

Локальное низкотемпературное воздействие: разрушение, сохранение, терапия

А.В. Пушкарев, Н.Ю. Саакян

Московский Государственный Технический Университет им. Н. Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Локальное низкотемпературное воздействие (ЛНВ) на биоткани в зависимости от достигаемой температуры может приводить к разрушающим, сохраняющим или терапевтическим эффектам. В работе описан принцип единого подхода для перехода от массовых рекомендаций по дозированию локального низкотемпературного воздействия к персонализированным. Предлагается разделить процесс воздействия на три этапа: планирование, обеспечение и контроль, анализ соответствия запланированной и полученной дозы. Приведены примеры решения задач теплообмена в криохирургии и криоконсервации для возможного улучшения этапа планирования. В рамках первого направления рассмотрено два случая. Первый – повышение точности планирования криоабляции предстательной железы. Второй – сравнение по эффективности различных материалов криохирургических аппликаторов: медь, латунь и искусственный сапфир, который возможно применять для воздействия и контроля зоны замораживания оптическими методами. В рамках второго направления показан случай применения локального низкотемпературного воздействия для решения задачи одновременного сохранения каркаса биоткани и удаления слоя клеток донора, называемый децеллюляризацией, в целях трансплантологии. Результаты приведенных примеров потенциально могут быть использованы при планировании локального низкотемпературного воздействия. На основе единого подхода возможна разработка методик и технологий нового поколения с возможностью прецизионного дозирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: криохирургия; криоабляция; криоконсервация; криотерапия; криостимуляция; локальное низкотемпературное воздействие.

Рукопись получена: 19.11.2022

Рукопись одобрена: 10.12.2022

Опубликована онлайн:

Для цитирования:

Пушкарев А.В., Саакян Н.Ю. Локальное низкотемпературное воздействие: разрушение, сохранение, терапия // Холодильная техника. 2022. Т. 113, № 4. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/RF114720>

Local low-temperature exposure: destruction, preservation, therapy

Aleksandr V. Pushkarev, Natalia Y. Saakyan

Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Local low-temperature impact on biological tissues, depending on the temperature reached, can lead to destructive, preserving or therapeutic effects. The paper is devoted to the principle of a unified approach for the transition from mass recommendations for the dosing of local low-temperature exposure to personalized. It is proposed to divide the exposure process into three stages: planning, provision and control, analysis of compliance with the planned and received dose. Examples of solving the problems of heat transfer in cryosurgery and cryopreservation are given for a possible improvement of the planning stage. In the framework of the first way, two cases are considered. The first case is to improve the accuracy of prostate cryoablation planning. The second one is a comparison of the effectiveness of various materials of cryosurgical applicators: copper, brass and artificial sapphire, which can be used to influence and control the freezing zone by optical methods. Within the framework of the second way, a case of using local low-temperature exposure to solve the problem of simultaneously preserving the framework of a biological tissue and removing a layer of donor cells, called decellularization, is shown for the purposes of transplantology. The results of the above examples can potentially be used in planning a local low-temperature impact. Based on this approach, it is possible to develop methods and technologies of a new generation with the possibility of accurate dosing.

Keywords: cryosurgery; cryoablation; cryopreservation; cryotherapy; cryostimulation; local low-temperature exposure.

Received: 19.11.2022

Accepted: 10.12.2022

Published online:

To cite with article:

Pushkarev AV, Saakyan NY. Local low-temperature exposure: destruction, preservation, therapy. *Refrigeration Technology*. 2022;113(4):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/RF114720>

ВВЕДЕНИЕ

Локальное низкотемпературное воздействие (ЛНВ) вызывает отведение теплоты от биоткани и снижение ее температуры. Это приводит к различным эффектам и ЛНВ возможно разделить на три направления: разрушение – криохирургия, сохранение – криоконсервация или гипотермия внутренних тканей, терапия – локальная криотерапия, как один из методов физиотерапевтического воздействия. Основной фактор получения того или иного эффекта с физической точки зрения – это достигаемая температура в целевой области. В обычной практике планирование и проведение ЛНВ осуществляется на основе массовых рекомендаций без учета индивидуальных особенностей. Это приводит к снижению эффективности и ограничениям по областям применения. В настоящей работе представлен принцип единого подхода к осуществлению всех частей ЛНВ, при выполнении которого удастся перейти к прецизионному дозированию, повысить эффективность и расширить возможные области применения. Приведены примеры решения задач для разных частей ЛНВ и показано потенциальное повышение точности воздействия.

ПРИНЦИП ЕДИНОГО ПОДХОДА К ЛНВ

Идея принципа единого подхода осуществления ЛНВ состоит в следующем. Во-первых, это разделение процесса на три этапа: планирование, обеспечение и контроль воздействия, анализ соответствия запланированной и полученной дозы. Во-вторых, это выявление методов осуществления и критериев, влияющих на выполнение, каждого этапа. В-третьих, это поиск путей повышения точности выполнения каждого этапа для возможности прецизионного и эффективного дозирования. В настоящее время планирование выполняется на основе рекомендаций массового характера от производителей оборудования и собственного опыта медицинских работников, что потенциально может привести к достижению отрицательного эффекта. Существуют методы математического моделирования [1,2], проведения экспериментальных исследований на модельных средах с разработкой номограмм [3,4], на животных [5] и другие. Перспективный путь лежит как в создании экспериментально верифицированных математических моделей, так и в проведении специально-подготовленных экспериментов, нацеленных на выявление тех или иных особенностей процесса, которые повышают точность планирования. В рамках данной работы показаны примеры решения задач теплообмена экспериментально в различных приложениях, результаты которых потенциально могут способствовать прецизионному дозированию.

ПРИМЕРЫ

В качестве примера предлагается рассмотреть два случая в направлении «разрушения». Первый – повышение точности планирования криоабляции предстательной железы. Разработан и создан специальный экспериментальный стенд, позволяющий имитировать на фантоме биоткани низкотемпературное воздействие несколькими криозондами вблизи критически важной области – около уретрального канала, внутри которого размещена система нагрева и циркулирует физиологический раствор с температурой 38 °С. Проведены опыты по одновременной работе двух криозондов на расстоянии по оси 10 и 20 мм от системы нагрева. Показана важность учета при планировании начальной температуры модельной среды (фантома биоткани), которая значительно влияет на размеры зоны замораживания. Для приведенного случая потенциальное повышение точности абляции по линейным размерам может достигать более 3 мм [6].

В рамках второго случая сравнивались по эффективности различные материалы криохирургических аппликаторов: медь, латунь и искусственный сапфир, который возможно применять для воздействия и контроля зоны замораживания оптическими методами. Был разработан и создан экспериментальный стенд с возможностью смены аппликаторов одинаковых формы и размеров, но различных по материалу. Проведена серия опытов на модельной среде и показано преимущество применения сапфировых аппликаторов в плане скорости замораживания, достижения более низких температур и потенциальной возможности оптического контроля [7]. Получены сравнительные характеристики роста области замораживания, которые возможно использовать на этапе планирования криохирургических операций.

В рамках «сохранения» (криоконсервации) имеется возможность рассмотреть случай применения низкотемпературного воздействия для решения задачи одновременного сохранения каркаса биоткани и удаления слоя клеток донора, называемый децеллюляризацией, в целях трансплантологии. Решается задача экспериментального исследования режимов замораживания-

размораживания для достижения вышеописанного эффекта для образцов перикарда животного происхождения. Замораживание подготовленных образцов в специальных контейнерах проводится погружением в жидкий азот с температурой -196°C , размораживание помещением образцов в фосфатно-солевой раствор с температурой 37°C в жидкостном термостате TERMEX BT10 (TERMEX, Томск, Россия), стабильно поддерживающем указанную температуру с точностью $\pm 1^{\circ}\text{C}$. Варьировалось время воздействия (2, 5, 10 мин), а также количество повторных циклов от 5 до 50. Получены первые положительные результаты. Показано, что решающее значение оказывает начальное влагосодержание ткани, от которого зависит образование кристаллов льда и которое необходимо контролировать для сохранения механических свойств ткани. Полученные результаты можно использовать на этапе планирования низкотемпературного воздействия в целях децеллюляризации для повышения точности процесса и нивелирования необходимости использования химических средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе описан принцип единого подхода для перехода от массовых рекомендаций по дозированию ЛНВ к индивидуальным. Приведены примеры решения задач теплообмена криохирургии и криоконсервации. На этапе планирования при проведении специально-подготовленных экспериментов показана важность учета начальной температуры модельной среды (фантома биоткани), а также перспективность применения сапфирового аппликатора. В рамках криоконсервации, при решении задачи децеллюляризации, получены первые положительные результаты с применением замораживания-размораживания, а также показано значительное влияние начального влагосодержания ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: А.В. Пушкарев — разработка экспериментальных стендов, проведение экспериментальных исследований, анализ экспериментальных результатов, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Н.Ю. Саакян — участие в проведении экспериментальных исследований, обработка экспериментальных результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполняется при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 21-19-00676).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution: Pushkarev — development of experimental installations, conducting experimental studies, analysis of experimental results; Saakyan — participation in experimental research, processing of experimental results. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This work was supported by the Grant of the Russian Science Foundation (project (No. 21-19-00676).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shurrah M., Wang H., Kubo N., et al. The cooling performance of a cryoprobe: Establishing guidelines for the safety margins in cryosurgery // International Journal of Refrigeration. 2016. Vol. 67. P. 308-318. doi: 10.1016/j.ijrefrig.2016.03.007
2. Rabin Y. Mathematical modeling of surface deformation during vitrification // Cryobiology. 2021. Vol. 102. P. 34-41. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.07.014

3. Yamashita M., Miura H., Ohara Y., et al. Evaluation of Temperature Distribution Around the Probe in Cryoablation of Lipiodol-Mixed-Tissue Phantom // CardioVascular and Interventional Radiology. 2021. Vol. 44, N 3. P. 489-495. doi: 10.1007/s00270-020-02710-3
4. Yoshikawa T., Miura H., Hirota T., et al. Fundamental Evaluation of Thermophysical Properties of Lipiodol Associated with Cryoablation: Freezing Experiments Using Lipiodol Phantom // Cardio Vascular and Interventional Radiology. 2020. Vol. 43, N 3. P. 514-519. doi: 10.1007/s00270-020-02710-3
5. Ye J., Lugnani F., Yuan L., et al. The pattern of cell survival in the pig liver following one freeze-thaw cryosurgery cycle // Cryo letters. 2022. Vol. 43, N 1. P. 25-31. doi: 10.54680/fr22110110712
6. Pushkarev A.V., Ryabikin S.S., Saakyan N.Y., et al. A study of prostate multiprobe cryoablation near urethra for precision treatment planning // Cryobiology. 2022. Vol. 109. P. 10-19. doi: 10.1016/j.cryobiol.2022.10.002
7. Pushkarev A.V., Ryabikin S.S., Tsiganov D.I., et al. Comparison of probe materials for tissue cryoablation: operational properties of metal and sapphire cryoprobes // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. 2022. Vol. 8. № 4. P. 040501. doi: 10.18287/JBPE22.08.040501

REFERENCES

1. Shurab M, Wang H, Kubo N, et al. The cooling performance of a cryoprobe: Establishing guidelines for the safety margins in cryosurgery. *International Journal of Refrigeration*. 2016;67:308-318. doi: 10.1016/j.ijrefrig.2016.03.007
2. Rabin Y. Mathematical modeling of surface deformation during vitrification. *Cryobiology*. 2021;102:34-41. doi: 10.1016/j.cryobiol.2021.07.014
3. Yamashita M, Miura H, Ohara Y, et al. Evaluation of Temperature Distribution Around the Probe in Cryoablation of Lipiodol-Mixed-Tissue Phantom. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2021;44(3):489-495. doi: 10.1007/s00270-020-02710-3
4. Yoshikawa T, Miura H, Hirota T, et al. Fundamental Evaluation of Thermophysical Properties of Lipiodol Associated with Cryoablation: Freezing Experiments Using Lipiodol Phantom. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2020;43(3):514-519. doi: 10.1007/s00270-020-02710-3
5. Ye J, Lugnani F, Yuan L, et al. The pattern of cell survival in the pig liver following one freeze-thaw cryosurgery cycle. *Cryo letters*. 2022;43(1):25-31. doi: 10.54680/fr22110110712
6. Pushkarev AV, Ryabikin SS, Saakyan NY, et al. A study of prostate multiprobe cryoablation near urethra for precision treatment planning. *Cryobiology*. 2022;109:10-19. doi: 10.1016/j.cryobiol.2022.10.002
7. Pushkarev AV, Ryabikin SS, Tsiganov DI, et al. Comparison of probe materials for tissue cryoablation: operational properties of metal and sapphire cryoprobes. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2022;8(4):040501. doi: 10.18287/JBPE22.08.040501

ОБ АВТОРАХ / AUTHOR'S INFO

Автор, ответственный за переписку, *	Corresponding author, *
Пушкарёв Александр Васильевич , ведущий инженер, к.т.н.; адрес: 105005, Российская Федерация, Москва, ул. Лефортовская набережная, 1; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1737-7838 ; eLibrary SPIN: 5796-8324; e-mail: pushkarev@bmstu.ru.	Aleksandr V. Pushkarev , leading engineer, Cand. Sci. (Tech.); address: 105005, Russian Federation, Moscow, ul. Lefortovskaya Naberezhnaya, 1; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1737-7838 ; eLibrary SPIN: 5796-8324; e-mail: pushkarev@bmstu.ru.
соавтор	Co-author
Саакян Наталия Юрьевна , студент; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6799-5450 ; eLibrary SPIN: 4390-3138	Natalia Y. Saakyan , student; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6799-5450 ; eLibrary SPIN: 4390-3138;

Article in Press