

ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ КРИОХИРУРГИЧЕСКИХ АППАРАТОВ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2017.9.2.23

УДК 614.2:615.832.97–71

Поступила 12.02.2017 г.

А.В. Шакуров, к.т.н., зав. отделом¹;**А.В. Пушкарев**, инженер 1-й категории¹; ассистент кафедры медицинской техники²;**В.А. Пушкарев**, д.м.н., зав. хирургическим отделением³;**Д.И. Цыганов**, д.т.н., профессор¹; зав. кафедрой медицинской техники²¹Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана

(национальный исследовательский университет), Москва, 105005, ул. 2-я Бауманская, 5/1;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва,

125993, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Республика Башкортостан, 450054,

пр. Октября, 73/1

Показаны сферы применения, основные преимущества и проблемы использования криометода на современном этапе. Приведена классификация и обозначены особенности и недостатки существующих криохирургических аппаратов. Рассмотрены предпосылки для разработки нового поколения криохирургических аппаратов, среди которых выделено пять основных направлений исследований. Первое направление — разработка методик дозирования криовоздействия с повышенной точностью. Второе направление связано с созданием способов прогнозирования и контроля результатов формирования заданной зоны крионекроза, поскольку на практике существует потребность в подробном расчете процедуры для выбора режимов работы криохирургических аппаратов, удовлетворяющих условиям дозирования. Третье направление — исследование теплофизических свойств биотканей в широком диапазоне температур (в том числе патологически измененных), а также их модификация для улучшения качества криовоздействия. Четвертое направление — совершенствование методик контроля процедуры криовоздействия. Необходимы автоматизация работы элементов криохирургических аппаратов и диагностическое сопровождение в режиме реального времени хода операции, позволяющие предоставлять хирургу более полную картину происходящего. Пятое направление исследований связано с созданием роботических технологий криохирургии. Роботассистированная медицина находит все более широкое применение, продолжает развиваться, становится более совершенной с технической и медицинской точек зрения. Роботические технологии открывают широкие перспективы для дальнейшего развития целых направлений клинической медицины, в том числе криохирургии.

Отмечено, что проблема недостаточных возможностей криохирургических аппаратов по выполнению медико-технических требований связана не столько с несовершенством технических характеристик оборудования, сколько с недостатком возможностей контроля процедуры. Для достижения высокой эффективности криовоздействия эта проблема должна решаться комплексно. Развитие технологий медицинской визуализации, вычислительных мощностей и технических средств обеспечения данного метода в дальнейшем может позволить значительно расширить функциональность и сферу применения криохирургических аппаратов, чтобы в будущем увеличить конкурентоспособность криометода.

Ключевые слова: криохирургическое оборудование; криомедицина; криометод; криовоздействие; криохирургические аппараты.

Как цитировать: Shakurov A.V., Pushkarev A.V., Pushkarev V.A., Tsiganov D.I. Prerequisites for developing new generation cryosurgical devices (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(2): 178–189, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.23>

Для контактов: Шакуров Алексей Валерьевич, e-mail: shakurov@bmstu.ru

Prerequisites for Developing New Generation Cryosurgical Devices (Review)

A.V. Shakurov, PhD, Head of Department¹;

A.V. Pushkarev, Category 1 Engineer¹; Assistant, Department of Medical Equipment²;

V.A. Pushkarev, MD, DSc, Head of Surgery Department³;

D.I. Tsiganov, DSc, Professor¹; Head of the Department of Medical Equipment²

¹Bauman Moscow State Technical University (National Research University), 5/1 Baumanskaya 2-y St., Moscow, 105005, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1, bld. 1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russian Federation;

³Republican Clinical Oncologic Dispensary, 73/1 October Avenue, Ufa, 450054, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

The study represents the implementation areas, key advantages and application problems of a cryotechnique in recent times, as well as the classification, the main characteristics and disadvantages of the existing cryosurgical units. The review considers the prerequisites for developing new generation cryosurgical units. Among them there were distinguished five main research lines. The first line is the development of a high-precision cryotherapy dosing technique. The second line is related to the formation of prediction and result control techniques of establishing a predetermined cryonecrosis area, since practice requires a detailed calculation of a procedure to choose the modes of cryosurgical devices, which meet the dosing conditions. The third line is the study of thermal properties of biotissues in a wide temperature range (including pathologically altered tissues), as well as their modification to improve cryotherapy quality. The fourth line is the improvement of control cryotherapy methods. Work automation of the elements of cryosurgical devices and the diagnostic support on a real-time basis are necessary. It enables to provide a surgeon with a complete presentation. The fifth research line is connected with the creation of cryosurgical robotic technologies. Robot-assisted medicine has widespread application, it becoming more technically and medically advanced. Robotic technologies open great challenges for future development of the entire branches of clinical medicine including cryosurgery.

The problem of insufficient opportunities of cryosurgical units to meet the medical and technical requirements is found to be related to the lack of control procedure options rather than the imperfection of equipment technical characteristics. To achieve a high efficiency of cryotherapy, the problem is to be solved comprehensively. The development of medical imaging technologies, computational power and equipment maintenance of the technique can make it possible to extend significantly the functionality and application area of cryosurgical apparatuses so that in the future to increase the competitive capability of a cryotechnique.

Key words: cryosurgical equipment; cryomedicine; cryotechnique; cryotherapy; cryosurgical devices.

Медицинские криотехнологии нашли наиболее широкое применение в хирургии доброкачественных, злокачественных новообразований, а также слизистых оболочек. Также низкотемпературное воздействие успешно используется в дерматологии и косметологии, детской хирургии, гинекологии, нейрохирургии, офтальмологии, отоларингологии, стоматологии, ветеринарии, проктологии и других областях медицины, когда требуется деструкция некоторого объема биоткани [1–9].

Криохирurgia конкурирует с целым рядом технологий: радиочастотной, микроволновой, лазерной, ультразвуковой, роботической, открытой абляции и их комбинациями [10]. В различных частных случаях эти технологии служат методами выбора, хотя все они не лишены недостатков. Со временем технологии меняются: совершенствуются с физической и биологической стороны процедуры проведения, обобщает-

ся опыт практического применения, вырабатываются рекомендации, внедряются современные материалы и информационные технологии, осваиваются новые образцы оборудования. Исходя из этого меняется их диспозиция в областях практического применения.

Сегодня криометод перспективен в качестве альтернативного метода для использования, когда требуется минимальное повреждение окружающих опухоль здоровых тканей [11, 12]. Отмечаются значительные успехи в применении криохирургии в сочетании с предварительным СВЧ-нагревом при лечении гемангиом [13–17], а также в урологии [11, 18–20].

Среди преимуществ криохирургии: простота исполнения; сочетаемость с терапией и хирургическими вмешательствами; бескровность; безболезненность; относительно быстрая регенерация и хороший косметический эффект; иммуностимулирующее действие; возможность большого диапазона объемов воздейст-

вия; применимость у больных преклонного возраста и при наличии сопутствующих заболеваний, краткий срок пребывания в стационаре [1, 17, 21, 22].

Недостатками данного метода являются сложность прогнозирования и контроля границы крионекроза; возникновение перифокального отека; необходимость поддержания запасов криоагента; недостаточное количество методической информации и обобщающих практических рекомендаций (в основном рассматриваются частные случаи) [1, 22].

Нельзя не обратить внимание на стоимость операций, которая сегодня сильно зависит от применяемых криохирургических аппаратов (КХА). Дорогостоящие современные стационарные установки с одноразовыми комплектующими значительно повышают ее. Образцы КХА, концептуально разработанные в 80-е гг. XX в., морально устарели, но при этом ввиду единичного производства также имеют относительно высокую стоимость.

Основным сдерживающим фактором развития криохирургии является отсутствие КХА, удовлетворяющих во всем объеме современным медико-техническим требованиям [1]. Методики использования формируются исходя из возможностей КХА, имеющихся в наличии. Первое поколение криохирургического оборудования появилось в 1960-х гг., в качестве криоагента использовали преимущественно жидкий азот. В 1990-х гг. разработано оборудование на основе сжатого газа, что позволило миниатюризировать инструмент, далее появилась возможность сопровождения операций по ультразвуковому изображению [19]. Современные КХА можно классифицировать по размерам (ручные малогабаритные, ручные среднегабаритные, стационарные) и по применяемому источнику холода (жидкий азот, закись азота, диоксид углерода, газобразный аргон высокого давления, а также термозлектрический).

Ручные малогабаритные (масса в снаряженном состоянии до 0,5 кг) и ручные среднегабаритные КХА (до 1,5 кг) конструктивно выполняются в едином корпусе. В стационарных КХА (до 50 кг) криоинструмент (рабочий наконечник, криозонд) и корпус выполняются отдельно, за счет чего стационарные аппараты имеют большие длительность и мощность охлаждения, а также ряд дополнительных функций (пульт управления и программное обеспечение, контроль температуры и экстренный нагрев и др.).

К группе ручных малогабаритных КХА относятся: KM-01, KM-02 (МКНТ, Россия), Cryopen (H&O Equipments, Бельгия), «Криостик» («КРИОТЕК», Россия), «АК-криомед» («МЕД-КРИОНИКА», Россия), Cryoalfa (SKAFTE medlab AB, Швеция), Verruca-Freeze (CryoSurgery Inc., США), Histofreezer (OraSure Technologies, США), Erbokryo 12 Cryo Gun (ERBE Elektromedizin, Германия) и др. Такие КХА применяются в основном в косметологических целях, для криодеструкции поверхностных новообразований [23–27].

К группе ручных среднегабаритных КХА отно-

сятся: KMT-01 (НПК «Криомедицинские технологии», Россия), «КриоИней» («КРИОТЕК», Россия), Kryotur 600 (GymnaUniphy, Бельгия), «Криотон» (НПП «МЕДАН», Украина), KS-2 (Kriosystem, Польша), Cryospray CS1 (SMT, Чехия), CryoSkin (Cryo Diffusion, Италия) и др. Имеются среднегабаритные КХА с контролем температуры биоткани: Cry-Ac+ (Brymill, США), KCH 450 Automatic (SMT, Чехия), в которых присутствует инфракрасный датчик температуры (дает возможность мониторинга температуры на поверхности, исключая слои в глубине биоткани).

Существуют узкоспециализированные стационарные аппараты: CryoStar (D.O.R.C., Голландия), IceSense3 (IceCure Medical, США), Visica 2 (Sanarus medical, США), CryoConsole Cardiac (Medtronic CryoCath, Канада), CryoMaze (ANS Medical, США) — и аппараты, разработанные для широкого применения: SeedNet, Visual-ICE, Presice, SeedNet MRI (Galil Medical, Израиль), КРИО-01 «ЕЛАМЕД» («Елатомский приборный завод», Россия), Медицинская криотерапевтическая система МКС («Международный институт криомедицины», Россия), CRYO-S (Metrum Cryoflex, Польша), Cryo-S (SMT, Чехия), «КРИО-МТ» («Мед-Технолоджи», Россия), ERBOKRYO CA (ERBE Elektromedizin, Германия), CRYOCARE CS (Endocare, США), KRY-10 (Uzumcu, Турция), «ДНІПРО-КРІО» («Дніпро-МТО», Украина) и др. Современные образцы стационарных КХА работают под управлением специализированной компьютерной программы, поддерживают использование одновременно до 25 пенетрационных криоинструментов. Среди них лишь у некоторых образцов имеется обратная связь по температуре биоткани, т.е. существует возможность хотя бы частично, в некоторых точках целевой области, не только визуально контролировать процесс дозирования криовоздействия.

В качестве криоагентов в последнее время наиболее часто применяют жидкий азот (температура кипения 77,4 К), закись азота (температура кипения 184,6 К) и аргон (достигается температура в криоинструменте до 130 К без нагрузки). Использование систем на основе эффекта Джоуля–Томсона (сжатый газ) предпочтительнее применения жидкого азота по стоимости, мобильности и возможности более точного контроля температуры, поэтому в клинической медицине они получили более широкое распространение [18, 28]. Этому способствовало появление малоинвазивных криоинструментов с доступным уровнем давления аргона до 240 бар. Однако такие КХА преимущественно имеют только пенетрационный криоинструмент, тогда как у КХА, основанных на применении жидкого азота, есть также контактный инструмент и распылители.

В России в настоящий момент распространены разработанные еще в СССР технологии азотной криохирургии, используются некоторые образцы зарубежного оборудования, например внедряются технологии многозондовой малоинвазивной криохирургии, в

основном — в урологии [11, 29]. Однако по большому счету метод криохирургии не нашел широкого применения в нашей стране. Это связано главным образом с несовершенством КХА, в результате чего не выполняются в полном объеме медико-технические требования и формируются основные недостатки криометода. Однако в концепции хирургии будущего [30, 31] низкотемпературный метод может иметь дополнительный потенциал к развитию. Чтобы раскрыть этот потенциал, требуется разработка нового поколения КХА, которая невозможна без решения ряда научно-технических задач. Эти задачи можно объединить в пять основных направлений.

Первое направление — разработка методик дозирования криовоздействия с повышенной точностью.

Одним из перспективных вариантов является использование криопротокола — подробного описания процедуры, которую хирург должен выполнить с помощью КХА. Основная цель криохирургии — разрушение патологической биоткани в пределах заданного ограниченного участка без повреждения здоровых тканей, расположенных вне этого участка. Следовательно, при дозировании криовоздействия необходимо точное описание требуемой зоны крионекроза.

Существует несколько взаимно дополняющих друг друга объяснений механизма формирования зоны крионекроза [10, 17, 21, 32–37]. Согласно работе [17], процесс криодеструкции биоткани включает два этапа: первичное повреждение (первичный крионекроз), связанное с непосредственной деструкцией клеток под влиянием низкой температуры, и вторичное повреждение (вторичный крионекроз), обусловленное гибелью биоткани в результате нарушения гемодинамики и в ходе асептического воспаления.

При первичном повреждении определяющим фактором служит тепловый поток (отводимый от биоткани), но на практике индикатором формирования зоны крионекроза являются температурные поля, которые косвенно описывают режимы охлаждения [17, 38]. Причем ориентироваться необходимо на температуру биоткани, а не инструмента.

В качестве индикатора безопасности и эффективности криовоздействия предлагается использовать данные об изменении температуры биоткани во время его проведения в форме криопротокола. Такой протокол должен содержать все данные об изменении температуры биоткани во времени воздействия, разделенные на отдельные участки для последовательного анализа процесса [39, 40]. Согласно работе [33], оптимизированные криопротоколы должны принимать во внимание время воздействия, скорость охлаждения, градиент температуры, количество криозондов, а также способствовать сокращению времени операции, разрушению всего целевого участка, минимизировать стоимость операции и повреждение окружающих здоровых тканей. В рамках криопротокола задаются численные значения дозы (температура биоткани в пространстве и времени) и целевая зона крионекроза,

которая обычно имеет сложную форму. Возможны также и другие варианты дозирования, обеспечивающие совмещение необходимых условий криовоздействия и возможностей КХА.

Составляющие криопротокола и примеры их типовых значений:

1. Скорость охлаждения биоткани необходимо обеспечивать в определенном диапазоне. Например, согласно работе [41], оптимальным является относительно быстрое замораживание с темпом 40–50°С/мин. Нерационально использование сверхбыстрого замораживания, поскольку образующийся при этом аморфный лед не обладает повреждающим действием на компоненты клетки. Необходимо учитывать и тот факт, что наиболее быстрое охлаждение происходит вблизи криоинструмента, на отдалении скорость снижается. Например, охлаждение со скоростью 50°С/мин возникало вблизи криоинструмента, на расстоянии около 1 см скорость оценивалась в 10–20°С/мин [42].

2. Для получения крионекроза температура биоткани должна достичь критического порога, который является различным для каждого типа клеток, во всей требуемой зоне крионекроза (целевая минимальная температура). Принято считать, что для получения первичного крионекроза конечная температура биоткани при онкологической патологии (наиболее распространенный вариант) должна находиться в диапазоне от –40 до –50°С [33, 41, 43]. Однако важно учитывать, что температура крионекроза у разных тканей сильно различается, например от –2°С (остеоцит, кость у собаки) до –70°С (аденокарцинома у крысы) [44]. Единичные выжившие клетки могут сохраняться вплоть до температуры около –100°С [45].

Следует отметить, что область замораживания всегда меньше области некроза. По данным монографии [1], зона некроза обычно в 1,28 раза меньше зоны замораживания. Согласно работе [46], при замораживании биоткани формируется центральная зона полного клеточного некроза, окруженная по периферии зоной клеточного повреждения. Описанный феномен имеет важное клиническое значение, поскольку гиперэхогенная граница «ледяного шара» визуализируется при температуре от 0 до –2°С. В связи с этим для адекватной абляции биоткани граница «ледяного шара» должна выходить за пределы зоны планируемого некроза [19].

3. Чем больше длительность экспозиции минимальной температуры, тем более выражена деструкция в тканях, однако ее ограничивает количество криоагента в КХА и другие факторы реализации процедуры на практике [1].

4. В результате повышения температуры особенно сильно проявляется губительное действие на клетки высокой концентрации электролитов [43]. Скорость отогрева биоткани в 10–12°С/мин обеспечивает наиболее надежную деструкцию клеток. На практике также рекомендуется использовать естественное оттаивание.

5. Часто используется многократное замораживание–оттаивание (как минимум двойной цикл). Отмечается, что такой подход более эффективен, чем при одиночной процедуре [47–49]. При этом удается получить в охлажденной биоткани более низкие температуры, чем при первом замораживании. Биоткань, подвергнутая замораживанию и оттаиванию, увеличивает свою теплопроводность на 10–20%. При повторных циклах замораживания–оттаивания теплопроводность продолжает повышаться [43]. Из практики известно, что при многократном криовоздействии (до трех раз) размеры зоны некроза могут быть выше на 20–25%, чем при однократном криовоздействии.

6. При дозировании необходимо учитывать факторы вторичного повреждения. Они являются производными от изменения температур в области воздействия и способны увеличивать зону крионекроза. Следует обратить внимание также на совмещение криометода с другими методами лечения (например, криохимioterapia [50]).

Второе направление связано с прогнозом обеспечения заданной зоны крионекроза, так как практика криохирургии свидетельствует о потребности в подробном расчете процедуры для поиска режимов работы КХА, удовлетворяющих условиям дозирования.

От точности обеспечения дозы зависит как безопасность, так и эффективность проведения криохирургических операций. Неоптимальное расположение криоинструмента может привести к тому, что в области воздействия останутся неохваченные зоны, при этом произойдет повреждение окружающих здоровых тканей. Такая ситуация, безусловно, способствует возникновению послеоперационных осложнений и в конечном счете ведет к снижению качества лечения и увеличению его стоимости. В каждом случае применения криометода необходимо рассчитывать оптимальную дозу в зависимости от локализации криовоздействия и используемого КХА.

Перспективным является создание компьютерных программ для упрощения дозирования, прогнозирования и контроля хода криовоздействия. Программное обеспечение может использоваться для нахождения оптимального места расположения криоинструмента, выбора аппликатора, длительности криовоздействия, числа повторных сеансов замораживания и оттаивания и т.д. [11, 32]. Также будут разрабатываться технологии виртуальной реальности для симулирования деятельности хирурга и проведения тренировок [31, 51–55].

Решение данной задачи сегодня находится в зачаточном состоянии. Имеются сведения о разработке программ прогнозирования и оптимизации крионекроза биологической биоткани [12, 22, 51–54, 56–63]. На практике наиболее функциональная программа имеется у аппарата Visual-ICE (Galil Medical, Израиль). Подробных программ пошагового компьютерного планирования операции, включающего полноценный тепловой расчет заданной дозы, в современной литера-

туре не выявлено. Дозирование воздействия обычно основывается на методических рекомендациях.

В работах [42, 58–60, 64–69] рассматриваются различные варианты упрощенного решения задачи Стефана в приложении к криоабляции предстательной железы, варианты оптимизации расположения криоинструментов, прогнозирования тепловых полей в реальном масштабе времени на основе данных о строении биоткани, заранее полученных с помощью медицинской визуализации, вопросы точности моделирования, мощности охлаждения, методик построения расчетной геометрии и сетки конечных элементов, технологий инвазивной и неинвазивной термометрии. Однако, чтобы добиться стабильного и точного результата, необходимо провести ряд дополнительных исследований, в том числе для получения типовых данных о температурных полях и для возможности расчета тепловых полей на различных участках человеческого тела непосредственно перед операцией.

Для обеспечения точного дозирования криовоздействия предлагается следующая последовательность. Учитывая возможности имеющегося в клинике конкретного оборудования, логично проводить предварительный расчет дозы с применением данных медицинской визуализации о строении конкретной целевой зоны крионекроза. В результате расчета должны быть получены параметры криовоздействия. Далее при проведении операции с целью контроля формирования области некроза можно совмещать данные прогноза, датчиков температуры и медицинской визуализации в реальном масштабе времени. Кроме того, можно автоматически позиционировать криоинструмент в системе координат, связанной с прогнозом и визуализацией.

В настоящее время существует два подхода к созданию методов прогнозирования результатов криовоздействия: экспериментальный метод и метод математического моделирования. Экспериментальный метод [1, 11] позволяет получить объективные данные о температурных полях в биоткани, о размерах зон некроза и замораживания в виде таблиц, графиков, номограмм, обобщенных зависимостей. Однако он имеет ограничения, связанные с высокой стоимостью эксперимента, трудностью обобщения информации, полученной на каком-либо конкретном объекте, и переноса ее на другие объекты, отличающиеся размерами, теплофизическими свойствами и т.д. Возможности эмпирического подхода ограничены, так как биологические объекты многообразны и сложны, режимы криовоздействия различны, существует большое число факторов, влияющих на процесс.

Компьютерное моделирование процесса криодеструкции, основанное на конкретных диагностических данных о составе расчетной системы и приближенных к действительности теплофизических характеристиках биоматериалов, даст возможность описывать процессы, происходящие при выполнении процедуры.

Современные средства компьютерного моделирования позволяют рассчитывать нестационарные тепловые поля внутри биоткани в том случае, если границы, начальные условия и теплофизические свойства биоткани точно установлены. Решив задачу трехмерного теплообмена во время криохирургии, можно численно оптимизировать протокол криохирургической операции [44, 70].

Однако компьютерное теплофизическое моделирование криохирургии сегодня еще недостаточно развито для полноценного использования его на практике: оно не позволяет точно описать реакцию организма на криовоздействие, рассчитать зону некроза, требует точного знания теплофизических свойств биоткани, реальных характеристик криоинструментов, учета комплексности состава биологической биоткани на микро- и макроуровне [71–74]. Кроме того, недостаточно внедрены технологии получения расчетной геометрической модели с помощью сегментации данных медицинской визуализации [53, 75–77]; существует сложность решения задачи Стефана с точки зрения вычислительных мощностей, что требует создания упрощенных алгоритмов расчета; недостаточно приведены примеры теплофизического моделирования различных участков тела.

Наиболее рациональным подходом к созданию способов прогнозирования результатов криовоздействия является совокупность этих двух методов: математическое моделирование при широкой и объективной экспериментальной проверке на реальных биологических объектах [1].

Третье направление — исследование теплофизических свойств биотканей в широком диапазоне температур (в том числе патологически измененных), а также изменения их свойств под воздействием внешних факторов для улучшения результатов криовоздействия.

Биоткань представляет собой многокомпонентное, капиллярно-пористое, влагосодержащее, анизотропное тело, состоящее из нескольких слоев с существенно различными теплофизическими свойствами. Адекватные результаты теплофизического расчета могут быть достигнуты только при учете реальных свойств биоткани: многокомпонентности, анизотропности, зависимости от температуры и скорости ее изменения. Имеются базы данных по теплофизическим свойствам биотканей, например в работах [1, 78]. В полном объеме их анализа и систематизации не проведено.

На практике часто встречается ситуация, при которой для деструкции новообразования криовоздействие должно затрагивать сразу несколько слоев различных биотканей, причем толщина каждого слоя зависит от локализации, индивидуальных особенностей человека, возраста, массы, роста и т.д. Различия в теплофизических свойствах биотканей не позволяют создать универсальный инструмент, пригодный для операций с любыми биотканями. Базовые криохирургические аппараты и инструменты должны со-

здаваться специально для конкретной области и применительно к определенному кругу патологических образований. На сегодняшний день недостаточно данных о теплофизических свойствах биоткани как при патологии, так и без нее, наблюдается также недостаток методической информации по проведению измерений теплофизических свойств биотканей в широком диапазоне температур. Среди современных методов измерений [79] отмечается недостаточность учета особенностей биотканей.

Низкая теплопроводность и высокая теплоемкость биоткани в ряде случаев негативно ограничивают возможности локального теплообмена. В этом направлении перспективно воздействовать на свойства биологической ткани, модифицируя их. Например, в работе [80] уделяется внимание возможности использования в будущем препаратов, которые увеличивают восприимчивость опухоли к разрушению посредством замораживания, так называемых катализаторов криохирургии. Также необходимо внедрение методик увеличения зоны замораживания посредством предварительного использования УЗИ, СВЧ [81, 82].

Для адекватного контроля качества криовоздействия необходимо тщательно выбирать контрольные точки для измерения температуры, чтобы иметь адекватные данные для проверки выполнения криопротокола. Необходимо отметить, что по мере удаления от точки приложения охлаждения в полученной картине формирования замороженной зоны отмечается рост размера кристаллов льда ввиду постепенного снижения скорости продвижения фронта замораживания. Этот факт подтверждает предположение о том, что в целевой зоне необходимо иметь ряд точек для контроля параметров процесса [17].

Четвертое направление — совершенствование методик контроля процедуры криовоздействия. Необходима автоматизация работы элементов КХА и диагностическое сопровождение в режиме реального времени хода операции, которые позволяют предоставлять хирургу более полную картину происходящего [83–85]. При этом желательно совмещать данные о прогнозировании крионекроза с данными медицинской визуализации и показаниями термодатчиков непосредственно во время операции.

Одним из основных векторов развития криохирургии в этом направлении является мониторинг и контроль зоны замораживания и некроза в режиме реального времени (часто применяется при проведении многозондовой малоинвазивной криохирургии [11, 86]). Процесс контроля температуры в области воздействия осуществляется, например, с помощью трансректального УЗИ, показывающего зону образования льда. В наиболее важных точках ставятся термодатчики. Однако как УЗИ, так и термодатчики не дают возможности контролировать температуру в каждой точке, что может привести к недостижению температуры некроза в нужном органе или биоткани, а также к повреждению здоровой окружающей области.

Современные методы измерения температуры можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Наиболее развиты инвазивные методы (измерение в конкретной точке органа) и неинвазивное измерение температуры поверхности. На практике часто применяют термодатчики медь-константан, встроенные в цилиндрический корпус диаметром 1,5 мм, как у криозондов [61]. Перспективной считается разработка технологий применения массива миниатюрных беспроводных имплантируемых датчиков температуры [62]. Проводятся исследования по неинвазивной термометрии на основе использования электромагнитных полей для криодеструкции [87–89]. Сказанное может привести к мысли, что теплофизическое моделирование при достаточном количестве данных о температуре биоткани будет неактуальным. Однако, наоборот, наиболее точным и быстрым может стать моделирование в связке с данными о температуре биоткани в отдельных точках (формирование обратной связи). При этом с помощью расчета можно получать данные о температуре в промежуточных точках. В итоге расширение применения технологий измерения температуры в совокупности со специально подготовленными алгоритмами расчета может поднять качество прогнозирования результата криовоздействия на более высокий уровень по сравнению с их обособленным применением. Необходимо учитывать, что данные контроля криовоздействия могут быть использованы для разработки методик криовоздействия [90].

Пятое направление исследований связано с созданием роботических технологий криохирургии. Роботассистированная медицина находит все более широкое применение, продолжает развиваться, становится более совершенной с технической и медицинской точек зрения. Роботические технологии открывают широкие перспективы для дальнейшего развития целых направлений клинической медицины [91, 92].

Существует много определений понятия «робот», одно из них объединяет следующие функции [88]: способность выполнять определенные действия, возможность решать различные задачи на запрограммированной основе, способность интерпретировать и модифицировать ответы на команды оператора. Для точного позиционирования, совмещения данных визуализации, прогнозирования и контроля процесса операции, выполнения воздействия под контролем хирурга можно применять роботические системы [30, 93–97]. Например, в работе [80] подчеркивается возможность комбинирования криохирургии с роботассистированной консолью. Этому способствует тот факт, что малоинвазивный пенетрационный доступ не требует использования сложного искусственного интеллекта и может проводиться под пошаговым контролем хирурга.

Стационарный КХА следующего поколения может быть разработан на алгоритме, основанном на концепции индивидуализированной медицины. Медицинский работник обеспечивает подготовку к операции, в про-

граммном обеспечении задает необходимую дозу криовоздействия и предоставляет данные медицинской визуализации целевой зоны биоткани. После расчета обеспечения дозы согласно возможностям данного КХА медицинский работник анализирует и корректирует результаты, принимает решение о начале процедуры и режимах ее проведения. После этого под его присмотром проводится ввод криоинструмента. Криовоздействие выполняется КХА автоматически под визуальным контролем медицинского работника. При таком подходе снижается механическая работа хирурга и больше внимания уделяется слежению за правильностью хода операции. Благодаря этому может снизиться время на обучение специалиста и достижение требуемой квалификации.

Снижение стоимости применения является одним из главных факторов для развития криохирургии. Современные хирургические методы, использующие роботассистированные системы и физические факторы, смогут полноценно конкурировать с традиционными в том случае, если стоимость оборудования и его технической поддержки не будет значительно влиять на стоимость операций, внедрение методик на местах не будет представлять собой длительный процесс, а сами методики будут рекомендованы в качестве методик выбора.

Сделать криохирургию доступнее может унификация и массовость использования, которые напрямую зависят от удобства эксплуатации. Для этого нужно разрабатывать универсальное базовое оборудование с широким набором специализированного инструмента. Необходима разработка, с одной стороны, простых малогабаритных ручных КХА, служащих преимущественно для амбулаторного применения, в которых следует предусмотреть широкий ассортимент специализированных криоинструментов и специализированное программное обеспечение по расчету воздействия, а также применение новых материалов [26, 98, 99]. С другой стороны, требуется разработка надежных, достаточно производительных базовых стационарных КХА [13, 100, 101], в том числе с элементами роботизации. С точки зрения криоагента в стационарных аппаратах наиболее перспективным является использование аргона. По сравнению с применением жидкого азота у единичного криоинструмента в данном случае мощность меньше, но важную роль играет компактность и возможность использования группы криоинструментов [102, 103]. Имеется единичный пример малоинвазивного пенетрационного инструмента, работающего на жидком азоте. Это Медицинская криотерапевтическая система МКС (С.-Петербург, Россия), но производителем не указана мощность охлаждения данного аппарата [104–106]. Также следует обратить внимание на удобство автоматического регулирования систем сжатого газа по сравнению с кипящим криоагентом.

Заключение. Сегодня проблема недостаточных возможностей криохирургических аппаратов по вы-

полнению медико-технических требований связана не столько с несовершенством характеристик самих аппаратов, сколько с недостатком возможностей контроля процедуры. Для достижения высокой эффективности криовоздействия эта проблема должна решаться комплексно. Развитие технологий медицинской визуализации, повышение вычислительных мощностей и совершенствование технических средств обеспечения низкотемпературного метода в дальнейшем могут позволить значительно расширить функциональность и сферу применения криохирургических аппаратов.

Финансирование исследования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 16-19-10567).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Цыганов Д.И. Криомедицина: процессы и аппараты. М: САЙНС-ПРЕСС; 2011; 304 с. Tsyganov D.I. *Kriomeditsina: protsessy i apparaty* [Cryomedicine: processes and devices]. Moscow: SAYNS-PRESS; 2011; 304 p.
2. Xu K., Korpan N.N., Niu L. *Modern cryosurgery for cancer*. World Scientific Publishing; 2012, <https://doi.org/10.1142/8004>.
3. Шафранов В.В., Цыганов Д.И., Поляев Ю.А. Возможности криохирургии. *Анналы хирургии* 1996; (4): 4. Shafranov V.V., Tsyganov D.I., Polyayev Yu.A. Capabilities of cryosurgery. *Annaly khirurgii* 1996; (4): 4.
4. Цыганов Д.И. Теоретические и экспериментальные основы создания криохирургической аппаратуры и медицинских технологий ее применения. Дис. докт. ... тех. наук. М; 1995. Tsyganov D.I. *Teoreticheskie i eksperimental'nye osnovy sozdaniya kriokhirurgicheskoy apparatury i meditsinskikh tekhnologiy ee primeneniya*. Dis. dokt. ... tekhn. nauk [Theoretical and experimental fundamentals of designing cryosurgical equipment, and medical technologies of its application. DSc Thesis]. Moscow; 1995.
5. Korpan N.N. Modern cryosurgery: present and future. In: *16th World Congress of the ISC*. October 29–November 2, 2011; Hofburg, Vienna, Austria. Korpan N.N., Sumida S. (editors). Vienna: The University Publisher Facultas; 2011; p. 29–30.
6. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Под ред. Альперовича Б.И. М: ГЭОТАР-Медиа; 2015; 239 с. *Kriokhirurgicheskie operatsii pri zabollevaniyakh pecheni i podzheludochnoy zhelezy* [Cryosurgical operations in hepatic and pancreatic diseases]. Pod red. Al'perovicha B.I. [Al'perovich B.I. (editor)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015; 239 p.
7. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии. *Вопросы онкологии* 2015; 61(3): 317–322. Belyaev A.M., Prokhorov G.G. Cryogenic technologies in oncology. *Voprosy onkologii* 2015; 61(3): 317–322.
8. Wojciech R. The importance of cryosurgery in gynecological practice. *Ginekol Pol* 2011; 82(8): 618–622.
9. Будрик В.В. Основы криотерапии, криохирургии и криоконсервации. М: Лика; 2014; 190 с. Budrik V.V. *Osnovy krioterapii, kriokhirurgii i kriokonservatsii* [Cryotherapy, cryosurgery and cryoconservation fundamentals]. Moscow: Lika; 2014; 190 p.
10. *Tumor ablation. Principles and practice*. vanSonnenberg E., McMullen W.N., Solbiati L., Livraghi T., Müller P.R., Silverman S.G. (editors). Springer-Verlag New York; 2005, <https://doi.org/10.1007/0-387-28674-8>.
11. *Handbook of urologic cryoablation*. Rukstalis D., Katz A. (editors). CRC Press; 2007, <https://doi.org/10.3109/9780203029930-1>.
12. Tanaka D., Shimada K., Rabin Y. Two-phase computerized planning of cryosurgery using bubble-packing and force-field analogy. *J Biomech Eng* 2006; 128 (1): 49–58, <https://doi.org/10.1115/1.2136166>.
13. Буторина А.В., Поляев Ю.А., Воздвиженский И.С., Усанова Г.А., Архаров А.М., Матвеев В.А., Цыганов Д.И., Антонов А.Н., Жердев А.А. Крио-СВЧ технологии в хирургии. *Химическое и нефтегазовое машиностроение* 2008; 1: 24–25. Butorina A.V., Polyayev Yu.A., Vozdvizhenskiy I.S., Usanova G.A., Arkharov A.M., Matveyev V.A., Tsyganov D.I., Antonov A.N., Zherdev A.A. Cryo-microwave frequency technologies in surgery. *Khimicheskoe i neftegazovoe mashinostroenie* 2008; 1: 24–25.
14. Butorina A., Arkharov A., Matveev V. Dreams and reality of cryogenic technology in surgery. In: *The 12th CRYOGENICS 2012. IIR International Conference*. September 11–14, 2012; Dresden, Germany. Czech Republic; 2012; p. 467–474.
15. Бобрин А.Ф., Гудков А.Г., Цыганов Д.И., Шафранов В.В. Криодеструкция патологических образований. *Машиностроитель* 2015; 1: 39–45. Bobrikhin A.F., Gudkov A.G., Tsyganov D.I., Shafranov V.V. Cryodestruction of pathological lesions. *Mashinostroitel'* 2015; 1: 39–45.
16. Шафранов В.В., Цыганов Д.И., Романов А.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Кобяцкий А.В., Плигин В.А., Гераськин А.В., Поляев Ю.П., Константинов К.В., Фомин А.А., Нечаева М.В. Криохирургия у детей. Некоторые теоретические и практические вопросы. *Детская хирургия* 1999; 3: 35–44. Shafranov V.V., Tsyganov D.I., Romanov A.V., Borkhunova E.N., Taganov A.V., Kobayatskiy A.V., Pligin V.A., Geras'kin A.V., Polyayev Yu.P., Konstantinov K.V., Fomin A.A., Nechaeva M.V. Cryosurgery in children. Some theoretical and practical aspects. *Detskaya khirurgiya* 1999; 3: 35–44.
17. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Цыганов Д.И., Торба А.И., Таганов А.В., Межов-Деглин Л.П., Калмыкова З.В., Подшивалова О.А. Современная концепция разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции. *Гуманитарный вестник* 2013; 12(14): 8. Shafranov V.V., Borhunova E.N., Tsyganov D.I., Torba A.I., Taganov A.V., Mezhev-Deglin L.P., Kalmykova Z.V., Podshivalova O.A. Modern concept of biological tissues destruction at local cryosurgery. *Gumanitarnyy vestnik* 2013; 12(14): 8.
18. Govorov A.V., Vasilyev A.O., Pushkar D.U. Specifics of prostate cryoablation. *Biomedical Engineering* 2015; 49(1): 54–59, <https://doi.org/10.1007/s10527-015-9496-8>.
19. Говоров А.В., Пушкар Д.Ю., Иванов В.Ю. Криоабляция предстательной железы. *Онкоурология* 2011; 2: 96–101. Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Ivanov V.Yu. Prostate cryoablation. *Onkourologiya* 2011; 2: 96–101.
20. Berglund R.K., Jones J.S. Cryotherapy for prostate cancer. In: *Interventional urology*. Rastinehad A.R., Siegel D.N., Pinto P.A., Wood B.J. (editors). Springer International Publishing; 2016; p. 165–171, https://doi.org/10.1007/978-3-319-23464-9_13.
21. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Костылев М.А.,

- Цыганов Д.И., Торба А.И., Таганов А.В., Межов-Деглин Л.П., Калмыкова З.В. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции. *Вестник РАЕН* 2012; 1: 68–77. Shafranov V.V., Borhunova E.N., Kostylev M.A., Tsyganov D.I., Torba A.M., Taganov A.V., Mezhov-Deglin L.P., Kalmykova Z.V. The mechanism of destruction of biological tissue at a local cryodestruction. *Vestnik RAEN* 2012; 1: 68–77.
22. Thackar C., Rabin Y. Temperature field reconstruction for the application of wireless implantable temperature sensors in cryosurgery. In: *ASME 2011 Summer Bioengineering Conference; Parts A and B*. ASME International; 2011, <https://doi.org/10.1115/sbc2011-53319>.
23. Бобрихин А.Ф., Гудков А.Г., Цыганов Д.И., Шафранов В.В. Малогабаритные автономные криодеструкторы «КМ-01» и «КМ-02». *Технологии живых систем* 2012; 9(8): 39–46. Bobrikhin A.F., Gudkov A.G., Tsyganov D.I., Shafranov V.V. Compact autonomous cryodestructors “KM-01” and “KM-02”. *Tekhnologii zhivyykh sistem* 2012; 9(8): 39–46.
24. Kondratenko R., Nesterov S., Butorina A. Study of contact methods to cool biological tissue in local surgery. In: *The 12th CRYOGENICS 2012. IIR International Conference*. September 11–14, 2012; Dresden, Germany. Czech Republic; 2012; p. 146–149.
25. Макарова О.А., Кузнецова Н.Л. Использование жидкого азота в лечении пациентов с нагноением ран после трахеостомии. *Современные технологии в медицине* 2012; 4: 125–127. Makarova O.A., Kuznetsova N.L. The use of liquid nitrogen in the treatment of patients with wound abscess after tracheostomy. *Sovremennyye tekhnologii v medicine* 2012; 4: 125–127.
26. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Т. 9. Пористо-проницаемые криоаппликаторы из никелида титана в медицине. Под ред. В.Э. Гюнтера. Томск: МИЦ; 2010; 306 с. *Meditsinskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy. T. 9. Poristo-pronitsaemye krioapplikatory iz nikelida titana v meditsine* [Medical materials and implants with shape memory. Vol. 9. Porous-permeable cryoapplicators from titanium nickelide in medicine]. Pod red. Gyuntera V.E. [Gyunter V.E. (editor)]. Tomsk: MITs; 2010; 306 p.
27. Машины низкотемпературной техники. Криогенные машины и инструменты. Под ред. Архарова А.М., Буткевича И.К. М: Издательство МГТУ им. Баумана; 2015; 536 с. *Mashiny nizkotemperaturnoy tekhniki. Kriogennyye mashiny i instrumenty* [Low-temperature equipment. Cryogenic refrigerators and instruments]. Pod red. Arkharova A.M., Butkevicha I.K. [Arkharov A.M., Butkevich I.K. (editors)]. Moscow: Izdatel'stvo MG TU im. Baumana; 2015; 536 p.
28. Котова Т.Г. Криохирургическая аппаратура, используемая для криодеструкции новообразований легкого. *Успехи современной науки и образования* 2016; 5(2): 129–132. Kotova T.G. Cryosurgical instruments used for cryoablation of lung tumors. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya* 2016; 5(2): 129–132.
29. Говоров А.В., Васильев А.О., Иванов В.Ю., Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Пушкарь Д.Ю. Лечение рака предстательной железы при помощи криоабляции: проспективное исследование. *Урология* 2014; 6: 69–74. Govorov A.V., Vasiliev A.O., Ivanov V.Yu., Kovyilina M.V., Prilepskaya E.A., Pushkar D.Yu. Treatment of prostate cancer using cryoablation: a prospective study. *Urologiya* 2014; 6: 69–74.
30. Mozer P., Troccaz J., Stoianovici D. Robotics in urology: past, present, and future. In: *Atlas of robotic urologic surgery*. Humana Press; 2011; p. 3–13, https://doi.org/10.1007/978-1-60761-026-7_1.
31. Sehwat A., Shimada K., Rabin Y. Geometric deformation of three-dimensional prostate model with applications to computerized training of cryosurgery. In: *ASME 2011 Summer Bioengineering Conference; Parts A and B*. ASME International; 2011, p. 751–752, <https://doi.org/10.1115/SBC2011-53205>.
32. Чиж Н.А., Сандомирский Б.П. Криохирургия. Перегрузка и обновление. *Клінічна хірургія* 2011; 6: 53–55. Chizh N.A., Sandomirskiy B.P. Cryosurgery, overloading and renewal. *Klinichna hirurgija* 2011; 6: 53–55.
33. Chua K.J., Chou S.K., Ho J.C. An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction. *Journal of Biomechanics* 2007; 40(1): 100–116, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.11.005>.
34. Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Торба А.И., Цыганов Д.И., Мазохин В.Н., Письменскова А.В. Теория и механизм повреждения биологических тканей при локальном замораживании. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2011; 1: 124–134. Shafranov V.V., Borhunova E.N., Taganov A.V., Torba A.I., Tsyganov D.I., Mazohin V.N., Pismenskova A.V. Theory and mechanism of injury of biological tissues at the local freezing. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2011; 1: 124–134.
35. Erinjeri J.P., Clark T.W.I. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(8): S187–S191, <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.403>.
36. Robilotto A.T., Baust J.M., Van Buskirk R.G., Gage A.A., Baust J.G. Temperature-dependent activation of differential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16(1): 41–49, <https://doi.org/10.1038/pcan.2012.48>.
37. Sumida S. Mechanism of tissue injury in cryosurgery. In: *16th World Congress of the ISC*. October 29–November 2, 2011; Hofburg, Vienna, Austria. Korpan N.N., Sumida S. (editors). Vienna: University Facultas Publisher; 2011; p. 55–56.
38. Цыганов Д.И. Теплофизические аспекты криохирургии. М: РМАПО; 2005; 180 с. Tsyganov D.I. *Teplofizicheskie aspekty kriokhirurgii* [Thermal-physical aspects of cryosurgery]. Moscow: RMAPO; 2005; 180 p.
39. Yang B., Wan R.G., Muldrew K.B., Donnelly B.J. A finite element model for cryosurgery with coupled phase change and thermal stress aspects. *Finite Elem Anal Des* 2008; 44(5): 288–297, <https://doi.org/10.1016/j.finel.2007.11.014>.
40. Ismail M., Ahmed S., Davies J. Prostate Cryotherapy. In: *Prostate cancer: a comprehensive perspective*. Springer London; 2012; p. 773–786, https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2864-9_65.
41. Васильев С.А., Песня-Прасолов С.Б. Применение криохирургического метода в нейрохирургии. *Нейрохирургия* 2009; 4: 63–70. Vasilyev S.A., Pesnya-Prasolov S.B. Application of the cryosurgical method in neurosurgery. *Neyrohirurgiya* 2009; 4: 63–70.
42. Yiu W., Basco M.T., Aruny J.E., Cheng S.W., Sumpio B.E. Cryosurgery: a review. *Int J Angiol* 2007; 16(1): 1–6, <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278235>.
43. Rossi M.R., Tanaka D., Shimada K., Rabin Y. An efficient numerical technique for bioheat simulations and its application to computerized cryosurgery planning. *Comput Methods Programs Biomed* 2007; 85(1): 41–50, <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2006.09.014>.

44. Zhao G., Luo D.W., Liu Z.F., Gao D.Y. Comparative study of the cryosurgical processes with two different cryosurgical systems: the endocare cryoprobe system versus the novel combined cryosurgery and hyperthermia system. *Latin American Applied Research* 2007; 37(3): 215–222.
45. Рикберг А.Б., Есьман С.С., Голубев Ю.В., Сергиенко В.П. Тест in vitro для криохирургии. *Криобиология* 1987; 1: 41–46. Rikberg A.B., Es'man S.S., Golubev Yu.V., Sergienko V.P. In vitro test for cryosurgery. *Kriobiologiya* 1987; 1: 41–46.
46. Larson T.R., Robertson D.W., Corica A., Bostwick D.G. In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. *Urology* 2000; 55(4): 547–552, [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00590-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00590-7).
47. Nakatsuka S., Yashiro H., Inoue M., Kuribayashi S., Kawamura M., Izumi Y., Tsukada N., Yamauchi Y., Hashimoto K., Iwata K., Nagasawa T., Lin Y.-S. On freeze-thaw sequence of vital organ of assuming the cryoablation for malignant lung tumors by using cryoprobe as heat source. *Cryobiology* 2010; 61(3): 317–326, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2010.10.157>.
48. Говоров А.В., Васильев А.О., Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Ковнацкая Г.А., Пушкар Д.Ю. Эффективность криовоздействия в зависимости от количественных и качественных режимов замораживания и оттаивания. Экспериментальная и клиническая урология 2015; 1: 24–29. Govorov A.V., Vasiliev A.O., Kovilina M.V., Prilepskaya E.A., Kovnatskaya G.A., Pushkar D.Yu. Efficacy of cryodestruction depending on the qualitative and quantitative settings of the freezing and thawing. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya* 2015; 1: 24–29.
49. Dombrovsky L.A., Nenarokomova N.B., Tsiganov D.I., Zeigarnik Y.A. Modeling of repeating freezing of biological tissues and analysis of possible microwave monitoring of local regions of thawing. *International Journal of Heat and Mass Transfer* 2015; 89: 894–902, <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2015.05.117>.
50. le Pivert P.J. Cryosurgery for cancer in the 21st century, the turning point. In: *16th World Congress of the ISC*. October 29–November 2, 2011; Hofburg, Vienna, Austria. Korpan N.N., Sumida S. (editors). Vienna: University Facultas Publisher; 2011; p. 49.
51. Keelan R., Zhang H., Shimada K., Rabin Y. Graphics processing unit-based bioheat simulation to facilitate rapid decision making associated with cryosurgery training. *Technol Cancer Res Treat* 2016; 15(2): 377–386, <https://doi.org/10.1177/1533034615580694>.
52. Sehrawat A., Keelan R., Shimada K., Wilfong D.M., McCormick J.T., Rabin Y. Simulation-based cryosurgery intelligent tutoring system prototype. *Technol Cancer Res Treat* 2016; 15(2): 396–407, <https://doi.org/10.1177/1533034615583187>.
53. Sehrawat A., Shimada K., Rabin Y. Generating prostate models by means of geometric deformation with application to computerized training of cryosurgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013; 8(2): 301–312, <https://doi.org/10.1007/s11548-012-0780-8>.
54. Keelan R., Yamakawa S., Shimada K., Rabin Y. Computerized training of cryosurgery — a system approach. *Cryo Letters* 2013; 34(4): 324–337.
55. Keelan R., Shimada K., Rabin Y. Developing a framework for computerized training of cryosurgery based on finite elements analysis. In: *ASME 2011 Summer Bioengineering Conference*. ASME; 2011; p. 749–750, <https://doi.org/10.1115/sbc2011-53192>.
56. Giorgi G., Avalle L., Brignone M., Piana M., Caviglia G. An optimisation approach to multiprobe cryosurgery planning. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2013; 16(8): 885–895, <https://doi.org/10.1080/10255842.2011.643469>.
57. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарев А.В., Цыганов Д.И., Шакуров А.В. Теплофизическое моделирование криохирургической операции на примере рака предстательной железы. Технологии живых систем 2014; 11(4): 47–53. Vasilyev A.O., Govorov A.V., Pushkarev A.V., Tsiganov D.I., Shakurov A.V. Thermophysical modeling of cryosurgery with the case study of prostate cancer. *Tekhnologii zhivyykh sistem* 2014; 11(4): 47–53.
58. Deng Z.-S., Liu J. Computerized planning of multiprobe cryosurgical treatment for tumor with complex geometry. In: *ASME 2007 International Mechanical Engineering Congress and Exposition*. ASME; 2007; p. 97–101, <https://doi.org/10.1115/imece2007-43921>.
59. Tanaka D., Shimada K., Rossi M.R., Rabin Y. Towards intra-operative computerized planning of prostate cryosurgery. *Int J Med Robot* 2007; 3(1): 10–19, <https://doi.org/10.1002/rcs.124>.
60. Rossi M.R., Tanaka D., Shimada K., Rabin Y. Computerized planning of prostate cryosurgery using variable cryoprobe insertion depth. *Cryobiology* 2010; 60(1): 71–79, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2008.11.008>.
61. Thaokar C., Rossi M.R., Rabin Y. A new method for temperature-field reconstruction during ultrasound-monitored cryosurgery using potential-field analogy. *Cryobiology* 2016; 72(1): 69–77, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.10.153>.
62. Thaokar C., Rabin Y. Temperature field reconstruction for minimally invasive cryosurgery with application to wireless implantable temperature sensors and/or medical imaging. *Cryobiology* 2012; 65(3): 270–277, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2012.08.001>.
63. Thaokar C.V., Rabin Y. Temperature-field reconstruction for the application of prostate cryosurgery. In: *38th Annual Northeast Bioengineering Conference*. IEEE; 2012, <https://doi.org/10.1109/nebc.2012.6206968>.
64. Kotova T.G., Kochenov V.I., Tsybusov S.N., Madai D.Y., Gurin A.V. Calculation of effective freezing time in lung cancer cryosurgery based on Godunov simulation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 48–54, <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.07>.
65. Chua K.J. Computer simulations on multiprobe freezing of irregularly shaped tumors. *Comput Biol Med* 2011; 41(7): 493–505, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.04.015>.
66. Shah T.T., Arbel U., Foss S., Zachman A., Rodney S., Ahmed H.U., Arya M. Modeling cryotherapy ice ball dimensions and isotherms in a novel gel-based model to determine optimal cryo-needle configurations and settings for potential use in clinical practice. *Urology* 2016; 91: 234–240, <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.02.012>.
67. He Z.-Z., Liu J. An efficient thermal evolution model for cryoablation with arbitrary multi-cryoprobe configuration. *Cryobiology* 2015; 71(2): 318–328, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.08.006>.
68. Hinshaw J.L., Lee Jr. F.T., Laeseke P.F., Sampson L.A., Brace C. Temperature isotherms during pulmonary cryoablation and their correlation with the zone of ablation. *J Vasc Interv*

Radiol 2010; 21(9): 1424–1428, <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.04.029>.

69. Kudryashov N.A., Shilnikov K.E. Numerical modeling and optimization of the cryosurgery operations. *J Comput Appl Math* 2015; 290: 259–267, <https://doi.org/10.1016/j.cam.2015.05.018>.

70. Морозова Н.В., Пономарев Д.Е., Пушкарев А.В., Цыганов Д.И. Применение теплофизического моделирования при криохирургии печени. *Российский онкологический журнал* 2014; 19(4): 37. Morozova N.V., Ponomarev D.E., Pushkaryev A.V., Tsyganov D.I. Thermophysical modeling application in liver cryosurgery. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* 2014; 19(4): 37.

71. Бурков И.А., Пушкарев А.В., Шакуров А.В., Цыганов Д.И. Исследование температурного распределения на рабочей поверхности малоинвазивного криозонда. Автоматизация. Современные технологии 2015; 9: 23–25. Burkov I.A., Pushkarev A.V., Shakurov A.V., Tsyganov D.I. The research of the temperature distribution on the working surface of minimally invasive cryoprobe. *Avtomatizatsiya. Sovremennye tekhnologii* 2015; 9: 23–25.

72. Zhao X., Chua K.J. Studying the performance of bifurcate cryoprobes based on shape factor of cryoablative zones. *Cryobiology* 2014; 68 (3): 309–317, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2014.04.011>.

73. Okajima J., Komiya A., Maruyama S. 24-gauge ultrafine cryoprobe with diameter of 550 μm and its cooling performance. *Cryobiology* 2014; 69(3): 411–418, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2014.09.104>.

74. Хасан В.А. Методика газодинамического расчета азотного криохирургического аппарата. Проблемы здоровья и экологии 2015; 4(46): 101–105. Hasan V.A. The method of gas-dynamic calculation of nitrogen cryosurgical apparatus. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2015; 4(46): 101–105.

75. Taka S.J., Srinivasan S. NIRViz: 3D visualization software for multimodality optical imaging using visualization toolkit (VTK) and insight segmentation toolkit (ITK). *J Digit Imaging* 2011; 24(6): 1103–1111, <https://doi.org/10.1007/s10278-011-9362-5>.

76. Nolden M., Zelzer S., Seitel A., Wald D., Müller M., Franz A.M., Maleike D., Fangerau M., Baumhauer M., Maier-Hein L., Maier-Hein K.H., Meinzer H.P., Wolf I. The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances: 10 years of open-source development. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013; 8(4): 607–620, <https://doi.org/10.1007/s11548-013-0840-8>.

77. Pryluck D.S., Erinjeri J.P. Interventional radiology. In: *Desmoid tumors*. Springer Netherlands 2012; p. 127–144, https://doi.org/10.1007/978-94-007-1685-8_9.

78. Hasgall P.A., Neufeld E., Gosselin M.C., Klingeböck A., Kuster N., Hasgall P., Gosselin M. *IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues*. Version 2.5. 2014.

79. Choi J., Bischof J.C. Review of biomaterial thermal property measurements in the cryogenic regime and their use for prediction of equilibrium and non-equilibrium freezing applications in cryobiology. *Cryobiology* 2010; 60(1): 52–70, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.11.004>.

80. Муравьев В. Криоабляция рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2011; 2–3: 37–39. Muraviev V. Cryoablation of prostate cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2011; 2–3: 37–39.

81. Буторина А.В., Архаров А.М., Матвеев В.А., Цыганов Д.И., Митрохин В.Н., Поляев Ю.А. Реальные возможности крио-СВЧ технологий в хирургии. *Инженерный журнал: наука и инновации* 2012; 5(5): 13. Butorina A.V., Arharov A.M., Matveev V.A., Tsyganov D.I., Mitrokhin V.N., Polyayev Yu.A. Real possibilities of cryo-microwave technologies in surgery. *Inzhenernyy zhurnal: nauka i innovatsii* 2012; 5(5): 13.

82. Kalmykova Z.V., Makova M.K., Mezhev-Deglin L.P., Lanin A.N., Petrusenko I.V., Shafranov V.V. Portable devices for cryogenic surgery and therapy. In: *10th International Conference on Cryocrystals and Quantum Crystals*. Almaty: 2014; p. 73.

83. Qiu W., Yuchi M., Ding M., Tessier D., Fenster A. Needle segmentation using 3D Hough transform in 3D TRUS guided prostate transperineal therapy. *Med Phys* 2013; 40(4): 042902; <https://doi.org/10.1118/1.4795337>.

84. Abdelaziz S., Esteveny L., Renaud P., Bayle B., Barbé L., De Mathelin M., Gangi A. Design considerations for a novel MRI compatible manipulator for prostate cryoablation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011; 6(6): 811–819, <https://doi.org/10.1007/s11548-011-0558-4>.

85. Eslami S., Fischer G.S., Song S.E., Tokuda J., Hata N., Tempany C.M., Iordachita I. Towards clinically optimized MRI-guided surgical manipulator for minimally invasive prostate percutaneous interventions: constructive design. *IEEE Int Conf Robot Autom* 2013; 20132: 1228–1233, <https://doi.org/10.1109/icra.2013.6630728>.

86. Верховный А.И., Васильев М.К., Савельева С.К., Пономарев Д.Е., Антонов Е.А. Современные тенденции совершенствования криомедицинской техники в РФ. Молодежный научно-технический вестник 2016; 4: 3. Verkhovnyy A.I., Vasil'ev M.K., Savel'eva S.K., Ponomarev D.E., Antonov E.A. Modern tendencies of improving cryomedical equipment in RF. *Molodezhnyy nauchno-tekhnicheskii vestnik* 2016; 4: 3.

87. Kickhefel A., Weiss C., Roland J., Gross P., Schick F., Salomir R. Correction of susceptibility-induced GRE phase shift for accurate PRFS thermometry proximal to cryoablation iceball. *MAGMA* 2012; (25): 23–31, <https://doi.org/10.1007/s10334-011-0277-4>.

88. Zou C., Shen H., He M., Tie C., Chung Y.C., Liu X. A fast referenceless PRFS-based MR thermometry by phase finite difference. *Phys Med Biol* 2013; 58(16): 5735–5751, <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/16/5735>.

89. Overduin C.G., Bomers J.G., Jenniskens S.F., Hoes M.F., Ten Haken B., de Lange F., Fütterer J.J., Scheenen T.W. T1-weighted MR image contrast around a cryoablation iceball: a phantom study and initial comparison with in vivo findings. *Med Phys* 2014; 41(11): 112301, <https://doi.org/10.1118/1.4896824>.

90. Шакуров А.В. Исследование теплообмена при охлаждении биоткани внутренних органов для проведения роботических операций. Дис. ... канд. тех. наук. М; 2016. Shakurov A.V. *Issledovanie teploobmena pri okhlazhdenii biotkani vnutrennikh organov dlya provedeniya roboticheskikh operatsiy*. Dis. ... kand. tekhn. nauk [Study of thermal exchange in cooling visceral biotissue to perform robotic operations]. PhD Thesis]. Moscow; 2016.

91. Шевченко Ю.Л. От Леонардо Да Винчи к роботу «Да Винчи». Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2012; 7(1): 15–20. Shevchenko Yu.L. From Leonardo Da Vinci to the “Da Vinci”

robot. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* 2012; 7(1): 15–20.

92. Байкова Е.С., Мугин О.О., Цыганов Д.И. Развитие исследований в сфере робототехники в организациях ФАНО России. *Известия ЮФУ. Технические науки* 2016; 1(174): 219–227. Baykova E.S., Mugin O.O., Tsyganov D.I. Robotics research development for organizations within the jurisdiction of FASO Russia. *Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki* 2016; 1(174): 219–227.

93. Su H., Cole G.A., Fischer G.S. High-field MRI-compatible needle placement robots for prostate interventions: pneumatic and piezoelectric approaches. *Advances in robotics and virtual reality. Intelligent systems reference library*. Gulrez T., Hassanien A.E. (editors). Springer Berlin Heidelberg; 2012; p. 3–32, https://doi.org/10.1007/978-3-642-23363-0_1.

94. Wei Z., Gardi L., Edirisinghe C., Downey D., Fenster A. Three-dimensional ultrasound guidance and robot assistance for prostate brachytherapy. In: *Image-guided interventions*. Springer US; 2008; p. 429–460, https://doi.org/10.1007/978-0-387-73858-1_15.

95. Khalaghi S., Sánchez C.A., Rasoulian A., Nouranian S., Romagnoli C., Abdi H., Chang S.D., Black P.C., Goldenberg L., Morris W.J., Spadinger I., Fenster A., Ward A., Fels S., Abolmaesumi P. Statistical biomechanical surface registration: application to MR-TRUS fusion for prostate interventions. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; 34(12): 2535–2549, <https://doi.org/10.1109/tmi.2015.2443978>.

96. Rodgers J., Tessier D., D'Souza D., Leung E., Hajdok G., Fenster A. Development of 3D ultrasound needle guidance for high-dose-rate interstitial brachytherapy of gynaecological cancers. *Proc. SPIE 9790, Medical Imaging 2016: Ultrasonic Imaging and Tomography* 2016; 97900I, <https://doi.org/10.1117/12.2216546>.

97. Hrinivich W.T., Hoover D.A., Surry K., Edirisinghe C., Montreuil J., D'Souza D., Fenster A., Wong E. Three-dimensional transrectal ultrasound guided high-dose-rate prostate brachytherapy: a comparison of needle segmentation accuracy with two-dimensional image guidance. *Brachytherapy* 2016; 15(2): 231–239, <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.12.005>.

98. Меерович Г.А., Курлов В.Н., Пустынский И.Н., Шикунова И.А. Устройство для локального охлаждения биологической ткани. Патент RU 118856. 2011. Meerovich G.A., Kurlov V.N., Pustynskiy I.N., Shikunova I.A. *Ustroystvo dlya lokal'nogo okhlazhdeniya biologicheskoy tkani* [A device for local cooling of biological tissue]. Patent RU 118856. 2011.

99. Fruchter O., Kramer M.R. Retrieval of various aspirated

foreign bodies by flexible cryoprobe: in vitro feasibility study. *Clin Respir J* 2015; 9(2): 176–179, <https://doi.org/10.1111/crj.12120>.

100. Zharkov I.V., Bogorad V.S., Korpan N.N., Leshchenko V.M. Universal cryosurgical complex — future of cryosurgical equipment. In: *16th World Congress of the ISC*. October 29–November 2, 2011; Hofburg, Vienna, Austria. Korpan N.N., Sumida S. (editors). Vienna: University Facultas Publisher; 2011; p. 149–150.

101. Spoerl S., Gust N., Rackow S., Schmidt D. Medical device for cold application in surgery. *Cryobiology* 2015; 71(3): 547–548, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.10.045>.

102. Lee C., Baek S., Lee J., Hwang G., Jeong S., Park S.W. Development of a closed-loop J–T cryoablation device with a long cooling area and multiple expansion parts. *Med Eng Phys* 2014; 36(11): 1464–1472, <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2014.07.017>.

103. Littrup P.J. The impact of cryotechnology upon the clinical spectrum and future of cryoablation procedures. In: *16th World Congress of the ISC*. October 29–November 2, 2011; Hofburg, Vienna, Austria. Korpan N.N., Sumida S. (editors). Vienna: University Facultas Publisher; 2011; p. 53–54.

104. Гафтон Г.И., Прохоров Г.Г., Костромина Е.В. Технология пункционной криодеструкции опухолей мягких тканей. *Вопросы онкологии* 2016; 62(1): 63–66. Gafton G.I., Prokhorov G.G., Kostromina E.V. Technology of puncture cryosurgery for soft tissue tumors. *Voprosy onkologii* 2016; 62(1): 63–66.

105. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А., Мадагов А.С., Хаджиева М.И., Костромина Е.В., Гурин А.В., Ракитина Д.А., Нажмуудинов Р.А. Пункционная криодеструкция рецидивных базалиом области лица с ультразвуковым сканированием и мониторингом операции. *Вопросы онкологии* 2016; 62(2): 296–301. Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radzhabova Z.A., Madagov A.S., Khadzueva M.I., Kostromina E.V., Gurin A.V., Rakitina D.A., Nazhmudinov R.A. Puncture cryodestruction of recurrent facial area basalomas with ultrasound scan and surgery monitoring. *Voprosy onkologii* 2016; 62(2): 296–301.

106. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Гафтон Г.И., Гасанов М.И., Раджабова З.А., Прохоров Д.Г., Грицаенко А.Е., Гурин А.В. Технология малоинвазивной криодеструкции рецидивных опухолей. *Вопросы онкологии* 2016; 62(3): 440–442. Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Gafton G.I., Gasanov M.I., Radzhabova Z.A., Prokhorov D.G., Gritsaenko A.E., Gurin A.V. Technology of minimally invasive cryodestruction of recurrent tumors. *Voprosy onkologii* 2016; 62(3): 440–442.