

На правах рукописи

Зотов Арсен Каренович

**ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА КРИОДЕСТРУКЦИИ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
САПФИРОВЫХ КРИОАППЛИКАТОРОВ**

Специальность 1.3.8 – Физика конденсированного состояния

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Черноголовка – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Институт физики твёрдого тела имени Ю.А. Осипьяна Российской академии наук

Научный руководитель:

Долганова Ирина Николаевна

кандидат технических наук, старший научный сотрудник,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт физики твердого тела имени Ю.А. Осипьяна
Российской академии наук»

Официальные оппоненты:

Мачихин Александр Сергеевич

доктор технических наук, заведующий лабораторией
акустооптической спектроскопии, Федеральное
государственное бюджетное учреждение науки «Научно-
технологический центр уникального приборостроения
Российской академии наук»

Субочев Павел Владимирович

кандидат физико-математических наук, заведующий
лабораторией ультразвуковой и оптико-акустической
диагностики, отдел радиофизических методов в медицине,
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Федеральный исследовательский центр
Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова
Российской академии наук»

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

**«Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени
Н.Г. Чернышевского»**

Защита состоится «8» декабря 2026 г. в 14 ч. 30 мин. на заседании
диссертационного совета 24.1.136.01 (Д002.100.02) при Федеральном
государственном бюджетном учреждении науки Институте физики твёрдого тела
имени Ю.А. Осипьяна Российской академии наук по адресу: 142432, Московская
область, г. Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, д. 2, ИФТТ РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИФТТ РАН и на сайте
<http://www.issp.ac.ru/main/index.php/ru/dis-council.html>.

Автореферат разослан <__> _____ 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.100.02

доктор физико-математических наук



Гаврилов Сергей Сергеевич

© Зотов А.К., 2026 г.

© ИФТТ РАН, 2026 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Достижения в области физики и материаловедения играют важную роль в современной медицине, способствуя созданию инновационных методов и инструментов для воздействия и исследования биологических тканей. Эти разработки, зачастую основанные сочетании различных физических эффектов, открывают новые возможности для решения клинических и исследовательских задач, включая терапию, хирургию и диагностику.

Одним из перспективных направлений, основанных на междисциплинарном подходе, является криохирургия. В ее основе лежит использование экстремально низких температур для направленного разрушения патологических тканей, что обеспечивает лечебный эффект. Метод криодеструкции, подразумевающий контролируемое замораживание тканей, активно применяется для удаления новообразований различной этиологии. Широкое внедрение криодеструкции в клиническую практику обусловлено ее преимуществами: минимальной инвазивностью, гемостатическим действием, сокращением реабилитационного периода, эффективным разрушением опухолевых структур, стимуляцией иммунного ответа, а также снижением риска интраоперационных осложнений [1–4]. Механизмы криодеструкции основаны на формировании внутри- и внеклеточных кристаллов льда, вызывающих механическое повреждение клеточных мембран, ишемию и апоптоз клеток вследствие разрушения микроциркуляторного русла. Для достижения максимальной эффективности критически важны скорость охлаждения и поддержание температуры ниже порога крионекроза в образующемся ледяном слое (обычно -40°C и ниже), что требует разработки специализированных систем, ключевым элементом которых являются криоаппликаторы. Они должны соответствовать требованиям биосовместимости, химической инертности, высокой теплопроводности при низких температурах и устойчивости к различным методам стерилизации.

Несмотря на многочисленные преимущества, криодеструкция связана с рядом рисков, которые могут ограничивать ее эффективность и безопасность. Одной из основных проблем является возможность повреждения здоровых тканей, окружающих патологический очаг, либо неполное разрушение последнего. Это происходит из-за низкой предсказуемости процесса в силу естественной вариабельности теплофизических параметров живых тканей. Поэтому процесс криодеструкции должен сопровождаться соответствующим мониторингом, позволяющим оценивать и контролировать различные стадии формирования ледяного слоя. Это накладывает дополнительное требование, предъявляемое к криоаппликаторам – возможность реализации мониторинга процесса криодеструкции.

В настоящее время применяются различные методы мониторинга, основанные на ультразвуковой визуализации (УЗИ) [5, 6], магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) [7–9] и термометрии [10, 11]. Однако они имеют ряд недостатков: высокая стоимость, сложность интеграции в хирургический процесс или недостаточная точность. Перспективным методом слежения за процессом криовоздействия является оптоакустический анализ [12, 13], однако на данной стадии разработки он обладает достаточно большой погрешностью измерений и дает возможность анализировать лишь срезы тканей. Применяемые в настоящее время криоаппликаторы, изготавливаемые из меди, латуни, никелида титана или других металлов и сплавов, также имеют ряд недостатков: неоднородность теплового поля на поверхности и связанные с этим риски неполного разрушения зоны патологии или повреждения здоровых тканей, ограниченный набор методов стерилизации, сложность интеграции систем мониторинга [3, 4, 14, 15]. Преодоление перечисленных недостатков возможно за счет использования профилированных кристаллов сапфира для создания криоаппликаторов в комбинации с разработкой методов оптического мониторинга процесса формирования ледяного слоя в тканях, интегрируемых в такие аппликаторы.

В связи с этим тема диссертационной работы, посвященная разработке оптических методов мониторинга криодеструкции и реализующих эти методы сапфировых криоаппликаторов, представляется актуальной в научном плане и практически значимой.

Целью работы являлась разработка оптических методов мониторинга формирования ледяного слоя в биологических тканях в процессе криодеструкции с использованием сапфировых криоаппликаторов.

Для достижения указанной цели были поставлены и решены следующие **задачи**:

1. Выращивание профилированных кристаллов сапфира для создания криоаппликаторов контактного типа, в том числе с возможностью оптического мониторинга процесса криодеструкции.
2. Экспериментальное сравнение временной зависимости температуры фантомов биологических тканей при использовании сапфировых и металлических криоаппликаторов.
3. Разработка на основе теории диффузии оптического излучения математической модели взаимодействия излучения с рассеивающей средой при контакте с ней сапфировых криоаппликаторов.
4. Разработка сапфирового криоаппликатора с возможностью мониторинга процесса криодеструкции с помощью анализа интенсивности диффузного рассеяния.

5. Разработка и экспериментальная апробация методов мониторинга процесса криодеструкции на основе анализа интенсивности диффузного рассеяния и ТГц импульсной спектроскопии с помощью сапфировых криоаппликаторов и оснастки.

Научная новизна:

- Предложена новая математическая модель, описывающая диффузно рассеянное излучение в среде в процессе формирования в ней ледяного слоя. На ее основе разработан новый метод мониторинга процесса криодеструкции с помощью сапфировых криоаппликаторов.
- Разработан новый метод мониторинга процесса криодеструкции биологических сред с помощью ТГц импульсной спектроскопии.
- Впервые экспериментально изучены сравнительные временные зависимости температуры фантомов биологических тканей при криодеструкции сапфировыми и металлическими криоаппликаторами, количественно оценивающие эффективность охлаждения.

Практическая значимость работы

Разработанные сапфировые криоаппликаторы и новые методы оптического мониторинга криодеструкции могут быть использованы в практической криохирургии для повышения ее безопасности, позволяя оценивать толщину формируемого ледяного слоя до 8 мм без использования дополнительных датчиков и методов визуализации.

Экспериментально продемонстрированы практические преимущества использования сапфировых криоаппликаторов по сравнению с металлическими. Демонстрировано достижение более низких температур, более высоких скоростей охлаждения биологической ткани и получения большего объема замороженной ткани в процессе криодеструкции.

Получены выражения для программного изменения весового сигнала в процессе формирования переходной трубчато-монолитной зоны полого сапфирового криоаппликатора при использовании метода некапиллярного формообразования. Это позволяет выращивать полые кристаллы различного диаметра и геометрии дна полости, предотвращая образование газовых включений. Спектр применения таких кристаллов не ограничивается рассматриваемой в диссертации областью.

Методы исследований. При выполнении работы применялись методы теории переноса излучения, теории диффузии оптического излучения в рассеивающих средах, ТГц импульсной спектроскопии, термометрии, методы выращивания профилированных кристаллов.

Достоверность результатов диссертации обеспечивается подготовкой и проработкой методик проведения натурных экспериментов, воспроизводимостью

экспериментальных данных, адекватным сравнением результатов эксперимента с данными контрольных измерений, осуществляемых с помощью микроскопии, визуализации и гистологического исследования образцов.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Разработанные и изготовленные криоаппликаторы на основе профилированных кристаллов сапфира позволяют осуществлять оптический мониторинг процесса формирования ледяного слоя в процессе криодеструкции.
- Получены значения температуры и объема ледяного слоя в модельных средах при использовании металлических и сапфировых криоаппликаторов, демонстрирующие способность последних увеличивать скорость и объем формируемого ледяного слоя.
- Разработанный метод мониторинга процесса криодеструкции с помощью сапфировых криоаппликаторов и анализа диффузно рассеянного излучения позволяет восстанавливать толщину ледяного слоя до 8 мм.
- Разработанный метод мониторинга процесса криодеструкции с помощью ТГц импульсной спектроскопии позволяет восстанавливать толщину ледяного слоя на малой глубине до 650 мкм.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.3.8. «Физика конденсированного состояния» (отрасль науки – физико-математические) по п. 6. Разработка экспериментальных методов изучения физических свойств и создание физических основ промышленной технологии получения материалов с определенными свойствами.

Личный вклад

Все результаты, представленные в диссертационной работе, получены лично автором либо при его непосредственном участии. Автор участвовал в постановке задач, разработке конструкций сапфировых криоаппликаторов, разработке экспериментальных методов измерения и анализа оптического диффузного и ТГц откликов от образцов рассеивающих сред при формировании в них ледяного слоя. Автором лично проведены все экспериментальные исследования по изучению эффективности сапфировых криоаппликаторов и влияния их теплофизических параметров и формы на скорость и объем формирования ледяного слоя, исследования по апробации разработанных методов, включая разработку алгоритмов мониторинга и обработку экспериментальных данных.

Апробация работы:

Результаты диссертации докладывались и обсуждались на следующих российских и международных научных мероприятиях: Saratov Fall Meeting (Саратов, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024); 12-е ежегодное заседание Научного Совета РАН по физике конденсированных сред и научно-практического семинара

«Актуальные проблемы физики конденсированных сред» (Черноголовка, 2019); SPIE Photonics Europe / Digital Forum 2020 (Франция, Страсбург, 2020); 19th International Conference Laser Optics 2020 (ICLO'20) (Санкт-Петербург, 2020); 13-е ежегодное заседание Научного Совета по физике конденсированных сред при отделении физических наук РАН и научно-практического семинара «Актуальные проблемы физики конденсированных сред» (Черноголовка, 2020); SPIE Optics+Photonics (Сан-Диего, США, 2021); SPIE Photonics West (Сан-Франциско, США, 2022); Advanced Laser Technologies (Москва, 2022); Advanced Laser Technologies (Самара, 2023); 17-я Международная конференция «Акустооптические и радиолокационные методы измерений и обработки информации» (Суздаль, 2024); 21st International Conference Laser Optics (Санкт-Петербург, 2024); 18th International Conference on Laser Applications in Life Sciences (Мюгла, Турция, 2024).

Публикации. По результатам диссертации опубликованы 9 научных статей, представленных в научных изданиях, включенных в перечень изданий рекомендованных ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, получен один патент РФ.

Структура и объём диссертации:

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений и списка использованных источников (222 наименования). Общий объем диссертационной работы составляет 142 страниц, 121 страниц основного текста, 1 страница списка сокращений, 21 страница списка использованных источников, 45 рисунков, 2 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту, отражены личный вклад автора и результаты апробации работы.

В **первой главе** проведен литературный обзор современных областей применения методов криодеструкции, механизмов повреждения биологических тканей при формировании ледяного слоя, требований к материалам криоинструментов, их классификация, а также анализ существующих и перспективных технологий мониторинга процесса криодеструкции.

На основе анализа литературных источников показано, что криодеструкция как метод локального разрушения патологических тканей экстремально низкими температурами активно применяется в онкологии, кардиологии и дерматологии. Однако её эффективность ограничена сложностью точного определения границ ледяного слоя [1], что повышает риски повреждения окружающих здоровых тканей

или неполного удаления патологического очага [16-20]. Ключевым механизмом криодеструкции является комбинация прямого (образование внутриклеточного льда) и косвенного (ишемия, апоптоз и воспаление) воздействия на клетки [20]. Критическими параметрами, определяющими эффективность криовоздействия, являются скорость охлаждения тканей, минимальная температура (ниже -40°C) в области ледяного слоя, продолжительность воздействия и скорость оттаивания.

Сформулирована проблема мониторинга процесса формирования ледяного слоя в биологических тканях в процессе криодеструкции. Критичным является определение положения границы раздела между ледяным слоем и незамороженной областью. Анализ существующих подходов к решению данной проблемы, построенных на измерении различных физических параметров объекта, выявил их ограничения. Термометрия обладает точечным характером измерений и не отражает температурное распределение в глубине ткани; УЗИ не позволяет визуализировать центральные области ледяного слоя и требует смещения датчика относительно аппликатора; МРТ и КТ накладывают строгие ограничения на материалы криоинструментов, требуют дорогостоящего оборудования и специализированных операционных; оптоакустический мониторинг применим преимущественно для анализа срезов тканей *ex vivo* и обладает возрастающей погрешностью в условиях *in vivo*. Все эти методы либо не обеспечивают мониторинг процесса криодеструкции с необходимой точностью в реальном времени, либо существенно ограничивают выбор материалов и конструкцию инструментов.

Были выделены требования, предъявляемые к материалам для криоинструментов – они должны сочетать высокую теплопроводность при криогенных температурах, низкую удельную теплоёмкость, биосовместимость, устойчивость к коррозии и методам стерилизации, допускать возможность мониторинга процесса криодеструкции. Традиционные материалы, такие как медь, латунь, нержавеющая сталь и никелид титана, несмотря на приемлемые теплофизические характеристики, сталкиваются с рядом ограничений: окислением поверхности, адгезией биоткани, неравномерностью теплового поля и ограниченным набором методов стерилизации.

Рассмотрены свойства сапфира и возможность его применения в качестве материала для криоаппликаторов. Он имеет высокую механическую прочность и твердость (9 по шкале Мооса), высокую теплопроводность (35–40 Вт/(м·К) при -196°C), превосходящую таковую для большинства металлов, а также исключительную химическую инертность к биологическим средам и устойчивость к механическим, термическим или химическим повреждениям при работе в агрессивных условиях. Сапфир также обладает низкой удельной теплоёмкостью, что минимизирует энергозатраты на охлаждение, и характеризуется

биосовместимостью, что подтверждено стандартами ISO 10993. Оптическая прозрачность сапфира в широком спектральном диапазоне (видимая, ближняя инфракрасная и ТГц области спектра) позволяет использовать его для доставки излучения к тканям для реализации оптического мониторинга процесса криодеструкции на основе измерения коэффициентов отражения, рассеяния, поглощения, анализа импульсного отклика [21, 22]. Различные варианты получения профилированных кристаллов, основанные на методе Степанова, позволяют выращивать кристаллы сложного профиля, требующие минимальной дополнительной механической обработки, что также способствует компактной реализации оптического мониторинга.

Рассмотрены оптические методы анализа параметров биологических сред, обладающие потенциалом для построения на их основе методов мониторинга процесса криодеструкции. Предложено использовать анализ интенсивности диффузно рассеянного излучения и ТГц импульсную спектроскопию благодаря их чувствительности к изменению структурных и оптических параметров тканей при образовании в них ледяного слоя.

На основе проведенного обзора сформулированы цель и задачи диссертации, направленные на создание методов оптического мониторинга процесса криодеструкции с помощью сапфировых криоаппликаторов.

Вторая глава диссертации посвящена изготовлению профилированных кристаллов сапфира для создания криоаппликаторов различной геометрии.

Для создания криоаппликаторов, реализующих функцию оптического мониторинга и обладающих высокой эффективностью охлаждения тканей, необходимо использовать кристаллы сапфира сложного профиля. Применение механической обработки для этой цели затруднено из-за высокой твердости сапфира. Для решения этой проблемы в работе были применены методы выращивания кристаллов из расплава, основанные на концепции А.В. Степанова [23], позволяющие получать кристаллы сапфира заданного поперечного сечения непосредственно в ходе ростового процесса с минимальной дополнительной механической обработкой (резка, полировка внешних поверхностей) [A1, A2].

Для выращивания образцов кристаллов применялись метод с капиллярной подпиткой (Edge-defined Film-fed Growth, EFG) и метод некапиллярного формообразования (Non-Capillary Shaping, NCS). Выращивание профилированных кристаллов сапфира проводилось на ростовых установках индукционного нагрева НИКА и НИКА-ПРОФИЛЬ, оснащенных датчиками веса [24, 25]. Для выращивания кристаллов сапфира постоянного и переменного поперечного сечения методами EFG и NCS разработаны специальные формообразующие устройства.

С помощью метода EFG были получены кристаллы сапфира цилиндрической формы с одним и несколькими внутренними каналами. С помощью метода NCS были получены как монолитные цилиндрические кристаллы, так и полые кристаллы с переходом трубчатой части на монолитную. В последнем случае применялась модификация метода NCS, заключающаяся в наличии бокового отверстия в формообразователе, позволяющего посредством перемещения уровня расплава переключаться между каналами подпитки (рис. 1.).

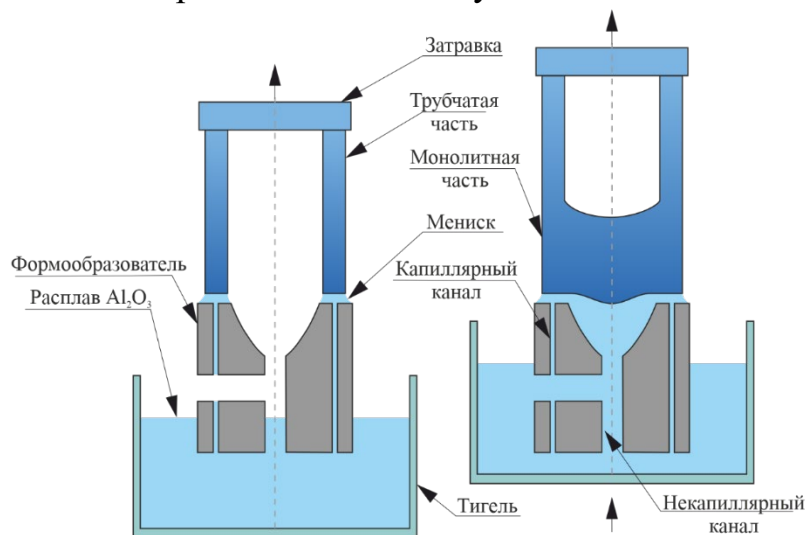


Рис. 1. Схема выращивания трубчатой (а) и монолитной (б) частей кристаллов методом NCS.

Для контроля и поддержания требуемого поперечного сечения кристаллов и состояния фронта кристаллизации была реализована обратная связь по пропорционально-интегрально-дифференциальному закону на основе программных и измеренных с помощью датчика веса абсолютных значений и отклонения скорости изменения массы кристалла. Обратная связь позволяет автоматически регулировать мощность нагрева, скорость вытягивания кристалла и перемещения тигля, предотвращая переохлаждения межфазной границы, сопровождающегося образованием ячеистого фронта кристаллизации с последующим возникновением газовых включений. Для выращивания монолитных, одно- и многоканальных стержней применялись известные программные функции изменения веса кристалла [26]. Поскольку для выращивания кристалла переходной формы методом NCS подобные выражения отсутствуют, в диссертации были получены функции для программного изменения весового сигнала в процессе формирования переходной трубчато-монолитной зоны на основе закона Бойля-Мариотта и уравнения сохранения массы с учетом геометрии кристалла, геометрии формообразователя и тигля [A1]. Для стадии поднятия расплава по некапиллярному каналу перед началом формирования перехода с трубчатой части на монолитную эффективная масса кристалла определяется как:

$$M_d = M_c + M_m + M_p, \quad (1)$$

$$\dot{h}_{p,d} = \left[\pi \rho_s \frac{(R_1^2 - f^2(l))}{\rho_L (\pi R_T^2 - S_d)} \right] v_c - v_T, \quad (6)$$

где S_d - площадь нижней части формообразователя, погруженного в расплав, v_T - скорость перемещения тигля, R_T - внутренний радиус тигля.

Для проверки полученных выражений был рассчитан весовой сигнал на основе параметров тепловой зоны и режимов выращивания кристалла с учетом параболической формы перехода с трубчатой части на монолитную. Измеренный сигнал при подъеме расплава без системы автоматического контроля продемонстрировал квазилинейное изменение (рис. 3) и совпадал с расчетным значением: ошибка составила менее 5%.

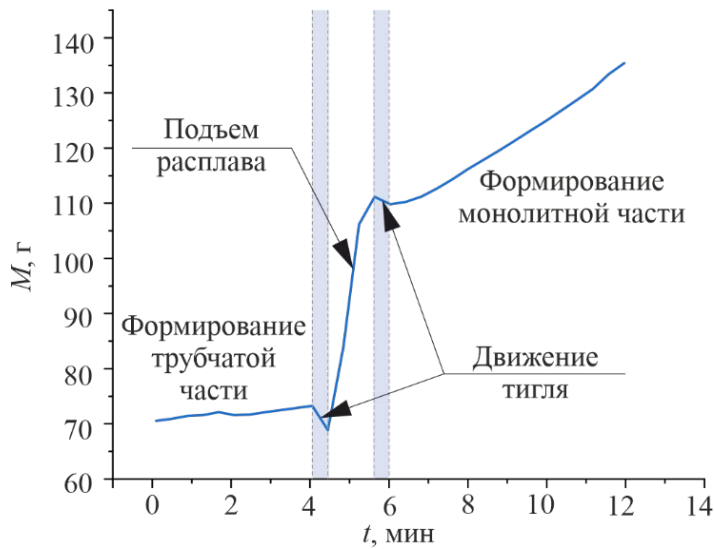


Рис. 3. Изменение весового сигнала при выращивании кристалла сапфира с переходом от трубчатой части к монолитной.

На рис. 4 приведены профилированные кристаллы сапфира, выращенных EFG и NCS методами. В объеме кристалла переменного сечения с внешним диаметром 18 мм отсутствуют газовые включения (рис. 4 (г)), что позволяет использовать высококачественные профилированные кристаллы для интеграции систем оптического мониторинга криодеструкции.

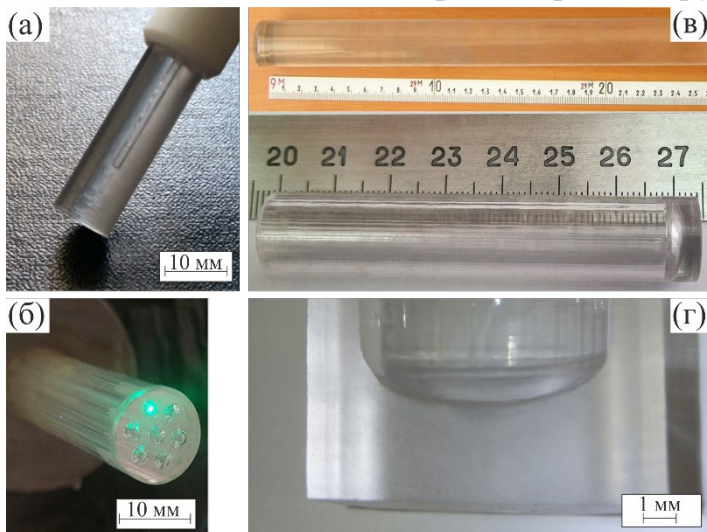


Рис. 4. Профилированные кристаллы сапфира. (а), (б) Одно- и многоканальные кристаллы, полученные методом EFG. (в) Монолитный и полый кристаллы, полученные методом NCS. (г) Продольное сечение перехода с трубчатой части кристалла на монолитную.

В третьей главе проведено экспериментальное исследование влияния теплофизических характеристик криоаппликаторов на эффективность криодеструкции.

Был разработан экспериментальный стенд, позволяющий измерять: 1) температуру модельной среды (фантома на основе гидрогеля и желатина), имитирующей теплофизические свойства биологических тканей, 2) размеры ледяного слоя в процессе криодеструкции при условии термостатирования фантома. Сравнивались температура, скорость ее изменения и объем ледяного слоя при воздействии монолитных криоаппликаторов из сапфира, меди и латуни диаметром 11 мм и длиной 18 см, охлаждаемых жидким азотом [А3]. Результаты эксперимента приведены на рис. 5.

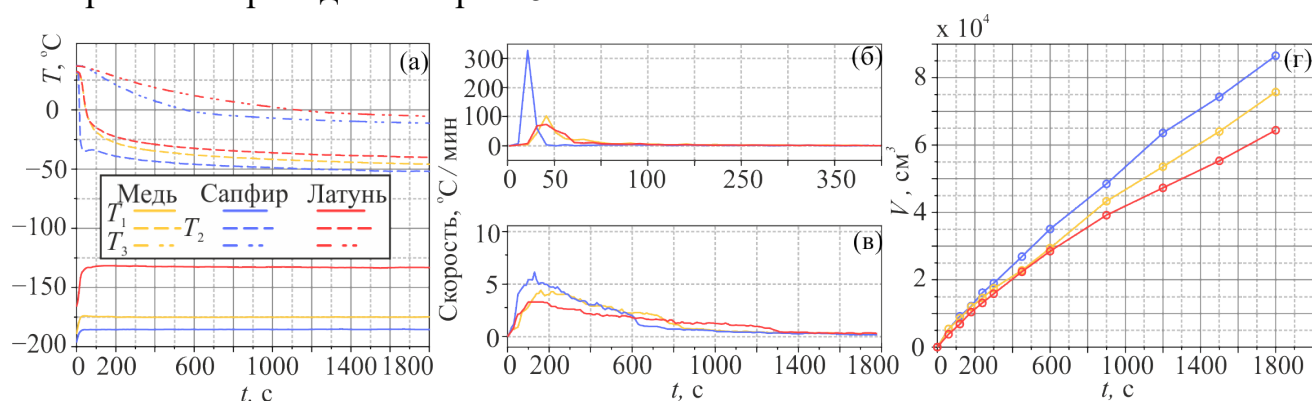


Рис. 5. Формирование ледяного слоя в фантоме ткани монолитными криоаппликаторами. (а) Температура на поверхности аппликатора (T_1), на глубине 2 мм (T_2) и 10 мм (T_3) в объеме образца. Скорости охлаждения на глубине (б) 2 мм и (в) 10 мм. (г) Объем ледяного слоя.

Установлено, что сапфировый криоаппликатор обеспечивает достижение более низких температур на контактной поверхности контакта с фантомом ткани и в объёме образца. Благодаря высокой теплопроводности сапфира при криогенных температурах, его поверхность быстрее охлаждается до температуры жидкого азота, что способствует более интенсивному и быстрому формированию ледяного слоя с температурой, критичной для образования крионекроза. Кроме того, он формирует ледяной слой большего объёма.

Было исследовано влияние однократного криовоздействия на контактные поверхности сапфировых и металлических аппликаторов. С помощью микроскопии показано, что 15-секундный контакт с тканью *ex vivo* приводит к минимальной адгезии биологического материала к сапфиру: на его поверхности не выявлено деградации или значительного загрязнения, тогда как на медных и латунных аппликаторах наблюдались частицы ткани [А3]. Это подтверждает высокую химическую инертность сапфира и его устойчивость к многократной

клинической эксплуатации. Минимальная адгезия предотвращает механическое повреждение ткани при отрыве криоаппликатора.

Экспериментально с помощью фантома ткани оценивалось влияние полости в кристалле сапфира на температуру и объем ледяного слоя объекта криодеструкции. Результаты измерений приведены на рис. 6 [A1]. У поверхности контакта температурные различия оказались незначительными, однако полые аппликаторы за счёт большей площади контакта с жидким азотом продемонстрировали более интенсивное охлаждение на глубине 11 мм (рис. 6 (а)). Данная конструктивная особенность позволяет полым аппликаторам формировать ледяной слой большего объёма (рис. 6 (б)).

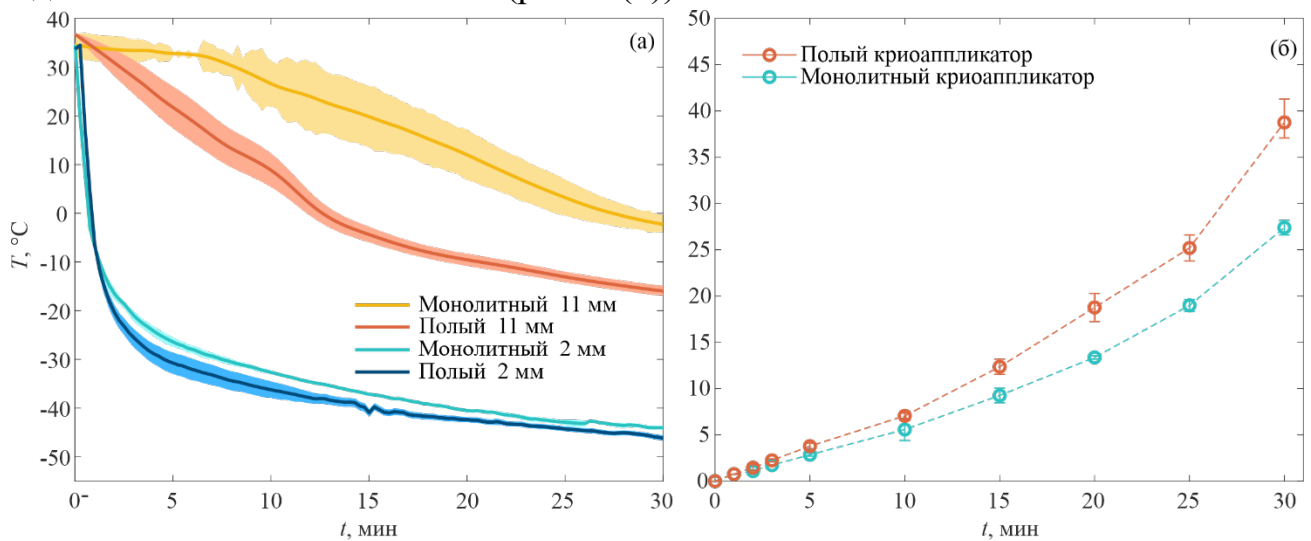


Рис. 6. Формирование ледяного слоя монолитным и полым сапфировыми криоаппликаторами. (а) Температуры образца при формировании ледяного слоя на глубине 2 и 11 мм. (б) Объем ледяного слоя в образце.

Полученные во второй главе результаты позволили количественно описать влияние теплофизических свойств сапфира на эффективность криодеструкции и подтвердили целесообразность интеграции оптических методов мониторинга в конструкцию сапфировых криоаппликаторов.

Четвертая глава посвящена разработке и апробации оптических методов мониторинга процесса криодеструкции и оценке толщины ледяного слоя в биологических тканях, основанных на измерении и анализе интенсивности диффузно рассеянного излучения и ТГц импульсной спектроскопии.

На основе диффузионного приближения теории переноса излучения в рассеивающих средах [27, 28], а также в приближении нормального падения излучения на поверхность плоско-параллельной среды, состоящей из слоя конечной толщины L_1 , соответствующему ледяному слою, и полубесконечного слоя незамороженной ткани, была предложена математическая модель, описывающая интенсивность диффузно рассеянного излучения на поверхности ткани в произвольной точке на расстоянии ρ от источника [A4,A5]. Диффузно

рассеянное излучение на поверхности среды имеет интенсивность, нормированную на интенсивность излучения источника:

$$R(\rho, L_1(t)) = D_1 \frac{\partial}{\partial z} \Phi(\rho, z, L_1(t), \omega) \Big|_{z=0}, \quad (7)$$

где D_1 – коэффициент диффузии в ледяном слое, зависящий от коэффициентов поглощения μ_a , приведенного рассеяния μ'_s , t – время от начала криодеструкции, z – расстояние от поверхности образца в направлении падения излучения, $\Phi(\rho, z, L_1(t), \omega)$ – поток фотонов в ледяном слое в точке (ρ, z) , который находится из решения уравнения диффузии с учетом экстраполированного граничного условия [28] и имеет вид:

$$\Phi(\rho, z, L_1(t), \omega) = \frac{1}{\pi a'^2} \sum_{n=1}^{\infty} G(s_n, z, \omega, L_1(t)) J_0(s_n \rho) J_1^{-2}(s_n a') \quad (8)$$

$$G(s_n, z, \omega, L_1(t)) = \frac{e^{-\alpha_1 |z-z_0|} - e^{\alpha_1 (z+z_0+2z_b)}}{2D_1 \alpha_1} + \frac{\sinh[\alpha_1 (z_0 + z_b)] \sinh[\alpha_1 (z + z_b)]}{D_1 \alpha_1 e^{\alpha_1 (L_1(t) + z_b)}} \cdot \frac{D_1 \alpha_1 - D_2 \alpha_2}{D_1 \alpha_1 \cosh[\alpha_1 (L_1(t) - z_b)] + D_2 \alpha_2 \sinh[\alpha_1 (L_1(t) - z_b)]}, \quad (9)$$

$$\alpha_k = \sqrt{\frac{\mu_{a,k}}{D_k} + s_n^2 + \frac{i\omega}{D_k c}}, \quad (10)$$

ω – частота модуляции излучения источника, s_n – положительные корни функций Бесселя первого рода и m -го порядка, нормированные на $a' = a + z_b$, определяемые с помощью выражения $J_0(s_n a') = 0$, a – радиус оцениваемого объема среды, z_b – положение экстраполированной границы раздела, зависящая от показателей преломления слоев n_1 и n_2 , $z_0 = \mu'_{s,1}{}^{-1}$, $G(s_n, z, \omega, L_1(t))$ – функция Грина двуслойной рассеивающей среды. При $\omega \neq 0$ интенсивность диффузно рассеянного излучения характеризуется постоянной (DC) и переменной (AC) составляющими, а также разностью фаз (PH) относительно модуляции излучения источника. Переменная составляющая связана с $R(\rho, L_1(t))$:

$$AC(\rho, t) = |R(\rho, L_1(t))|. \quad (11)$$

Зависимости $AC(\rho)$, $DC(\rho)$, $PH(\rho)$ характеризуются соответствующими наклонами S_{AC} , S_{DC} , S_{PH} функций $\ln \rho^2 AC(\rho)$, $\ln \rho^2 DC(\rho)$, $PH(\rho)$, на основе которых при $L_1 = 0$ определяются коэффициенты рассеяния и поглощения незамороженного слоя среды [29]:

$$\mu_{a,2} = -\frac{w}{2c} \left(\frac{S_{PH}^2}{S_{AC}^2} - \frac{S_{AC}^2}{S_{PH}^2} \right)^{-\frac{1}{2}}, \quad (12)$$

$$\mu'_{s,2} = \frac{S_{AC}^2 - S_{PH}^2}{3\mu_{a,2}}. \quad (13)$$

Параметры ледяного слоя моделируются с учетом малости коэффициента поглощения по сравнению с коэффициентом рассеяния:

$$\mu'_{s,1} = \mu'_{s,2} + \Delta\mu'_s; \mu_{a1} = \mu_{a2}, \quad (14)$$

где $\Delta\mu'_s$ – некоторое приращение редуцированного коэффициента рассеяния в ледяном слое по сравнению с незамороженной тканью. Выражения (7)-(14) образуют математическую модель, описывающую взаимодействие излучения с рассеивающей двухслойной средой при контакте с ней сапфировых криоаппликаторов на основе теории диффузии оптического излучения.

На основе предложенной модели был разработан метод мониторинга процесса криодеструкции с помощью сапфировых криоаппликаторов, позволяющий восстанавливать толщину ледяного слоя в различные моменты времени [А4-А7]. Он заключается в решении обратной задачи на основе измерений и моделирования интенсивности диффузно рассеянного от среды излучения в различных точках на поверхности среды с помощью минимизации функционала ошибки [А4, А5]:

$$L_1(t) = \arg \min \sum_{i=1}^k [AC(\rho_i, t) - R(\rho_i, L_1(t), \mu'_{s,1}, \mu'_{s,2}, \mu_{a1}, \mu_{a2}, n_1, n_2)]^2, \quad (15)$$

где $AC(\rho_i, t)$ – измеренные значения интенсивности, k – число точек измерения сигнала. При увеличении ρ интенсивность сигнала и отношение сигнал-шум падает. В случае, когда доля таких точек велика в общем массиве измеряемых данных, предложено использовать альтернативный метод решения обратной задачи посредством минимизации функционала [А6, А7]:

$$L_1(t) = \arg \min [\mu_{\text{eff, meas}}(t) - \mu_{\text{eff, th}}(L_1(t), \mu'_{s,1}, \mu'_{s,2}, \mu_{a1}, \mu_{a2}, n_1, n_2)]^2, \quad (16)$$

где $\mu_{\text{eff, meas}}$ и $\mu_{\text{eff, th}}$ – измеряемый и рассчитанный на основе модели эффективные коэффициенты экстинкции, связанные с коэффициентами рассеяния и поглощения выражением $\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a(3\mu_a - \mu'_s)}$. Для двух точек ρ_1 и ρ_2

$$\mu_{\text{eff}} = \frac{\ln \rho_1^m R(\rho_1) - \ln \rho_2^m R(\rho_2)}{\rho_2 - \rho_1}, \quad (17)$$

где параметр m зависит от ρ .

При моделировании диффузного рассеяния в частотной области ($\omega \neq 0$) значения $\mu_{a,2}$ и $\mu'_{s,2}$ определяются из выражений (12) и (13), при анализе в стационарном режиме ($\omega = 0$) все параметры слоистой среды задаются из определенного диапазона допустимых значений. Была разработана программная реализация предложенного метода.

На основе выращенных кристаллов сапфира и предложенного метода мониторинга процесса криодеструкции были разработаны и изготовлены криоаппликаторы, позволяющие измерять интенсивность диффузно рассеянного излучения [А4–А6, А8, А9]. С их помощью была проведена апробация метода мониторинга.

Для апробации метода с помощью анализа диффузного рассеяния в частотной области был разработан криоаппликатор, показанный на рис. 7. В одноканальном сапфировом стержне с диаметром 12,5 мм было выполнено боковое отверстие, куда помещался стек оптических волокон, образующих каналы подсветки, в центральном канале располагался жгут волокон детектирования. Источник лазерного излучения с длиной волны $\lambda = 692$ нм и частотой модуляции $\omega = 110$ ГГц, детектор (фотоумножитель), блоки усилителя и АЦП были интегрированы в коммерческой системе Oxiplex TS (ISS, США). Измерение сигналов диффузно рассеянного излучения проводилось на расстояниях 2,11, 3,34, 4,57 и 6,42 мм между положениями источника и детектора, соответствующих положениям выбранных оптических волокон. Нижняя поверхность сапфирового криоаппликатора была закрыта плоским сапфировым окном толщиной 0,9 мм, уменьшающим возможное искажение световых лучей и предохраняющим волокна от контакта с тканями при приведении аппликатора в контакт и формировании ледяного слоя. Сапфировый стержень был частично погружен в жидкий азот, как показано на рис. 7 (а). Для восстановления толщины ледяного слоя использовалось выражение (15).

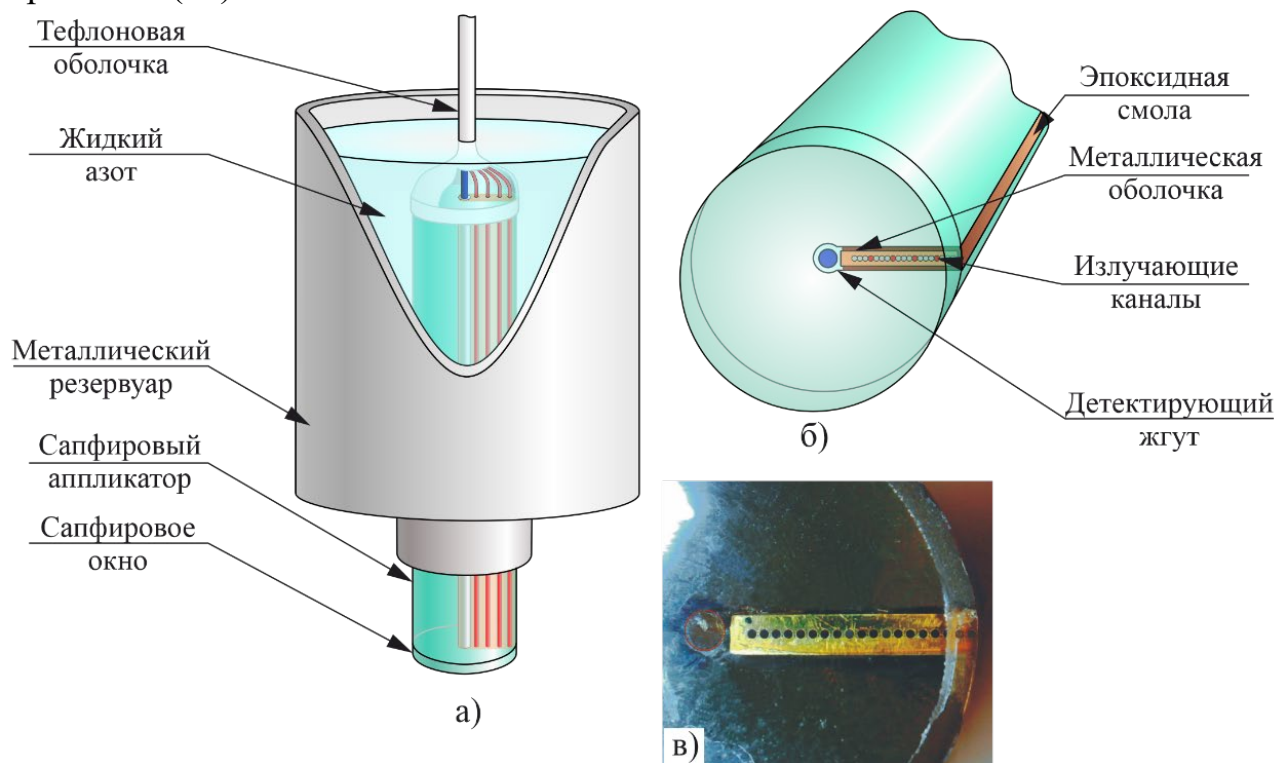


Рис. 7. Сапфировый криоаппликатор с функцией оптического мониторинга процесса криодеструкции. (а) Общая схема криоаппликатора. (б) Схема

расположения оптических волокон внутри аппликатора. (в) Фотография контактной поверхности аппликатора.

Проводилась предварительная калибровка криоаппликатора в отсутствие охлаждения с использованием тестовых объектов с известными параметрами, позволяющая определить поправки к $AC(\rho)$ в каждом канале. Для апробации разработанного метода мониторинга был использован желатиновый фантом с добавлением 2% жировой эмульсии (интралипид). Контрольные измерения L_1 выполнялись независимо: в выбранные моменты времени проводилось визуальное измерение максимальной толщины ледяного слоя. Результаты апробации (рис. 8) демонстрируют хорошее совпадение с контрольными измерениями. Наблюдаемые отклонения, усиливающиеся после 60 с (8 мм), обусловлены использованием плоскопараллельного приближения при моделировании рассеивающей среды. Таким образом, метод анализ диффузного рассеяния в частотной области в четырех точках на поверхности объекта позволяет восстанавливать толщину ледяного слоя до 8 мм.

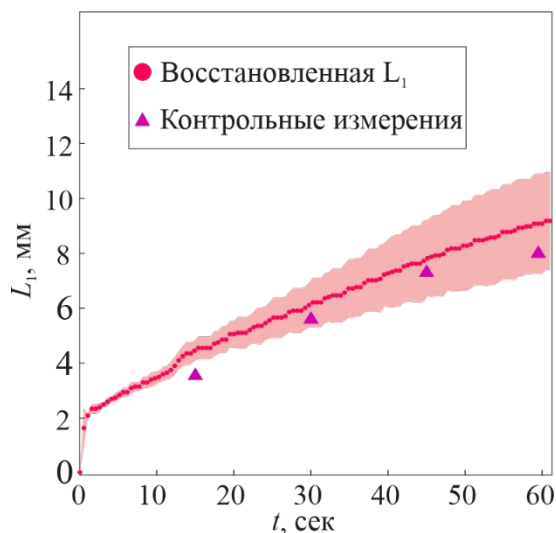


Рис. 8. Сравнение толщины L_1 , восстановленной с помощью метода мониторинга криодеструкции при анализе диффузного рассеяния в частотной области, с данными контрольных измерений, погрешность соответствует $\pm \sigma$.

Для апробации метода мониторинга с помощью анализа диффузного рассеяния в стационарном режиме был разработан криоаппликатор [А6, А9], схема которого показана на рис. 9. В многоканальном сапфировом стержне с диаметром 12 мм и длиной 149 мм были зафиксированы три оптических волокна (диаметром 200 мкм, $NA = 0,22$) на расстоянии 4 мм между ними: два соединялись с детекторами (спектрометры CCS100/M, Thorlabs, США), одно – с источником излучения (лазерный диод M530F2, Thorlabs, США) с длиной волны 530 нм. Аналогично нижняя поверхность сапфирового криоаппликатора была закрыта плоским сапфировым окном толщиной 0,9 мм, сапфировый стержень был частично погружен в жидкий азот, проводилась предварительная калибровка. Для восстановления толщины ледяного слоя использовалось выражение (16). Апробация метода мониторинга проводилась с использованием желатинового

фантома с добавлением 1% жировой эмульсии (Liporplus 20). Контрольные измерения L_1 выполнялись независимо: проводилась цифровая визуализация процесса формирования ледяного слоя в желатиновом фантоме в отсутствие рассеивающей эмульсии.

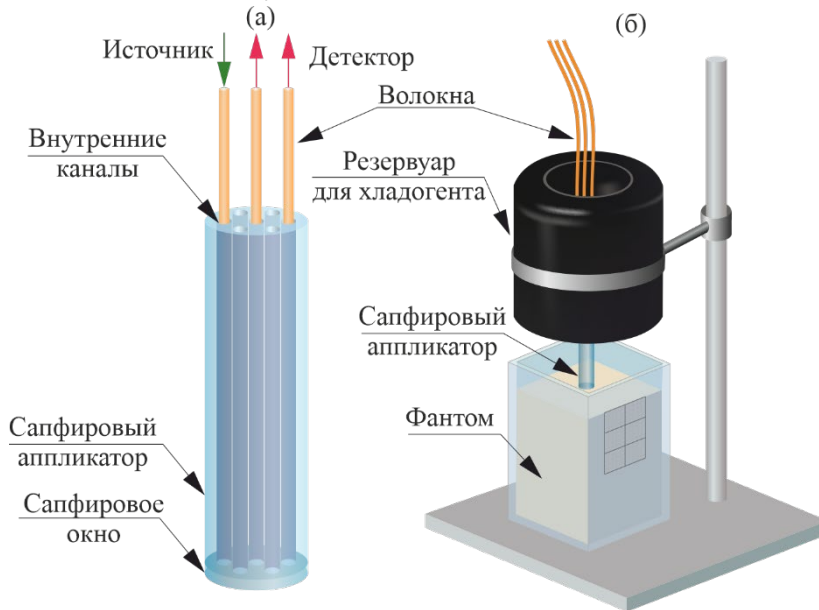


Рис. 9. Схема сапфирового криоаппликатора с двумя детектирующими каналами. (а) Схема расположения волокон. (б) Схема эксперимента.

Результаты апробации приведены на рис. 10. Метод демонстрирует достаточно хорошее совпадение восстановленных и контрольных значений L_1 в диапазоне от 10 до 50 с. Погрешность составляет менее 1,5 мм в этой области и резко возрастает после 8 мм. Таким образом, предложенный метод мониторинга процесса криодеструкции на основе анализа интенсивности диффузно рассеянного излучения как в частотной области, так и в стационарном режиме, с помощью изготовленных сапфировых аппликаторов позволяет оценивать толщину ледяного слоя до 8 мм.

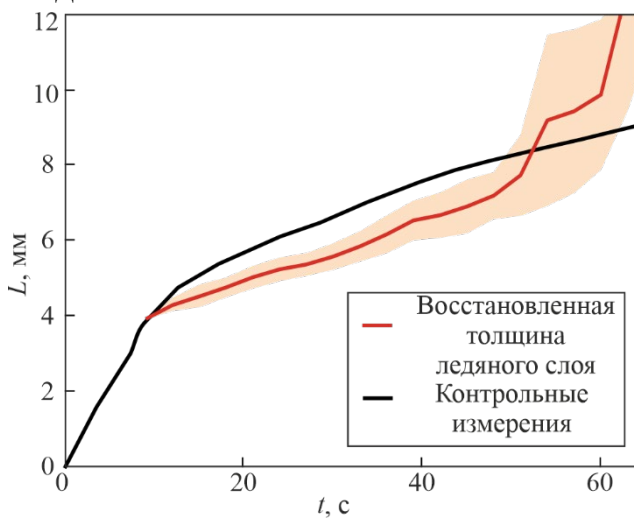


Рис. 10. Сравнение толщины L_1 , восстановленной с помощью метода мониторинга криодеструкции при анализе диффузного рассеяния в стационарном режиме, с данными контрольных измерений, погрешность соответствует $\pm \sigma$.

Дополнительно проводилась апробация метода мониторинга криодеструкции тканей печени (самки лабораторных крыс линии Wistar весом 280–380 г) с использованием сапфирового криоаппликатора (рис. 9). Результаты

приведены на рис. 11. Контрольные измерения выполнены с помощью морфологического анализа гистологических срезов ткани после криодеструкции. Время криоаппликации различалось для разных образцов. Результаты восстановления L_1 хорошо согласуются с данными контрольных измерений для разных длительностей криоаппликации.

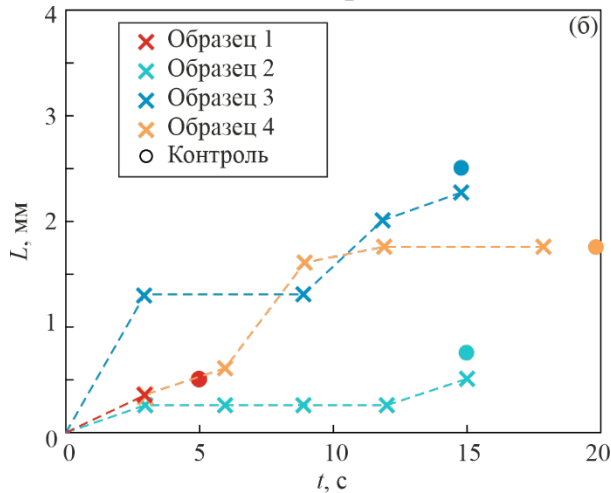


Рис. 11. Апробация метода на тканях печени – сравнение толщины L_1 , восстановленной с помощью метода мониторинга криодеструкции при анализе диффузного рассеяния в стационарном режиме, с данными контрольных измерений.

Оптический мониторинг процесса криодеструкции с помощью анализа диффузно рассеянного излучения не позволяет исследовать с большой точностью движение ледяного фронта в тканях на малой глубине (до 1 мм), что связано с применением диффузионного приближения при оценке переноса излучения в биологических средах. Для преодоления этого недостатка был разработан метод мониторинга криодеструкции на основе ТГц импульсной спектроскопии [A10]. Использование ТГц диапазона обусловлено наличием в нем диэлектрического контраста между параметрами замороженной и незамороженной биологической ткани [30], а также возможностями импульсной спектроскопии. На рис. 12 (а) показана разработанная оснастка, интегрируемая в ТГц спектрометр, работающий в режиме на отражение. Оснастка состоит из сапфирового окна, с которым контактирует образец ткани. Окно крепится в металлическую раму, соединенную с резервуаром, заполненным жидким азотом.

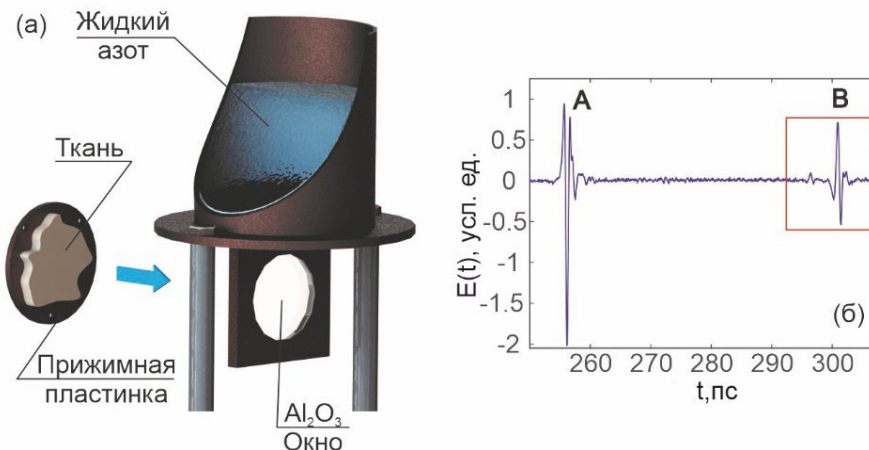


Рис. 12. (а) Оснастка для проведения криодеструкции. (б) Регистрируемая напряженность $E(t)$, А и В – импульсы, отраженные от границ раздела свободное пространство – сапфировое окно и сапфировое окно – образец, соответственно.

Метод определения толщины L_1 основан на использовании временного положения второго импульса и восстановленных на основе коэффициентов Френеля и измеренных значений $E(t)$ показателей преломления образца. Измеряемая напряженность электрического поля $E(t)$ включает импульсы, отраженные от границ раздела сапфировое окно – образец и ледяной слой – незамороженная ткань. В зависимости от параметров спектрометра оба импульса могут существенно перекрываться. Для определения положения второго импульса предложено использовать разностные нормированные на максимальное значение спектрограммы интенсивностей сигналов.

На рис. 13 приведены результаты экспериментальной апробации предложенного метода [А10]. В качестве объекта использовался образец жировой ткани при температуре 37°C , толщина образца составила 38 мм. Полученные разностные спектрограммы сигналов спектрометра позволяют определить положение второго импульса. С учетом показателей преломления образца, который составил 1.84 ± 0.01 для незамороженной ткани и 1.37 ± 0.01 для ледяного слоя, толщина ледяного слоя в моменты времени 15 и 30 с составила 328 и 657 мкм, соответственно. При дальнейшем увеличении L_1 второй импульс поглощается в ткани и восстановление его положение может быть достигнуто при других параметрах ТГц спектрометра. Полученные результаты подтвердили возможность применения предложенного метода для мониторинга процесса криодеструкции биологических сред с помощью ТГц импульсной спектроскопии.

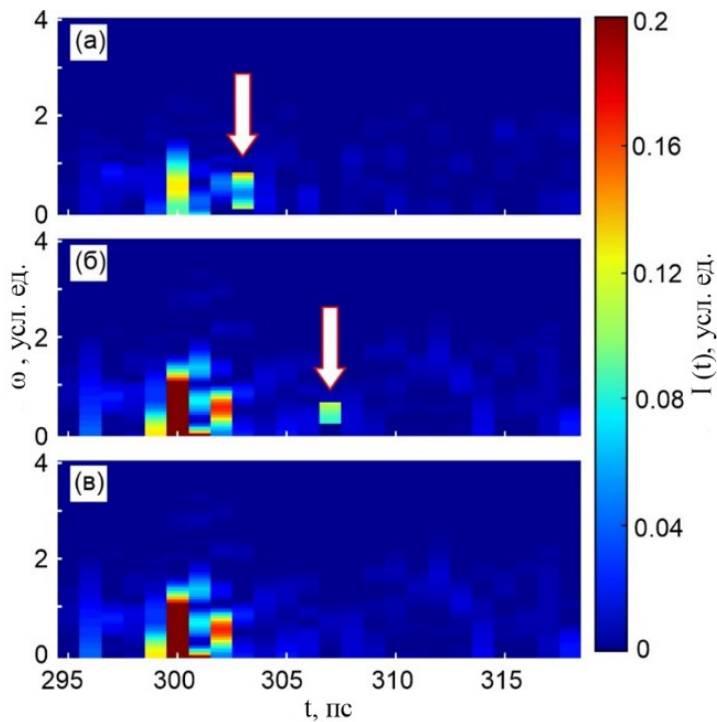


Рис. 13. Разности между нормированной спектрограммой $I_n(t) = I(t)/\max[I(t)]$ при (а) $t = 15$ с, (б) 30 с и (в) 45 с и исходной нормированной спектрограммой при $t = 0$.

В заключении сформулированы основные результаты, полученные при выполнении настоящей диссертационной работ:

1. Методами с капиллярной подпиткой (EFG) и некапиллярного формообразования (NCS) выращены профилированные кристаллы сапфира постоянного и переменного сечения для их использования в качестве криоаппликаторов.

2. Экспериментально изучены особенности формирования ледяного слоя в модельных (имитирующих биологические ткани) средах при использовании сапфировых (полых и монолитных) криоаппликаторов. Полученные временные зависимости температуры и объема замороженной области подтверждают, что сапфировые криоаппликаторы позволяют повысить эффективность криодеструкции по сравнению с металлическими аппликаторами.

3. Разработана математическая модель, описывающая диффузно рассеянное излучение в среде в процессе формирования в ней ледяного слоя.

4. На основе математической модели разработан и экспериментально апробирован метод мониторинга процесса криодеструкции с помощью сапфировых криоаппликаторов, заключающийся в определении толщины ледяного слоя на основе анализа диффузно рассеянного излучения. Показана практическая возможность определения толщины ледяного слоя до 8 мм в процессе криодеструкции.

5. Разработана и запатентована конструкция сапфировых криоаппликаторов, реализующих предложенный метод.

6. Разработан и экспериментально апробирован метод мониторинга процесса криодеструкции биологических сред с помощью ТГц импульсной спектроскопии. Показана практическая возможность определения толщины ледяного слоя до 0,65 мм в биологической среде с помощью данного метода.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- A1. Manufacturing of hollow sapphire crystal with variable shapes for cryosurgical applications / I. N. Dolganova, **A. K. Zotov**, S. N. Rossolenko [et al.]. // Crystals. – 2024. – Vol. 14. – Iss. 4. – P. 346.
- A2 Proof of concept for the sapphire scalpel combining tissue dissection and optical diagnosis / I. N. Dolganova, D. A. Varvina, I. A. Shikunova, A. I. Alekseeva, P. A. Karalkin, M. R. Kuznetsov, P. V. Nikitin, **A. K. Zotov**, E. E. Mukhina, G. M. Katyba, K. I. Zaytsev, V. V. Tuchin, V. N. Kurlov. // Lasers in surgery and medicine. – 2022. – Vol. 54. – Iss. 4. – P. 611–622.
- A3. Comparison of probe materials for tissue cryoablation: operational properties of metal and sapphire cryoprobes / A. V. Pushkarev, S. S. Ryabikin, D. I. Tsiganov, **A. K. Zotov**, V. N. Kurlov, I. N. Dolganova. // Journal of Biomedical Photonics and Engineering. – 2022. – Vol. 8. – Iss. 4. – P. 40501.
- A4. Feasibility test of a sapphire cryoprobe with optical monitoring of tissue freezing / I. N. Dolganova, **A. K. Zotov**, L. P. Safonova [et al.]. // Journal of Biophotonics. – 2023. – Vol. 16. – Iss. 3. P. e202200288.
- A5. Определение эффективных рассеивающих свойств среды в процессе криодеструкции с помощью сапфирового криоаппликатора / И. Н. Долганова, **A. K. Zotov**, Л. П. Сафонова [и др.]. // Оптика и спектроскопия. – 2023. – Т. 131. – № 6. – С. 782–786;
переводная версия:
- A6 Optical sensing of tissue freezing depth by sapphire cryo-applicator and steady-state diffuse reflectance analysis / **A. K. Zotov**, A. V. Pushkarev, A. I. Alekseeva [et al.]. // Sensors. – 2024. – Vol. 24. – Iss. 11. P. 3655.
- A7 Feasibility of monitoring tissue properties during microcirculation disorder using a compact fiber-based probe with sapphire tip / A. A. Platonova, P. V. Aleksandrova, A. I. Alekseeva, S. P. Kudryavtseva, **A. K. Zotov**, K. I. Zaytsev, K. B. Dolganov, I. V. Reshetov, V. N. Kurlov, I. N. Dolganova. // Journal of Biophotonics. – 2024. – Vol. 17. – Iss. 11. – P. e202400368.
- A8 Патент № 2719911 Российская Федерация, МПК А61В18/00 (2006.01). Способ слежения за глубиной промораживания ткани при криодеструкции и система для его осуществления / И.А. Шикунова, И.Н. Долганова, **A. K. Zotov**, В.Н. Курлов, К.И. Зайцев; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт

физики твердого тела Российской академии наук (ИФТТ РАН), № 2019137138; заявл. 19.11.2019; опубл. 23.04.2020, Бюл. № 12.

- A9 Thermal analysis of frozen region using sapphire cryoapplicator / A. V. Pushkarev, I. N. Dolganova, I. A. Burkov, S. S. Ryabikin, D. A. Zhidkov, **A. K. Zotov**, V. N. Kurlov, A. O. Vasilev, D. I. Tsiganov. // International Journal of Heat and Mass Transfer. – 2026. – Vol. 255. – P. 127755.
- A10 In situ terahertz monitoring of an ice ball formation during tissue cryosurgery: A feasibility test / **A. K. Zotov**, A. A. Gavdush, G. M. Katyba [et al.]. // Journal of Biomedical Optics. – 2021. – Vol. 26. – Iss. 4. – P. 043003.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vansonnenberg, E. Tumor Ablation: Principles and Practice / E. Vansonnenberg, W. McMullen, L. Solbiati, [et al.]. – New York, USA : Springer-Verlag, 2005.
2. Korpan, N. Basics of Cryosurgery / N. Korpan. – Wien : Springer-Verlag, 2001.
3. Rubinsky, B. Cryosurgery / B. Rubinsky // Annual review of biomedical engineering. – 2000. – Vol. 2. – P. 157-187.
4. Baust, J. G. Mechanisms of cryoablation: Clinical consequences on malignant tumors / J. G. Baust, A. A. Gage, T. E. Bjerklund Johansen, J. M. Baust // Cryobiology. – 2014. – Vol. 68. – Iss.1. – P. 1-11.
5. Ward, R. C. Ultrasound-Guided Breast Cancer Cryoablation / R. C. Ward, A. P. Lourenco, M. B. Mainiero // American Journal of Roentgenology. – 2019. – Vol. 213. – Iss.3. – P. 716-722.
6. Berim, I. G. Radial Probe Ultrasound-Guided Cryobiopsy / I. G. Berim, A. I. Saeed, A. Awab [et al.] // Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. – 2017. – Vol. 24. – Iss.2. – P. 170-173.
7. Zhou, K. Combined magnetic resonance imaging and optical surgical navigation system guidance of percutaneous liver cryoablation in a porcine model / K. Zhou, Z. Zhang, M. Figini [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2018. – Vol. 10. – Iss.5. – P. 1531-1538.
8. Jankovic, I. Preclinical cerebral cryoablation in non-tumor bearing pigs / I. Jankovic, F. R. Poulsen, C. B. Pedersen [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – P. 1977.
9. Yang, Y. Retrospective analysis of CT-guided percutaneous cryoablation for treatment of painful osteolytic bone metastasis / Y. Yang, Y. Li, Y. Wu [et al.] // Cryobiology. – 2020. – Vol. 92. – P. 203-207.

10. Shurrab, M. The cooling performance of a cryoprobe: Establishing guidelines for the safety margins in cryosurgery / M. Shurrab, H. Wang, N. Kubo [et al.] // *International Journal of Refrigeration*. – 2016. – Vol. 67. – P. 308-318.
11. Tokiwa, T. A Palm-Sized Cryoprobe System With a Built-In Thermocouple and Its Application in an Animal Model of Epilepsy / T. Tokiwa, L. Zimin, H. Ishiguro [et al.] // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2019. – Vol. 66. – Iss.11. – P. 3168-3175.
12. Esenaliev, R. O. Optoacoustic diagnostic modality: from idea to clinical studies with highly compact laser diode-based systems / R. O. Esenaliev // *Journal of Biomedical Optics*. – 2017. – Vol. 22. – Iss.9. – P. 91512.
13. Larin, K. V. Optoacoustic laser monitoring of cooling and freezing of tissues / K. V. Larin, I. V. Larina, M. Motamedi, R. O. Esenaliev // *Quantum Electronics*. – 2002. – Vol. 32. – Iss.11. – P. 953-959.
14. Васильев, С. А. Криодеструкция опухолей головного мозга (криооборудование и методика) / С. А. Васильев, С. Б. Песня-Прасолов, С. В. Кунгурцев, В. Н. Павлов // *Клиническая и Экспериментальная Хирургия*. – 2015. – P. 15-21.
15. Baust, J. G. The molecular basis of cryosurgery / J. G. Baust, A. A. Gage // *BJU International*. – 2005. – Vol. 95. – Iss.9. – P. 1187-1191
16. Chapman, W. C. Hepatic cryoablation-induced acute lung injury: pulmonary hemodynamic and permeability effects in a sheep model / W. C. Chapman, J. P. Debelak, T. S. Blackwell [et al.] // *Archives of Surgery*. – 2000. – Vol. 135. – Iss.6. – P. 667-673.
17. Washington, K. Hepatic cryoablation-induced acute lung injury: histopathologic findings / K. Washington, J. P. Debelak, C. Gobbell [et al.] // *The Journal of Surgical Research*. – 2001. – Vol. 95. – Iss.1. – P. 1-7.
19. Seifert, J. K. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels following hepatic cryotherapy: association with volume and duration of freezing / J. K. Seifert, G. J. Stewart, P. M. Hewitt [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 1999. – Vol. 23. – Iss.10. – P. 1019-1026.
20. *Erinjeri, J. P.* Cryoablation: Mechanism of Action and Devices / J. P. Erinjeri, T. W. I. Clark // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2010. – Vol. 21. – Iss.8. – P. S187-S191.
21. Katyba, G. M. Sapphire shaped crystals for waveguiding, sensing and exposure applications / G. M. Katyba, K. I. Zaytsev, I. N. Dolganova [et al.] // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. – 2018. – Vol. 64. – Iss.4. – P. 133 – 151.

22. Kurlov, V. N. Sapphire: Properties, Growth, and Applications / V. N. Kurlov // Encyclopedia of Materials: Science and Technology / eds. K. H. J. Buschow [et al.]. – Oxford : Elsevier, 2001. – P. 8259-8264.
23. Степанов, А. В. Будущее металлообработки / А. В. Степанов // Лениздат, Ленинград. – 1963.
24. Kurlov, V. Growth of shaped sapphire crystals using automated weight control / V. Kurlov, S. Rossolenko // Journal of Crystal Growth. – 1997. – Vol. 173. – P. 417-426.
25. Kurlov, V. Shaped crystal growth / V. Kurlov, S. Rossolenko, N. Abrosimov [et al.] // Crystal Growth Processes Based on Capillarity. – John Wiley & Sons, Ltd, 2010. – Vol. 5. – P. 277-354.
26. Rossolenko, S. N. Menisci masses and weights in Stepanov (EFG) technique: ribbon, rod, tube / S. N. Rossolenko // Journal of Crystal Growth. – 2001. – Vol. 231. – Iss.1-2. – P. 306-315.
27. Fantini, S. Semi-infinite-geometry boundary problem for light migration in highly scattering media: a frequency-domain study in the diffusion approximation / S. Fantini, M. A. Franceschini, E. Gratton // Journal of the Optical Society of America B. – 1994. – Vol. 11. – Iss.10. – P. 2128-2138.
28. Liemert, A. Light diffusion in a turbid cylinder. I. Homogeneous case / A. Liemert, A. Kienle // Optical Express. – 2010. – Vol. 18. – Iss.9. – P. 9456-9473.
29. Franceschini, M. A. Influence of a superficial layer in the quantitative spectroscopic study of strongly scattering media / M. A. Franceschini, S. Fantini, L. A. Paunescu [et al.] // Applied Optics. – 1998. – Vol. 37. – Iss.31. – P. 7447-7458.
30. Sim, Y. C. Terahertz imaging of excised oral cancer at frozen temperature / Y. C. Sim, J. Y. Park, K.-M. Ahn [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2013. – Vol. 4. – Iss.8. – P. 1413-1421.