

ПРИМЕНЕНИЕ БИОФАНТОМОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЕРМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНАМИ ВОЛН 970 НМ И 1560 НМ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ

О.В. Острейко, М.А. Галкин, Г.В. Папаян, Т.Г. Гришачева, Н.Н. Петрищев
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Лазерная интерстициальная гипертермия – активно развивающееся направление в хирургии внутримозговых опухолей. В работе представлены термические эффекты в полиакриламидных биофантамах с бычьим альбумином и цитратной кровью при лазерном облучении на длине волны 970 нм и 1560 нм. Для лазерного облучения использован хирургический двухволновый аппарат (ИРЭ «Полис», г. Фрязино, Россия). Облучение фантома осуществлялось через кварцевое световолокно диаметром 400 мкм с торцевым выходом. Результатом облучения была зона коагуляции, которая визуализирована флуоресцентным органоскопом «FLUM-LL». Термометрия осуществлялась тепловизором FLIRONE PRO for IOS и цифровым термографом Т-8 на базе ноутбука с термосенсорами, размещенными в фантоме. Использование облучения мощностью не более 2 Вт в режиме коагуляции с суммарной дозой энергии до 120 Дж позволяло достигать плавного подъема температуры до 88°C. Зона коагуляции при облучении волной 1560 нм всегда была больше, чем при облучении волной 970 нм, хотя статистически разница была недостоверной ($p=0,41$). Средняя площадь пятна коагуляции для излучения 970 нм составила 43,2 (39,3 – 47,1) мм², для 1560 нм – 99,4 (56,5 – 141,3) мм². При суммарном облучении двумя волнами, зона коагуляции была больше, если преобладала мощность излучения 1560 нм. При облучении волной 970 нм зона коагуляции частично распространяется кзади от кончика световолокна, при 1560 нм – коагулирует фантом кпереди. Полученные результаты имеют практическую значимость при применении лазерной гипертермии внутримозговых опухолей.

Ключевые слова: биофантом, термометрия лазерного облучения биофантама, лазерная гипертермия внутримозговых опухолей, режимы гипертермии.

Для цитирования: Острейко О.В., Галкин М.А., Папаян Г.В., Гришачева Т.Г., Петрищев Н.Н. Применение биофантомов для оценки термических эффектов лазерного излучения с длинами волн 970 нм и 1560 нм при разных режимах воздействия // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 12–22. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-2-12-22.

Контакты: Острейко О.В., e-mail: oleg.v.ostreiko@mail.ru

APPLICATION OF BIOPHANTOMES TO EVALUATE THE THERMAL EFFECTS OF LASER RADIATION WITH WAVELENGTHS OF 970 NM AND 1560 NM UNDER DIFFERENT EXPOSURE MODES

Ostreiko O.V., Galkin M.A., Papayan G.V., Grishacheva T.G., Petrishchev N.N.
Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Laser interstitial hyperthermia is an actively developing direction in intracerebral tumor surgery. The paper presents thermal effects in polyacrylamide biophantoms with bovine albumin and citrated blood under laser irradiation at 970 nm and 1560 nm. For laser irradiation, a surgical two-wave apparatus manufactured by IRE Polis was used. The phantom was irradiated through a quartz optical fiber 400 μm in diameter with an end exit. The result of irradiation of the phantom was its coagulation zone, which was visualized with a FLUM-LL fluorescent organoscope. Thermometry was carried out with a FLIRONE PRO for IOS thermal imager and a T-8 digital thermograph based on a laptop with thermal sensors placed in a phantom. The use of irradiation with a power of not more than 2 W in the coagulation mode, with a total energy dose of up to 120 J, made it possible to achieve a smooth rise in temperature to 88.0°C. The dimensions of the coagulation zone under irradiation with a wave of 1560 nm were always larger than under irradiation with a wave of 970 nm, although the difference was not statistically significant ($p=0.41$). Thus, the average coagulation spot area for 970 nm radiation was 43.2 (39.3 – 47.1) mm², and for 1560 nm – 99.4 (56.5-141.3) mm². With total irradiation with two waves, the coagulation zone was larger if the radiation power of 1560 nm prevailed. When irradiated with a wave of 970 nm, the coagulation zone partially propagates posteriorly from the tip of the optical fiber, and 1560 nm coagulates the phantom anteriorly. The results obtained are of practical importance for laser hyperthermia of intracerebral tumors.

Key words: biophantom, biophantom laser irradiation thermometry, laser hyperthermia of intracerebral tumors, hyperthermia modes.

For citation: Ostreiko O.V., Galkin M.A., Papayan G.V., Grishacheva T.G., Petrishchev N.N. Application of biophantoms to evaluate the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 12–22 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-2-12–22.

Contacts: Ostreiko O.V., e-mail: oleg.v.ostreiko@mail.ru

Введение

Стандартное лечение опухолей мозга включают хирургию, радиотерапию и химиотерапию. Несмотря на комплексный подход к лечению злокачественных глиальных опухолей, прогноз остается неблагоприятным. Поскольку хирургическое лечение является определяющим, необходима разработка эффективных и менее инвазивных циторедуктивных хирургических методик, которые бы не вызывали повреждения здоровых тканей. Последние 30 лет проводятся исследования гипертермических процедур, как альтернативы классическим открытым операциям [1–3]. Интерстициальная гипертермия опухолей мозга под действием инфракрасного лазерного излучения является менее инвазивной и более безопасной техникой, чем традиционные хирургические технологии.

Понимание взаимодействия лазерного излучения с опухолевой тканью и его прогнозирование лежат в основе разработки и совершенствования методов лазерной гипертермии [4]. Длина волны представляет основополагающую характеристику лазерного света, определяющую тканевые эффекты в облучаемой опухоли. Это обусловлено сильной зависимостью взаимодействия с основными молекулами-поглопителями в ткани опухоли мозга – водой и гемоглобином. С учетом этого выбираются характеристики излучения, такие как мощность, экспозиция, плотность мощности, временные характеристики излучения. Клиническое применение лазерной термодеструкции в хирургии опухолей мозга реализуется методом LITT (laser interstitial thermotherapy), ее целью является контролируемая с помощью магнитно-резонансной термометрии коагуляция ткани опухоли [5, 6]. Для реализации технологии в настоящее время выпускаются (или коммерчески доступны) две системы Visualase Thermal Therapy System (Medtronic Inc.) и NeuroBlate System (Monteris Medical, Inc.). В них используется только две длины волны лазерного излучения: 970 нм и 1064 нм, обладающие схожими характеристиками взаимодействия с тканью, обусловленными хорошим поглощением данных длин волн гемоглобином, что и обеспечивает гемостатический эффект. В ПСПБГМУ имени акад. И.П. Павлова разработана оригинальная малоинвазивная методика интерстициальной лазерной гипертермии глиальных опухолей [7]. С клини-

ческой точки зрения представляет интерес возможность применения и иных длин волн, обладающих отличающимися эффектами воздействия на биологическую ткань, но также подходящих для интерстициальной термодеструкции опухолей.

Важную роль для изучения тепловых эффектов, возникающих при лазерном облучении биологических тканей, имеют биофантомы, имеющие аналоговые характеристики теплопроводности, теплоемкости и скорости передачи тепла. Максимально приближенные по составу и оптическим свойствам к исследуемой ткани, они позволяют быстро опробовать и визуально наблюдать эффекты лазерного воздействия, осуществляемого с помощью разных длин волн в режиме реального времени. При этом, несмотря на отсутствие микроциркуляции в биофантамах, представляется возможным исследовать основные характеристики биологических эффектов (абляция, коагуляция, испарение, карбонизация) и температурную зависимость в зоне гипертермии от выбранной длины волны.

Для решения исследовательских задач фантом должен содержать пигмент, который эффективно поглощает лазерное излучение в нужном диапазоне. В качестве такого пигмента используются, например, гемоглобин, китайская тушь или Kromagen Magenta MB60-NH concentrate. Кроме этого, для визуальной оценки вызываемых лазером повреждений важно чтобы фантом был изготовлен из прозрачного материала. Одним из способов определения показателей градиента температуры в фантоме является введение термохромных красок, меняющих оттенки в зависимости от показателя температуры. Введение в биофантом белков, таких как бычий сывороточный альбумин (БСА) или белок куриного яйца, позволяет наблюдать тепловую денатурацию белка, заметную вследствие помутнения прозрачной среды [8–11].

Наиболее популярными материалами, используемыми в качестве основы для фантомов, являются агар и полиакриламид [9, 11, 12]. Полиакриламидные гели синтезируются в результате сополимеризации акриламида и метиленбисакриламида в водном растворе. Такой гель прозрачен и позволяет визуализировать и измерять зоны термического воздействия. К тому же, сам полиакриламид нетоксичный, высокостабильный и биосовместимый полимер. Например,

N-изопропилакриламидный гель (NIPAM) мутнеет при нагревании до определенной температуры, которую можно изменять, варьируя концентрацию акриловой кислоты. Гели на основе NIPAM имеют акустические и термические характеристики близкие к таковым у различных биологических тканей. Важно отметить, что эти гели могут использоваться многократно. Если в полиакриламидном геле с БСА термическое воздействие приводит к необратимой денатурации белка, то в случае NIPAM мутность, вызванная нагреванием, постепенно исчезает при охлаждении, и фантом может использоваться вновь [13].

Использование максимально приближенных по содержанию хромофоров и оптических свойств фантомов позволяет проводить тестовые исследования, визуально наблюдать за эффектами воздействия лазера, проводить замеры температуры в режиме реального времени, описать и прогнозировать распространение световой энергии в тканях.

Материалы и методы

В исследование влияния лазерного излучения на биофантом нами были использованы две длины волн: традиционная – 970 нм и 1560 нм. Излучение с длиной волны 970 нм преимущественно поглощает гемоглобин, 1560 нм – вода, в том числе и содержащаяся в цельной крови (рис. 1). Такое разнонаправленное взаимодействие с основными хромофорами представляет интерес с практической точки зрения при использовании лазерной коагуляции опухолей, поскольку обусловлено разнородностью морфологических и биологических характеристик неоплазм, в том числе отеком, количеством сосудов и клеточной

плотностью в новообразованиях различной гистологической структуры и степени злокачественности. При этом поглощение лазерного излучения и последующее выделение тепла в определенных участках ткани являются ключевыми эффектами в лазерной гипертермии опухолей.

При подборе материала для оптических фантомов мы учитывали как их механические свойства, например упругость, так и тепловые характеристики. По совокупности этих свойств фантом должен максимально имитировать изучаемые ткани [15]. Мы исходили из того, что процедура изготовления фантома должна быть относительно простой и воспроизводимой. Нами был использован полиакриламидный фантом, как наиболее подходящий тип фантомов для моделирования эффектов воздействия лазера на ткань опухоли мозга. К достоинствам такого фантома относится прозрачность, высокая стабильность (температура плавления значительно выше 100°C), отсутствие токсичности, а также легкая модуляция механических свойств за счет изменения концентрации акриламида/метиленабисакриламида.

При изготовлении фантома мы использовали данные А.Н. Negussie [9, 16], согласно которым 40% акриламид/бисакриламид смешивается с водой в соотношении 1:4,4 (241 мл:1053 мл). В нашем исследовании соотношение соответствовало 1:4,7, что практически идентично. Для данного фантома плотность соответствует $1033 \pm 1,0$ кг/м³, коэффициент теплопроводности – $0,590 \pm 0,015$ Вт/(м·К), температуропроводность – $0,145 \pm 0,002$ мм²/с. Эти значения близки к таковым для мягких тканей человека [17]. По данным А. Mohammedi [1] показатель теплопроводности для ткани мозга

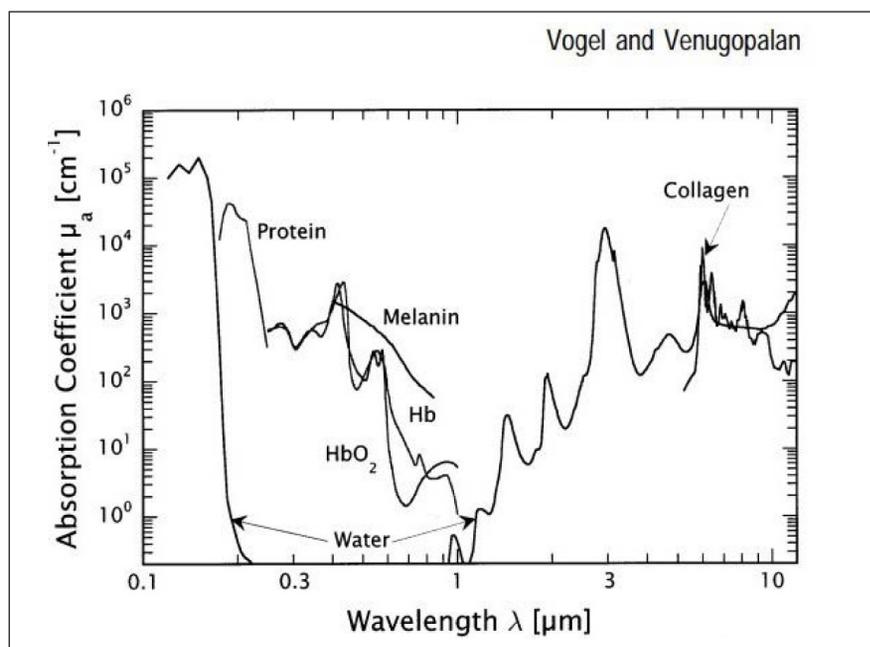


Рис. 1. Коэффициент абсорбции основных тканевых хромофоров для длин волн 100-12000 нм [14] с указанием положения лазерных линий 970 нм и 1560 нм.

Fig. 1. Absorption coefficient of the main tissue chromophores for wavelengths of 100-12000 nm [14] indicating the position of the laser lines 970 nm and 1560 nm.

соответствует 0,563 Вт/(м·К), температуропроводности – 0,147 мм²/сек.

Фантом был изготовлен из следующих компонентов:

1. Дистиллированная вода. При использовании лазерного излучения нет необходимости дегазации воды.
2. Лиофилизированный порошок БСА, служащий для детекции температурных изменений в фантоме и рассеивающего агента. Конечная концентрация БСА не менее 5%.
3. Водный 40% раствор акриламида/бисакриламида, с весовым соотношением акриламида и бисакриламида, равным 19:1. Раствор хранится при температуре от 2 до 8°C.
4. Трис/НСI буфер, 1М раствор, рН 8,0 (производитель «НПО Ренам», Россия).
5. Персульфата аммония (надсернокислый аммоний) 10% раствор для полимеризации, готовится ex tempore.
6. Гемоглобин (поглощающий агент). Использована цитратная кровь в соотношении 1 часть 3,2% цитрата/9 частей цельной крови. Форменные элементы крови служат в качестве рассеивающего агента.
7. ТЕМЕД (TEMED) – полимеризующий реагент.
8. Азид натрия – консервант для фантома.

Для приготовления фантома нами была использована следующая рецептура. К 50 мл дистиллированной дегазированной воды добавляют 5 г БСА. Перемешивают до полного перехода БСА в раствор. Далее к смеси при перемешивании последовательно добавляют 17,5 мл 40% раствора акриламида/бисакриламида, 10 мл 1М трис/НСI буфера (рН 8,0) и 600 мкл 10% раствора персульфата аммония. Перемешивают до полной гомогенности. Затем добавляют цитратную кровь в количестве, зависящем от плана эксперимента, начиная от 750 мкл крови/100 мл фантома. Объем смеси доводится дистиллированной водой до 100 мл, далее при перемешивании добавляется 200 мкл ТЕМЕД, раствор переносится в круглый пластиковый контейнер. Полимеризация происходит в течение 5–10 мин. С целью предотвращения дегидратации полученный гель хранится в холодильнике в закрытой полиэтиленовой таре.

Для оценки тепловых эффектов использовали установку, включающую двухволновый лазерный аппарат ЛСП («ИРЭ-Полюс», г. Фрязино), миниатюрный тепловизор в виде приставки к смартфону, цифровой термограф Т-8 на базе ноутбука с термосенсорами. Вид установки схематично изображен на рис. 2.

Фантом загружали в пластиковые контейнеры, в которые через отверстия в боковой стенке вводили световод и термосенсор (рис. 3).

Тепловизор FLIRONE PRO for IOS подключался к смартфону, на дисплее которого отображалась теп-

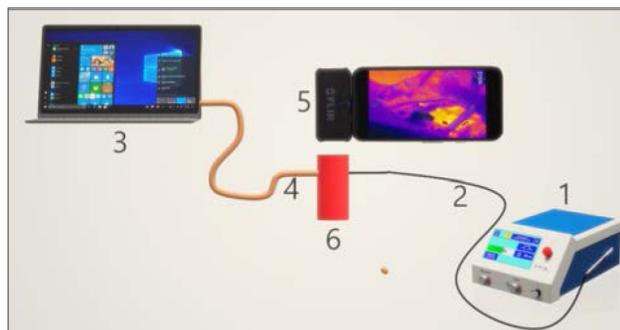


Рис. 2. Установка для изучения влияния лазерного излучения на оптический биофантом: 1 – лазерный аппарат ЛСП («ИРЭ-Полюс», г. Фрязино), 2 – световод в держателе, 3 – цифровой термограф Т-8 на базе ноутбука, 4 – термосенсоры, 5 – тепловизионная приставка FLIR ONE PRO for IOS (Китай) вместе со смартфоном iphone 12, 6 – биофантом в контейнере.

Fig. 2. Installation for studying the effect of laser radiation on an optical biophantom. numbers indicate: 1 – laser device LSP («IRE-Polyus», Fryazino), 2 – optical fiber in the holder, 3 – digital thermograph T-8 based on a laptop with thermal sensors – 4, 5 – thermal imaging attachment FLIR ONE PRO for IOS (China) together with an iPhone 12 smartphone, 6 – a biophant in a container

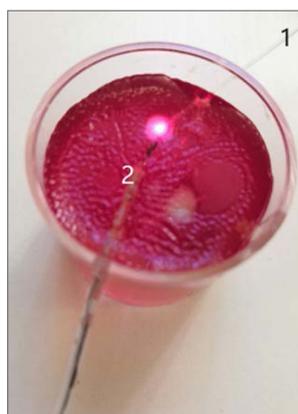


Рис. 3. Внешний вид контейнера с фантомом: в фантом введено световод (1), через торец которого наблюдается пилотное лазерное свечение; рядом с торцом установлен термосенсор (2).

Fig. 3. Appearance of the phantom container: an optical fiber (1) is introduced into the phantom, through the end of which a pilot laser glow is observed; a thermosensor (2) is installed near the end face.

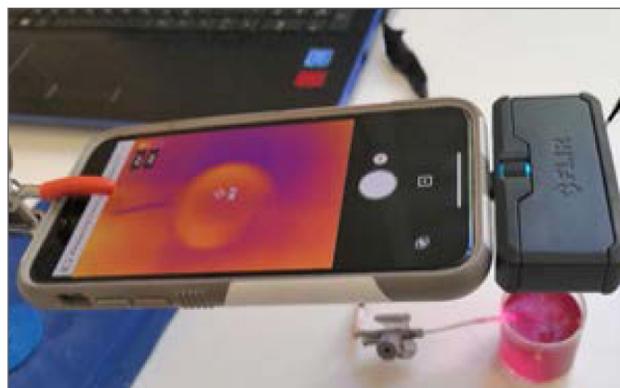


Рис. 4. Внешний вид тепловизора FLIRONE PRO for IOS. Стрелка указывает на тепловизор, расположенный как приставка к смартфону над фантомом.

Fig. 4. Appearance of FLIRONE PRO for IOS thermal imager. The arrow points to a thermal imager located as a prefix to a smartphone above the phantom.

Таблица 1

Характеристики используемого лазерного излучения

Table 1

Characteristics of the laser radiation used

Длина волны (нм) Wavelength (nm)	Мощность излучения (Вт) Radiation power (W)	Время облучения (с) Irradiation time (s)	Энергия (Дж) Energy (J)
970	2	60	120
1560	2	60	120
970+1560	2	60	120

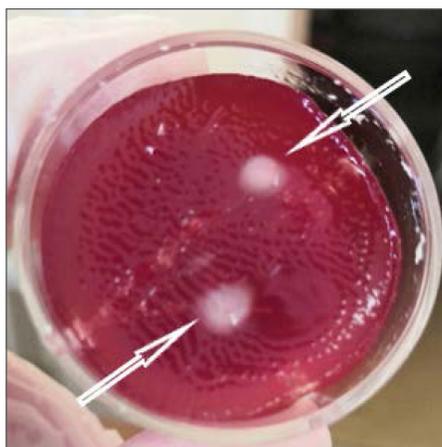


Рис. 5. Фантом. Стрелками показаны зоны помутнения в результате лазерного облучения.

Fig. 5. Phantom. The arrows show the turbidity zones as a result of laser irradiation.

ловизионная картина со значениями температуры в выбранных точках, которые регистрировались в режиме фото и видео (рис. 4).

В работе использовали световод с прямым выходом излучения, режимы которого подходят для применения при гипертермии опухолей мозга (табл. 1).

Был апробирован фантом двух типов с меньшим (F1: 101 мг гемоглобина) и с большим (F2: 202 мг гемоглобина) содержанием гемоглобина. F1 представлял собой модель для низко- и умеренноваскуляризованных опухолей, F2 – модель опухоли с более развитой сосудистой сетью. Используемые режимы лазерной гипертермии отчетливо показали зоны нагрева в виде помутнения фантома. Размер зоны помутнения варьировал от 4,5 до 5,5 мм (рис. 5).

Оценку особенности процесса коагуляции биофантома и размера зоны лазерной коагуляции на длине волны 970 нм и 1560 нм проводили отдельно для каждого из излучений, либо при их сочетанном действии. Сочетанное воздействие излучения оценивали как при последовательном, так и одномоментном воздействии исследуемых длин волн (табл. 2).

Результаты

Область помутнения фантома имела овально-округлую форму. Обращало внимание, что в модели F2 лазерное излучение 970 нм создает помутнение фантома, распространяемое кпереди от кончика световолокна, тогда как у луча 1560 нм наблюдалось распространение помутнения фантома как вперед, так и кзади от кончика световолокна. Это указывает на разницу как оптических свойств фантома для разных длин волн, так и разницу во взаимодействии с хромофорами. Комбинация двух длин волн в равной пропорции демонстрировала доминирование эффектов длины волны 970 нм, что было замечено и в более ранних собственных исследованиях.

Изучение визуальных эффектов коагуляции фантома показало, что максимальная площадь зоны коагуляции при воздействии длиной волны 1560 нм достигала 141,3 мм², что в три раза больше, чем при облучении длиной волны 970 нм (площадь 47,1 мм²). Средние значения площади пятна коагуляции составили для излучения 970 нм 43,2 (39,3-47,1) мм², для волны 1560 нм – 99,4 (56,5-141,3) мм² (p=0,41). Хотя площади пятна коагуляции отличались более чем в 2 раза, статистическая разница была недостоверной, возможно из-за ограниченного числа опытов. Облучение длиной волны 1560 нм во всех случаях давало больший прогрев биофантома, что имеет важное практическое значение. Основываясь на полученных данных эксперимента, в дальнейшем было использовано облучение мощностью не более 2 Вт, с общей дозой энергии не превышающей 120 Дж.

Визуализацию результатов лазерного воздействия на биофантом в режиме реального времени осуществляли с применением флуоресцентного органоскопа «FLUM-LL» [18], обеспечивающего мультиспектральную регистрацию изображений отдельно в RGB-каналах в режимах фото и видео с разрешением 1280x1024 и с кадровой частотой 14 Гц (Sony). Хотя спектральный диапазон этой системы формально ограничен длиной волны 1000 нм, высокая яркость лазерного излучения позволяла регистрировать картину, создаваемую не только лазером 970 нм, но и ла-

Таблица 2

Результаты облучения биофантома лазерным излучением с длиной волны 970 нм и 1560 нм

Table 2

Results of irradiation of the biophantom with laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm

Длина волны (нм) Wavelength (nm)	Мощность (Вт) Power (W)	Экспозиция (с) Exposure (s)	Энергия (Дж) Energy (J)	Зона коагуляции (мм) Coagulation zone (mm)	Площадь пятна (мм ²) Spot area (mm ²)	Эффекты коагуляции Effects of coagulation
Облучение одной длиной волны Single wavelength irradiation						
970	2	60	120	5x3	47,1	помутнение фантома clouding of the phantom
1560	2	60	120	9x5	141,3	помутнение фантома clouding of the phantom
Одновременное облучение двумя длинами волн Simultaneous irradiation with two wavelengths						
970 560	2 2 суммарно total 4	60	240	10x4	125,6	отчетливо слышны щелчки в зоне помутнения фантома clearly audible clicks in the phantom clouding zone
970 1560	1,5 0,5 суммарно total 2	60	120	5x2,5	39,3	помутнение фантома clouding of the phantom
970 1560	0,5 1,5 суммарно total 2	60	120	6x3	56,5	немного слабых щелчков в зоне помутнения фантома a few weak clicks in the phantom clouding zone
970 1560	0,5 2,5 суммарно total 3	60	150	8x4	100,5	немного слабых щелчков в зоне помутнения фантома a few weak clicks in the phantom clouding zone
Последовательное облучение биофантома Sequential biophantome irradiation						
1560 970	2 2	60 60	120 120	7x3	65,9	
970 1560	2 2	60 60	120 120	7x4 8x5 (повтор)	87,9 125,6	помутнение фантома clouding of the phantom

зером 1560 нм. Масштаб изображения контролировали с помощью пластиковой канцелярской линейки устанавливаемой в момент съемки непосредственно на фантом (рис. 6 и 7).

С точки зрения практического использования данных длин волн в хирургии глиальных опухолей мозга

важным фактором явилось плавно-равномерное нарастающее увеличение области помутнения фантома округло-овальной формы, обусловленное коагуляцией белка. Мы не наблюдали кипения, испарения фантома, образования пузырьков газа, либо появления дыма. При нагреве фантома отсутствовали какие-

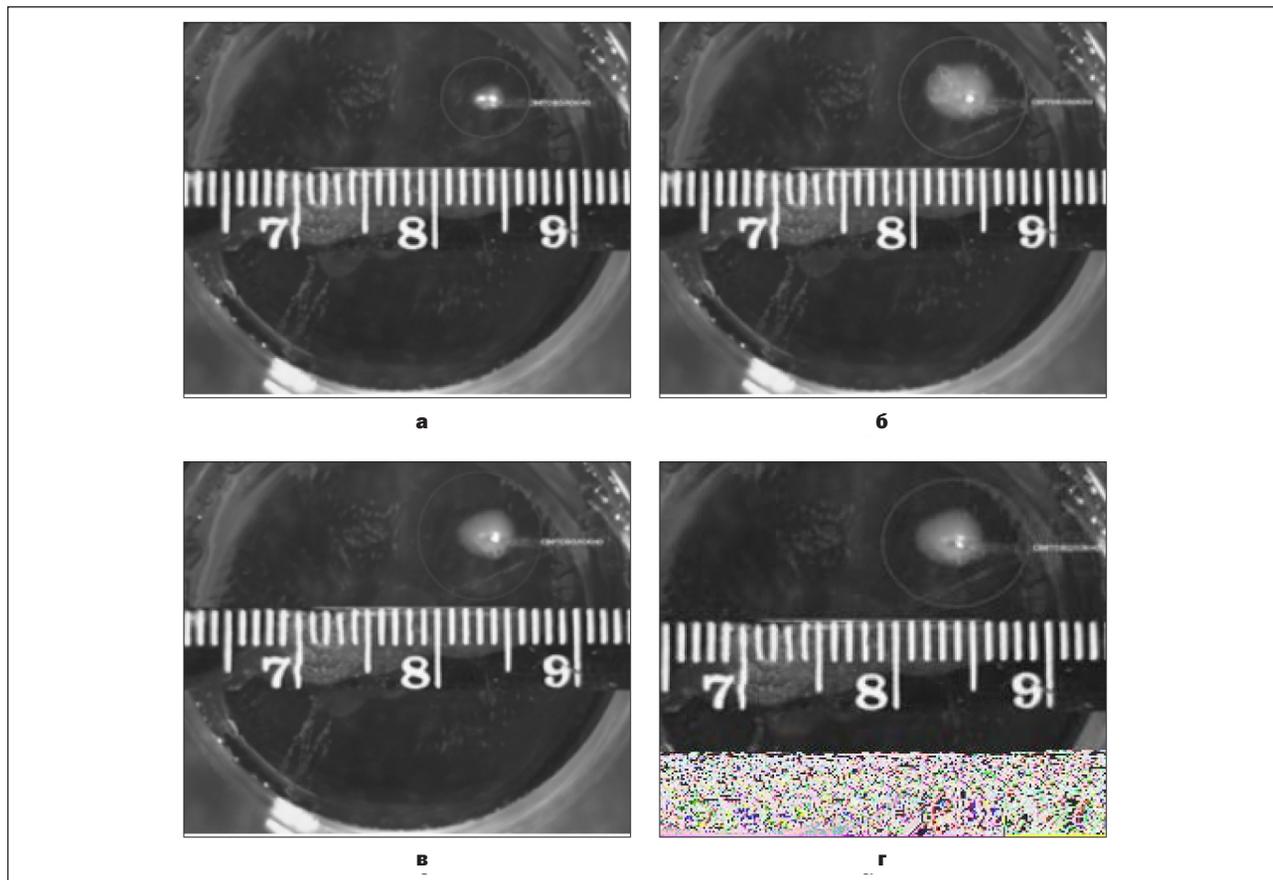


Рис. 6. Визуализация развивающейся зоны коагуляции (выделено кружком) при воздействии на участок фантома лазерным излучением 1560 нм: а – на 5 с облучения; б – на 20 с; в – на 40 с; г – на 60 с.

Fig. 6. Visualization of the developing coagulation zone (highlighted by a circle) when the phantom site is exposed to 1560 nm laser radiation: а - for 5 s of radiation; б - for 20 s; в - for 40 s; г - for 60 s.

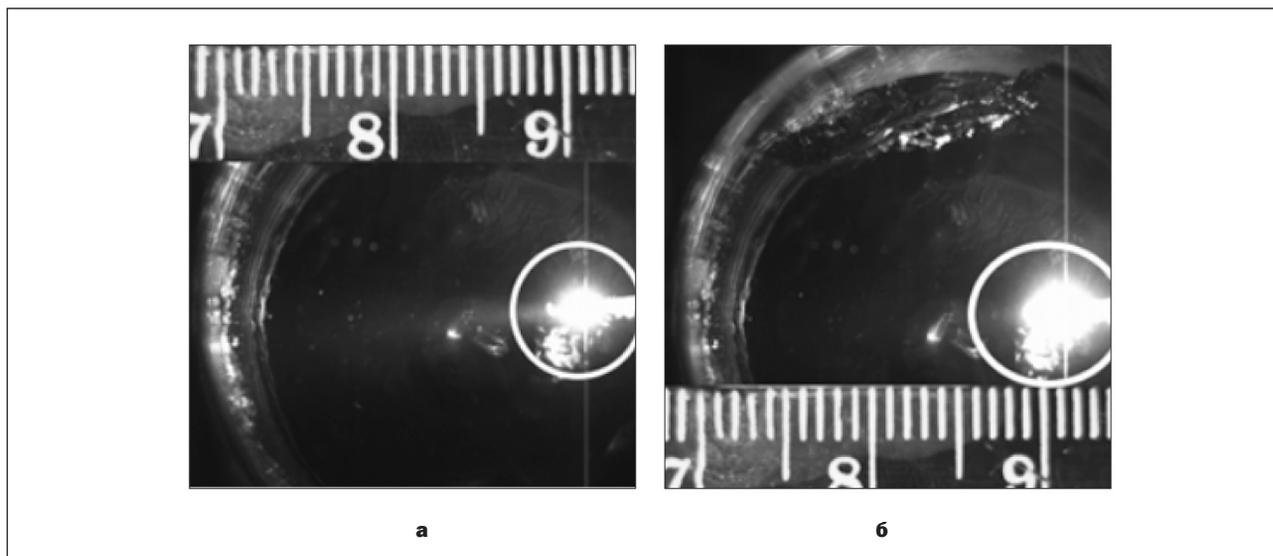


Рис. 7. Распределение лазерного излучения 970 нм в фантоме: а – 5 с воздействия; б – 60 с воздействия.

Fig. 7. Distribution of 970 nm laser radiation in the phantom: а – 5th s of exposure; б – 60th s of exposure.

либо шумы, щелчки, потрескивания и т.д. Этот факт указывает на оптимальные показатели лазерного излучения для плавного повышения температуры до 82,8°C с точки зрения безопасности для использования в хирургии опухолей мозга.

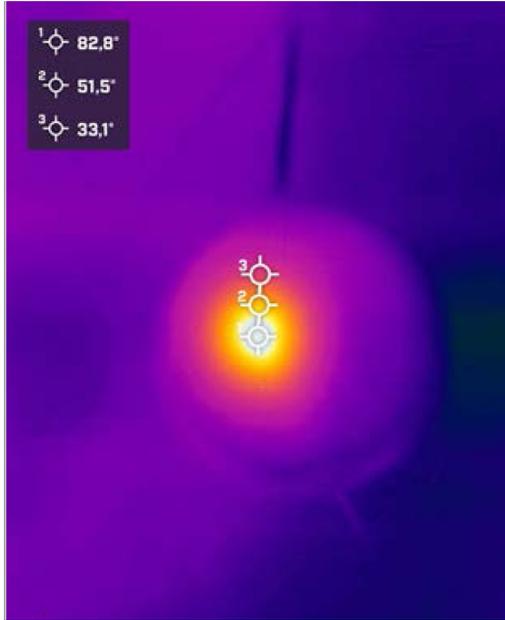


Рис. 8. Тепловизионное изображение участка фантома. Параметры температуры в 3 точках фантома на 60 с облучения длиной волны 1560 нм: 82,8°C у кончика световолокна; 51,5°C на расстоянии 2 мм и 33,1°C на расстоянии 4 мм от кончика световолокна.
Fig. 8. Thermal imaging of the phantom site. Temperature parameters in 3 points of the phantom on the 60th with exposure to a wavelength of 1560 nm: 82.8°C at the tip of the fiber; 51.5°C at a distance of 2 mm and 33.1°C at a distance of 4 mm from the tip of the fiber.

Термометрия

Измерение и распределение температуры в фантоме в результате лазерного облучения осуществляли как с помощью термосенсора, расположенного вблизи от кончика световолокна, так и с помощью тепловизионной приставки к смартфону FLIR ONE PRO for IOS, закрепляемой над фантомом (см. рис. 4). Тепловизионная приставка позволяла оценивать распределение температуры в различных частях фантома путем регистрации картины излучения объекта в инфракрасной области. Таким образом, имелась возможность одновременной регистрации температуры в режиме реального времени как с помощью термосенсора, фиксируемого на расстоянии 3 мм от торца световода, так и в трех точках тепловизионного изображения, выбираемых на расстоянии около 2 мм одна от другой. Пример тепловизионной картины распределения температуры и результаты ее оценки в 3 точках вблизи торца световолокна в конце 60 с облучения лазером показан на рис. 8. Температура, равная 82,8°C в центре облучения, указывала на коагуляцию в данной зоне. Такой градиент температуры от кончика световолокна коррелирует с данными литературы термометрии *ex vivo* [19].

Динамические измерения температуры фантома F1 у кончика световолокна с помощью цифрового термографа, выполненные в постоянном режиме облучения на длине волны 1560 нм, установили относительно быстрое ее повышение в первые 10 с. После 20 с температура слабо изменялась, составляя в среднем 71,8°C (рис. 9).

При облучении фантома F1 (с меньшей концентрацией гемоглобина) лазером с длиной волны 970 нм была получена менее динамичная и меньшая темпе-

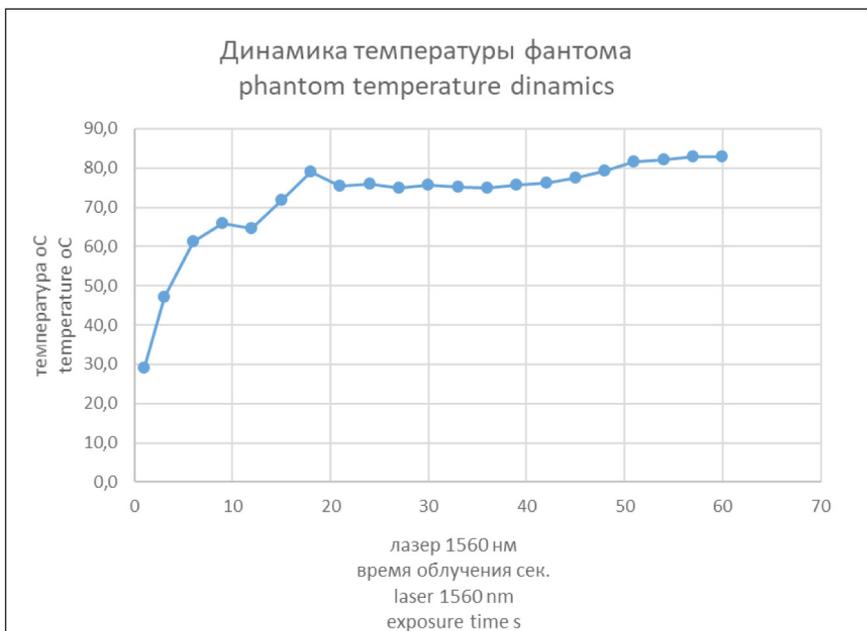


Рис. 9. Динамика температуры фантома при лазерном облучении на длине волны 1560 нм, мощность 2 Вт.
Fig. 9. The temperature dynamics of the phantom under irradiation with a 1560 nm laser, 2 W power.

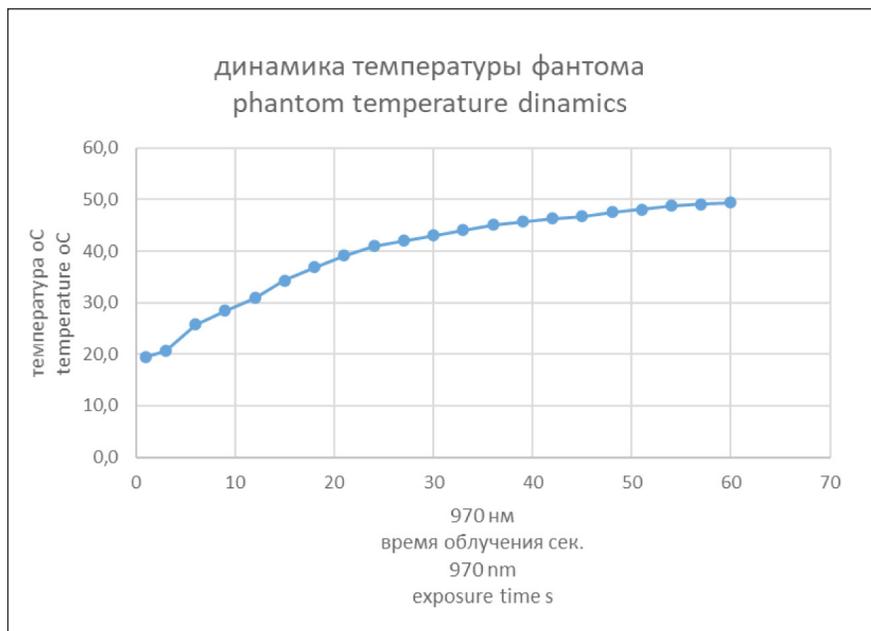


Рис. 10. Динамика температуры фантома при лазерном облучении на длине волны 970 нм, мощность 2 Вт.

Fig. 10. The temperature dynamics of the phantom under irradiation with a 970 nm laser, 2 W power.

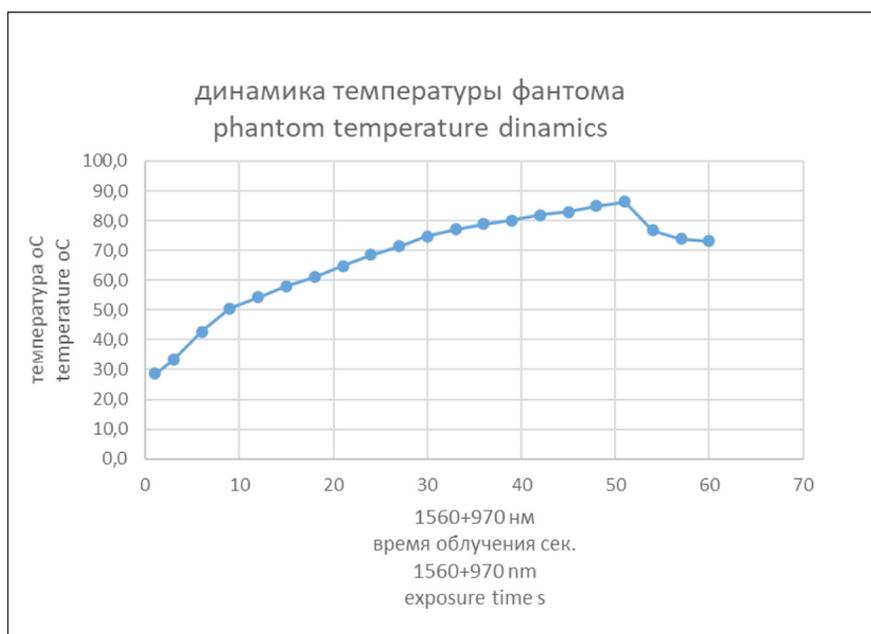


Рис. 11. Динамика температуры фантома у кончика световолокна, при синхронном облучении лазером волнами длиной 1560 нм и 970 нм.

Fig. 11. The temperature dynamics of the phantom at the tip of the optical fiber, during synchronous irradiation with a laser of 1560 nm and 970 nm.

ратура нагрева фантома. За 60 с она плавно возросла от комнатной температуры до 50°C (рис. 10).

При облучении фантома комбинацией волн длиной 1560 нм и 970 нм с суммарной мощностью 2 Вт также наблюдался плавный подъем температуры, напоминающий ход кривой для волны 970 нм, но достигающий более высокого уровня (88°C) с некоторым ее снижением после 50 с облучения. Средняя температура во время облучения составила 66,9°C (рис. 11).

Неравномерность нагрева фантома, наблюдаемую при облучении на длине волны 1560 нм или комбинацией излучения с длиной волны 970 нм и 1560 нм

можно объяснить фазовым переходом вещества второго типа вследствие нагрева.

Обсуждение

Таким образом, видеозапись камерой процесса лазерного облучения в реальном времени визуально продемонстрировала процесс гипертермии фантома, как модели опухоли мозга. Получены подтверждения плавности нагрева, безопасного достижения температур коагуляции используемых режимов и дозы лазерного излучения. Отсутствие кипения фантома, образования газа и дыма указывает на то, что темпе-

ратурный показатель в зоне взаимодействия фантома и лазерного луча составляет менее 100°C, что поддерживается в методологии гипертермии опухолей мозга. Этот факт также подтвержден нами в эксперименте с прямым измерением температуры термосенсором и тепловизором. Данное исследование показало различия использования излучения на двух длинах волны в температурных эффектах, размерах зон коагуляции, особенностях распространения зоны коагуляции по отношению к кончику световолокна. Все эти эффекты мы наблюдали с фантомом F1, содержащим меньшую концентрацию гемоглобина и используемым как модель слабо- или умеренноваскуляризированной опухоли. Фантом F2 с большим содержанием гемоглобина демонстрировал коагуляцию лишь непосредственно вблизи кончика световолокна. Эти особенности взаимодействия следует учитывать при планировании операции, хорошо визуализируя участки опухоли с гиперваскуляризацией.

Оба метода измерения температуры демонстрировали плавный ее подъем во время облучения. Чем дальше от кончика световолокна располагался датчик термодпары или точка измерения температуры у тепловизора, тем меньше была температура. Разница измерений температуры термодпарой и тепловизором достигала 7°C. Эту незначительную погрешность измерения двумя различными методами можно объяснить тем, что термодпара измеряет температуру внутри фантома, а тепловизор – с его поверхности [20]. Поэтому при фиксации температуры тепловизором мы располагали световолокно на глубине 1 мм от поверхности фантома.

Работа выполнена на двух типах фантомов, отличающихся по концентрации гемоглобина. Такой выбор сделан в связи с тем, что мы считаем важным разделять эффекты воздействия лазера на опухоли с разной степенью васкуляризации, что обусловлено различиями в уровне гемоглобина в опухолях. Различия в кровоснабжении требуют дифференцированного подхода к практическому применению методологии лазерной гипертермии. Разработаны и апробированы методы фиксации температуры в фантоме во время лазерного облучения. На основании показателей температуры установлено, что при использовании реальных рабо-

чих режимов температура не превышает 83°C, не достигает точки кипения, испарения фантома. Это подтверждает мягкость и безопасность данных режимов в достижении коагуляции опухоли. Несмотря на тот факт, что в фантоме, в отличие от опухоли, отсутствует микроциркуляция, данная работа позволила выявить отличия во взаимодействии с фантомом используемых двух длин волн. Полученные результаты подтверждают правильность выбранных режимов интерстициального лазерного облучения в малоинвазивной гипертермии внутримозговых опухолей.

Заключение

Зона нагрева волной 1560 нм всегда больше по размерам, чем при облучении 970 нм. Использование мощности облучения более 2 Вт, с одной стороны, увеличивает зону коагуляции, но при этом появляются слышимые щелчки, что говорит об абляции фантома, вскипании вследствие повышения температуры свыше 100°C. Поэтому превышение мощности интерстициального лазерного излучения более 2 Вт нецелесообразно, поскольку может быть сопряжено с нежелательными эффектами в опухолевой ткани и окружающей мозговой ткани и её сосудах. При суммарном облучении двумя волнами, зона коагуляции тем больше, чем больше мощность излучения 1560 нм. Результат коагуляции при последовательном облучении биофантома мало зависит от очередности выбранной длины волны. Нужно учитывать, что при облучении волной 970 нм зона коагуляции частично распространяется кзади от кончика световолокна, при длине 1560 нм практически вся зона коагуляции возникает кпереди от кончика волокна. Это указывает на различия во взаимодействии и в оптических свойствах этих двух длин волн по отношению к фантому. Излучение 970 нм меньше распространяется вперед, демонстрируя меньшую проникающую способность в фантоме. Распространение коагуляции кзади от кончика световолокна является следствием преобладания отражения света или движения тепловой энергии кзади. Все эти различия в распространении зоны коагуляции, динамики температуры важно учитывать как при планировании лечения, так и при практическом применении технологии малоинвазивной гипертермии внутримозговых опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mohammadi A., Bianchi L., Asadi S., Saccomandi P. Measurement of Ex Vivo Liver, Brain and Pancreas Thermal Properties as Function of Temperature // *Sensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 21(12). – P. 4236. doi: 10.3390/s21124236
2. Ahmed M., Brace C.L., Fred T Lee Jr. F.T., Goldberg S.N. Principles of and advances in percutaneous ablation // *Radiology*. – 2011. – Vol. 258(2). – P. 351-69. doi: 10.1148/radiol.10081634
3. Franzini A., Moosa S., Servello D., Small I., DiMeco F., Xu Z., Elias W.J., Franzini A., Prada F. Ablative brain surgery: an overview // *Int. J. Hyperth.* – 2019. – Vol. 36. – P. 64–80. doi:10.1080/02656736.2019.1616833

REFERENCES

1. Mohammadi A., Bianchi L., Asadi S., Saccomandi P. Measurement of Ex Vivo Liver, Brain and Pancreas Thermal Properties as Function of Temperature. *Sensors (Basel)*, 2021, vol. 21(12), pp. 4236. doi: 10.3390/s21124236
2. Ahmed M., Brace C.L., Fred T Lee Jr. F.T., Goldberg S.N. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*, 2011, vol. 258(2), pp. 351-69. doi: 10.1148/radiol.10081634
3. Franzini A., Moosa S., Servello D., Small I., DiMeco F., Xu Z., Elias W.J., Franzini A., Prada F. Ablative brain surgery: an overview. *Int. J. Hyperth.*, 2019, vol. 36, pp. 64–80. doi: 10.1080/02656736.2019.1616833

- Geoghegan R., Ter Haar G., Nightingale K., Marks L., Natarajan S. Methods of monitoring thermal ablation of soft tissue tumors - A comprehensive review // *Med. Phys.* – 2022. – Vol. 49(2). – P. 769-791. doi: 10.1002/mp.15439
- Chen C., Lee I., Tatsui C., Elder T., Sloan A.E. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review // *J. of Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 151. – P. 429–442. doi: 10.1007/s11060-020-03652-z
- Lagman C., Chung L.K., Pelargos P.E., Ung N., Bui T.T., Lee S.J., Voth B.L., Yang I. Laser neurosurgery: A systematic analysis of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapies // *J. Clin. Neurosci.* – 2017. – Vol. 36. – P. 20–26. doi: 10.1016/j.jocn.2016.10.019
- Острейко О.В., Можяев С.В. Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации // Патент РФ на изобретение №2533032 от 16.09.2014.
- Eranki A., Mikhaila A.S., Negussie A.H., Prateek S.K., Wooda B.J., Partanen A. Tissue-mimicking thermochromic phantom for characterization of HIFU devices and applications // *International Journal of Hyperthermia*. – 2019. – Vol. 36(1). – P. 518–529. doi: 10.1080/02656736.2019.1605458
- Negussie A.H., Partanen A., Mikhail A.S., Xu S., Abi-Jaoudeh N., Maruvada S., Wood B.J. Thermochromic tissue-mimicking phantom for optimisation of thermal tumour ablation // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – Vol. 32(3). – P. 239–43. doi: 10.3109/02656736.2016.1145745
- Dabbagh A., Jeet Abdullah B.J., Abu Kasim N.H., Ramasindarum C. Reusable heat-sensitive phantom for precise estimation of thermal profile in hyperthermia application // *Int. J. Hyperthermia*. – 2014. – Vol. 30(1). – P. 66–74. doi: 10.3109/02656736.2013.854930
- Bazrafshan B., Hubner F., Farshid P., Larson M.C., Vogel V., Mantele W., Vogl T.J. A liver-mimicking MRI phantom for thermal ablation experiments // *Med. Phys.* – 2011. – Vol. 38. – P. 2674–84. doi: 10.1118/1.3570577
- Davidson S.R.H., Sherar M.D. Measurement of the thermal conductivity of polyacrylamide tissue-equivalent material // *Int. J. Hyperthermia*. – 2003. – Vol. 19(5). – P. 551–62. doi: 10.1080/02656730310001607995
- Ningrum E.O., Purwanto A., Rosita G.C., Bagus A. The Properties of Thermosensitive Zwitterionic Sulfobetaine NIPAM-co-DMAAPS Polymer and the Hydrogels: The Effects of Monomer Concentration on the Transition Temperature and Its Correlation with the Adsorption Behavior // *Indones. J. Chem.* – 2020. – Vol. 20 (2). – P. 324–335. doi: 10.22146/ijc.41499
- Vogel A., Venugopalan V. Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103. – P. 577–644. doi: 10.1021/cr030683b
- Minton J.A., Iravani A., Yousefi A. Improving the homogeneity of tissue-mimicking cryogel phantoms for medical imaging // *Med. Phys.* – 2012. – Vol. 39(11). – P. 6796–807. doi: 10.1118/1.4757617
- Guntur S.R., Choi M.J. An improved tissue-mimicking polyacrylamide hydrogel phantom for visualizing thermal lesions with high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound in med. and biol.* – 2014. – Vol. 40(11). – P. 2680–2691. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.010
- Welch A.J., Gemert M.J.C. Optical-thermal response of laser-irradiation tissue. // Springer. – 2011. – 947 p. doi:10.1007/978-90-481-8831-4
- Kang U.K., Papayan G.V., Berezin I.B., Jin Bae-Soo, Kim S.V., Petrishchev N.N. Multispectral fluorescent organoscopes for in vivo studies of laboratory animals and their organs. *Optical Journal*, 2011, vol. 78(9), pp. 82–90. (in Russ.). OCIS codes: 170.0170, 170.3880, 170.3890, 170.4580
- Korganbayev S., Orrico A., Bianchi L., De Landro M., Wolf A., Dostovalov A., Saccomandi P. Closed-Loop Temperature Control Based on Fiber Bragg Grating Sensors for Laser Ablation of Hepatic Tissue // *Sensors* 2020. – Vol. 20(22). – P. 6496. doi.org/10.3390/s20226496
- Manns F., Milne P.J., Gonzalez-Cirre X., Denham, D.B., Parel J., Robinson D.S. In situ temperature measurements with thermocouple probes during laser Interstitial thermotherapy (LITT): quantification and correction of a measurement artifact // *Lasers Surg. Med.* – 1998. – Vol. 23(2). – P. 94–103. doi: 10.1002/(sici)1096-9101(1998)23:2<94::aid-lsm7>3.0.co;2-q
- Geoghegan R., Ter Haar G., Nightingale K., Marks L., Natarajan S. Methods of monitoring thermal ablation of soft tissue tumors - A comprehensive review. *Med. Phys.*, 2022, vol. 49(2), pp.769-791. doi: 10.1002/mp.15439
- Chen C., Lee I., Tatsui C., Elder T., Sloan A.E. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review. *J. of Neuro-Oncology*, 2021, vol. 151, pp. 429–442. doi: 10.1007/s11060-020-03652-z
- Lagman C., Chung L.K., Pelargos P.E., Ung N., Bui T.T., Lee S.J., Voth B.L., Yang I. Laser neurosurgery: A systematic analysis of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapies. *J. Clin. Neurosci.*, 2017, vol. 36, pp. 20–26. doi: 10.1016/j.jocn.2016.10.019
- Ostreyko O.V., Mozhaev S.V. Way of treatment of glial tumors of a brain of supratentorially localization. Patent of the Russian Federation for invention No. 2533032 of 16.09.2014.
- Eranki A., Mikhaila A.S., Negussie A.H., Prateek S.K., Wooda B.J., Partanen A. Tissue-mimicking thermochromic phantom for characterization of HIFU devices and applications, *International Journal of Hyperthermia*, 2019, vol. 36(1), pp. 518–529. doi: 10.1080/02656736.2019.1605458
- Negussie A.H., Partanen A., Mikhail A.S., Xu S., Abi-Jaoudeh N., Maruvada S., Wood B.J. Thermochromic tissue-mimicking phantom for optimisation of thermal tumour ablation. *Int. J. Hyperthermia*, 2016, vol. 32(3), pp. 239–43. doi: 10.3109/02656736.2016.1145745
- Dabbagh A., Jeet Abdullah B.J., Abu Kasim N.H., Ramasindarum C. Reusable heat-sensitive phantom for precise estimation of thermal profile in hyperthermia application. *Int. J. Hyperthermia*, 2014, vol. 30(1), pp. 66–74. doi: 10.3109/02656736.2013.854930
- Bazrafshan B., Hubner F., Farshid P., Larson M.C., Vogel V., Mantele W., Vogl T.J. A liver-mimicking MRI phantom for thermal ablation experiments. *Med. Phys.*, 2011, vol. 38, pp. 2674–84. doi: 10.1118/1.3570577
- Davidson S.R.H., Sherar M.D. Measurement of the thermal conductivity of polyacrylamide tissue-equivalent material. *Int. J. Hyperthermia*, 2003, vol. 19(5), pp. 551–62. doi: 10.1080/02656730310001607995
- Ningrum E.O., Purwanto A., Rosita G.C., Bagus A. The Properties of Thermosensitive Zwitterionic Sulfobetaine NIPAM-co-DMAAPS Polymer and the Hydrogels: The Effects of Monomer Concentration on the Transition Temperature and Its Correlation with the Adsorption Behavior. *Indones. J. Chem.*, 2020, vol. 20 (2), pp. 324–335. doi: 10.22146/ijc.41499
- Vogel A., Venugopalan V. Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues. *Chem. Rev.*, 2003, vol. 103, pp. 577–644. doi:10.1021/cr030683b
- Minton J.A., Iravani A., Yousefi A. Improving the homogeneity of tissue-mimicking cryogel phantoms for medical imaging, *Med. Phys.*, 2012, vol. 39(11), pp. 6796–807. doi: 10.1118/1.4757617
- Guntur S.R., Choi M.J. An improved tissue-mimicking polyacrylamide hydrogel phantom for visualizing thermal lesions with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound in med. and biol.*, 2014, vol. 40(11), pp. 2680–2691. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.010
- Welch A.J., Gemert M.J.C. Optical-thermal response of laser-irradiation tissue. *Springer*, 2011, 947 p. https://doi:10.1007/978-90-481-8831-4
- Kang U.K., Papayan G.V., Berezin I.B., Jin Bae-Soo, Kim S.V., Petrishchev N.N. Multispectral fluorescent organoscopes for in vivo studies of laboratory animals and their organs. *Optical Journal*, 2011, vol. 78(9), pp. 82–90. (in Russ.). OCIS codes: 170.0170, 170.3880, 170.3890, 170.4580
- Korganbayev S., Orrico A., Bianchi L., De Landro M., Wolf A., Dostovalov A., Saccomandi P. Closed-Loop Temperature Control Based on Fiber Bragg Grating Sensors for Laser Ablation of Hepatic Tissue. *Sensors* 2020, vol. 20(22), 6496. doi: 10.3390/s20226496
- Manns F., Milne P.J., Gonzalez-Cirre X., Denham, D.B., Parel J., Robinson D.S. In situ temperature measurements with thermocouple probes during laser Interstitial thermotherapy (LITT): quantification and correction of a measurement artifact. *Lasers Surg. Med.*, 1998, vol. 23(2), pp. 94–103. doi: 10.1002/(sici)1096-9101(1998)23:2<94::aid-lsm7>3.0.co;2-q