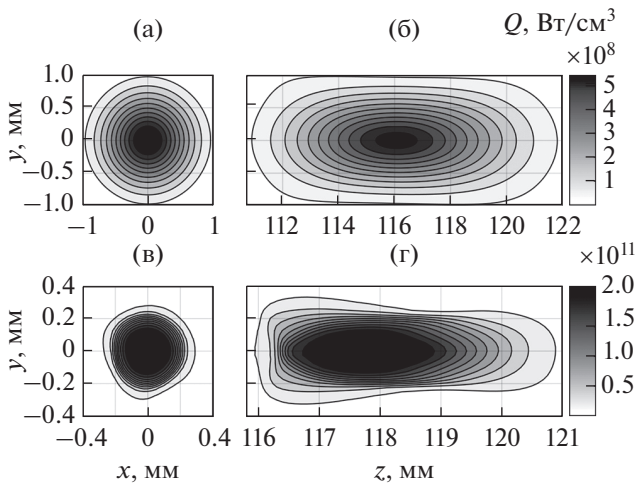


Рис. 4. Пространственные распределения плотности мощности тепловых источников в ткани в (а, в) фокальной и (б, г) аксиальной плоскостях для (а, б) квазилинейного режима облучения ткани с интенсивностью $I_0 = 1.2 \text{ Вт/см}^2$ и (в, г) нелинейного режима с интенсивностью 15 Вт/см^2 на элементах решетки.

Полученные с помощью численного решения уравнения Вестервельта распределения плотности мощности тепловых источников Q в образце ткани печени показаны на рис. 4. Видно, что для начальной интенсивности 1.2 Вт/см^2 , когда в профиле волны нет ударного фронта (рис. 4а, 4б), область концентрации тепловых источников имеет гораздо большие размеры по сравнению со случаем начальной интенсивности 15 Вт/см^2 , когда в фокальном профиле волны уже сформировался развитый разрыв (рис. 4в, 4г) [28, 29]. За счет

острой фокусировки ударных фронтов эффективное поглощение акустической энергии сосредоточено в малом объеме по сравнению с низкoамплитудным режимом. Характерные размеры теплового пятна, определяемые по уровню e^{-1} от максимума, составили 10 и 4 мм в аксиальном направлении и 2 и 0.4 мм в поперечном направлении в фокальной плоскости для интенсивностей $I_0 = 1.2$ и 15 Вт/см^2 на элементах решетки соответственно. В фокусе решетки соответствующие интенсивности составили 3 и 47 кВт/см^2 . При различии интенсивностей в фокусе в ударно-волновом режиме по сравнению с квазигармоническим в 15.7 раз различие максимальных значений плотности мощности тепловых источников составило 411.3 раза. Таким образом, использование ударно-волнового режима с развитым разрывом в профиле волны в фокусе позволило в 26 раз увеличить эффективность локального теплового воздействия ультразвука на ткань.

Рассмотрим теперь более подробно характеристики одиночного теплового воздействия на ткань для различных интенсивностей I_0 на элементах решетки в ее рабочем диапазоне. На рис. 5а показано отношение плотности мощности тепловых источников Q (мощности тепловыделения) в фокусе к соответствующей величине в линейном пучке Q_{lin} в зависимости от интенсивности I_0 . При малых интенсивностях (до 2 Вт/см^2) отношение Q/Q_{lin} близко к единице, затем, в области интенсивностей, когда в фокусе излучателя начинает формироваться ударный фронт ($4\text{--}5 \text{ Вт/см}^2$), оно резко возрастает. В момент образования развитого разрыва в фокусе излучателя (вертикальный пунктир 2 на рис. 5а) мощность тепловыделения Q в 35 раз превышает мощность тепловыделения в линейном пучке Q_{lin} . После образования развитого разрыва начинают заметно проявляться эффекты нелинейного насыщения амплитуды разрыва в фокальном профиле волны, что приводит к замедлению роста зависимости Q/Q_{lin} от начальной интенсивности [28–31]. В режиме насыщения мощность тепловыделения в точке фокуса оказывается примерно в 50 раз выше, чем в линейном пучке (вертикальный пунктир 3 на рис. 5а).

Высокая пространственная локализация ударных фронтов при фокусировке приводит также к существенному (более чем в 20 раз) уменьшению фокального объема плотности мощности тепловых источников в нелинейном пучке, определяемого, например, по уровню 10% от ее максимальной величины (рис. 5б). Минимальный объем концентрации тепловых источников при этом достигается в случае, когда ударный фронт только образовался в профиле волны в фокусе. При дальнейшем увеличении интенсивности на элементах решетки объем фокальной области начинает медленно расти, что связано с образованием ударных фронтов в большей области вокруг фокуса, увеличиваясь в два раза при достижении ре-

жима насыщения по сравнению с минимальным объемом. Очевидно, что в линейном пучке объем фокальной области меняться не будет (штриховая горизонтальная линия на рис. 5б).

Таким образом, в нелинейном пучке резко возрастает эффективность нагрева в фокусе, но размеры фокальной области, напротив, сильно уменьшаются по сравнению с линейным случаем. Для одновременного учета этих двух эффектов при оценке эффективности нагревания конечных объемов ткани в различных режимах фокусировки необходимо сравнить мощности тепловых источников W , полученные путем интегрирования плотности мощности Q по объему фокальной области V_F : $W = \int_{V_F} Q dV$ (рис. 4в). Расчеты показали, что использование ударно-волнового режима с развитым разрывом в фокусе позволяет увеличить мощность тепловыделения в фокальной области до двух раз по сравнению с линейным пучком (вертикальный пунктир 2 на рис. 5в), а предельное увеличение эффективности нагрева в режиме насыщения составляет 3.5 раза.

Для оценки эффективности теплового воздействия ультразвука на ткань важно также рассмотреть изменение полной акустической мощности пучка в области фокуса и оценить расстояния, на которых потери мощности максимальны. В линейном случае полная акустическая мощность пучка убывает по экспоненциальному закону [1, 4]. Присутствие ударных фронтов в профиле волны приводит к дополнительному тепловыделению, мощность которого пропорциональна амплитуде разрыва в третьей степени [4, 11, 12]. Как видно на рис. 6а, для нелинейных режимов с $I_0 = 6...15$ Вт/см² в области фокуса происходит заметное отклонение от экспоненциального закона изменения полной мощности по сравнению с квазилинейным режимом ($I_0 = 1.2$ Вт/см²). При этом в сильно нелинейных режимах, когда в профиле волны в фокусе уже образовался развитый разрыв, происходит резкий скачок выделения тепла в локализован-

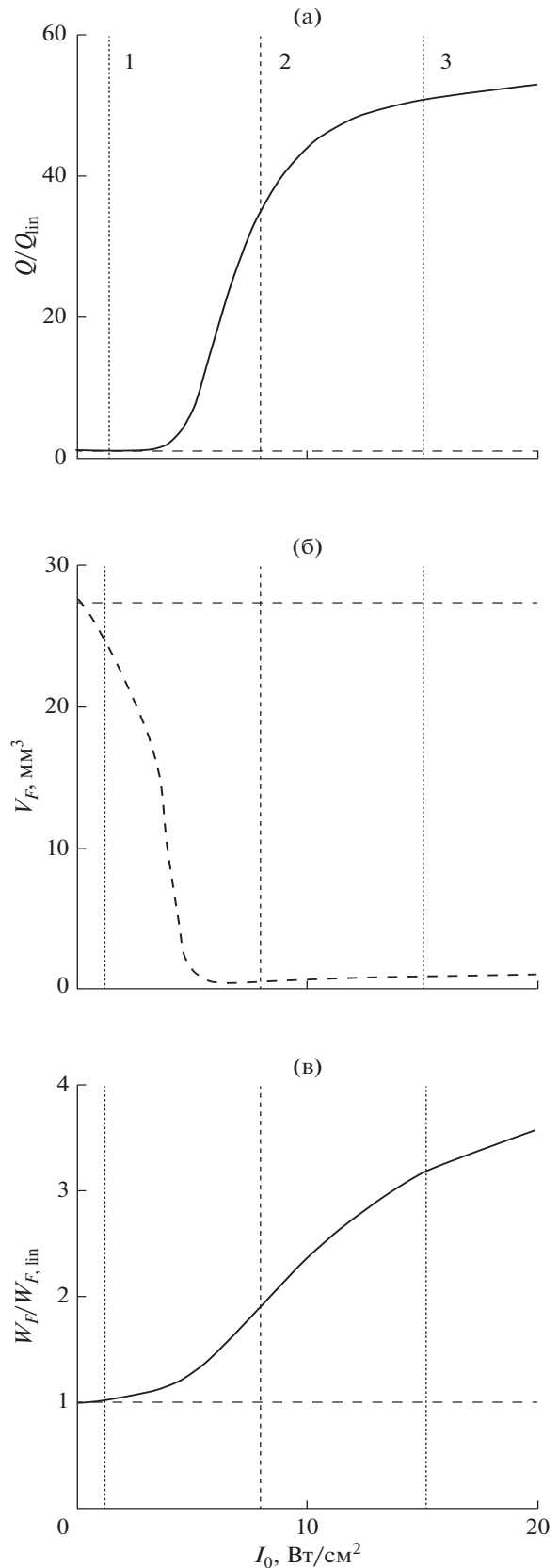


Рис. 5. Зависимости параметров теплового воздействия ультразвука на ткань в области фокуса нелинейного пучка, создаваемого многоэлементной решеткой, от интенсивности I_0 на ее элементах (сплошные кривые): (а) плотность мощности тепловых источников Q в фокусе, нормированная на соответствующую величину Q_{lin} в линейном пучке; (б) объем фокальной области V_F плотности мощности тепловых источников, определяемый по уровню 10% от ее максимальной величины; (в) мощность тепловых источников W_F , выделяемая в объеме фокальной области V_F, lin , нормированная на соответствующую величину W_F, lin в линейном пучке. Штриховые горизонтальные кривые соответствуют случаю линейной фокусировки: $Q/Q_{lin} = 1$, $V_F, lin = 27.5$ мм³, $W_F/W_F, lin = 1$. Вертикальные пунктирные линии, отмеченные цифрами 1, 2 и 3, соответствуют случаям с начальной интенсивностью 1.2 Вт/см² (квазигармонический режим), 8 Вт/см² (режим с развитым разрывом) и 15 Вт/см² (режим насыщения) соответственно.

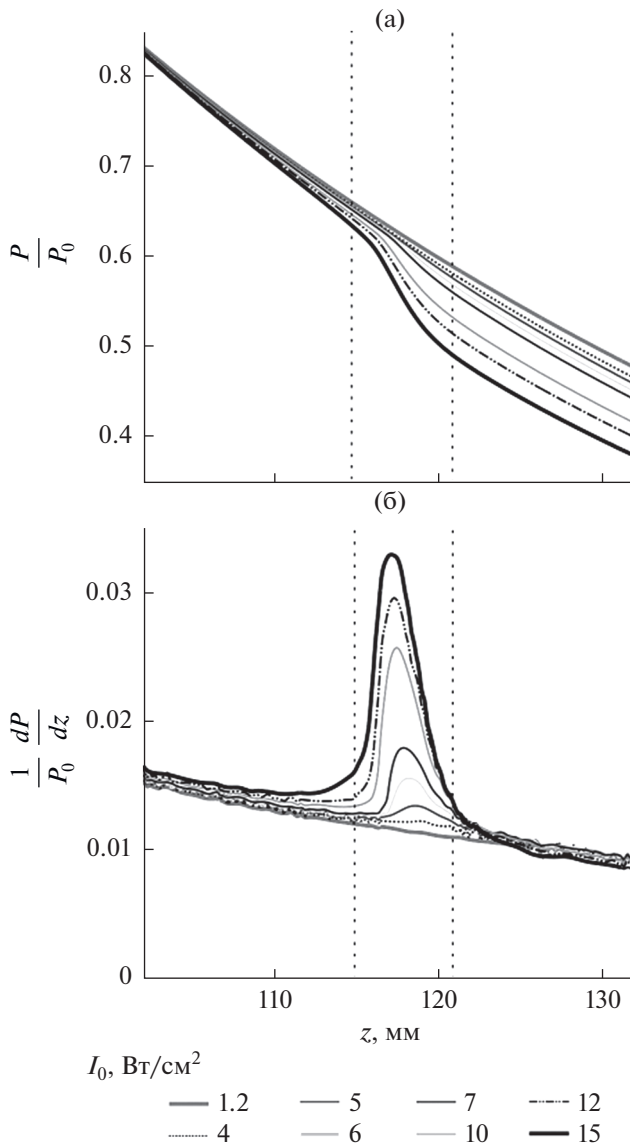


Рис. 6. Изменение (а) полной акустической мощности ультразвукового пучка P и (б) потерь мощности dP/dz в ткани, нормированных на начальную акустическую мощность P_0 , вдоль оси пучка z для различных значений интенсивностей I_0 на элементах решетки. Вертикальными штриховыми линиями обозначена 5-мм область фокуса, в которой наблюдается эффективное поглощение энергии.

ной области вблизи фокуса $F = 120$ см (рис. 6б). В режиме с максимальной величиной ударного фронта, при $I_0 = 15$ Вт/см², толщина слоя, в котором происходит эффективное выделение тепла, составляет вдоль оси пучка около 5 мм (вертикальные штриховые линии на рис. 6б). Для создания объемных разрушений с размерами, превышающими 5 мм вдоль каждой координаты, можно использовать послойное разрушение ткани, при котором на каждом слое облучение ведется по траектории из одиночных фокусов, а расстояние между слоями составляет порядка 5 мм [16].

Отметим, что важность аналогичных эффектов резкого локального усиления поглощения ультразвука при образовании ударных фронтов вблизи фокуса отмечалась, к примеру, в недавних публикациях при анализе величины радиационной силы в поле фокусированного гауссовского пучка в поглощающей среде [32], исследовании механизма взрывной неустойчивости перегретой капли в акустическом фонтане на основе модели эволюции стоячих волн в сферическом резонаторе [33], а также для оценки возможности осуществления механического разрушения опухолей мозга при фокусировке мощного импульсного ультразвука через интактный череп [34].

4.2. Температурное поле в единичном фокусе

За время единичного облучения в квазилинейном режиме ($I_0 = 1.2$ Вт/см²) нагрев ткани в фокусе решетки за 20 мс происходит всего лишь на 3–4°C (рис. 7а), в то время как в ударно-волновом режиме ($I_0 = 15$ Вт/см²) ткань достигает температуры кипения за время порядка одной миллисекунды (рис. 7г). Рост температуры в фокусе во время облучения ткани в обоих случаях оказался линейно зависящим от времени (рис. 7а, 7г), что говорит о незначительном влиянии эффектов диффузии на данных временных интервалах и, как следствие, о преобладании роли второго слагаемого в уравнении (9) над первым. После выключения HIFU-решетки происходит остывание ткани за счет диффузии тепла (рис. 7а, 7г).

Сравнение пространственных распределений температуры в фокальной плоскости (рис. 7б, 7д) и вдоль оси пучка (рис. 7в, 7е) для двух режимов облучения с начальной интенсивностью 1.2 Вт/см² (верхний ряд, рис. 7б, 7в) и 15 Вт/см² (нижний ряд, рис. 7д, 7е) на элементах решетки позволяет выявить принципиальные отличия использования квазигармонического и ударно-волнового режимов фокусировки. Во-первых, время, необходимое для достижения тепловой абляции ткани, отличается на несколько порядков. Для низкоинтенсивного режима (рис. 7б, 7в) к моменту времени $t = 1.6$ мс пространственные распределения температуры практически не изменились по отношению к начальным, а максимальный рост в центре теплового пятна составил всего 0.3°C. Для ударно-волнового режима (рис. 7д, 7е) за время облучения $t = 1.6$ мс температура в центре увеличилась на 120°C, а разрушение ткани произошло в области с размерами 0.4×0.4 мм в фокальной плоскости и порядка 5 мм в аксиальной плоскости, что точно соответствует размерам тепловых источников той же начальной интенсивности (рис. 4в, 4г). Во-вторых, использование ударно-волновых режимов перспективно по сравнению с квазилинейными режимами для подавления эффектов диффузии, поскольку нагрев происходит в четко локализованной области, а воздействие

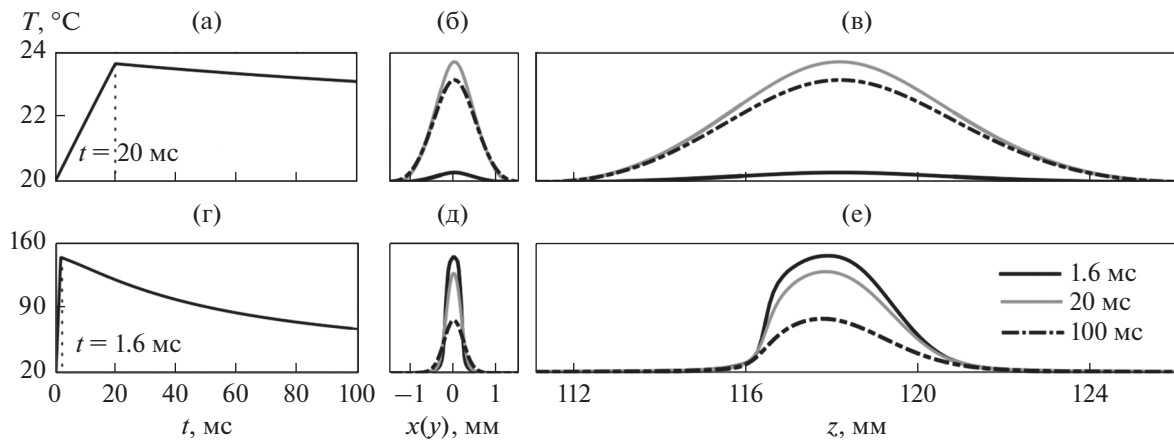


Рис. 7. Зависимости температуры в фокусе решетки от времени (а, г) и распределения температуры в (б, д) фокальной и (в, е) аксиальной плоскостях ультразвукового пучка для линейного (а–в, $I_0 = 1.2 \text{ Вт/см}^2$, время облучения $t = 20 \text{ мс}$) и ударно-волнового (г–е, $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$, $t = 1.6 \text{ мс}$) режимов облучения одиночного фокуса в ткани. Пространственные распределения температуры (б, в, д, е) построены в моменты времени 1.6, 20 и 100 мс.

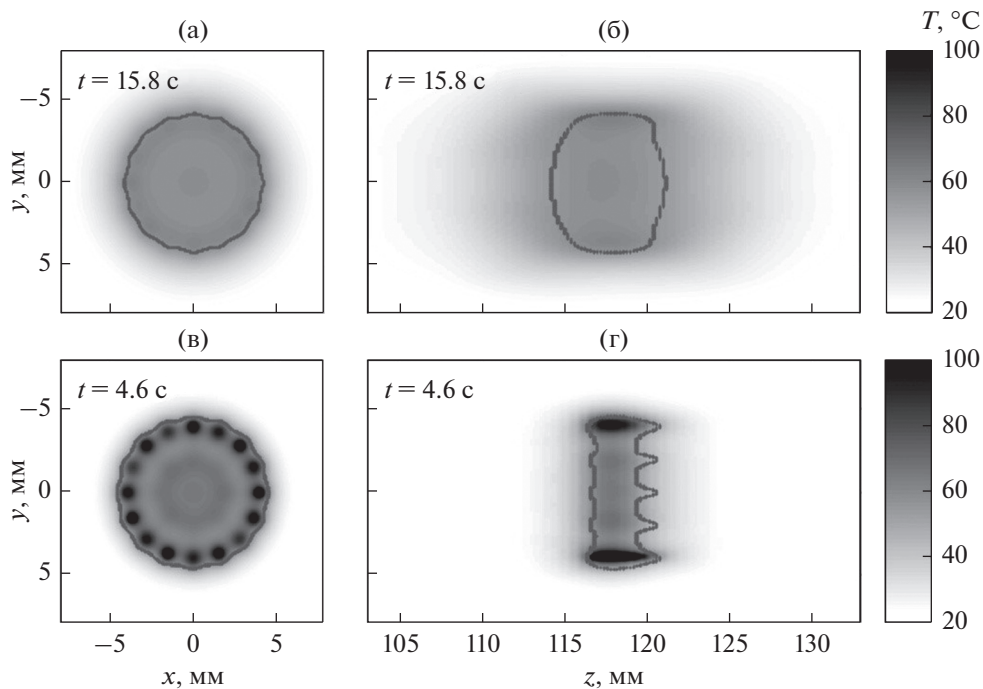


Рис. 8. Пространственные распределения температуры в момент окончания облучения объема ткани в (а, в) фокальной и (б, г) аксиальной плоскостях для интенсивностей (а, б) $I_0 = 1.2$ и (в, г) 15 Вт/см^2 на элементах решетки. Для каждого случая указано время t окончания облучения. Серый контур показывает границы области, внутри которой тепловая доза, определенная относительно температуры 56°C , достигла $t_{56,0} = 1.76 \text{ с}$ после остывания облученного объема ткани.

на ткань оказывается очень быстрым. Локализация теплового воздействия хорошо видна по резкому градиенту температуры вдоль оси z (рис. 7е) в области фокуса, а миллисекундное облучение оказывается достаточным для достижения температур кипения. Кроме того, остывание после выключения НIFU-решетки также происходит достаточно быстро (рис. 7д, 7е, случай 100 мс).

Таким образом, при использовании ударно-волнового режима облучения резкое уменьшение полной акустической мощности пучка в области

фокуса и быстрый локальный нагрев ткани в одиночном фокусе НIFU-решетки позволяют предположить возможность ускорения процесса тепловой абляции и получения предсказуемых объемов разрушения клинически значимых объемов ткани [11–13].

4.3. Облучение клинически значимого объема

Рассмотрим параметры получаемых объемных разрушений ткани в случае квазилинейного ($I_0 =$

= 1.2 Вт/см²) и нелинейного ($I_0 = 15$ Вт/см²) режимов облучения по круговым траекториям (рис. 1б). Для квазилинейного режима облучение длилось 15.8 с, после чего на внешней окружности траектории было достигнуто пороговое значение тепловой дозы, а затем в течение 12 с происходило остывание ткани. В ударно-волновом режиме времени облучения и остывания составили 4.6 и 7 с соответственно.

Квазилинейный режим облучения (рис. 8а, 8б) позволяет получить однородный нагрев ткани без резких пространственных градиентов температуры внутри разрушенного объема ткани (серый контур на рис. 8а, 8б). В нелинейном режиме (рис. 7в, 7г) температурные распределения неоднородны, при этом внутри контура достижения тепловой дозы наблюдаются участки с разностью температур более 30°C.

В квазилинейном режиме гораздо сильнее, чем в случае нелинейного режима, проявляются эффекты диффузии тепла от нагреваемой области в окружающие слои ткани в аксиальном направлении, что приводит к увеличению области разрушения вдоль оси пучка (рис. 8б, 8г). Напротив, разрушенная область в нелинейном режиме имеет четкие контуры, которые соответствуют начальным контурам тепловых источников (рис. 4в, 4г). В таком режиме диффузионные эффекты сильно подавлены за счет быстрого воздействия на ткань, что потенциально снижает риск повреждения окружающих тканей.

В медицинской практике требуется за достаточно короткое время создавать объемные разрушения с четкими границами. Скорость получения таких разрушений рассчитывается как отношение объема, в котором тепловая доза достигла порогового значения, ко времени облучения. Для рассматриваемых случаев начальных интенсивностей 1.2 и 15 Вт/см² объем полученных разрушений составил 293 и 192 мм³, соответственно, а скорости объемных разрушений оказались равными 18.5 и 41.7 мм³/с. Таким образом, выигрыш в скорости при использовании ударно-волнового режима с начальной интенсивностью $I_0 = 15$ Вт/см² составил 2.3 раза по сравнению с квазилинейным ($I_0 = 1.2$ Вт/см²) традиционным режимом облучения с помощью HIFU-решетки. Для осуществления более однородного нагрева ткани в ударно-волновых режимах необходимо оптимизировать траекторию облучения, уменьшив расстояние между соседними фокусами, а также контролировать достижение порогового значения тепловой дозы на каждой из окружностей траектории движения фокуса.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе развит алгоритм численного расчета объемных тепловых разрушений биологической ткани, получаемых при электронном перемещении фокуса ультразвуковой фазированной ре-

шетки системы Sonalleve V1 3.0T (Philips Healthcare) по круговым траекториям, используемым в клинической практике. Проведено сравнение эффективности нагревания клинически значимого объема биологической ткани при квазигармоническом и ударно-волновом режимах облучения с одинаковой средней по времени мощностью, но различными пиковыми значениями мощности и скважности импульсно-периодического облучения. Показано, что при использовании ударно-волнового режима облучения скорость абляции ткани увеличивается примерно вдвое по сравнению с квазигармоническим, а получаемые разрушения по форме соответствуют облучаемой области за счет подавления диффузии тепла вдоль оси пучка. Результаты численного эксперимента показали также, что для обеспечения более равномерного нагрева ткани ударно-волновым пучком необходима оптимизация траектории движения фокуса. Разработка таких траекторий, а также протокола облучения нескольких слоев ткани для увеличения получаемого объема разрушения являются предметами дальнейших исследований с целью усовершенствования медицинской технологии HIFU.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-12-00974-П и Focused Ultrasound Foundation. Авторы благодарны Л.Р. Гаврилову за полезные замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хилл К.Р., Бэмбер Дж. Ультразвук в медицине. Физические основы применения / Под ред. тер Хаар Г. Пер. с англ. М.: Физматлит, 2008.
2. Dubinsky T.J., Cuevas C., Dighe M.K., Kolokythas O., Hwang J.H. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications // AJR Am. J. Roentgenol. 2008. V. 190. P. 191–199.
3. Гаврилов Л.Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: Фазис, 2013.
4. Бэйли М.Р., Хохлова В.А., Сапожников О.А., Каргл С.Г., Крам Л.А. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань (обзор) // Акуст. журн. 2003. Т. 49. № 4. С. 437–464.
5. Hoogenboom M., Eikelenboom D., den Brok M.H., Heerschap A., Fütterer J.J., Adema G.J. Mechanical high-intensity focused ultrasound destruction of soft tissue: Working mechanisms and physiologic effects // Ultrasound Med. Biol. 2015. V. 41. № 6. P. 1500–1517.
6. Mougnot C., Köhler M.O., Enholm J., Quesson B., Moonen C. Quantification of near-field heating during volumetric MR-HIFU ablation // Med. Phys. 2011. V. 38. P. 272–282.
7. Venkatesan A.M., Partanen A., Pulanic T.K., Dreher M.R., Fischer J., Zurawin R.K., Muthupillai R., Sokka S., Nieminen H.J., Sinaii N., Merino M., Wood B.J., Stratton P. Magnetic resonance imaging-guided volumetric ablation of symptomatic leiomyomata: correlation of imaging with histology // J. Vasc. Interv. Radiol. 2012. V. 23. № 6. P. 786–794.

8. *Khokhlova V.A., Bailey M.R., Reed J.A., Cunitz B.W., Kaczkowski P.J., Crum L.A.* Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom // *J. Acoust. Soc. Am.* 2006. V. 119. № 3. P. 1834–1848.
9. *Hynynen K.* Demonstration of enhanced temperature elevation due to nonlinear propagation of focussed ultrasound in dog's thigh in vivo // *Ultrasound Med. & Biol.* 1987. V. 36. № 2. P. 85–91.
10. *Yuldashev P., Shmeleva S., Ilyin S., Sapozhnikov O., Gavrilov L., Khokhlova V.* The role of acoustic nonlinearity in tissue heating behind the rib cage using high intensity focused ultrasound phased array // *Phys. Med. Biol.* 2013. V. 58. № 8. P. 2537–2559.
11. *Филоненко Е.А., Хохлова В.А.* Эффекты акустической нелинейности при терапевтическом воздействии мощного фокусированного ультразвука на биологическую ткань // *Акуст. журн.* 2001. Т. 47. № 4. С. 541–549.
12. *Canney M., Khokhlova V., Bessonova O., Bailey M., Crum L.* Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. & Biol.* 2010. V. 36. P. 250–267.
13. *Ramaekers P., De Greef M., Van Breugel J.M.M., Moonen C.T.W., Ries M.* Increasing the HIFU ablation rate through an MRI-guided sonication strategy using shock waves: feasibility in the in vivo porcine liver // *Phys. Med. Biol.* 2016. V. 61. P. 1057–1077.
14. *Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Wang W., Gui Y., Zhang M., Zheng G., Zhou Y., Xu G., Li M., Zhang C., Ye H., Feng R.* Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: An overview // *Ultrason. Sonochem.* 2004. V. 11. P. 149–154.
15. *Köhler M.O., Mougnot C., Quesson B., Enholm J., Le Bail B., Laurent C., Moonen C.T.W., Ehnholm G.J.* Volumetric HIFU ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry // *Med. Phys.* 2009. V. 36. № 8. P. 3521–3535.
16. *Khokhlova V.A., Maxwell A.D., Khokhlova T., Kreider W., Bailey M., Partanen A., Farr N., Sapozhnikov O.* Generation of volumetric boiling histotripsy lesions in tissue using a multi-element array of a clinical HIFU system // *Abstract Book of 14th International Symposium for Therapeutic Ultrasound.* Las Vegas, Nevada, USA. 2014.
17. *Daum D.R., Hynynen K.* Thermal dose optimization via temporal switching in ultrasound surgery // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Contr.* 1998. V. 45. № 1. P. 208–215.
18. *Hand J.W., Shaw A., Sathoo N., Dickinson R.J., Gavrilov L.R.* Initial testing of a prototype phased array device for delivery of high intensity focused ultrasound (HIFU) // *Phys. Med. Biol.* 2009. V. 54. № 19. P. 5675–5693.
19. *Quesson B., Merle M., Kohler M.O., Mougnot C., Roujol S., de Senneville B.D., Moonen C.T.* A method for MRI guidance of intercostal high intensity focused ultrasound ablation in the liver // *Med. Phys.* 2010. V. 37. № 6. P. 2533–2540.
20. *Aubry J.-F., Pernot M., Marquet F., Tanter M., Fink M.* Transcostal high-intensity-focused ultrasound: ex vivo adaptive focusing feasibility study // *Phys. Med. Biol.* 2008. V. 53. № 11. P. 2937–2951.
21. *Eranki A., Farr N., Partanen A., Sharma K.V., Chen H., Rossi C.T., Kothapalli S.V., Oetgen M., Kim A., Negussie A.H., Woods D., Wood B.J., Kim P.C.W., Yarmolenko P.S.* Boiling histotripsy lesion characterization on a clinical magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound system // *PLoS ONE.* 2017. V. 12. № 3. P. e0173867-1-23.
22. *Kreider W., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A., Farr N., Partanen A., Bailey M.R., Khokhlova V.A.* Characterization of a multi-element clinical HIFU system using acoustic holography and nonlinear modeling // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Control.* 2003. V. 60. № 8. P. 1683–1698.
23. *Duck F.A.* *Physical Properties of Tissue.* London: Academic Press, 1990.
24. *Юлдашев П.В., Хохлова В.А.* Моделирование трехмерных нелинейных полей ультразвуковых терапевтических решеток // *Акуст. журн.* 2011. Т. 57. № 3. С. 337–347.
25. *Sapareto S.A., Dewey W.C.* Thermal dose determination in cancer therapy // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1984. V. 10. № 6. P. 787–800.
26. *Kopelman D., Inbar Y., Hanannel A., Freundlich D., Castel D., Perel A., Greenfeld A., Salamon T., Sareli M., Valeanu A., Papa M.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): Ablation of liver tissue in a porcine model // *Eur. J. Radiol.* 2006. V. 59. P. 157–162.
27. *Ultrasonics – Field characterization – In situ exposure estimation in finite-amplitude ultrasonic beams.* IEC TS 61949. 2007.
28. *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 Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Contr.* 2017. V. 64. № 2. P. 374–390.
29. *Росницкий П.Б., Юлдашев П.В., Хохлова В.А.* Влияние угловой апертуры медицинских ультразвуковых излучателей на параметры нелинейного ударно-волнового поля в фокусе // *Акуст. журн.* 2015. Т. 61. № 3. С. 325–332.
30. *Карзова М.М., Аверьянов М.В., Сапожников О.А., Хохлова В.А.* Механизмы насыщения и периодических фокусированных импульсных и периодических акустических пучках // *Акуст. журн.* 2012. Т. 58. № 1. С. 93–102.
31. *Бессонова О.В., Хохлова В.А., Бэйли М.Р., Кэнни М.С., Крам Л.А.* Фокусировка мощных ультразвуковых пучков и предельные значения параметров разрывных волн // *Акуст. журн.* 2009. Т. 55. № 4–5. С. 445–456.
32. *Руденко О.В., Гурбатов С.Н.* Обратная задача нелинейной акустики: синтез интенсивных сигналов для усиления теплового и радиационного воздействия ультразвука // *Акуст. журн.* 2016. Т. 62. № 4. С. 412–423.
33. *Росницкий П.Б., Гаврилов Л.П., Юлдашев П.В., Сапожников О.А., Хохлова В.А.* О возможности применения многоэлементных фазированных решеток для ударно-волнового воздействия на глубокие структуры мозга // *Акуст. журн.* 2016. Т. 63. № 5. С. 489–500.
34. *Сапожников О.А., Анненкова Е.А.* Нелинейные сферические стоячие волны в акустически возбужденной жидкой капле // *Акуст. журн.* 2016. Т. 64. № 3. С. 308–317.