

УДК 534.7

Л.Р. Гаврилов**ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ
В МЕДИЦИНЕ***

Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности в медицине является быстро развивающейся областью медицинской акустики. В статье представлен обзор исследований и разработок, выполненных в этой области как в России, так и за рубежом. Показаны широкие возможности применения этого метода в таких областях медицины, как хирургия, гипертермия опухолей, нейрохирургия, лечение опухолей простаты, разрушение камней, остановка кровотечений, липосакция, активация периферических нервных структур, а также отоларингология, офтальмология, кардиология и т.д. Существенное внимание уделяется наиболее перспективным направлениям будущих исследований и разработок.

Фокусированный ультразвук; интенсивность; медицинская акустика; нелинейные эффекты; кавитация.

L.R. Gavrilov**HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND IN MEDICINE**

Application of focused ultrasound of high intensity (HIFU) in medicine is a quickly developing area of medical acoustics. The review of researches and the developments executed in this area in Russia and abroad is presented in the paper. The wide opportunities of application of HIFU in such fields of medicine as surgery, hyperthermia of tumors, neurosurgery, treatment of prostate, lithotripsy, hemostasis or bleeding control, liposuction, activation of peripheral nervous structures, otolaryngology, ophthalmology, cardiology, etc., are shown. Essential attention is given to the most perspective directions of future researches and developments.

Focused ultrasound; HIFU; intensity; medical acoustics; nonlinear effects; cavitation.

Начало работ по применению мощного фокусированного ультразвука для локального воздействия на глубокие структуры организма связано с именем В. Фрая (США) [1]. В 1950-е гг. им была изготовлена установка для применения фокусированного ультразвука в нейрохирургии, которая создавала локальные разрушения заданного размера в глубоких структурах мозга животных, проведены исследования, до сих пор часто цитируемые в литературе.

В нашей стране исследования медицинских приложений фокусированного ультразвука развернулись в начале 1970-х гг. в Акустическом институте им. Н.Н. Андреева. Для исследований имелась мощная научная база в виде работ профессора Л.Д. Розенберга (руководитель отдела ультразвука) по теории ультразвуковых фокусирующих систем [2], и опыта разработки сверхмощных фокусирующих излучателей, созданных в 1950–60-х гг. Л.Д. Розенбергом и заведующим лабораторией М.Г. Сиротюком. Решением Комиссии Совета Министров СССР начались комплексные научно-исследовательские работы по исследованию возможностей применения фокусированного ультразвука в разных областях медицины. Акустический институт являлся головной организацией (автор статьи руководил этими работами); соисполнителями работ были и ведущие медицинские лечебные и исследовательские учреждения страны. Исследования проводились в следующих основных направлениях:

* Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 12-02-00028-а).

- ◆ нейрохирургия и нейрофизиология, локальное действие фокусированного ультразвука на глубокие структуры мозга (вместе с Институтом мозга АМН СССР и ЦКБ АМН СССР: академик АМН СССР О.С. Адрианов, Н.И. Выходцева, Т.А. Меринг, С.И. Тюрина, И.И. Конопацкая, В.В. Рябухин и др.);
- ◆ офтальмология, ускорение "созревания" катаракты хрусталика, лечение глаукомы (НИИ глазных болезней; проф. Ф.Е. Фридман, к.м.н. Н.П. Нарбут);
- ◆ онкология, использование ультразвука для повышения эффективности действия гамма-облучения на злокачественные опухоли у животных (Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР: Г.С. Календо, С.П. Ярмоненко, В.В. Рябухин);
- ◆ гипертермия опухолей (Институт мозга АМН СССР, НИИ глазных болезней: Н.И. Выходцева, И.И. Конопацкая, А.Н. Герчиков, Л.В. Солонцова);
- ◆ физиология, активация поверхностных и глубоких рецепторных структур человека и животных (Институт эволюционной физиологии и биохимии и Институт физиологии АН СССР: чл.-корр. Г.В. Гершуни, Е.М. Цирульников, И.А. Вартанян, О.Б. Ильинский);
- ◆ отоларингология, слухопротезирование, диагностика заболеваний органов слуха (НИИ уха, горла, носа: А.С. Розенблюм, Е.М. Цирульников, В.И. Пудов);
- ◆ урология, разрушение камней желчного пузыря (вместе с 1-м Московским медицинским институтом: В.А. Галкин, В.И. Петров, С.И. Тюрина);
- ◆ кардиология, влияние ультразвука на силу сокращения и потенциал действия мышцы сердца животного (Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР: К.Ю. Богданов, С.И. Захаров), разрушение заданных структур сердца с целью лечения сердечных аритмий (Институт сердечно-сосудистой хирургии: академик Л.А. Бокерия, И.И. Конопацкая, к.т.н. А.А. Догадов).

Проводились исследования метрологии ультразвука, направленные на разработку бесконтактных неинвазивных методов измерения акустических полей в тканях, контроля приращения температуры и кавитации с помощью фокусированных приёмников (В.Н. Дмитриев, Л.В. Солонцова).

Результаты этих работ опубликованы в ряде статей, обобщены в книгах и обзорах [3–7]. В начале 1970-х гг. были получены результаты, опередившие по времени исследования зарубежных коллег. Впервые были измерены кавитационные пороги в тканях мозга животных *in vivo*, позволив уточнить представления о механизмах разрушающего действия ультразвука [3]. Была показана возможность локального разрушения структур мозга фокусированным ультразвуком без повреждений черепа [3]. В середине 1970-х гг. впервые показана возможность локального раздражения поверхностных и глубоких рецепторных структур человека и животных короткими стимулами фокусированного ультразвука [3, 4, 6, 7]. Эти работы легли в основу нового научного направления, занимающегося передачей информации человеку по разным сенсорным каналам с целью использования в диагностике нарушений органа слуха, кожных и неврологических заболеваний.

Исследования и разработки по применению фокусированного ультразвука для разных областей медицины и физиологии продолжались в Акустическом институте до начала 1990-х гг., когда финансирование разработок в области медицинского ультразвука прекратилось. Однако эти исследования продолжали развиваться за рубежом [8, 9]. Одним из направлений, где были достигнуты важные практические результаты, было применение фокусированного ультразвука для лечения опухолей предстательной железы (простаты). Разработаны и серийно вы-

пускаются приборы, использующие одиночный фокусирующий излучатель с фиксированным фокусным расстоянием. На рис. 1,а показан прибор Sonablate компании Focus Surgery, USA [10].

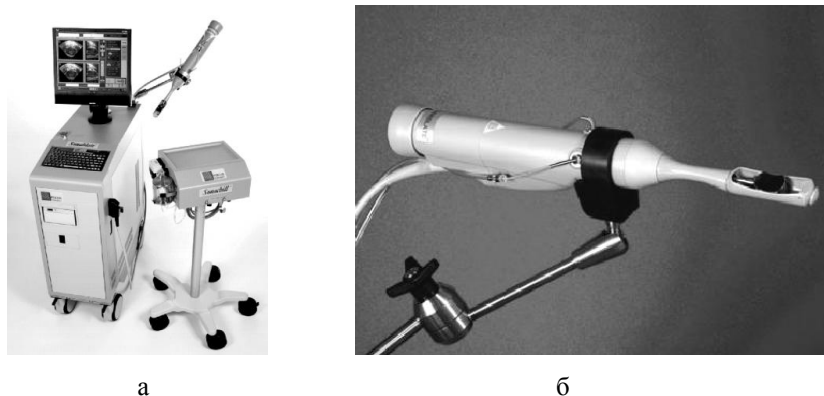


Рис. 1. а – прибор Sonablate (Focus Surgery, USA) для лечения опухолей простаты (сайт <http://www.ushifu.com/>); б – конструкция фокусирующего излучателя прибора Sonablate

Разрушение тканей простаты осуществляют, используя несколько сменных механически перемещаемых излучателей с частотой 4 МГц и фокусными расстояниями 30, 35 и 40 мм (рис. 1,б). Простата визуализируется тем же преобразователем с максимальным диаметром 30 мм. К настоящему времени этим прибором излечено более 9 000 пациентов.

Компания EDAP-Technomed (Франция) выпускает прибор Ablatherm, в котором одиночный излучатель диаметром 35 мм и фокусным расстоянием 35 мм работает на частоте 2,25–3,0 МГц. Визуализацию простаты осуществляют встроенным преобразователем с рабочей частотой 7,5 МГц. Использование прибора Ablatherm разрешено в Европейском союзе, Канаде, России, Австралии и Южной Корее. Только в Европе прибор используют в 72 центрах, в том числе 4 центра в России. Излечено около 8 000 пациентов.

Особое место в исследованиях, связанных с применением одиночных фокусирующих преобразователей в клинической медицинской практике, заняли в последние годы работы китайских ученых и инженеров [11]. На рис. 2 показана система JC HIFU (HAIFU Technology Company, Chongqing, Китай) для применения фокусированного ультразвука в клинической онкологии.



Рис. 2. Система JC HIFU (HAIFU Technology Company, Chongqing, PR China); (сайт <http://www.haifu.com.cn/>)

Параметры излучателя: частота 0,8–2,4 МГц, апертура 12–15 см, фокусное расстояние 9–15 см, интенсивность (пиковая) 5–25 кВт/см². Часто используемые размеры фокальной области: от 1,1×3,3 мм до 1,4×5,6 мм. Систему используют в 20 госпиталях Китая, в медцентрах Великобритании, Италии, Испании, Японии, Кореи, Гонконга и России. Излечено более 40 000 пациентов с злокачественными и доброкачественными опухолями: рак печени, костей, молочной железы, саркома мягких тканей, рак почки, поджелудочной железы, таза, абдоминальных органов, миома матки, доброкачественная опухоль молочной железы, гемангиома печени и другие опухоли.

Среди других клинических применений фокусированного ультразвука, получивших широкое применение, отметим липосакцию (удаление излишнего жира) и литотрипсию – дробление камней в почках (мочекаменная болезнь) и в желчном пузыре. В последние годы ударно-волновую терапию применяют в ортопедии (лечение болей в спине, артрозов, артритов, остеохондрозов, мышечных болей, спортивных травм, грыжи межпозвоночного диска), в косметологии, урологии и дерматологии.

С середины 1990-х гг. исследования в Акустическом институте велись в основном совместно с зарубежными исследовательскими учреждениями (прежде всего – это Имперский колледж, Лондон). Был разработан и изготовлен прибор для хирургического лечения простаты, основным элементом которого явилась линейная фазированная решетка из 70 элементов шириной 1 мм и длиной 15 мм [12]. Длина решетки 77 мм, рабочая частота 1 МГц. Решетка размещена в корпусе из МРТ-совместимого материала (делрина); наибольший размер в широкой части корпуса 26 мм, минимальные поперечные размеры 14–16 мм. Столь малые размеры решетки обусловлены необходимостью введения ее в организм человека (трансректально). В отличие от описанных приборов, использующих фокусирующий излучатель с постоянным фокусом, эта решетка позволила электронным способом перемещать фокус по ткани простаты, в том числе и по ее глубине, создавать при необходимости несколько фокусов.

Особое место в работах с Имперским колледжем заняла разработка мощных двумерных экстракорпоральных решеток, устанавливаемых вне пациента. Улучшить качество акустических полей таких решеток удалось путем использования элементов, случайно расположенных по их поверхности [13]. Уровень боковых лепестков создаваемого поля зависит от регулярности структуры решетки. Поэтому случайно расположенные элементы решетки дают более высокое качество распределений интенсивности ультразвука (меньший уровень дополнительных максимумов интенсивности в создаваемом поле) по сравнению с регулярными решетками. Нами показано, что рандомизация в расположении элементов решетки недостаточна для обеспечения высокого качества акустических полей при перемещении или создании нескольких фокусов. Достижение качества возможно в случае, если размеры элементов слабо направлены и не превышают нескольких длин волн. И, наконец, плотность размещения элементов в решетке должна быть в пределах от 35 до 60 %. Совокупность этих трех факторов явилось отличительным признаком ряда патентов [14]. Результаты моделирования таких решеток и методы расчета излучаемых ими акустических полей изложены в работах [5, 13].

Важным достоинством двумерных фазированных решёток является их способность генерировать и перемещать в пространстве несколько фокусов одновременно. Было показано, что эта способность наиболее эффективно и с наименьшим уровнем боковых лепестков реализуется рандомизированными решётками [5, 13]. Эти решетки способны синтезировать быстро меняющиеся картины сложной конфигурации (геометрические фигуры, символы, буквы и т.п.), что может найти полезное практическое использование.

Несмотря на преимущества рандомизированных решеток, в целом ряде зарубежных лабораторий используют регулярные двумерные решетки. Причем наиболее часто применяют решетки с элементами, размещёнными в виде квадратов (наиболее неудачный способ расположения элементов).

В рамках финансирования со стороны Имперского колледжа в 2008 г. по нашим параметрам была изготовлена рандомизированная решетка [15], рис. 3.

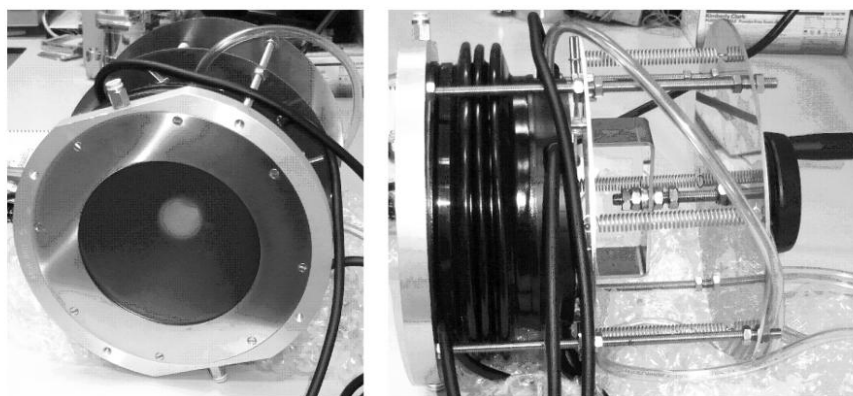


Рис. 3. Рандомизированная решетка, разработанная для применения в хирургии [15]

Параметры решетки и питающего ее устройства: рабочая частота 1 МГц, 254 элемента диаметром 7 мм расположены случайно на поверхности решетки диаметром 170 мм и радиусом кривизны 130 мм, диаметр отверстия для установки диагностического датчика 40 мм, активная площадь решетки 100 см², электрическая мощность на выходе каждого канала 20 Вт; разрешение при регулировке мощности и фазы в каждом канале – 8 бит. Общая акустическая мощность системы 500 Вт. Более подробные сведения приведены в работе [15]. Испытания подтвердили работоспособность системы, возможность создавать с ее помощью области воздействия фокусированным ультразвуком с заданными размерами и геометрическими характеристиками.

В последние годы Акустический институт с кафедрой акустики МГУ (О.А. Сапожников, В.А. Хохлова) и упомянутыми выше зарубежными организациями ведут работы по исследованию возможности разрушения фокусированным ультразвуком тканей, расположенных за поглощающими или отражающими акустическими препятствиями. Примером таких препятствий являются кости грудной клетки, затрудняющие неинвазивные операции на печени и сердце. Из-за большого коэффициента поглощения акустической энергии кости при операциях ультразвуковой хирургии перегреваются, приводя к ожогу вышележащих тканей и кожи. Поэтому исследование возможности разрушения тканей за костями грудной клетки без перегрева и повреждения костей в последние годы весьма актуальны.

Нами разработан [16] метод динамического фокусирования ультразвука высокой интенсивности при наличии в среде акустических препятствий в виде костей грудной клетки. Эксперименты с описанной выше решеткой проведены на фантомах тканей и со свиными ребрами *in vitro*. Создавалось акустическое поле с полосатой структурой в плоскости ребер: максимальная энергия пучка проходила через межреберные промежутки, на ребра приходил минимум энергии, что исключило их перегрев. Измерения температуры термодатчиками доказали безопасность методики. Выполненные разрушения биологической ткани на заданном участке доказы-

вают возможность разрушения опухолевой ткани при воздействии на неё фокусированным ультразвуком через ребра. На рис. 4 показаны разрушения мягких тканей свиньи *in vitro* за фантомом костей грудной клетки. Наряду с разрушением от основного фокуса видны разрушения от побочных фокусов, появление которых связано с прохождением ультразвука через решетку из рёбер и промежутков между ними [16].

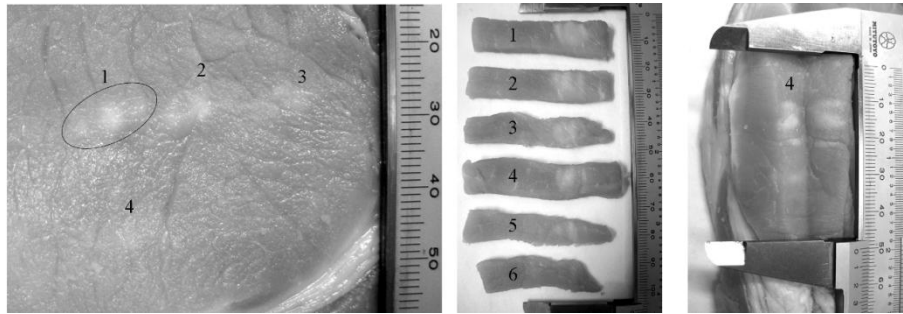


Рис. 4. Разрушения мягких тканей свиньи *in vitro*, расположенных за фантомом костей грудной клетки, с помощью фокусированного ультразвука

За последние два десятилетия фокусированный ультразвук прошел путь от первых шагов по изучению возможностей его практического использования до современной технологии, широко применяемой в клинической практике. Наиболее перспективными направлениями дальнейших исследований и разработок в рассматриваемой области, по мнению автора, являются работы по созданию методов и средств остановки кровотечений.

Реализация таких методов крайне важна при дорожно-транспортных происшествиях, в военно-полевых условиях. Их можно использовать для блокирования больших кровеносных сосудов, питающих опухоли. Такие исследования ведут в Университете штата Вашингтон, но они еще не вышли за стены лаборатории. На рис. 5,а изображены фотографии фокусирующего излучателя для остановки кровотечений [17], а на рис. 5,б показана процедура остановки кровотечения в бедренной артерии кролика [18]. Эти исследования имеют большое практическое значение и несомненно нуждаются в развитии.

Очень важна разработка неинвазивных акустических методов контроля разрушений в тканях и повышения температуры в них. МРТ-контроль этих параметров имеет ряд ограничений – это дороговизна аппаратуры, требование совместности МРТ-томографа с магнитными полями, неприменимость для пациентов с кардиостимуляторами, детей, тучных и беременных больных; невозможность измерения температуры тканей в реальном времени.

В последние десятилетия активно разрабатывают акустические методы и технические средства для решения этой задачи. Разработанные устройства для дистанционных измерений температуры тканей позволяют проводить подобные исследования с приемлемой точностью лишь в контролируемых лабораторных условиях, но они еще не дают достоверных данных при клиническом использовании. Необходимы дальнейшие исследования и разработки в этой области, а также поиск новых методов визуализации разрушений, созданных фокусированным ультразвуком.

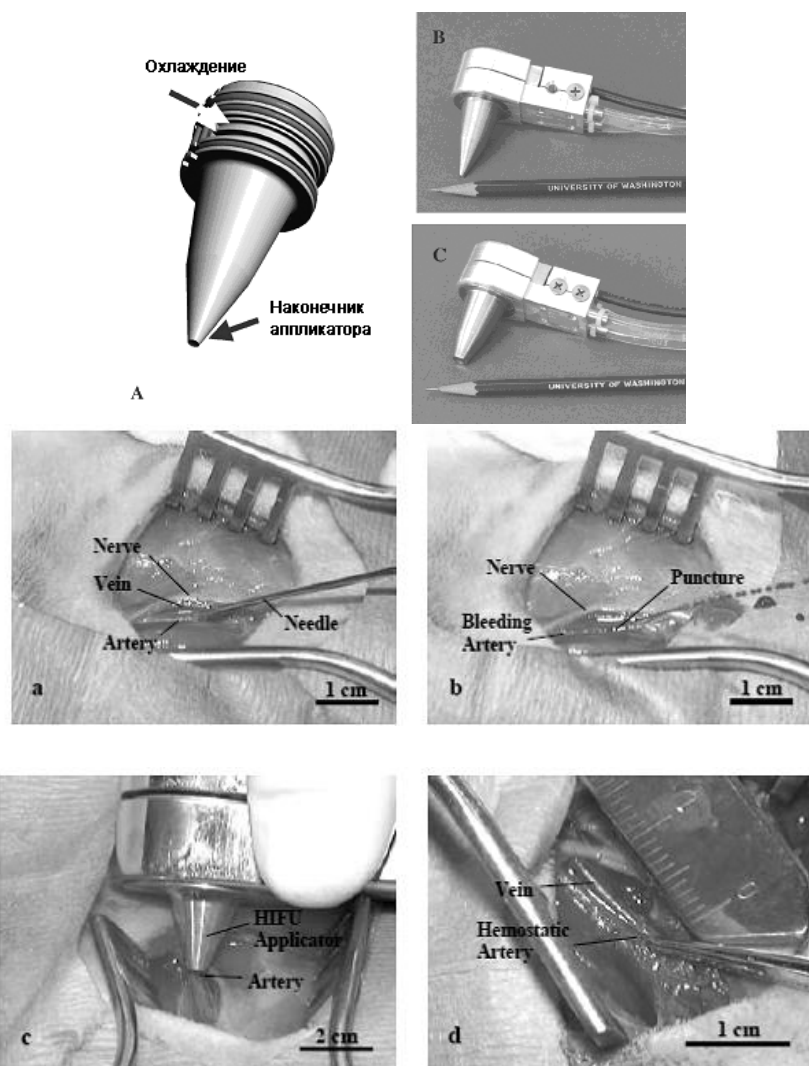


Рис. 5. А – схематическое изображение и фотографии фокусирующего излучателя для остановки кровотечений [17]; б – процедура остановки кровотечения в бедренной артерии кролика: а – артерия отделяется от бедренной вены и нерва; б – артерия прокалывается иглой; с – ультразвуковой фокусирующий излучатель располагается над поврежденной артерией; д – артерия после остановки кровотечения [18]

Актуальным является разработка метода для создания контролируемых разрушений глубоких структур мозга через не вскрытый череп при лечении ряда неврологических заболеваний. Здесь разработаны перспективные подходы, использующие метод обращения времени, а также данных компьютерной томографии. Предстоит большая работа, чтобы довести ультразвуковой метод до эффективного и безопасного применения в клинических условиях.

Далеко продвинулась разработка методов применения фокусированного ультразвука высокой интенсивности, использующих нелинейные эффекты. В.А. Хохловой с соавторами [19, 20] показано, что при воздействии на биологические среды

ультразвуком сверхвысоких интенсивностей, возникают нелинейные эффекты с образованием разрывных фронтов. Наблюдаются неизвестные ранее эффекты, которые могут найти полезное практическое использование. Одним из таких эффектов является сверхбыстрое нагревание тканей, которое не учитывает линейная теория. Преимуществами этого способа воздействия являются лучшая пространственная локализация разрушенного участка, возможность его ультразвуковой визуализации и меньшая средняя мощность, требуемая для создания разрушения. Еще одним эффектом является эмульсификация тканей, механизм которой основан на сверхбыстром нагреве ткани, её взрывном вскипании и взаимодействии ультразвука с парогазовыми пузырьками [20]. В исследовании этих эффектов сделаны лишь первые шаги.

Большие перспективы имеют методы разрушения тканей, использующие кавитацию. В последние годы возникло научное направление, по аналогии с литотрипсией названное гистотрипсией. Сущность подхода состоит в том, что в тканях необходимо создать микропузырьки в виде вводимых в организм контрастных агентов или пузырьков, возникающих во время предыдущей экспозиции. Микропузырьки обеспечивают воспроизводимые кавитационные пороги, снижают пороги разрушения, способствуют образованию более регулярных по форме очагов разрушения. Импульсный режим позволяет менять в широких пределах параметры воздействия, достигая оптимального терапевтического эффекта. Гистотрипсия имеет ряд преимуществ в сравнении с таким общеизвестным механизмом ультразвуковой терапии, как тепловой. Возможности методов разрушения тканей на основе кавитации и образования в тканях газовых пузырьков еще далеко не исчерпаны.

Одним из важных направлений исследований является поиск новых методов направленной доставки лекарственных веществ в нужный участок организма посредством фокусированного ультразвука, новых способов соносенсибилизации и сонодинамической терапии опухолей.

Необходимо продолжить исследование ударно-волнового воздействия на человека при дроблении камней и лечении мочекаменной болезни, при более слабых воздействиях в ортопедии, косметологии, урологии и дерматологии.

В последнее десятилетие активизировались исследования по стимуляции периферических рецепторно-нервных структур и нейромодуляции центральных нервных структур головного мозга с помощью ультразвука. Здесь активная и профессиональная деятельность одних ученых, изучающих функциональное действие ультразвука на центральные нервные структуры, сочетается с псевдо-сенсационными подходами других. Здесь важно провести исследования, позволяющие понять, какие эффекты могут быть достигнуты с помощью фокусированного ультразвука, и выяснить, в каких случаях ультразвуковое воздействие на мозг должно быть минимизировано или даже исключено.

Актуально создание и клиническое внедрение линейных фазированных решеток для лечения простаты. Применение подобных устройств позволит электронным способом оперативно менять глубину воздействия на опухоль вместо использования набора преобразователей с разной глубиной воздействия. В ряде стран разработаны экспериментальные образцы подобных устройств, однако их клиническое использование до сих пор не осуществлено.

Несмотря на то, что фокусированный ультразвук высокой интенсивности уже широко используется в медицине, включая клиническую практику, метрология подобных применений остается на низком уровне. Необходима разработка стандартов, обеспечивающих эффективное и безопасное применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности в медицине.

В заключение отметим, что применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности в медицине в настоящее время стало быстро развивающейся областью медицинской акустики. В 2001 г. организовано Международное общество терапевтического ультразвука (ISTU— International Society for Therapeutic Ultrasound), объединившее физиков, инженеров и медиков, занимающихся проблемами фокусированного ультразвука. Ежегодно в разных странах мира проводятся международные симпозиумы общества. Организовано общество по применению фокусированного ультразвука в хирургии (Focused Ultrasound Surgery Foundation). Наряду с существующими журналами (Ultrasound in Medicine and Biology, Medical Physics, Physics in Medicine and Biology, JASA, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control., Ultrasonics) в 2012 г. организован новый специализированный журнал Journal of Therapeutic Ultrasound. Ежегодно публикуются сотни статей по этой тематике. Целью данной статьи является привлечение внимания к широким возможностям практического использования в медицине данной перспективной технологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fry W.J., Fry F.J. Neurosonicsurgery. In: Ultrasound in biology and medicine. Washington. 1957. – P. 99-103.
2. Розенберг Л.Д. Фокусирующие излучатели ультразвука. В кн.: Физика и техника мощного ультразвука / Под ред. Л.Д. Розенберга. Кн. 1. Источники мощного ультразвука. – М.: Наука, 1967. – С. 149-206.
3. Гаврилов Л.Р., Цирульников Е.М. Фокусированный ультразвук в физиологии и медицине. – Л.: Наука, 1980. – 199 с.
4. Вартанян И.А., Гаврилов Л.Р., Гершун Г.В., Розенблюм А.С., Цирульников Е.М. Сенсорное восприятие. Опыт исследования с помощью фокусированного ультразвука. – Л.: Наука, 1985. – 189 с.
5. Гаврилов Л.Р. Эволюция мощных фокусирующих систем для применения в различных областях медицины (обзор) // Акуст. журнал. – 2010. – № 6 (56). – С. 844-861.
6. Гаврилов Л.Р., Цирульников Е.М. Фокусированный ультразвук как средство введения человеку сенсорной информации (Обзор) // Акуст. журнал. – 2012. – № 1 (58). – С. 3-27.
7. Gavrilov L.R. Use of focused ultrasound for stimulation of nerve structures // Ultrasonics. – 1984. – Vol. 22, № 3. – P. 132-138.
8. Бэйли М.Р., Хохлова В.А., Сапожников О.А., Каргл С.Г., Крам Л.А. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань (Обзор) // Акуст. журнал. – 2003. – № 4 (49). – С. 437-464.
9. Хилл К., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы применения: Пер. с англ. – М.: Физматлит. 2008. – 544 с.
10. Sanghvi N.T., Foster R.S., Bihrl R., Casey R., Uchida T., Phillips M.H., Syrus J., Zaitsev A.V., Marich K.W., Fry F.J. Noninvasive surgery of prostate tissue by high intensity focused ultrasound: an updated report // Eur. J. Ultrasound. – 1999. – № 9. – P. 19-29.
11. Wu F., Chen W.Z., Bai J., Zou J.Z., Wang Z.L., Zhu H., Wang Z.B. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound // Ultrasound in Med. and Biol. – 2001. – № 8 (27). – P. 1099-1106.
12. Гаврилов Л.Р., Хэнд Дж. Разработка и экспериментальное исследование внутриволостной фазированной антенной решетки для ультразвуковой хирургии простаты // Акуст. журнал. – 2000. – № 2 (46). – С. 182-191.
13. Gavrilov L.R., Hand J.W. A theoretical assessment of the relative performance of spherical phased arrays for ultrasound surgery // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr. – 2000. – № 1 (47). – P. 125-139.
14. Hand J.W., Gavrilov L.R. Great Britain Patent No. GB2347043 Ultrasound transducer arrays. (23 August 2000). US patent 6488630 (03 December 2002) Array of quasi-randomly distributed ultrasound transducers.

15. *Hand J.W., Shaw A., Sathoo N., Rajagopal S., Dickinson R.J., Gavrilov L.R.* A random phased array device for delivery of high intensity focused ultrasound // *Phys. Med. Biol.* – 2009. – № 54. – P. 5675-5693.
16. *Bobkova S., Gavrilov L., Khokhlova V., Shaw A., Hand J.* Focusing of high intensity ultrasound through the rib cage using therapeutic random phased array // *Ultrasound Med Biol.* – 2010. – № 6 (36). – P. 888-906.
17. *Martin R.W., Vaezy S., Proctor A., Myntti T., Lee J.B.J., Crum L.A.* Water-cooled, high-intensity ultrasound surgical applicators with frequency tracking // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* – 2003. – № 10 (50). – P. 1305-1317.
18. *Zderic V., Keshavarzi A., Noble M.L., Paun M., Sharar S.R., Crum L.A., Martin R.W., Vaezy S.* Hemorrhage control in arteries using high-intensity focused ultrasound: A survival study // *Ultrasonics.* – 2006. – № 1 (44). – P. 46-53.
19. *Canney M., Khokhlova V., Bessonova O., Bailey M., Crum L.* Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med Biol.* – 2010. – № 2 (36). – P. 250-267.
20. *Khokhlova T.D., Canney M.S., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Crum L.A., Bailey M.R.* Controlled tissue emulsification produced by high intensity focused ultrasound shock waves and millisecond boiling // *J. Acoust. Soc. Am.* – 2011. – № 5 (130). – P. 3498-3510.

Статью рекомендовал к опубликованию д.ф-м.н., профессор А.И. Жорник.

Гаврилов Леонид Рафаилович – Акустический институт им. акад. Н.Н. Андреева; e-mail: lrgavrilov@gmail.com; 117036, г. Москва, ул. Шверника, 4; тел.: 84991516219; д.т.н.; главный научный сотрудник.

Gavrilov Leonid Rafailovich – N.N. Andreev Acoustics Institute, Principal Research Scientist; e-mail: gavrilov@akin.ru; 4, Shvernika street, Moscow, 117036, Russia; phone: +74991516219; dr. of eng. sc.; chief researcher.