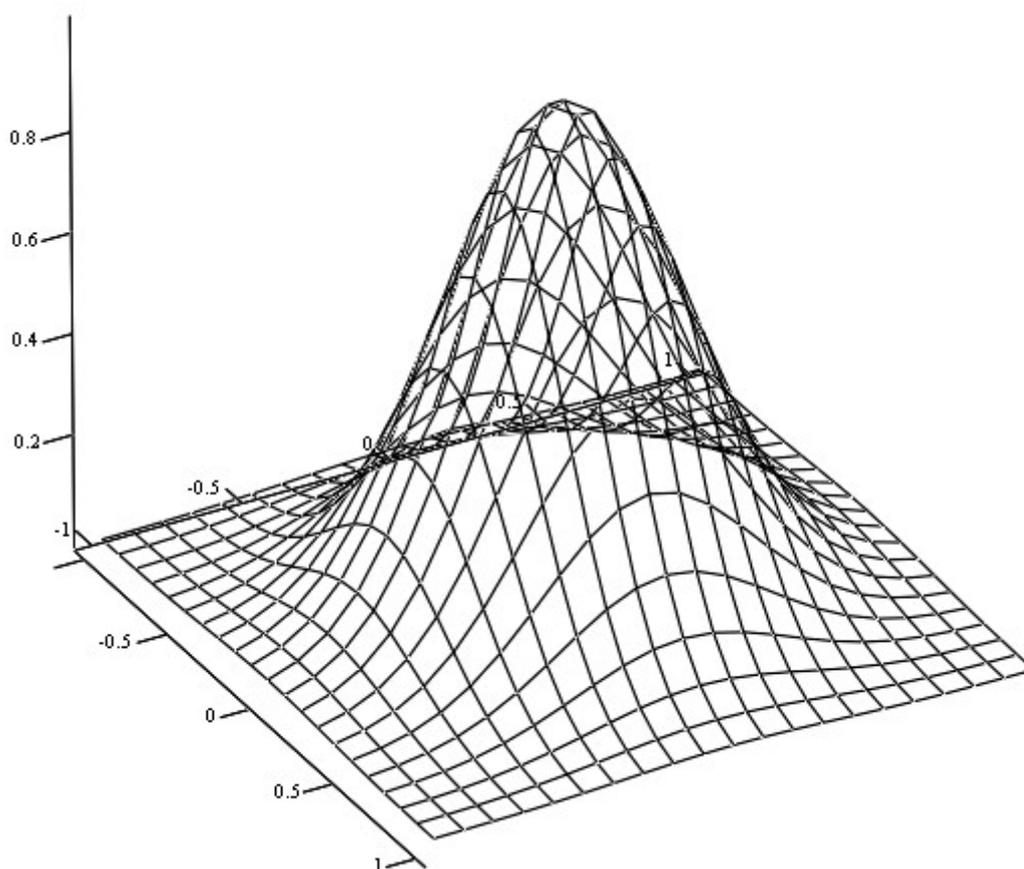


**А.Е. Пушкарева, А.А. Кузнецова**  
**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В**  
**ОПТИКЕ БИОТКАНЕЙ**



**Санкт-Петербург**  
**2016**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

**УНИВЕРСИТЕТ ИТМО**

**А.Е. Пушкарева, А.А. Кузнецова**  
**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**  
**В ОПТИКЕ БИОТКАНЕЙ**

**Учебное пособие**

 **УНИВЕРСИТЕТ ИТМО**

**Санкт-Петербург**

**2016**

Пушкарева А.Е., Кузнецова А.А. Компьютерное моделирование в оптике биотканей – СПб: Университет ИТМО, 2016. – 93 с.

В учебном пособии изложены вопросы, связанные с особенностями применения методов численного моделирования в оптике биотканей.

Учебное пособие предназначено для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению подготовки 12.03.05 «Лазерная техника и лазерные технологии».

Рекомендовано к печати на заседании Ученого Совета факультета Лазерной и Световой Инженерии 13 октября 2015 г. протокол № 10.



**Университет ИТМО** – ведущий вуз России в области информационных и фотонных технологий, один из немногих российских вузов, получивших в 2009 году статус национального исследовательского университета. С 2013 года Университет ИТМО – участник программы повышения конкурентоспособности российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров, известной как проект «5 в 100». Цель Университета ИТМО – становление исследовательского университета мирового уровня, предпринимательского по типу, ориентированного на интернационализацию всех направлений деятельности.

© Университет ИТМО, 2016

©А.Е. Пушкарева, А.А. Кузнецова, 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Особенности построения моделей для расчета взаимодействия лазерного излучения с биотканями	4
2. Основные параметры для разработки моделей биологических тканей	11
2.1 Оптические параметры тканей	11
2.2 Теплофизические характеристики биологических тканей	31
Задание для самостоятельной работы. Расчет зависимостей физических параметров слоев кожи от объемной концентрации крови	33
3. Распространение лазерного излучения в мутных средах	37
Задание для самостоятельной работы. Метод Монте-Карло	56
Задание для самостоятельной работы. Расчет коэффициента пропускания среды	58
4. Распределение температуры при лазерной обработке биотканей	58
4.1 Тепловое взаимодействие	58
4.2 Производство тепла	66
4.3 Перенос тепла	67
5. Метод конечных разностей. Построение разностных схем	71
Задание для самостоятельной работы. Метод конечных разностей	76
6. Критерии оптимизации параметров лазерного излучения для селективного нагрева компонентов биоткани	78
Задание для самостоятельной работы. Импульсный режим обработки биоткани	81
Список использованной литературы	82

## 1. Особенности построения моделей для расчета взаимодействия лазерного излучения с биотканями

Модель - это такой материальный или мысленно представляемый объект, который в процессе изучения замещает объект-оригинал, сохраняя некоторые важные для данного исследования типичные его черты. Хорошо построенная модель, как правило, доступнее для исследования, нежели реальный объект.

Процесс построения модели называется моделированием. Другими словами, моделирование – это процесс изучения строения и свойств оригинала с помощью модели. Различают материальное и идеальное моделирование.

Материальное моделирование, в свою очередь, делится на физическое и аналоговое моделирование. Физическим принято называть моделирование, при котором реальному объекту противопоставляется его увеличенная или уменьшенная копия, допускающая исследование (как правило, в лабораторных условиях) с помощью последующего перенесения свойств изучаемых процессов и явлений с модели на объект на основе теории подобия. В широком смысле, любой лабораторный физический эксперимент является моделированием, поскольку в эксперименте наблюдается конкретный случай явления в частных условиях, а требуется получить общие закономерности для всего класса подобных явлений в широком диапазоне условий. Искусство экспериментатора заключается в достижении физического подобия между явлением, наблюдаемым в лабораторных условиях и всем классом изучаемых явлений. Соответствующие данному типу моделирования модели изучаемых объектов называют физическими моделями.

Аналоговое моделирование основано на аналогии процессов и явлений, имеющих различную физическую природу, но одинаково описываемых формально (одними и теми же математическими уравнениями).

От предметного (материального) моделирования принципиально отличается идеальное моделирование, которое основано не на материальной аналогии объекта и модели, а на аналогии идеальной, мыслимой. Основным типом идеального моделирования является знаковое моделирование. Знаковым называется моделирование, использующее в качестве моделей знаковые преобразования какого-либо вида: схемы, графики, чертежи, формулы, наборы символов. Важнейшим видом знакового моделирования является математическое моделирование, при котором исследование объекта осуществляется посредством модели, сформулированной на языке математики. Математические модели обычно обладают важным свойством универсальности: принципиально разные реальные явления могут описываться одной и той же математической моделью. Таким образом, изучая одну математическую модель, мы изучаем сразу целый класс описываемых ею явлений.

Существует два основных класса задач, связанных с математическими моделями: прямые и обратные. В первом случае все параметры модели считаются известными, и нам остается только исследовать её поведение. Например, определение глубины проникновения излучения в среду при известных параметрах излучения и среды – это прямая задача. В других случаях требуется решить обратную задачу: какие-то параметры модели неизвестны (например, не могут быть измерены явно), и требуется их найти, сопоставляя поведение реальной системы с её моделью. Ещё одна обратная задача: подобрать параметры модели таким образом, чтобы она удовлетворяла каким-то заданным условиям — такие задачи требуется решать при проектировании систем.

Технология моделирования требует от исследователя умения ставить корректно проблемы и задачи, прогнозировать результаты исследования, проводить разумные оценки, выделять главные и второстепенные факторы для построения моделей, выбирать аналогии и математические формулировки, решать задачи с использованием компьютерных систем, проводить анализ компьютерных экспериментов.

Процесс моделирования включает в себя три элемента: субъект (исследователь), объект исследования, модель, определяющую отношения познающего субъекта и познаваемого объекта.

Первый этап построения модели предполагает наличие некоторых знаний об объекте-оригинале. Познавательные возможности модели обуславливаются тем, что модель отображает (воспроизводит, имитирует) какие-либо существенные черты объекта-оригинала. Вопрос о необходимой и достаточной мере сходства оригинала и модели требует конкретного анализа. Очевидно, модель утрачивает свой смысл как в случае тождества с оригиналом (тогда она перестает быть моделью), так и в случае чрезмерного во всех существенных отношениях отличия от оригинала. Таким образом, изучение одних сторон моделируемого объекта осуществляется ценой отказа от исследования других сторон. Поэтому любая модель замещает оригинал лишь в строго ограниченном смысле. Из этого следует, что для одного объекта может быть построено несколько «специализированных» моделей, концентрирующих внимание на определенных сторонах исследуемого объекта или же характеризующих объект с разной степенью детализации.

На втором этапе модель выступает как самостоятельный объект исследования. Одной из форм такого исследования является проведение «модельных» экспериментов, при которых сознательно изменяются условия функционирования модели и систематизируются данные о ее «поведении». Конечным результатом этого этапа является множество (совокупность) знаний о модели.

На третьем этапе осуществляется перенос знаний с модели на оригинал — формирование множества знаний. Одновременно происходит переход с «языка» модели на «язык» оригинала. Процесс переноса знаний проводится по определенным правилам. Знания о модели должны быть скорректированы с учетом тех свойств объекта-оригинала, которые не нашли отражения или были изменены при построении модели.

Четвертый этап — практическая проверка получаемых с помощью моделей знаний и их использование для построения обобщающей теории объекта, его преобразования или управления им.

Моделирование — циклический процесс. Это означает, что за первым четырехэтапным циклом может последовать второй, третий и т.д. При этом знания об исследуемом объекте расширяются и уточняются, а исходная модель постепенно совершенствуется. Недостатки, обнаруженные после первого цикла моделирования, обусловленные малым знанием объекта или ошибками в построении модели, можно исправить в последующих циклах.

Основной задачей процесса моделирования является выбор наиболее адекватной к оригиналу модели и перенос результатов исследования на оригинал.

Перейдем теперь непосредственно к рассмотрению принципов построения математических моделей для расчета взаимодействия лазерного излучения с мутными биотканями.

Мутными называют среды, в которых присутствует как поглощение, так и рассеяние излучения. Одним из примеров такой ткани является кожа человека. В то же время кожа является живой многослойной средой, содержащей различные включения, такие как, например, кровеносные сосуды, в которых происходит движение крови. Все это осложняет понимание процессов, происходящих при воздействии лазерным излучением на кожу. Для описания этих процессов на данный момент существует множество различных математических и физических моделей, каждая из которых призвана решить какую-либо конкретную задачу, описать частный случай. Рассмотрим здесь основные принципы построения математических моделей, описывающих взаимодействие лазерного излучения с многокомпонентными многослойными мутными средами.

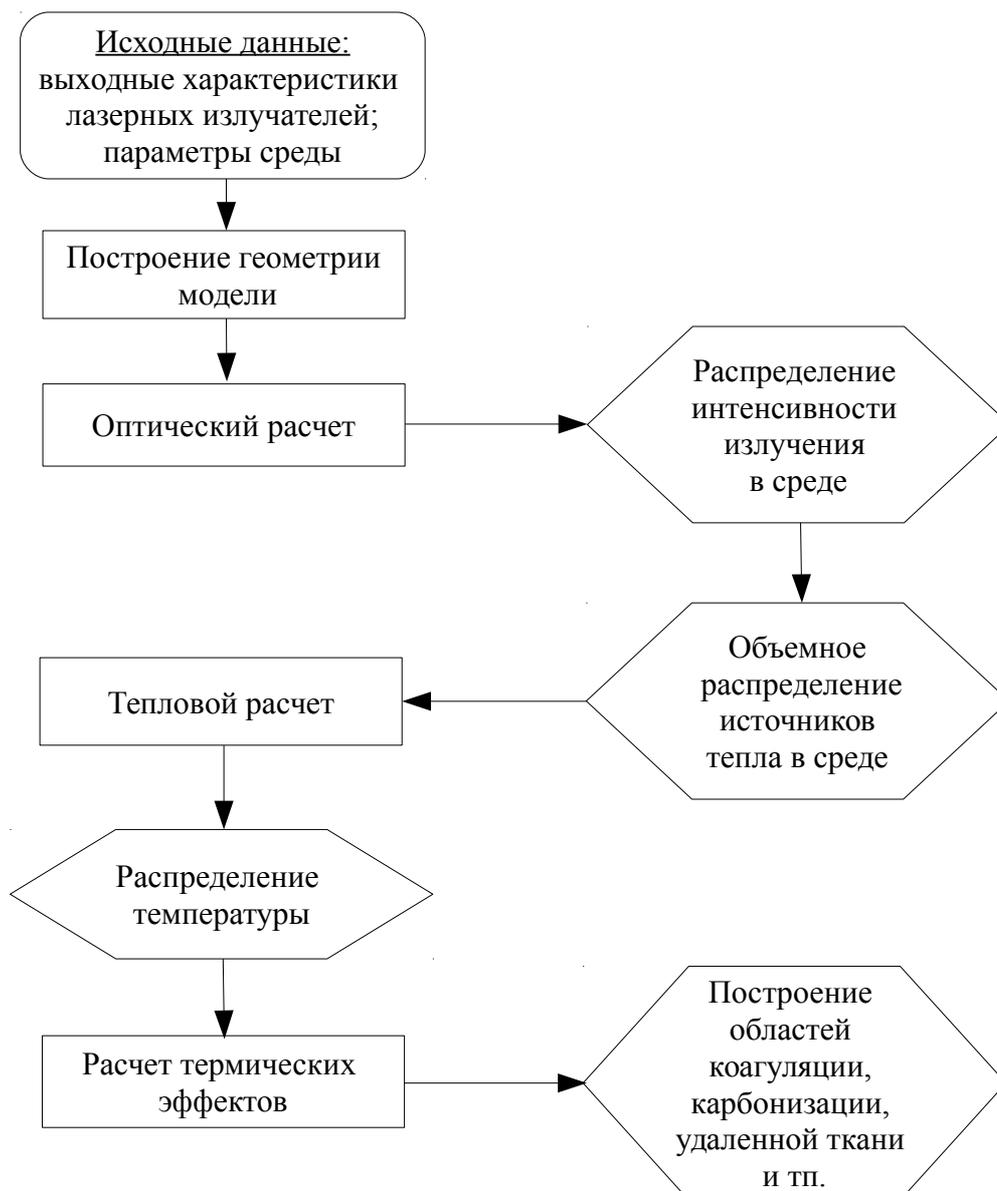


Рис. 1 Схема построения моделей, описывающих взаимодействие лазерного излучения с объектами

Практически все модели строятся по одинаковым принципам (рис. 1). Сначала описывается объект исследования, его геометрия. Затем определяются оптические и физические параметры всех его компонентов. Далее производится расчет распространения излучения в среде, и (для некоторых моделей) вычисление температурных полей и термических эффектов.

Различия между моделями становятся заметны уже на этапе построения геометрии. Самое первое, что необходимо сделать – выбрать систему координат – прямоугольную (декартову), цилиндрическую или сферическую. Наиболее часто используются первые две системы координат. Цилиндрическая система координат может быть использована в случае цилиндрической симметрии модели, как, например, модель для обработки волоса (рис. 2).

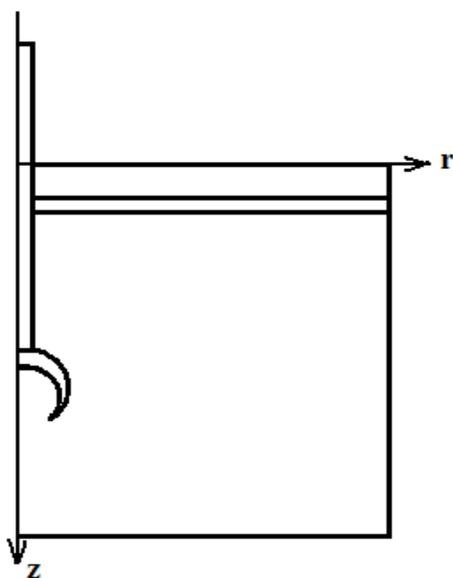


Рис. 2 Пример геометрии модели, построенной в двумерной цилиндрической системе координат  $(r, z)$ .

Прямоугольная система координат может быть использована для решения одно-двух- и трехмерных задач. В самых простых случаях, когда рассматривается, например, бесконечно большая область среды, на которую производится воздействие достаточно широким пучком излучения, а интерес представляет распределение излучения или температуры в ткани по центру пучка, то может быть использована одномерная геометрия, учитывающая только одну координату –  $z$ . Для сложных ситуаций, когда необходимо учесть особенности геометрии объекта или рассмотреть задачу с движущимся источником, используется трехмерное моделирование (рис. 3).

В большинстве случаев биоткань представляется в виде последовательности плоских слоев с различными оптическими и теплофизическими свойствами. Количество слоев может варьироваться. Самая простая геометрия включает в себя один слой [1]. Такая упрощенная модель используется, например, для моделирования лечения угревой болезни лазерным излучением с длиной волны 1450 нм. В данной модели считалось, что поскольку на данной длине волны излучение поглощается преимущественно водой, то можно считать кожу одним цельным слоем с оптическими свойствами, близкими к свойствам воды. Более глубокие слои ткани не влияют на результат, поскольку излучение с данной длиной волны не проникает глубже 1 мм.

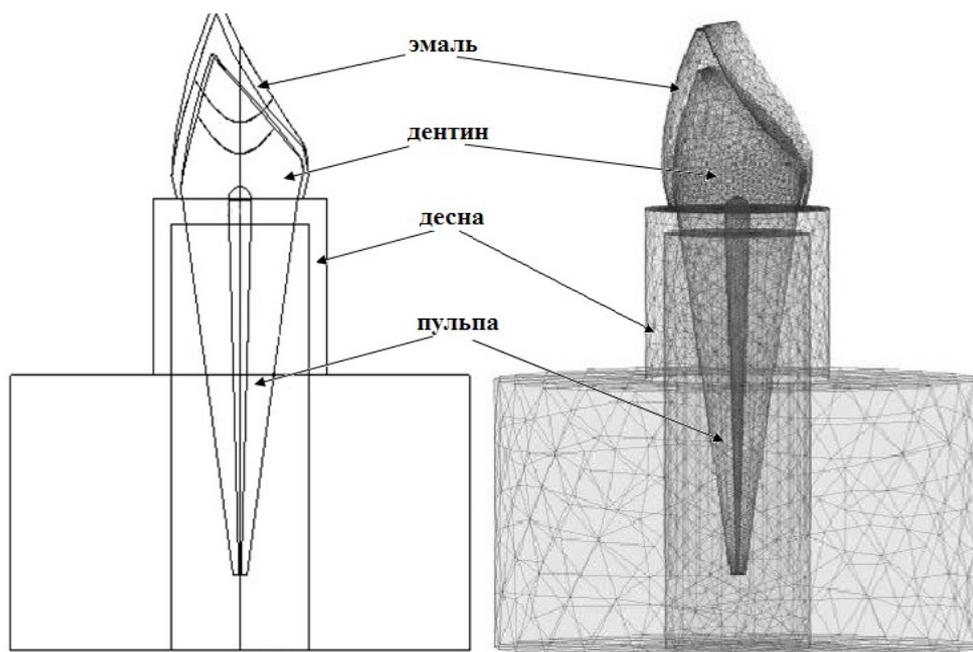


Рис. 3 Пример трехмерной геометрии модели зуба, расположенного в десне.

Как пример создания геометрии с большим количеством слоев можно привести модель кожи в работе [2]. Здесь выделены 7 слоев: роговой слой, эпидермис, верхняя дерма, дерма с поверхностным сплетением сосудов, нижняя дерма, дерма с глубинным сплетением сосудов, гиподерма (рис. 4). Каждый из них имеет свои оптические характеристики. Однако такое достаточно подробное разделение кожи на слои используется только для оптического расчета, а для расчета распределения температуры выделены только эпидермис, кровь и дерма.

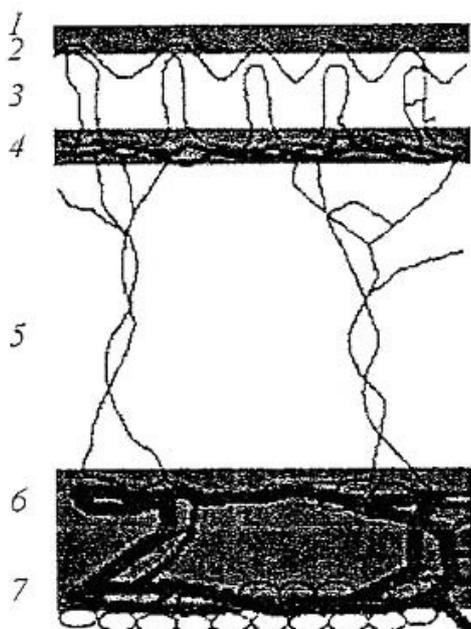


Рис. 4 Модель кожи [2]. 1 – роговой слой, 2 – эпидермис, 3 – капиллярная (верхняя) дерма, 4 - верхнее сплетение микрососудов, 5 – ретикулярная (нижняя) дерма, 6 – глубокое сосудистое сплетение, 7 – гиподерма

В некоторых работах, например, в [2,3], наличие кровеносных сосудов в ткани моделировалось с помощью изменения оптических свойств выделенных плоских слоев, в которых предполагается наличие крови.

Некоторые авторы выделяют кровь как отдельный слой с характеристиками чистой крови, либо как некий объект внутри ткани. Одиночный кровеносный сосуд иногда прямоугольной [4] или чаще цилиндрической [5-11] формы обычно помещается в дерме. Пример модели кожи с кровеносным сосудом цилиндрической формы приведен на рис. 5 [12].



Рис. 5 Модель, учитывающая расположение кровеносного сосуда в подкожных тканях. Сосуд размещается в центре луча [12].

Считается (в большинстве случаев) что стенка сосуда имеет такие же свойства, как окружающая ткань и поэтому отдельно ее, как правило, не выделяют. Модели с сосудом, расположенным в дерме, обычно используют для получения распределения интенсивности излучения и температуры внутри вен.

Оптические свойства, как правило, считают постоянными для данной длины волны и не зависящими от температуры. В [1] сделан анализ зависимости коэффициента поглощения воды на длине волны 1450 нм от температуры. Считалось, что максимальное изменение температуры ткани при обработке может быть от 30°C до 90°C. Такой перепад температуры соответствует снижению коэффициента поглощения воды на  $0,885 \text{ см}^{-1}$ . Поскольку содержание воды в коже авторы считают равным 70%, то соответственно, изменение оптического поглощения кожи будет равно  $-0,6195 \text{ см}^{-1}$ . По сравнению с коэффициентом поглощения кожи, который в [1] был принят равным  $20 \text{ см}^{-1}$ , полученное уменьшение считалось незначительным.

Зависимости теплофизических параметров от температуры или содержания крови в тканях авторы обычно не учитывают. Иногда даже считают, что теплофизические свойства для кожи и крови одинаковые [13].

Несколько отличающейся от остальных моделей с точки зрения задания оптических характеристик объекта является модель кожи, представленная в работе [14] (рис. 6). Здесь считается, что кожа состоит из эпидермиса и дермы. Падающее излучение сначала проходит через эпидермис, где наибольший коэффициент поглощения имеет меланин, поэтому оптические свойства эпидермиса считаются равными свойствам меланина. Пройдя часть, попадает в дерму, где поглощается преимущественно гемоглобином, присутствующим в поверхностном слое дермы.

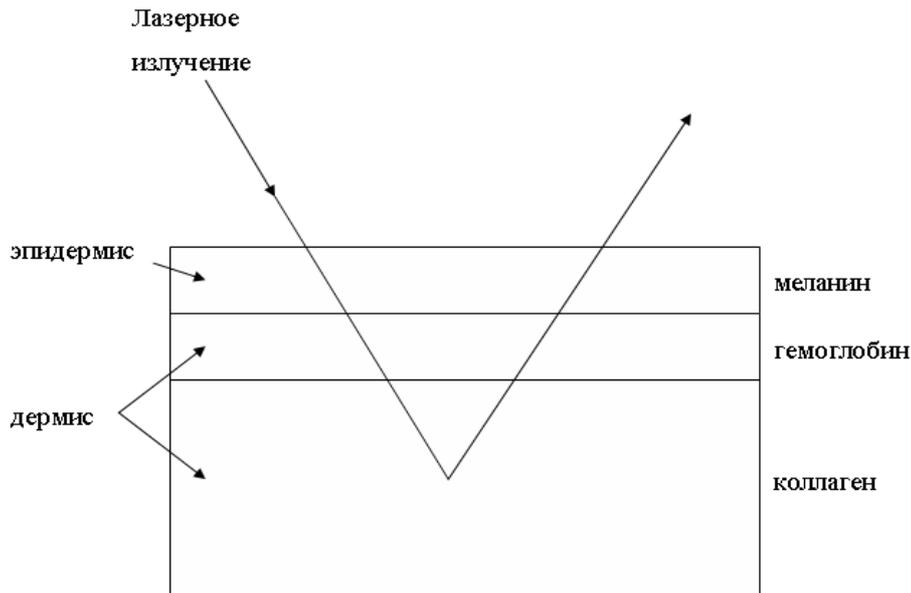


Рис. 6 Упрощенная трехслойная модель кожи [18].

Оставшееся излучение диффузно отражается от коллагена, присутствующего в остальной части дермы, и снова проходит через слои гемоглобина и меланина, частично поглощаясь. Такое описание процесса прохождения света через кожу в работе [14] используется для расчета коэффициентов пигментации и эритемы.

Распространение света в биотканях в большинстве работ моделируется с помощью метода Монте-Карло [10,11,15-18]. Причем в некоторых работах его некоторым образом усовершенствуют для наилучшего описания тех или иных моментов. Встречаются также работы, где для этих целей применяется теория Кубелки-Мунка [4,6] и диффузионное приближение [3]. В работе [8] при моделировании нагрева ткани считалось, что энергия, которая поглощается в каждой точке внутри сосуда, экспоненциально зависит от длины пути в крови, проходимого светом до этой точки. Рассеяние же внутри сосуда в данной работе не учитывают. В работах [4,12] авторы предлагают несколько иной метод расчета распределения интенсивности излучения внутри сосуда. Здесь с помощью точного решения задачи дифракции электромагнитного излучения на бесконечном круговом цилиндре определяются компоненты электрического поля внутри цилиндрического сосуда. С помощью полученных результатов рассчитывается распределение функции тепловых источников внутри сосуда, на основе которой решается уравнение теплопроводности.

Здесь показаны основные достаточно простые модели, описывающие распространение излучения в коже при условии, что температура в среде не достигает больших значений. В случае если температура ткани при ее обработке достигает температуры кипения воды или сильно ее превышает, приведенные модели требуют уточнения, поскольку при таких температурах происходит изменение оптических и теплофизических параметров среды, а возможно и (в случае очень высоких температур) удаление ткани вследствие абляционных процессов. Модели, учитывающие такие изменения весьма сложны как для описания, так и для непосредственного моделирования при помощи компьютерных программ.

## 2. Основные параметры для разработки моделей биологических тканей

### 2.1 Оптические параметры тканей

При распространении оптического излучения в биологических средах основную роль в ослаблении света играют хромофоры - вещества эндогенного и экзогенного происхождения, способные поглощать энергию излучения (фотоны). В биологических тканях поглощение в основном вызвано молекулами воды или макромолекулами [19].

У белков хромофорами являются фрагменты аминокислот, которые поглощают свет преимущественно в ультрафиолетовой области спектра (от 200 до 300 нм). В этом же диапазоне длин волн поглощают нуклеиновые кислоты (их хромофоры – ароматические и гетероциклические кольца азотистых оснований). Клетки биологических тканей содержат сотни хромофоров, поглощающих свет в видимой и ближней ультрафиолетовой областях спектра, среди которых основными являются витамины, флавины, флавиновые ферменты, НАД•Н, гемоглобин, каротиноиды, фикобилины, фитохромы и др. В инфракрасной области спектра все биомолекулы имеют достаточно интенсивные колебательные полосы поглощения. Начиная с  $\lambda=1500$  нм и более, спектр поглощения тканей в основном определяется спектром поглощения воды.

Одними из основных биологических поглотителей являются вода, меланин и гемоглобин. Меланин является основным пигментом кожи и, безусловно, самым главным хромофором эпидермиса. Его коэффициент поглощения монотонно возрастает по всему видимому диапазону спектра с уменьшением длины волны. Гемоглобин преобладает в сосудистой ткани. Основной особенностью всех биомолекул является их комплексная структура полосы между 400 нм и 600 нм. Так как ни макромолекулы, ни вода не поглощают сильно в ближнем ИК-диапазоне, то «терапевтическое окно» заключено приблизительно между 600 нм и 1200 нм. В этом спектральном диапазоне излучение проникает в биологические ткани с наименьшими затруднениями, что делает возможным лечение достаточно глубоких тканевых структур.

Спектр поглощения ткани определяется типом доминирующих поглощающих центров и содержанием воды в биоткани. Характер фотовоздействия лазерного излучения на биологическую ткань определяется ее составом и коэффициентом поглощения на длинах волн облучения.

Сильное рассеяние обусловлено соизмеримостью длины волны излучения с размерами клеток и отдельных их элементов. По мере того как свет проникает через кожу, коллимированная структура пучка полностью заменяется на диффузную, обратное рассеяние возрастает, и интенсивность отраженного от кожи света достигает 35–70% от интенсивности падающего пучка. В зависимости от типа биологической ткани и длины волны, коэффициент отражения может изменяться в очень широких пределах.

Таким образом, оптические свойства биологической ткани определяются ее структурой и состоянием: физиологическим состоянием, уровнем гидратации, гомогенностью, видовой вариантностью, характером измерений *in-vivo* – *in-vitro* и др. Ослабление лазерного пучка в биологической ткани проходит по экспоненциальному закону. Интенсивность коллимированного излучения оценивается по закону Бугера-Бера:

$$I(z) = (1 - R) \cdot I_0 \cdot \exp(-\mu_t \cdot z), \quad (2.1)$$

где  $R = \left(\frac{n-1}{n+1}\right)^2$  – коэффициент отражения при нормальном падении пучка,  $n$  – показатель преломления биологической ткани,  $I_o$  – интенсивность падающего света,  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$  – полный коэффициент затухания,  $\mu_a$  – коэффициент поглощения,  $\mu_s$  – коэффициент рассеяния,  $z$  – толщина образца. Средняя длина свободного пробега однократно рассеянного фотона в биологической ткани определяется, как  $l_{ph} = \mu_t^{-1}$ .

Еще одним из важных оптических параметров ткани является оптическая глубина проникновения  $\delta$  [м]. Она означает глубину ткани, на которой интенсивность диффузно рассеянного света уменьшается по сравнению со значением интенсивности падающего излучения в  $e$  раз. Иными словами, интенсивность света в ткани  $I(x)$  уменьшается экспоненциально с увеличением расстояния  $x$  от источника:

$$I(x) = \text{Const} \cdot e^{-\frac{x}{\delta}}, \quad (2.2)$$

$$\text{где } \delta = \frac{1}{\sqrt{3 \cdot \mu_a \cdot (\mu_a + \mu_s')}}. \quad (2.3)$$

Существенное значение величины анизотропии рассеяния биологических тканей и многократное рассеяние приводят к отклонению от закона Бугера-Бера.

В описании эффектов, происходящих в тканях под воздействием излучения, поглощение воды играет важную роль, так как она является главной составляющей большинства тканей. Человеческий организм на 55-65 % состоит из воды. В организме взрослого человека с массой тела 65 кг содержится в среднем 40 литров воды, из них около 25 литров находится внутри клеток, а 15 – в составе внеклеточных жидкостей организма.

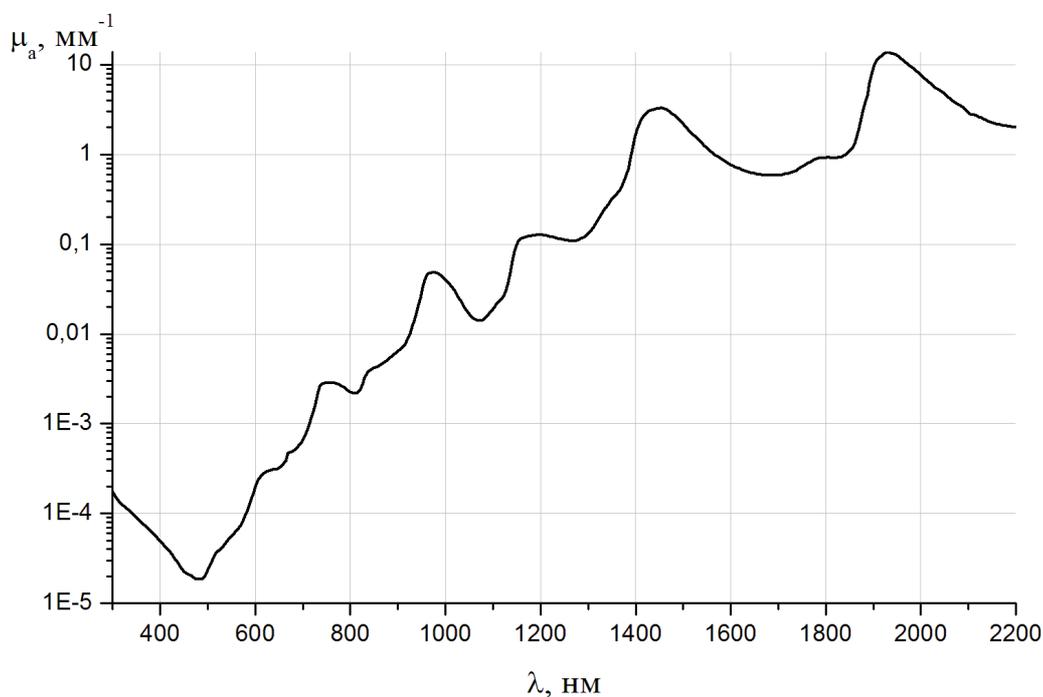


Рис. 7 Спектр поглощения воды [19]

Вода является основной средой, в которой протекают многочисленные химические реакции и физико-химические процессы (ассимиляция, диссимиляция,

осмос, диффузия, транспорт и другие), лежащие в основе жизни. Организм строго регулирует содержание воды в каждом органе и каждой ткани. Постоянство внутренней среды организма, в том числе и определенное содержание воды, — одно из главных условий нормальной жизнедеятельности. Спектр поглощения воды представлен на рис. 7 [19].

Показатель преломления,  $n$ , и коэффициент экстинкции,  $k$ , воды также имеют сильную зависимость от длины волны. Кроме того, они зависят друг от друга. Например, измерив каким-либо образом зависимость коэффициента экстинкции воды можно найти показатель преломления для различных длин волн при помощи следующего выражения:

$$n(\lambda_0) = 1 + \frac{2\lambda_0^2}{\pi} \int_0^{\infty} \frac{k(\lambda) d\lambda}{\lambda(\lambda_0^2 - \lambda^2)}. \quad (2.4)$$

В различных работах, посвященных оптическим характеристикам воды, приводятся значения, относящиеся к различным спектральным диапазонам. Объединив все имеющиеся данные, можно получить значения показателя преломления и коэффициента экстинкции для достаточно широкого диапазона значений длин волн – от 200 нм до 200 мкм (рис. 8, 9) [20].

В УФ, видимом и БИК – диапазонах длин волн коэффициент поглощения воды очень мал. В этих областях поглощение ткани определяется спектрами поглощения пигментов, например, для кожи – спектрами поглощения меланина и крови (гемоглобина и оксигемоглобина).

Поглощение меланина является наиболее важным составляющим полного поглощения эпидермиса и рогового слоя. Спектр поглощения меланина, содержащегося в эпидермисе кожи человека, представлен на рис. 10 [21].

Для расчетов интерес представляет величина оптической плотности (OD) эпидермиса, которая является результатом следующего произведения:

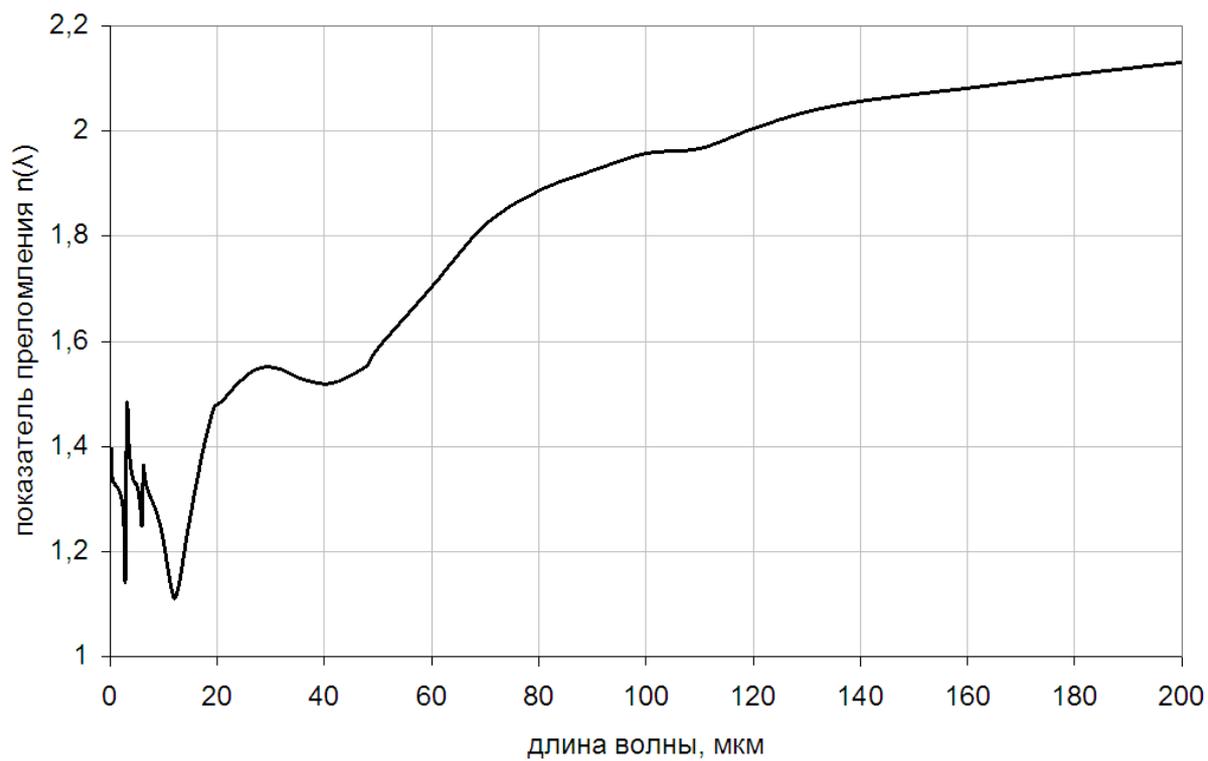
$$OD = \mu_{mel} \cdot h_e, \quad (2.5)$$

где  $\mu_{mel}$  - коэффициент поглощения меланина,  $h_e$  - толщина слоя эпидермиса.

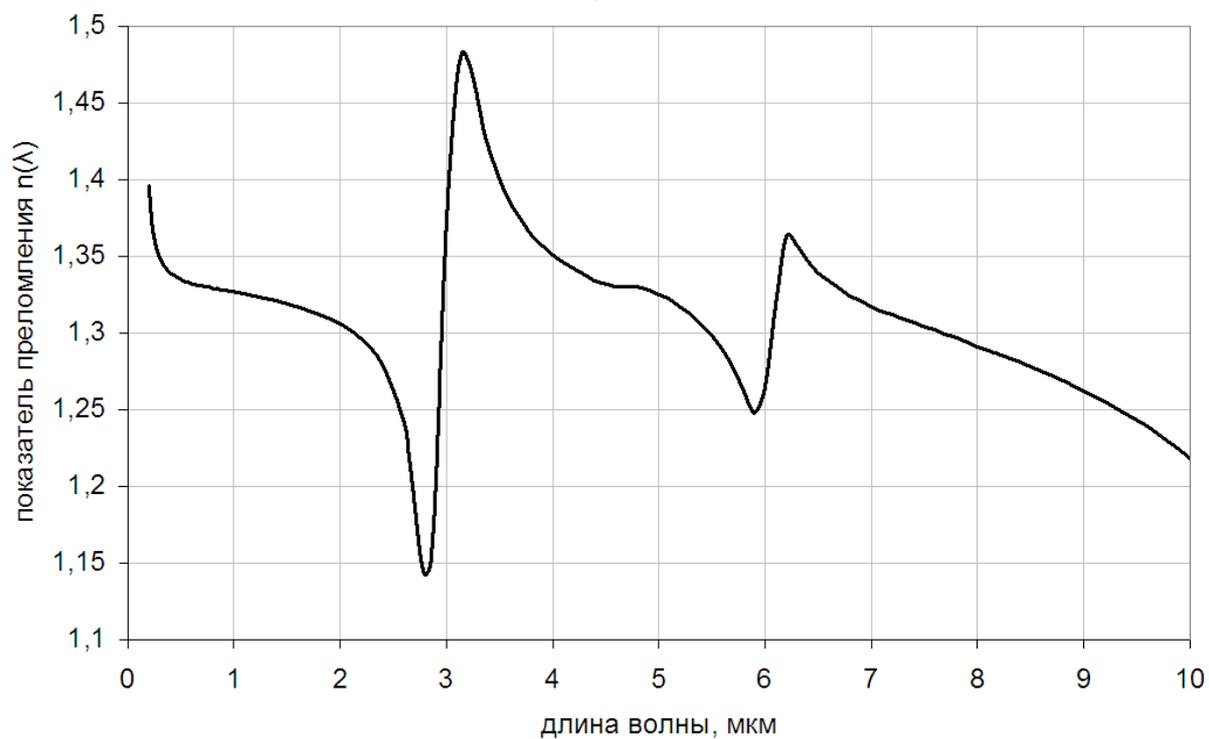
Оптическая плотность зависит от количества меланина в базальном слое, что в свою очередь, зависит от многих факторов, основным из которых является тип кожи. В зависимости от него, процентное содержание меланина в базальном слое эпидермиса кожи человека может изменяться от 1,5% до 43%. Поэтому оптическая плотность эпидермиса имеет сильную зависимость от типа кожи человека. Например, для типа кожи 2 оптическая плотность эпидермиса на длине волны  $\lambda_0 = 700$  нм равна 0,035, а для шестого типа кожи для данной длины волны оптическая плотность эпидермиса равна 0,33 [21].

Как пример влияния содержания меланина в коже можно рассмотреть отражение от кожи человека европейского типа и афроамериканца (рис. 11).

Кровь – одна из наиболее важных биологических жидкостей. На ее долю приходится примерно 6-8% общего веса тела, что соответствует у взрослого человека 4-6 л. Кровь состоит из жидкой части - плазмы (составляет 57% всего объема крови) и взвешенных в ней клеточных (ферментных) элементов (47%) [22]. Плазма состоит на 90-91% из воды, 6,5-8,0% составляют белковых молекул, остальные 2% приходятся на низкомолекулярные вещества. Различают красные и белые кровяные тельца (клетки) – эритроциты и лейкоциты. Кроме того, в крови содержатся кровяные пластинки – тромбоциты. 99% кровяных телец составляют эритроциты, и 1% - лейкоциты и тромбоциты.

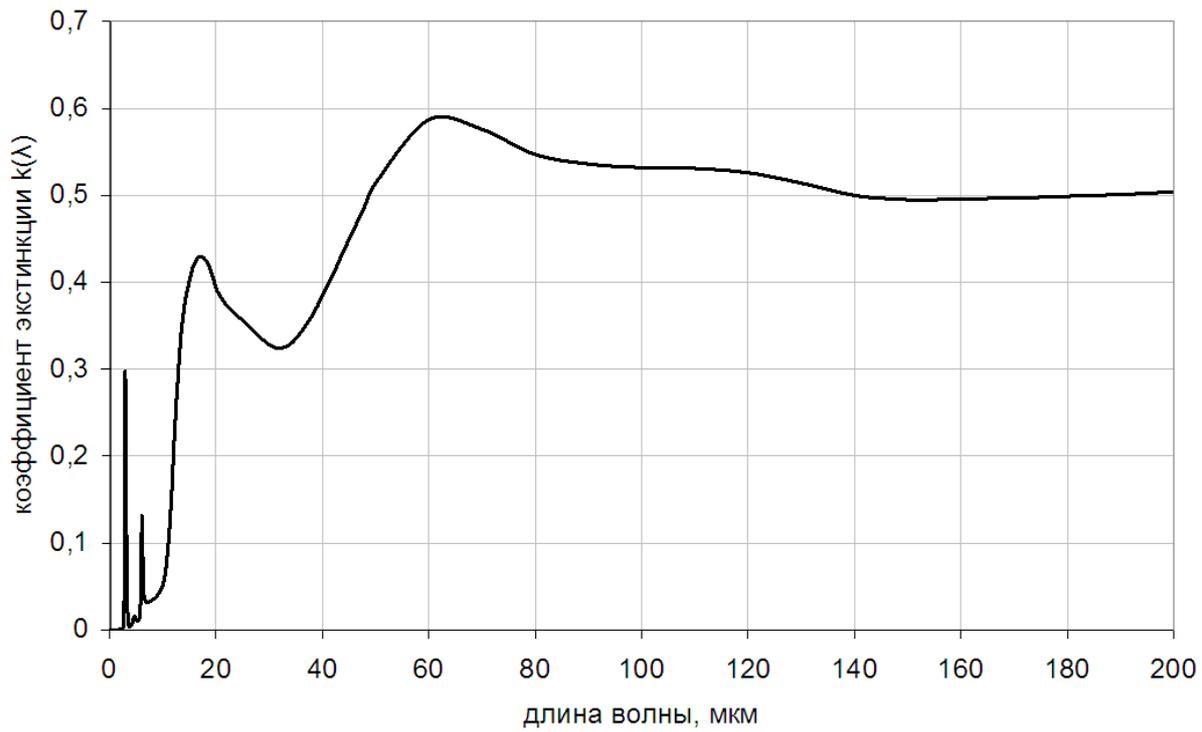


а)

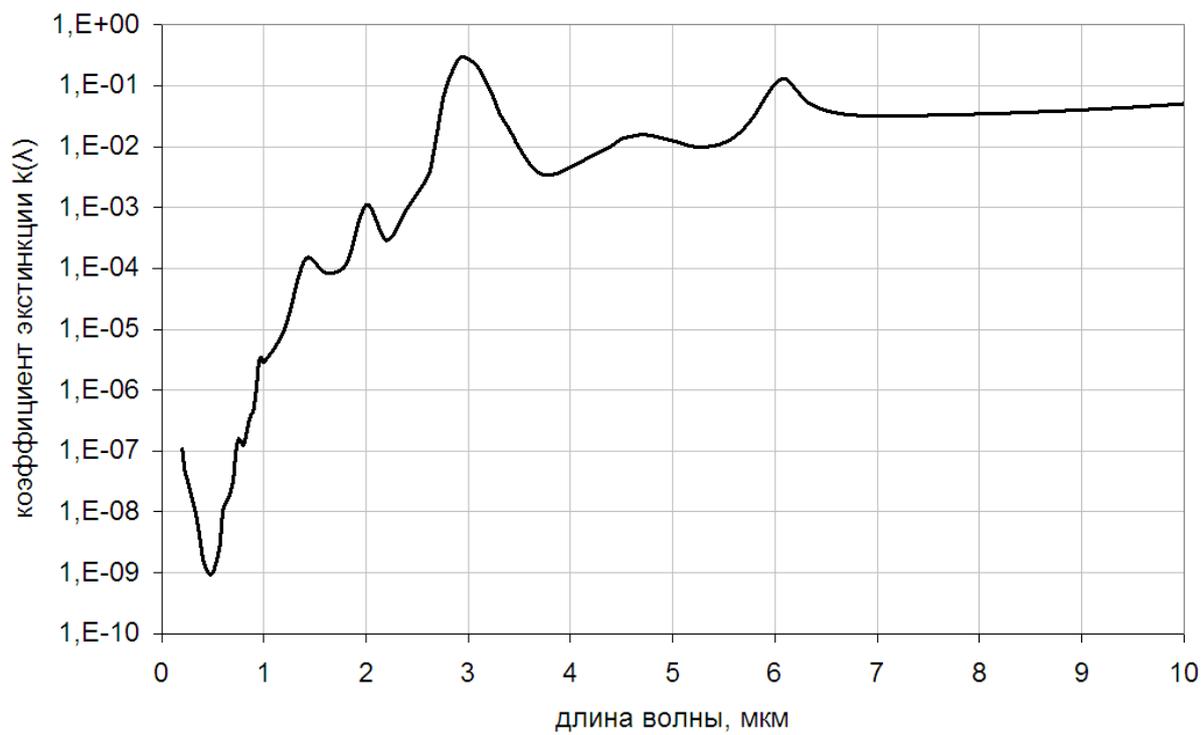


б)

Рис. 8 Зависимость показателя преломления воды от длины волны; а) – в диапазоне длин волн от 0,2 до 200 мкм, б) – в диапазоне длин волн от 0,2 до 10 мкм [20]



а)



б)

Рис. 9 Зависимость коэффициента экстинкции воды от длины волны; а) – в диапазоне длин волн от 0,2 до 200 мкм, б) – в диапазоне длин волн от 0,2 до 10 мкм [20]

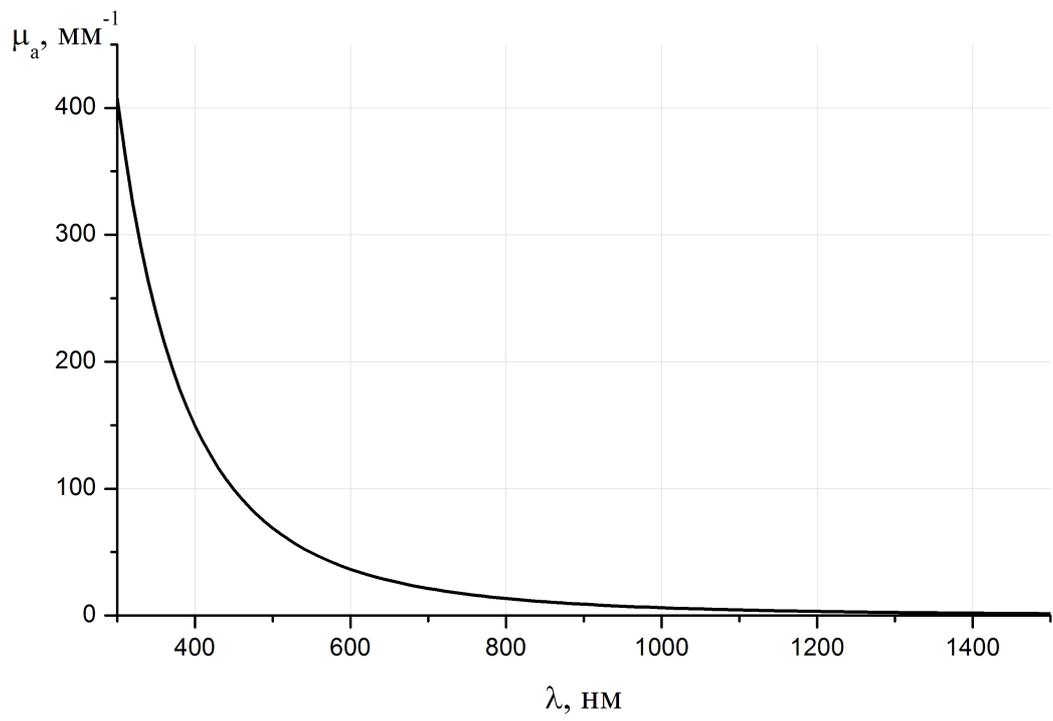


Рис. 10 Спектр поглощения меланина [21]

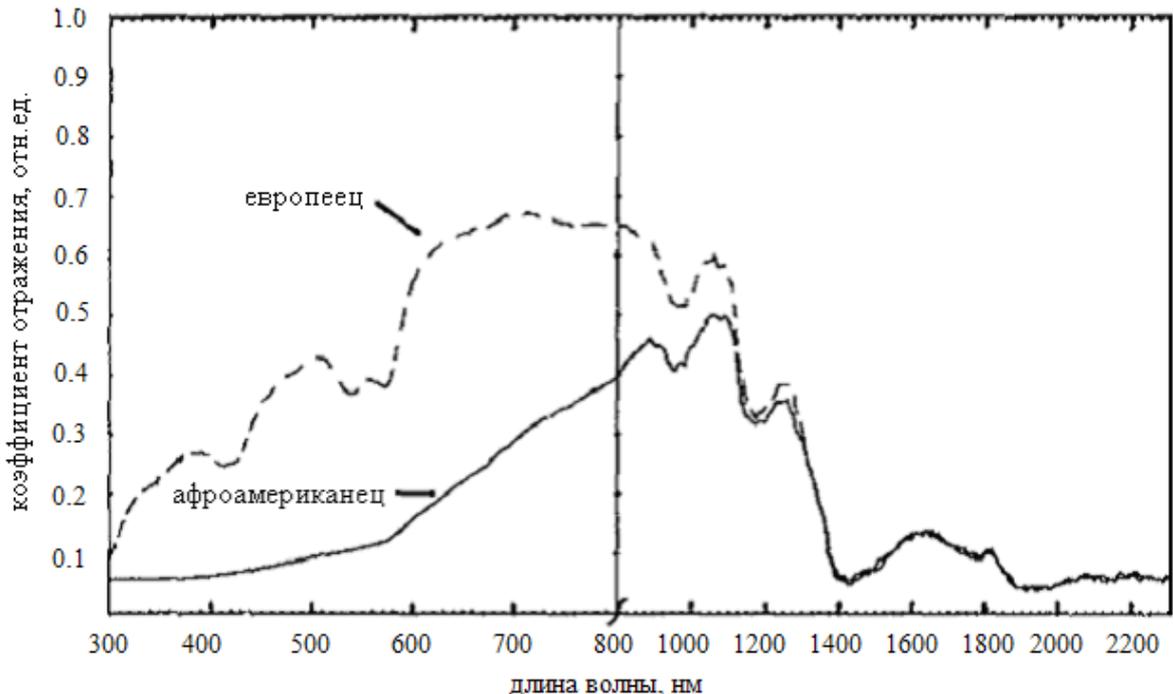


Рис. 11 Коэффициент отражения кожи европейца и афроамериканца [14]

Эритроциты имеют форму двояковогнутого диска диаметром около 7 мкм и толщиной, изменяющейся от 1 мкм в центре до 2 мкм по краям. Клетка содержит молекулы гемоглобина (Hb), которые, легко присоединяя кислород, превращаются в

молекулы оксигемоглобина (HbO<sub>2</sub>). Соответственно, различают венозную и артериальную кровь. Объемный процент эритроцитов в цельной крови носит название гематокрит [23].

В норме у взрослого мужчины гематокрит равен 44-46 об.%, а у женщины – 41-43 об.%. Важнейшим параметром является также насыщение крови кислородом (OS), определяемое как отношение оксигемоглобина к общему гемоглобину.

Вследствие вышесказанного, поглощение крови определяется в основном поглощением воды, гемоглобина и оксигемоглобина. Спектры поглощения данных пигментов представлены на рис. 12 [24]. Наблюдается сильная полоса поглощения с центром в области около 414,5 нм и более слабые пики поглощения в области 550 нм. По сравнению с гемоглобином оксигемоглобин меньше поглощает в красной области спектра. При длинах волн 548, 568, 587 и 805 нм величины поглощения Hb и HbO<sub>2</sub> равны. Эти длины волн называются изобестическими точками.

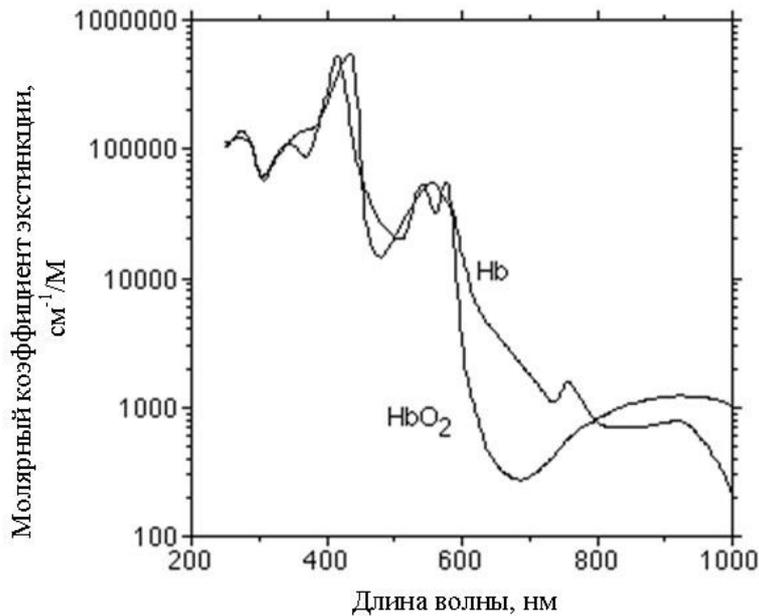


Рис. 12 Спектры поглощения гемоглобина (Hb) и оксигемоглобина (HbO<sub>2</sub>) [24]

Отмечено, что цельная кровь, в которой гемоглобин находится в эритроцитах, в общем поглощает больше, чем гемолизированная кровь. Возрастание поглощения связано с эффектом рассеяния на эритроцитах.

Согласно [25], оптические свойства цельной крови в зависимости от длины волны излучения, могут быть представлены при помощи следующих выражений:

$$\mu_a^{blood}(\lambda) = p^{Oxy} \mu_a^{HbO_2}(\lambda) + (1 - p^{Oxy}) \mu_a^{Hb}(\lambda), \quad (2.6)$$

$$\mu_s^{blood}(\lambda) = 440.72 H (1 - H) (1.4 - H) \left( \frac{685}{\lambda} \right), \quad (2.7)$$

$$g^{blood}(\lambda) = 0.995, \quad (2.8)$$

где  $\lambda$  – длина волны в нм,  $\mu_a^{blood}(\lambda)$ ,  $\mu_s^{blood}(\lambda)$  – коэффициенты поглощения и рассеяния, соответственно,  $p^{Oxy}$  – степень насыщения крови кислородом (например,  $p^{Oxy} = 0,8$  означает, что в крови содержится 80% HbO<sub>2</sub> и 20% Hb),  $\mu_a^{Hb}(\lambda)$  и  $\mu_a^{HbO_2}(\lambda)$  – коэффициенты поглощения, соответственно, гемоглобина и оксигемоглобина,  $H$  – гематокрит,  $g^{blood}(\lambda)$  – фактор анизотропии.

Поскольку кровь в организме движется по сосудам, то интерес также представляют особенности оптических параметров крови в зависимости от скорости ее течения. На рис. 13 и 14 показаны относительные изменения в пропускании и отражении излучения в зависимости от скорости течения крови для различных длин волн.

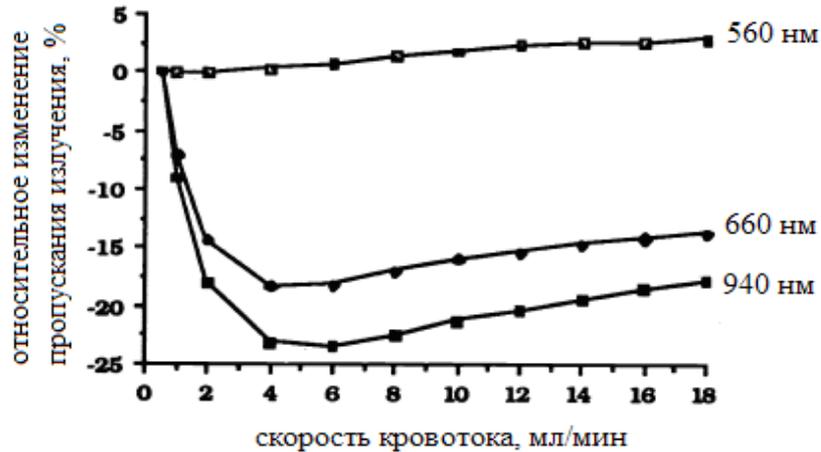


Рис. 13 Зависимости относительного изменения пропускания излучения от скорости кровотока при гематокрите 43% [26].

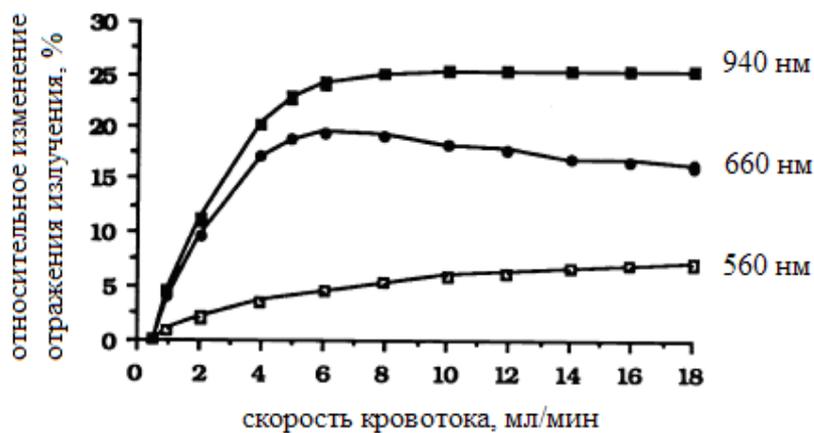


Рис. 14 Зависимости относительного изменения отражения (б) от скорости кровотока при гематокрите 43% [26].

Для других значений гематокрита относительное изменение пропускания излучения в зависимости от скорости потока крови приведено на рис. 15.

Основной составляющей мягких биотканей, как правило, является белок – коллаген, поглощение которого также играет важную роль в определении оптических характеристик биоткани и, особенно, в определении глубины распространения излучения в ткани. Коэффициенты поглощения коллагена хрусталика глаза и молочной железы представлены на рис. 16 и 17, соответственно.

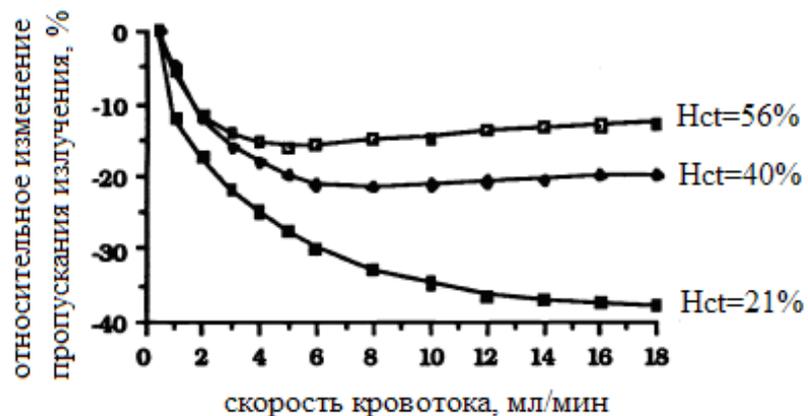


Рис. 15. Изменение пропускания излучения (на длине волны 660 нм) в зависимости от скорости течения крови для различных значений гематокрита [26].

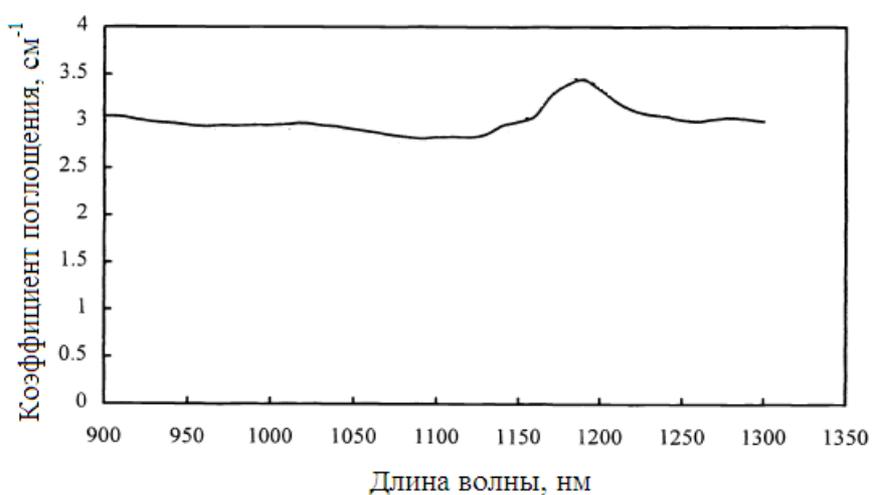


Рис. 16. Коэффициент поглощения коллагена хрусталика глаза [27].

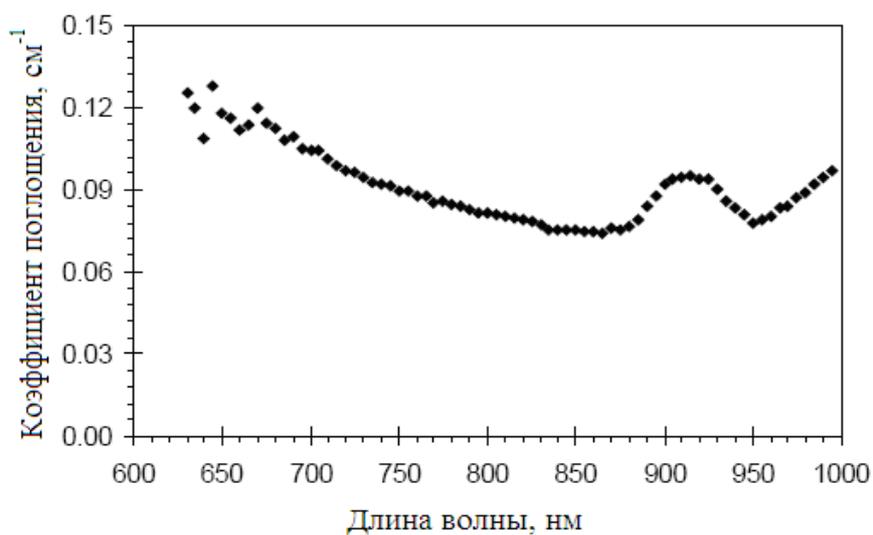


Рис. 17. Коэффициент поглощения коллагена молочной железы [28]

При наличии в ткани других хромофоров, таких как вода, кровь или меланин поглощение коллагена практически незаметно и является как бы «фоновым». Например, на рис. 18 приведены спектральные коэффициенты поглощения для гемоглобина и коллагена. Однако им нельзя пренебрегать, особенно, если при лазерной обработке в результате нагрева происходит, например, высушивание ткани, коагуляция крови – в этих случаях поглощение коллагена начинает играть немаловажную роль.

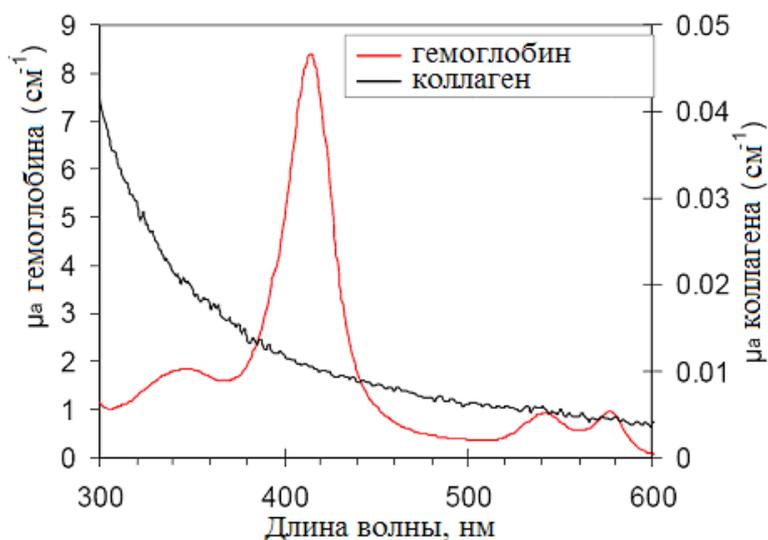


Рис. 18. Коэффициенты поглощения гемоглобина и коллагена [29]

Поскольку при лазерном воздействии на биоткани нередко происходит повышение их температуры, что влечет за собой структурные изменения – обезвоживание, коагуляцию, карбонизацию и т.п., то необходимо иметь представление о влиянии этих температурных эффектов на оптические характеристики биологических сред.

В работе [30] исследовалось влияния теплового эффекта на изменение оптических параметров человеческой аорты (рис. 19). Было выявлено, что существенные изменения в коэффициентах пропускания и отражения начинаются при нагревании до 45°C – 70°C. В этом диапазоне температур пропускание уменьшилось, а отражение увеличилось. При более высоких температурах (80°C – 100°C) доминировал эффект обезвоживания в следствии чего коэффициент пропускания увеличился, а коэффициент отражения уменьшился.

Нагревание образца до 60°C – 70°C не приводило к заметным изменениям в коэффициенте поглощения. Лишь повышение температуры до 100°C привело к небольшому уменьшению в видимом спектре до 1400 нм. Когда образец аорты был обернут в алюминиевую фольгу и нагрет до 70°C – 100°C было замечено небольшое уменьшение коэффициента поглощения от 500 до 1300 нм (рис. 19а), это могло произойти из-за денатурации хромофоров ткани. Редуцированный коэффициент рассеяния ( $\mu'_s = \mu_s(1-g)$ ) при тех же условиях эксперимента увеличился на 10-45 % в диапазоне 400-1300 нм и на 30 %-100 % выше 1500 нм (рис. 19б). Показатель преломления в диапазоне температур 70°C – 100°C уменьшился на 5%.

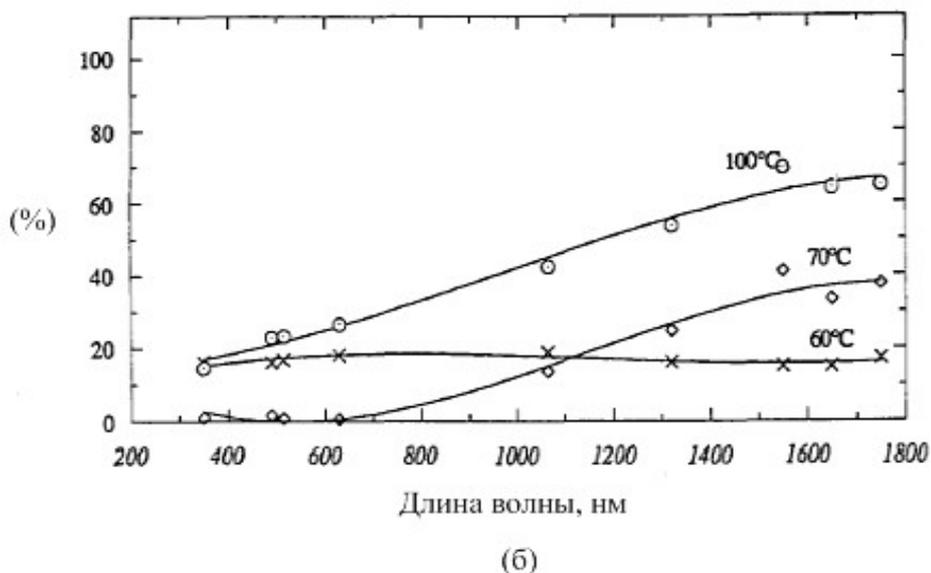
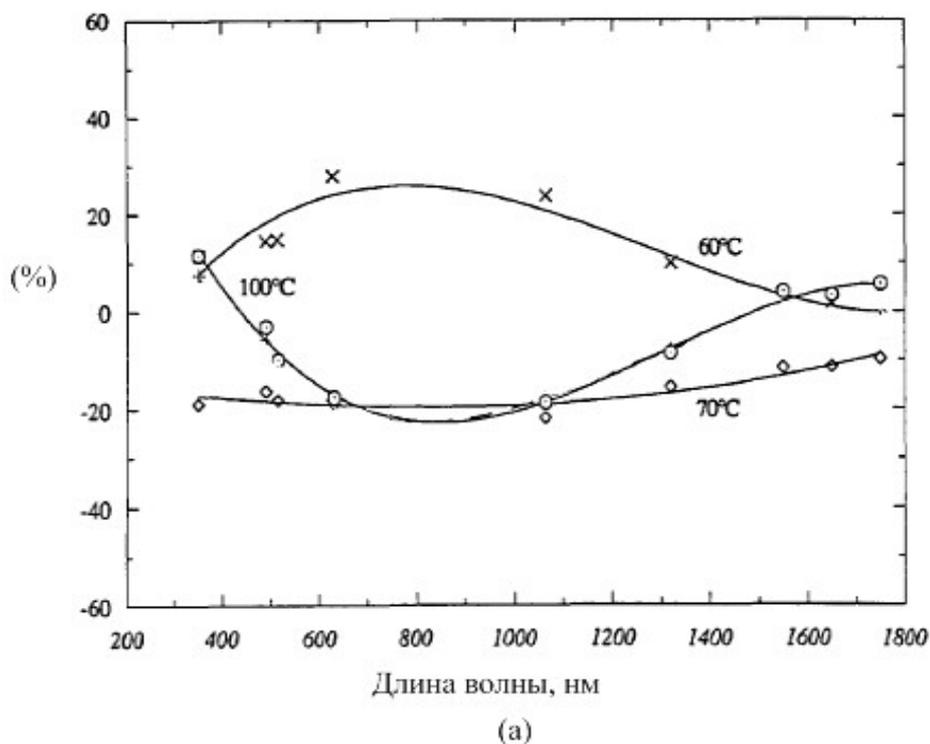


Рис. 19 Эффекты теплового изменения коэффициента поглощения (а) и редуцированного коэффициента рассеяния (б) в различных длинах волн [30].

В работах [31,32] наблюдалось 35%-ое уменьшение в факторе анизотропии, для печени крысы, эти результаты могут быть хорошо применимыми к человеческой аорте.

Из экспериментов, рассмотренных в работе [33], следует, что оптические свойства миокарда собаки значительно не менялись, до тех пор пока температура не достигла  $> 45^{\circ}\text{C}$ , после чего коэффициент поглощения увеличился (рис. 20), а фактор анизотропии уменьшился (рис. 21).

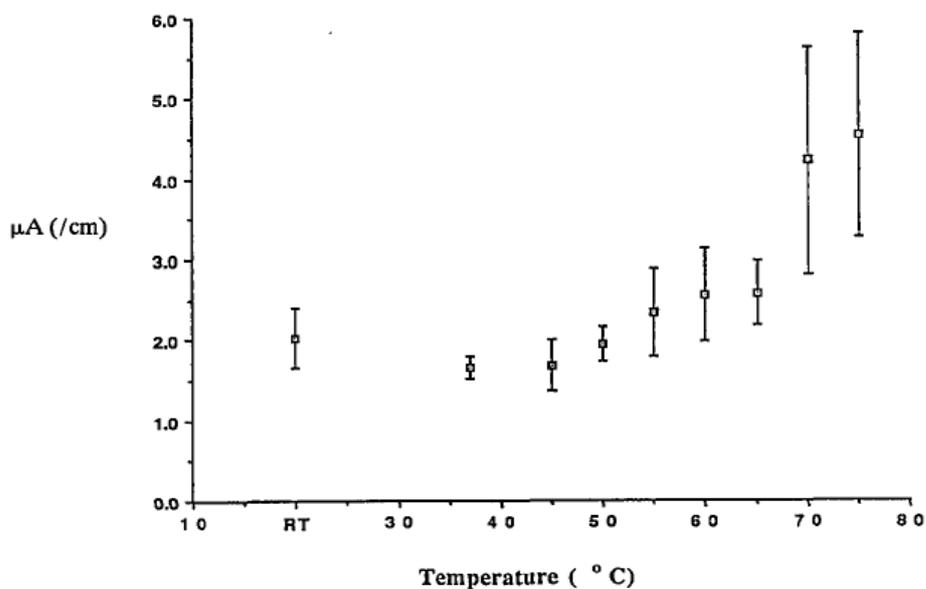


Рис. 20 Изменение коэффициента поглощения при изменении температуры [33].

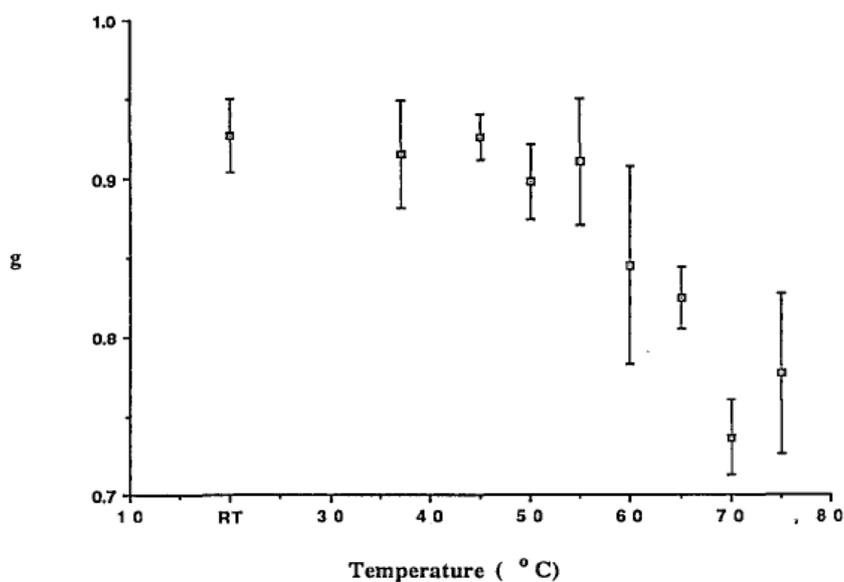


Рис. 21 Зависимость фактора анизотропии от температуры [33].

Коэффициент рассеяния, значительно не изменялся (рис. 22). Только когда температура достигла выше  $55^{\circ}\text{C}$ , было существенное различие, в коэффициенте поглощения и факторе анизотропии. С ростом температуры коэффициент поглощения увеличивается, коэффициент рассеяния увеличивается, но более плавно по сравнению с поглощением, фактор анизотропии, также как и показатель преломления уменьшается, но сильнее.

В работе [34] рассматривается влияние коагуляции и карбонизации тканей на их спектр поглощения. На рис. 23-26 показаны усредненные спектры пропускания для необработанной и обработанной ткани (сосудистые гладкомышечные клетки).

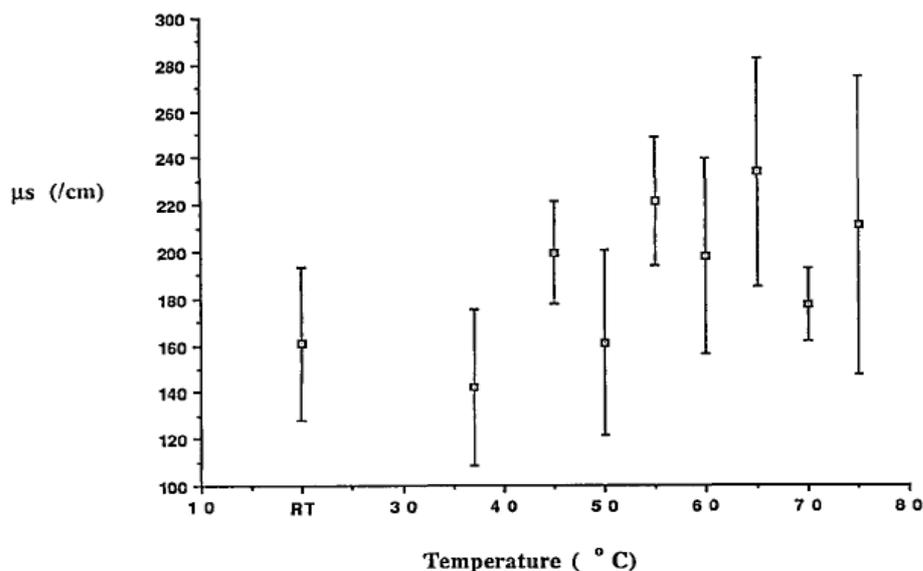


Рис. 22 Изменения коэффициента рассеяния при изменении температуры [33]

Рис. 23 иллюстрирует усредненный спектр, полученный от интактной области ткани. Здесь наблюдается яркий максимум в области 280 нм, обусловленный поглощением нуклеиновых кислот и протеинов. В видимом и ближнем инфракрасном диапазоне спектра оптическая плотность равномерно и монотонно снижается.

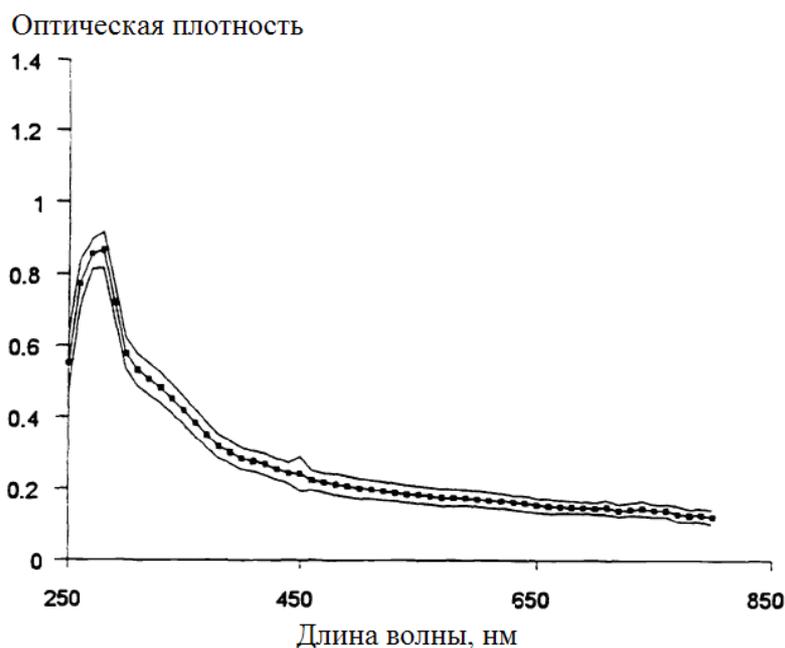


Рис. 23 Спектральная зависимость оптической плотности для необработанных сосудистых гладкомышечных клеток.

На рис. 24 показана оптическая плотность коагулированной ткани, расположенной рядом с необработанной областью (зона 1). Максимум поглощения также наблюдается в области 280 нм. Здесь снижение оптической плотности в видимом и БИК диапазонах спектра становится более плавным, по сравнению с нормальной тканью. Кроме того,

наблюдается увеличение значений оптической плотности во всем спектральном диапазоне, относительно необработанной ткани.

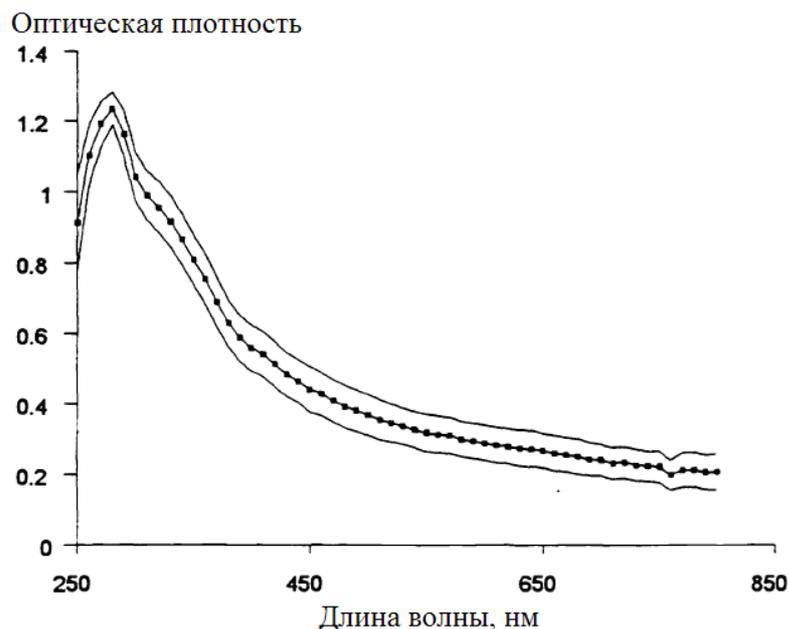


Рис. 24 Спектральная зависимость оптической плотности для коагулированных сосудистых гладкомышечных клеток, расположенных около необрабатываемой области ткани.

Рис. 25 демонстрирует усредненный спектр поглощения коагулированной стенки сосуда в области, близкой к карбонизированной ткани (зона 2). Здесь наблюдается сдвиг максимума поглощения в область 320 нм, более плавное снижение и еще больший рост оптической плотности в видимой и БИК областях спектра относительно результатов, полученных для зоны 1 и необработанной ткани. Кроме того, в области длин волн меньше 290 нм, наблюдается значительное снижение оптической плотности.

Карбонизированная ткань показывает относительно ровную форму спектра по всему рассматриваемому диапазону длин волн (рис. 26). По отношению к спектру, полученному от нормальной необработанной ткани, здесь наблюдается повышение оптической плотности в области от 300 до 800 нм, тогда как в области длин волн меньше 300 нм, значения оптической плотности значительно ниже. Максимум поглощения в области 280 нм полностью отсутствует. Максимум оптической плотности в области 320 нм, который наблюдался для коагулированной ткани из зоны 2, также практически отсутствует.

Таким образом, можно сделать вывод, что коагуляция, а особенно карбонизация ткани накладывает существенный отпечаток на оптические свойства тканей.

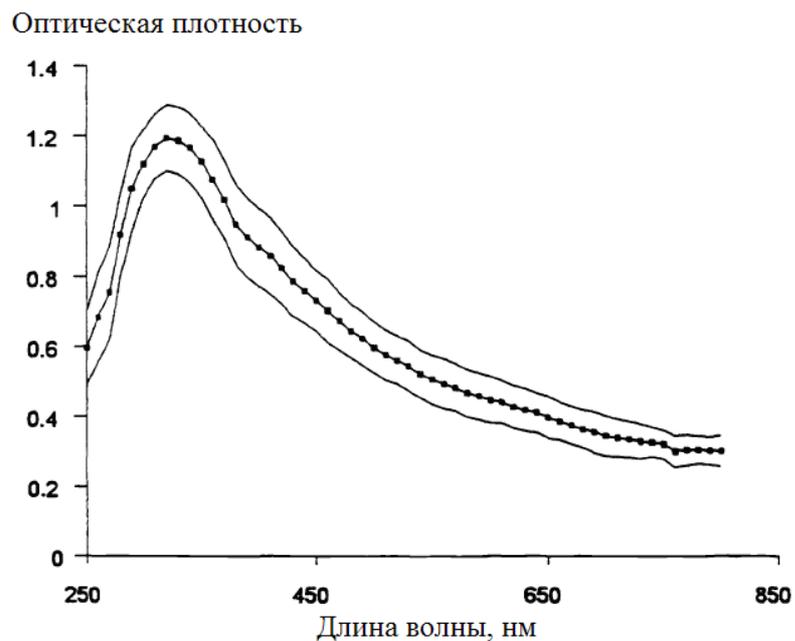


Рис. 25 Спектральная зависимость оптической плотности для коагулированных сосудистых гладкомышечных клеток, расположенных около карбонизированной области ткани.

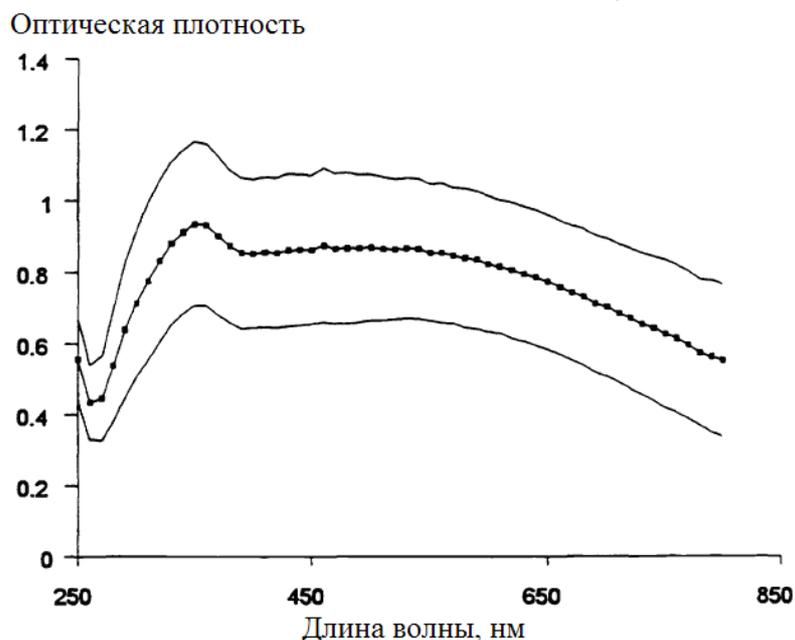


Рис. 26 Спектральная зависимость оптической плотности для карбонизированных сосудистых гладкомышечных клеток. Снижение поглощения в УФ диапазоне и существенное увеличение оптической плотности в остальных областях спектра.

Рассмотрим теперь в качестве яркого примера многокомпонентной мягкой ткани десну. Десной называется слизистая оболочка, покрывающая альвеолярные части челюстей в области зубных альвеол. Часть десны, расположенная в промежутках между соседними зубами, образует десневые (межзубные) сосочки.

Наличие множества поверхностно лежащих мелких кровеносных сосудов, просвечивающих через эпителий, придает слизистой оболочке характерный розовый цвет. Хорошо увлажненный эпителий способен пропускать многие вещества в эти сосуды, что часто используется во врачебной практике для введения таких лекарств, как нитроглицерин, валидол и др., через слизистую оболочку рта (сублингвально).

Слизистая оболочка полости рта имеет три слоя – эпителиальный, собственно слизистый и подслизистый (рис. 27). Соотношение этих слоев в разных участках полости рта разное. В одних больше выражен эпителиальный (спинка языка, твердое небо, десна), в других – собственно слизистый (губы и щеки), в третьих – подслизистый слой (переходная складка, дно ротовой полости), что соответствует особенностям функции слизистой оболочки. Слизистая оболочка, выстилающая с губо-щечной и язычно-небной сторон альвеолярную кость, достигает толщины 1-3 мм.

Эпителий – многослойный плоский, состоит нескольких слоев. В местах повышенной травматизации в эпителии имеются зоны неполного или полного ороговения (твердое небо, язык, десна). В этих местах эпителиальные клетки имеют несколько слоев ороговевших или лишенных ядер. К ним примыкают клетки зернистого слоя с зернами кератогиалина в цитоплазме. Ниже в нескольких слоях располагается слой шиповидных клеток, которые имеют полигональную форму с выступами, склеенными веществом мукополисахаридного происхождения. Еще ниже располагается ростковый (маточный, герменативный) слой, в котором имеются цилиндрические и кубовидные клетки в одном ряду, примыкая к базальной мембране.

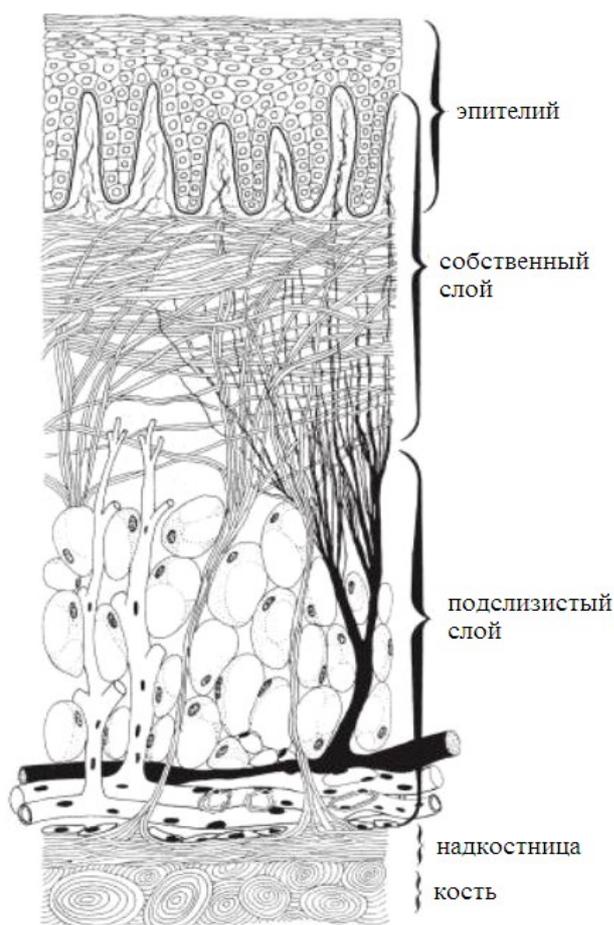


Рис. 27 Строение слизистой оболочки десны [35].

Клетки росткового слоя имеют округлые ядра с ядрышками и цитоплазму с многочисленными митохондриями. Здесь же могут встречаться звездчатые клетки с длинными отростками – клетки Лангерганса. Обновление эпителия происходит за счет клеточного деления росткового слоя. Базальная мембрана складывается из многочисленных аргирофильных волокон и связывает собственно слизистую оболочку с эпителием. Между клетками базального слоя располагаются лейкоциты, которые мигрируют через десну в ротовую полость. Толщина эпителия от 100 до 1000 мкм. Эпителий на наружной стороне десны имеет толщину 450 мкм, а на прилегающей к зубам – 100 мкм.

Собственный слой слизистой оболочки полости рта – это соединительная ткань в виде основного (межклеточного) вещества, волокнистых структур и клеточных элементов. Этот слой волнообразно (в форме сосочков) входит в эпителиальный слой и содержит капиллярную сеть. В межклеточном веществе соединительной ткани собственного слоя определяют гликопротеиды и мукополисахариды. Клеточные элементы соединительной ткани собственного слоя – это фибробласты, гистиоциты, а также тучные и плазматические клетки. Основным клеточным элементом являются фибробласты, продуцирующие проколлаген и проэластин – составные элементы соединительной ткани. Коллагеновые и аргирофильные волокна собственного слоя слизистой оболочки составляют волокнистые структуры, и их особенно много на твердом нёбе и на деснах. В слизистой оболочке полости рта аргирофильных волокон больше, а коллагеновых меньше, чем в коже. В собственной слизистой оболочке полости рта залегают сосудистые и нервные сплетения и лимфатические сосуды. Собственный слой слизистой оболочки полости рта можно разделить на два подслоя – поверхностный папиллярный слой (область в форме сосочков) и глубокий ретикулярный слой [35]. В папиллярном слое коллагеновых волокон мало и много капиллярных петель. В норме среднее объемное содержание крови в слизистой оболочке десны достигает  $1.0 \pm 0.9\%$  [36]. Капилляры занимают примерно 5% площади гистологического среза [37]. Ретикулярный слой, напротив, содержит много коллагеновых волокон. Согласно [38] объемный процент коллагеновых волокон около 80%, однако в работах [39,40] приводится несколько меньшее значение – 50-63%.

Подслизистый слой представляет собой рыхлую соединительную ткань. В некоторых участках слизистой оболочки подслизистый слой полностью отсутствует (язык, десна, твердое нёбо) и хорошо развит на подвижных местах (дно полости рта, переходные складки). В толщине слоя расположены мелкие слюнные, слизистые, белковые и смешанные железы. К подслизистому слою близко примыкают пучки волокнистых волокон. Тут же располагаются более крупного калибра кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна. В слизистой оболочке полости рта отмечается наличие большого количества кровеносных и лимфатических сосудов. Структура отдельных участков (выраженность эпителиального и подслизистого слоев), таких как губы, щеки, десны, дно полости рта и переходные складки, мягкое и твердое нёбо, язык зависит от функциональных особенностей.

Кровеносные сосуды расположены подобно сосудам кожи, т. е. имеется подслизистое сплетение крупных сосудов, сплетение мелких кровеносных сосудов в глубине собственно слизистой оболочки и капиллярные петли в поверхностном слое собственно слизистой оболочки. К структурным образованиям микроциркуляторного русла пародонтальных тканей относятся артерии, артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, вены, вены и артериоловеноулярные анастомозы. Капилляры – наиболее тонкостенные сосуды микроциркуляторного русла, по которым кровь переходит из артериального звена в веноулярное. Именно капилляры

обеспечивают приток кислорода и других питательных веществ к клеткам. Диаметр и длина капилляров, а также толщина их стенки сильно варьируют в различных органах и зависят от их функционального состояния. В среднем внутренний диаметр нормального капилляра равен 3-12 мкм. Совокупность капилляров образует капиллярное русло. Стенка капилляра состоит из клеток (эндотелий и перициты) и специальных неклеточных образований (базальная мембрана). Десна нижней челюсти имеет много дополнительных источников кровоснабжения, но с возрастом часть капилляров запустевает. Губную и щечную области десен снабжают кровью сосуды, образующие в участках переходной складки веточки подбородочной, жевательной и нижнегубной, а также наружной челюстной артерий. Язычная область десен питается за счет подъязычной артерии, анастомозов подъязычной и подбородочной артерий. Каждый десневой сосочек имеет 4-5 параллельно расположенных и образующих сплетения мелких артерий. Капилляры десен имеют значительную длину. Они осуществляют очень важную функцию – доставляют к тканям необходимые питательные вещества и кислород, выводят продукты обмена. С этой задачей кровеносные сосуды справляются благодаря высокой проницаемости их стенок. Проницаемость стенок капилляров во многом зависит от ферментов — высокоактивных биологических веществ. Под эпителием десны расположено субэпителиальное сплетение из субпериостальных сосудов – тонких капиллярных петель с диаметром около 7 мкм в норме [41]. Ближе к переходной складке сосудистая сеть укрупняется. В подэпителиальном слое располагается обильное веноулярное сплетение, где кровоток происходит за счет перепада гидравлического давления между артериальным и венозным отделами. При осмотическом давлении в тканях 30 мм рт.ст. из артериального отдела капилляров происходит фильтрация жидкости, транспорт питательных веществ и кислорода, в веноулярном – фильтрация из тканей метаболитов и углекислого газа.

Таким образом, для построения модели, можно выделить три основных слоя – эпителий (верхняя часть эпителия, исключая область сосочков), папиллярный слой – область, содержащая нижнюю часть эпителия и верхнюю часть собственного слоя слизистой оболочки, и ретикулярный слой (рис. 28). Толщина слоя эпителия равна 250 мкм [42], папиллярного слоя – 50 мкм и ретикулярного слоя – 250 мкм.

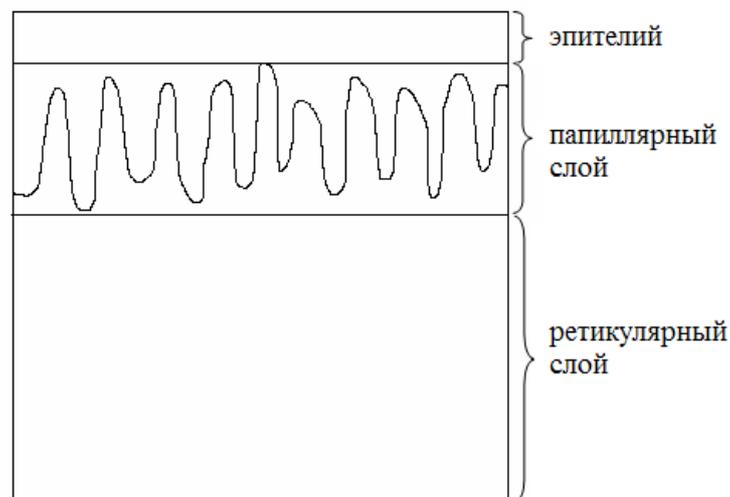


Рис. 28 Схематическое изображение геометрии модели слизистой оболочки десны.

Выделенные слои имеют различные оптические характеристики, т.к. их структура имеет существенные различия. Коэффициент поглощения каждого слоя зависит от содержания в них основных хромофоров – воды, крови (гемоглобина) и белка (коллагена). Для эпителия содержание крови равно нулю, т.к. в нем нет кровеносных сосудов. При этом процент содержания воды в этом слое по массе составляет  $27.3 \pm 3.5\%$  [43]. Папиллярный слой содержит капиллярные петли в большом количестве. В связи с этим, содержание крови в данном слое сравнительно высоко – около 5% [37]. Среднее объемное содержание крови в ретикулярном слое, согласно [36], составляет около 1%. Содержание воды в мягких тканях полости рта, таких как десна, по массе составляет около 70% [44], при этом объемный процент содержания воды равен 75%.

Таким образом, коэффициент поглощения эпителия можно рассчитать на основе знаний о содержании воды и коллагена в данном слое (рис. 29):

$$\mu_{ae} = f_w \mu_{aw} + f_c \mu_{ac}, \quad (2.9)$$

где  $f_w$  - содержание воды, а  $f_c$  - содержание коллагена в эпителиальном слое,  $\mu_{aw}, \mu_{ac}$  - коэффициенты поглощения воды и коллагена [45, 29],  $\mu_{ae}$  - коэффициент поглощения эпителия слизистой оболочки десны.

Для папиллярного и ретикулярного слоев коэффициент поглощения может быть рассчитан на основании знаний о содержании в этих слоях воды, крови и коллагена:

$$\mu_{ai} = f_{wi} \mu_{aw} + f_{bi} \mu_{ab} + f_{ci} \mu_{ac}, \quad (2.10)$$

где  $f_{wi}, f_{bi}$  and  $f_{ci}$  - содержание воды, крови и коллагена в рассматриваемом слое, соответственно,  $\mu_{ab}$  - коэффициент поглощения цельной крови (в предположении, что гематокрит равен 45%, содержание кислорода 75%),  $\mu_{ai}$  - коэффициент поглощения рассматриваемого слоя.

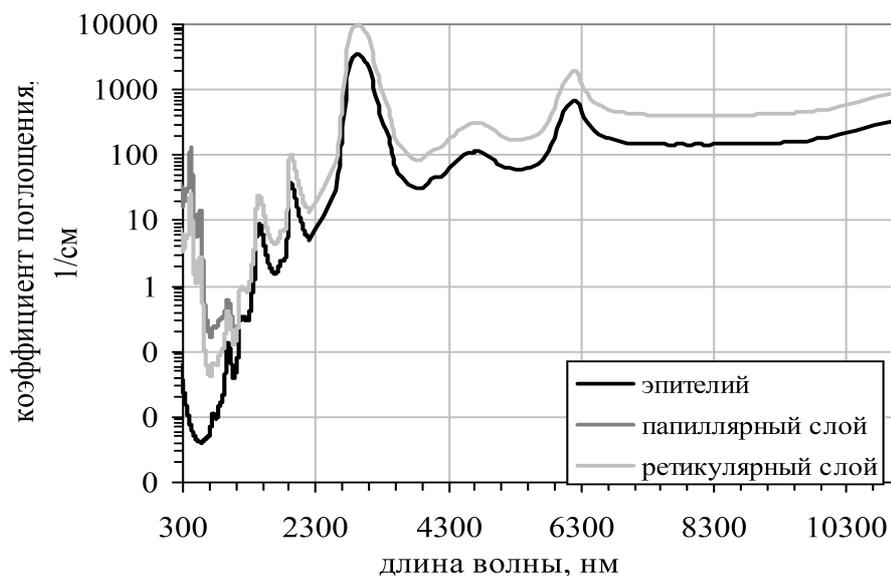
Для расчета оптического поглощения примем по объему в папиллярном слое: содержание крови 5%, воды – 75%, коллагена – 20%; для ретикулярного слоя: объемное содержание крови 1%, воды – 75% и коллагена – 24%. Полученные таким образом спектры поглощения для папиллярного и ретикулярного слоев представлены на рис. 29.

Коэффициент поглощения эпителия наименьший из рассматриваемых слоев, поскольку здесь мало содержание воды и отсутствует кровоснабжение. Для папиллярного и ретикулярного слоев содержание воды одинаково, поэтому их коэффициенты поглощения практически совпадают в области длин волн больше 1200 нм. В диапазоне от 300 до 1200 нм превалирует поглощение крови, поэтому коэффициент поглощения папиллярного слоя, содержащего 5% крови, больше, чем коэффициент поглощения ретикулярного слоя, в котором только 1% крови.

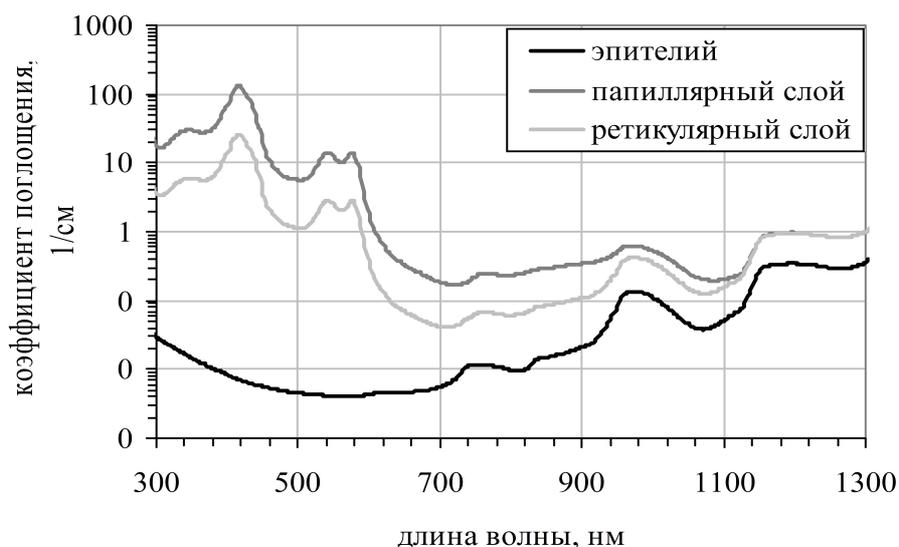
Показатель преломления мягких тканей полости рта равен 1.3 [46-49]. Эпителий состоит из клеток, тесно расположенных рядом друг с другом. Усредненный показатель преломления эпителия может быть рассчитан как средний из показателей преломления цитоплазмы ( $n_{cp}=1.367$ ), внутриклеточной жидкости ( $n_{is}=1.355$ ), клеточных органелл ( $n_{or}=1.42$ ) и ядра ( $n_n=1.39$ ) [50,51]. В результате, получаем показатель преломления эпителия  $n_e=1.39$ .

Ретикулярный слой состоит из клеток (в основном фибробластов), коллагеновых волокон, сплетенных в толстые пучки, и кровеносных сосудов, расположенных в аморфной внутритканевой жидкости [35]. Средний показатель преломления фибробластов равен 1.42, коллагеновых волокон – 1.47, крови – 1.44 и внутриклеточной жидкости – 1.355 [52]. По аналогии с эпителием в первом приближении можно оценить

значение усредненного показателя преломления ретикулярного слоя, который будет равен 1.42.



а)



б)

Рис. 29 Спектры поглощения эпителия, папиллярного и ретикулярного слоев слизистой оболочки десны: а) в спектральном диапазоне 300-11000 нм; б) в спектральном диапазоне 300-1300 нм.

Папиллярный слой в предложенной модели состоит из двух частей – эпителия, включая базальную мембрану и папиллярную часть собственного слоя слизистой оболочки. Показатель преломления первой части равен 1.39, второй части – 1.42.

Полное пропускание и диффузное отражение образца слизистой оболочки гайморовой пазухи человека, полученные экспериментально для образца толщиной 1,5 мм, приведены на рис. 30.

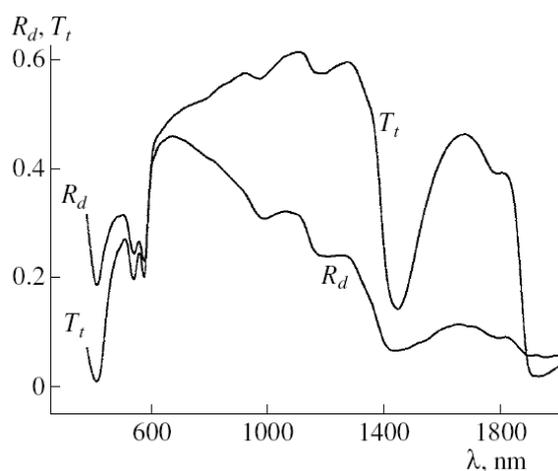


Рис. 30 Полное пропускание и диффузное отражение образца слизистой оболочки гайморовой пазухи человека [53].

## 2.2 Теплофизические характеристики биологических тканей

В отличие от оптических, теплофизические свойства многих биологических объектов в литературе рассмотрены достаточно широко, однако это в основном касается различных съедобных продуктов таких как мясо, печень и т.п. Для таких биотканей, как, например, кожа человека, теплофизические характеристики в литературе представлены крайне скудно. Во многих случаях их считают примерно равными свойствам воды, поскольку многие биоткани содержат большое ее количество. Действительно, с точки зрения теплофизики именно вода будет являться определяющим фактором для нахождения параметров тканей. Все теплофизические коэффициенты для воды хорошо известны, широко рассмотрены в литературе и приведены в справочных изданиях. Нас будут интересовать в первую очередь плотность,  $\rho$ ,  $\left[\frac{\text{кг}}{\text{м}^3}\right]$ , удельная теплоемкость,  $c$ ,  $\left[\frac{\text{Дж}}{\text{кг} \cdot \text{К}}\right]$ , и коэффициент теплопроводности,  $\kappa$ ,  $\left[\frac{\text{Вт}}{\text{м} \cdot \text{К}}\right]$ . Некоторые из них приведены в табл. 1. Физические свойства воды имеют зависимость от температуры, но не очень сильную.

В пределах температур 30-80°C (наиболее актуальные температуры для описания взаимодействия лазерного излучения с биотканями) плотность воды изменяется примерно на 2,5%, удельная теплоемкость – на 0,5%. Наибольшую зависимость от температуры показывает коэффициент теплопроводности, он изменяется примерно на 8,5% для указанных температур. Наиболее важным параметром является удельная теплоемкость, и здесь вода имеет некоторые особенности. Во-первых, вода – единственное вещество на Земле (кроме ртути), для которого зависимость удельной теплоемкости от температуры имеет минимум в районе 37°C. Поэтому нормальная температура человеческого тела, состоящего на две трети из воды, находится в диапазоне температур 36-38°C (внутренние органы имеют более высокую температуру, чем наружные).

Таблица 1

Некоторые физические свойства воды на линии насыщения [54]

Температура, °С	$\rho$ , $\left[\frac{\text{кг}}{\text{м}^3}\right]$	$c$ , $\left[\frac{\text{Дж}}{\text{кг}\cdot\text{К}}\right]$	$\kappa$ , $\left[\frac{\text{Вт}}{\text{м}\cdot\text{К}}\right]$
0	999,9	4230	0,552
10	999,6	4220	0,575
20	998,2	4220	0,600
30	995,6	4200	0,618
40	992,2	4200	0,635
50	988,0	4200	0,647
60	983,2	4210	0,660
70	977,7	4220	0,667
80	971,8	4220	0,674
90	965,3	4225	0,680
100	958,3	4230	0,682

Вторая особенность: теплоемкость воды аномально высока. Чтобы нагреть определенное ее количество на один градус, необходимо затратить больше энергии, чем при нагреве других жидкостей, - по крайней мере, вдвое по отношению к простым веществам. Из этого вытекает уникальная способность воды сохранять тепло. Эта исключительная особенность воды способствует тому, что у человека нормальная температура тела поддерживается на одном уровне и жарким днем, и прохладной ночью.

Таким образом, вода играет главенствующую роль в процессах регулирования теплообмена человека и позволяет ему поддерживать комфортное состояние при минимуме энергетических затрат.

Рассмотрим теплофизические характеристики кожи человека, как представителя сложной многокомпонентной биологической среды. Зависимость теплофизических параметров кожи от содержания в ней воды может быть представлена с помощью эмпирических выражений, как, например, для коэффициента теплопроводности [55]:

$$\kappa(W) \left[ \frac{\text{МВт}}{\text{см}^2} \right] = 0.54 + 5.73 \cdot W, \quad (2.11)$$

где  $W$  – массовая доля воды в ткани.

Для плотности,  $\rho$ ,  $\left[\frac{\text{г}}{\text{см}^3}\right]$ , теплоемкости,  $c$ ,  $\left[\frac{\text{Дж}}{\text{г}\cdot\text{К}}\right]$ , и температуропроводности,  $a = \kappa \cdot (\rho \cdot c)^{-1}$ ,  $\left[\frac{\text{см}^2}{\text{с}}\right]$ , в соответствии с [56,57], также можно записать следующие эмпирические выражения:

$$\rho = 1.3 - 0.3 \rho_w, \quad (2.12)$$

$$c = 4.18 \left( 0.37 + 0.67 \frac{\rho_w}{\rho} \right), \quad (2.13)$$

$$a = \left( 0.133 + 1.36 \frac{\rho_w}{\rho} \right) \cdot 10^{-3}, \quad (2.14)$$

где  $\rho_w$  - содержание воды в ткани,  $\left[ \frac{\text{г воды}}{\text{г ткани}} \right]$ . Считается, что теплофизические свойства эпидермиса и базального слоя практически одинаковы, поскольку содержание воды в этих тканях близко по значению – около 50%. Для дермы содержание воды составляет около 70-75%.

В табл. 2 приведены теплофизические параметры биологических тканей, используемые в различных работах для моделирования температурных полей, возникающих при воздействии излучения на кожу.

При изменении температуры вследствие различных процессов, происходящих в биотканях (например, денатурация белка, испарение воды и т.п.) происходит также и изменение теплофизических характеристик ткани. В табл. 3 приведены значения для теплоемкости, теплопроводности и плотности говядины и свинины при двух различных температурах.

Таблица 2

Некоторые теплофизические свойства тканей

Ткань	$\rho$ , $\left[ \frac{\text{кг}}{\text{м}^3} \right]$	$c$ , $\left[ \frac{\text{Дж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right]$	$\kappa$ , $\left[ \frac{\text{Вт}}{\text{м} \cdot \text{К}} \right]$	$a$ , $\left[ \frac{\text{см}^2}{\text{с}} \right]$	Литература
Эпидермис	1200	3600	0,21	-	[5]
	1600	3700	0,266	-	[2]
Дерма	1200	3800	0,53	-	[5]
	1000	3200	0.498	-	[2]
Кожа	-	-	-	0.0008	[1]
	-	-	0.5	0.011	[58,13]
Кровь	1100	3600	0.55	-	[5]
	1000	3600	0.53	-	[2]
	1058	3840	-	-	[59]
Жировая ткань	850-916 [56]	2250-2300 [60]	0.19-0.2 [60]	-	-

Таблица 3

Значения теплофизических параметров биотканей при 35 и 90°C [57]

Температура, °C	Плотность говядины, $\left[ \frac{\text{кг}}{\text{м}^3} \right]$	Удельная теплоемкость свинины, $\left[ \frac{\text{Дж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right]$	Теплопроводность свинины, $\left[ \frac{\text{Вт}}{\text{м} \cdot \text{К}} \right]$
35	1060	3056	0,5252
90	1082	3266	0,5645

**Задание для самостоятельной работы. Расчет зависимостей физических параметров слоев кожи от объемной концентрации крови**

Задание

Построить зависимости эффективных значений плотности, удельной теплоемкости и коэффициента теплопроводности дермиса от объемной концентрации крови в нём.

## Описание работы

Как уже было ранее отмечено, кожная ткань содержит в себе множество кровеносных сосудов, причем их плотность и размеры зависят от многих параметров, в частности от глубины их расположения. Для учета сосудистых сплетений в кожной ткани можно ввести эффективные значения теплофизических параметров, которые бы отражали объемное содержание крови в тканях, поскольку точное описание кровеносных сосудов как геометрически, так и математически, представляется весьма трудоемкой задачей. Рассмотрим здесь методики определения эффективных коэффициентов теплопроводности, плотности и теплоемкости дермиса. При определении данных коэффициентов будем считать, что ткань состоит из основной среды – дермиса и кровеносных сосудов. Другие компоненты, такие как волосы, потовые и сальные железы, здесь рассматривать не будем.

### Эффективная плотность

Определим для начала эффективную плотность ткани. Известно, что плотность – это масса единичного объема вещества. Также известно, что масса объекта, состоящего из нескольких компонент, будет равна сумме масс всех этих компонент.

Тогда для случая дермиса, пронизанного сосудами можно записать:

$$\begin{aligned} m &= m_b + m_d \\ \rho_{эфф} V &= \rho_b V_b + \rho_d V_d \end{aligned} \quad (2.15)$$

где  $m$  – масса некоторого элемента дермиса с кровеносными сосудами,  $\rho_{эфф}$  и  $V$  – его плотность и объем, соответственно,  $m_b$  – масса крови, содержащейся в сосудах, расположенных в рассматриваемом элементе,  $\rho_b$  и  $V_b$  – ее плотность и объем,  $m_d$ ,  $\rho_d$  и  $V_d$  – масса, плотность и объем дермиса, окружающего сосуда в данном элементе.

Таким образом, можно записать эффективную плотность ткани как функцию от величины объемной концентрации крови в ней,  $\rho_{эфф} = f(m_{vb})$ . Для дермы это будет выглядеть следующим образом:

$$\rho_{эфф} = m_{vb}(\rho_b - \rho_d) + \rho_d \quad (2.16)$$

### Эффективная удельная теплоемкость

Далее найдем эффективную удельную теплоемкость биоткани. По определению удельная теплоемкость вещества – величина, равная количеству теплоты, необходимому для нагревания 1 кг вещества на 1 К [61]. Можно предположить, что количество теплоты, необходимое для нагревания некой массы многокомпонентного вещества, равно сумме количества теплоты, необходимого для нагрева каждой из его компонент. Тогда для дермиса можно записать:

$$c_{эфф} m = c_b m_b + c_d m_d \quad (2.17)$$

где  $c_{эфф}$  – эффективная удельная теплоемкость двухкомпонентной среды,  $m$  – ее масса,  $c_b$  – удельная теплоемкость крови,  $c_d$  – удельная теплоемкость дермы, окружающей сосуда.

Выразим  $c_{эфф}$  через объемную концентрацию крови  $m_{vb}$ :

$$c_{эфф} = \frac{c_b \rho_b V_b + c_d \rho_d V_d}{\rho_{эфф} V} = \frac{m_{vb}(c_b \rho_b - c_d \rho_d) + c_d \rho_d}{\rho_{эфф}} \quad (2.18)$$

Подставив в (2.18) выражение для  $\rho_{эфф}$  (2.16), получим:

$$c_{эфф} = \frac{m_{vb}(c_b \rho_b - c_d \rho_d) + c_d \rho_d}{m_{vb}(\rho_b - \rho_d) + \rho_d} \quad (2.19)$$

### Эффективный коэффициент теплопроводности

Аналогом сосудистого сплетения по геометрии, вероятно, можно считать волокнистые теплоизоляционные материалы. Для них существуют различные аналитические способы расчета коэффициента теплопроводности, основанные на теории обобщенной проводимости. Далее, используя методы указанной теории, определим коэффициент теплопроводности дермы, содержащей сосудистые сплетения.

В первую очередь необходимо определиться с идеализированной моделью, которая бы описывала данную реальную ситуацию. Сложность состоит в том, что сосуды расположены достаточно хаотично. Однако с точки зрения теории обобщенной проводимости эффективные коэффициенты обобщенной проводимости систем с упорядоченной или хаотической структурой равны друг другу, если эти структуры адекватны, а свойства компонент и их объемные концентрации одинаковы [62].

Поскольку сосуды в ткани расположены как параллельно, так и перпендикулярно поверхности кожи, то адекватной моделью для данного случая может являться упорядоченная, изотропная, устойчивая модель структуры с взаимопроникающими компонентами, представленная на рис. 31а.

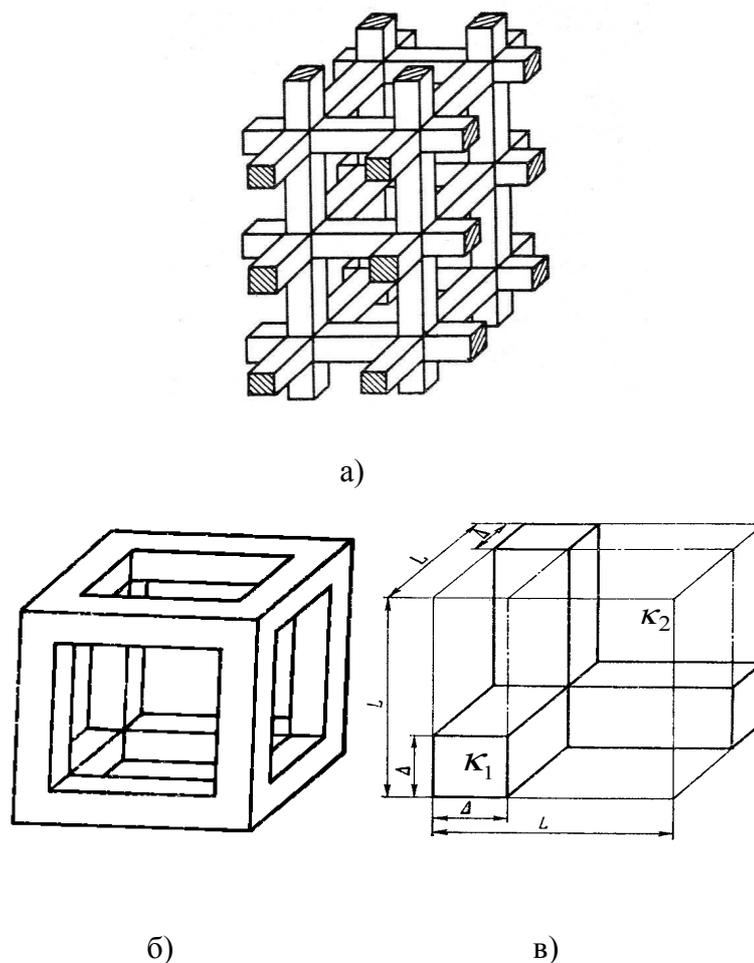


Рис. 31 Модель структуры с взаимопроникающими компонентами (а), ее элементарная ячейка (б) и восьмая часть элементарной ячейки (в) [62].

В данной модели поперечные размеры волокон должны быть много меньше их длины, что выполняется для случая сосудистого сплетения, поскольку диаметры сосудов много меньше их длины. Такая замена хаотической структуры сосудистого сплетения упорядоченной моделью существенно упрощает математическую сторону описания процессов переноса тепла.

Для еще большего упрощения дальнейших расчетов в данной упорядоченной системе можно выделить элементарную ячейку – элемент объема, повторяя который определенным образом, можно получить весь объем исходной структуры. Для представленной на рис. 31а структуры элементарная ячейка представлена на рис. 31б, а ее восьмая часть – на рис. 31в.

Вертикальные плоскости, ограничивающие ячейку, являются адиабатными, а основания – изотермическими плоскостями. Такая замена может иметь место, поскольку, согласно теории обобщенной проводимости эффективные коэффициенты обобщенной проводимости системы с дальним порядком и ее элементарной ячейки являются одинаковыми [62].

Для расчета эффективной теплопроводности такой системы можно воспользоваться формулой для структуры с взаимопроникающими компонентами, приведенной в [62]:

$$\kappa_{эфф} = \kappa_1 \left[ C^2 + v(1-C)^2 + \frac{2vC(1-C)}{vC+1-C} \right], \quad v = \frac{\kappa_2}{\kappa_1}, \quad (2.20)$$

где  $\kappa_1$  и  $\kappa_2$  - коэффициенты теплопроводности компонент взаимопроникающей структуры, в нашем случае крови и окружающей сосуда ткани,  $C$  – относительный размер бруса, то есть кровеносного сосуда,  $C = \frac{\Delta}{L}$  (см. рис. 31в),  $L$  – половина длины ребра куба.

Вместо отношения геометрических размеров удобно использовать величину объемной концентрации  $i$ -ой компоненты:

$$m_{Vi} = \frac{V_i}{V}, \quad (2.21)$$

где  $V$  – объем восьмой части элементарной ячейки,  $V_i$  – объем  $i$ -ой ее компоненты.

В данном случае важным значением является объемная концентрация крови,  $m_{Vb}$ :

$$m_{Vb} = \frac{V_b}{V}, \quad (2.22)$$

которая вычисляется через объем кровеносных сосудов,  $V_b$ .

Тогда параметр  $C$  будет иметь вид [62]:

$$C = 0.5 + A \cos \frac{\phi}{3}, \quad 270^\circ \leq \phi \leq 360^\circ, \quad (2.23)$$

при  $0 \leq m_{V2} \leq 0.5$ :  $A = -1$ ,  $\phi = \arccos(1 - 2m_{V2})$ ,

при  $0.5 < m_{V2} \leq 1$ :  $A = 1$ ,  $\phi = \arccos(2m_{V2} - 1)$ .

Таким образом, можно построить зависимости эффективного коэффициента теплопроводности,  $\kappa_{эфф}$ , дермы от величины объемной концентрации крови,  $m_{Vb}$ , в этой ткани. Считаем, что свойства сосудистых стенок полностью совпадают с окружающими тканями.

Приведенные здесь методики расчета зависимостей коэффициента теплопроводности, удельной теплоемкости и плотности биологической ткани от

содержания в ней какого-либо дополнительного компонента могут быть использованы для точного описания биологических многокомпонентных сред.

### 3. Распространение лазерного излучения в мутных средах

При взаимодействии электромагнитного излучения с веществом может происходить множество процессов. Как правило, возникают три основных эффекта, способные помешать свободному распространению света:

- отражение и преломление,
- поглощение,
- рассеяние.

Вследствие поглощения интенсивность падающей электромагнитной волны ослабляется при прохождении через среду. Поглощательная способность среды определяется как отношение поглощенной и падающей интенсивностей. Поглощение является следствием частичного перехода световой энергии в тепловое движение или колебания молекул поглощающего вещества. Полностью прозрачная среда не поглощает свет, то есть полная световая энергия, вошедшая в такую среду и вышедшая из нее одинаковы. Среди биологических тканей почти прозрачными для видимого света можно считать роговицу и хрусталик глаза. Структуры же, в которых падающее излучение практически полностью ослабляется, называют непрозрачными.

Термины «прозрачный» и «непрозрачный» относительны, так как они, безусловно, зависят от длины волны. Роговица и хрусталик, например, в основном состоят из воды, которая сильно поглощает в инфракрасной области спектра. Поэтому эти ткани выглядят непрозрачными в этой области спектра. На самом деле, не известно ни одного вещества, которое было бы прозрачным или непрозрачным для всех длин волн электромагнитного спектра.

Говорят, что вещество полностью поглощает, если оно ослабляет интенсивность всех длин волн в рассматриваемом диапазоне на одинаковую величину. Поэтому в случае видимого света, такие вещества будут выглядеть бесцветными для невооруженного глаза. С другой стороны, селективное (избирательное) поглощение это преимущественное поглощение определенных длин волн относительно других. Вообще, существование цветов порождается селективным поглощением. Обычно цвета тела и цвета поверхности различны. Цвет тела определяется светом, который проникает на определенную глубину в вещество. Посредством рассеяния назад он затем поворачивает и выходит обратно из поверхности, но только после того как он был частично поглощен на определенных длинах волн. В отличие от этого, цвет поверхности определяется отражением от самой поверхности. В основном он зависит от коэффициентов отражения.

Способность вещества поглощать электромагнитное излучение зависит от некоторого количества факторов, главным образом от электронного состава его атомов и молекул, длины волны излучения, толщины поглощающего слоя и внутренних параметров, таких как температура или концентрация поглощающих центров. Зачастую используются два закона, которые описывают влияние толщины или концентрации на поглощение, соответственно. Обычно их называют законом Ламберта и законом Бера, и записывают следующим образом [19]:

$$I(z) = I_0 \exp(-\mu_a z), \quad (3.1)$$

и

$$I(z) = I_0 \exp(-k' cz), \quad (3.2)$$

где  $z$  обозначает оптическую ось,  $I(z)$  – интенсивность на расстоянии  $z$ ,  $I_0$  – падающая интенсивность,  $\mu_a$  – коэффициент поглощения среды,  $c$  – концентрация поглощающих центров и  $k'$  зависит от остальных внутренних параметров. Так как оба закона описывают поведение поглощения, они также известны как закон Ламберта-Бера. Из уравнения (3.1) получаем:

$$z = \frac{1}{\mu_a} \ln \frac{I_0}{I(z)}. \quad (3.3)$$

Величина, обратная коэффициенту поглощения называется длина поглощения:

$$La = \frac{1}{\mu_a}. \quad (3.4)$$

Длина поглощения показывает расстояние, на котором интенсивность  $I(z)$  уменьшится в  $e$  раз от ее начальной величины  $I_0$ .

Когда упруго связанные заряженные частицы подвергаются воздействию электромагнитных волн, они приводятся в движение электрическим полем. Если частота волны равна естественной частоте колебаний частиц, происходит резонанс, сопровождающийся значительным поглощением. Рассеяние же имеет место на частотах, не совпадающих с естественными частотами частиц. Результирующее колебание называется вынужденным колебанием. Вообще, это колебание будет иметь ту же частоту и направление, что и напряженность электрического поля падающей волны. Однако его амплитуда будет намного меньше, чем в случае резонанса. Также, фаза вынужденного колебания отличается от падающей волны, так как скорость фотонов уменьшается при проникновении в более плотную среду. Отсюда, рассеяние может быть рассмотрено как основной источник дисперсии [19].

Вторичные фотоны, излучаемые возбужденными биомолекулами, образуют вторичный поток излучения, распространяющийся (рассеивающийся) в телесный угол  $4\pi$  и возбуждающий другие молекулы биоткани и т.д. Поскольку разнообразие биомолекул в организме велико, вторичное излучение является широкополосным, некогерентным и неполяризованным. Степень ослабления вторичного излучения значительно меньше, чем первичного лазерного, и составляет менее 10 раз на каждый 1 см глубины биоткани. Поэтому именно вторичное излучение и обеспечивает большую глубину проникновения в биоткани.

Некоторые фотоны после многократного рассеяния выходят обратно из ткани под случайными углами. Это так называемый диффузно отраженный свет. Он спектрально зависим. Доля энергии диффузно отраженного света может достигать 30-40% от энергии падающего луча.

Рассеянные фотоны постепенно удаляются от оси пучка, но в среднем они сохраняют ее направление и формируют ореол вокруг конуса основного пучка. Размер этого ореола и доля энергии, которая в нем содержится, в значительной степени зависят от оптических свойств биоткани и от поперечного диаметра пучка света. Чем меньше диаметр пучка, тем большая доля фотонов будет в ореоле. Таким образом, эффективность лазерного облучения зависит не только от оптических параметров ткани, но и от геометрических размеров лазерного пучка. Формирование конуса излучения и ореола может оказаться существенным лишь при селективном воздействии на объекты, расположенные в глубине ткани. При воздействии на поверхностный слой ткани широким пучком света роль этого эффекта незначительна.

В большинстве биологических тканей, фотоны рассеиваются предпочтительно в направлении вперед. Поэтому удобно ввести функцию вероятности  $p(\theta)$  того, что фотон рассеется на угол  $\theta$ , который может быть подобран по экспериментальным данным. Если  $p(\theta)$  не зависит от  $\theta$ , говорят об изотропном рассеянии. Иначе имеет место анизотропное рассеяние.

Характеристикой анизотропии рассеяния является фактор анизотропии  $g$ , в случае  $g = 1$  рассеяние происходит только вперед,  $g = -1$  – рассеяние только назад и если  $g = 0$  – изотропное рассеяние. В полярных координатах фактор анизотропии  $g$  определяется как [19]:

$$g = \frac{\int p(\theta) \cos \theta d\omega}{\int_{4\pi} p(\theta) d\omega}, \quad (3.5)$$

где  $p(\theta)$  – функция вероятности и  $d\omega = \sin \theta d\theta d\varphi$  – элементарный телесный угол. По определению, фактор анизотропии  $g$  представляет собой средний косинус угла рассеяния  $\theta$ . Для большинства биологических тканей  $g$  лежит в диапазоне от 0.7 до 0.99. Отсюда, соответствующие углы рассеяния наиболее часто равны 8 - 45°. Важной величиной в выражении (3.5) является функция вероятности  $p(\theta)$ . Она также называется фазовой функцией и обычно нормируется следующим образом:

$$\frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} p(\theta) d\omega = 1. \quad (3.6)$$

Некоторые теоретические фазовые функции известны как функции Хени-Гринштейна, Рэля-Ганса, Дельта-Эддингтона и Рейнольда. Среди них, в соответствии с экспериментальными наблюдениями, наилучшей является первая. Она была введена Хейни и Гринштейном (1941) и записывается [19]:

$$p(\theta) = \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g \cos \theta)^{3/2}}. \quad (3.7)$$

Эта фазовая функция математически очень удобна для использования, так как она эквивалентна представлению

$$p(\theta) = \sum_{i=0}^{\infty} (2i+1) g^i P_i(\cos \theta), \quad (3.8)$$

где  $P_i$  – полиномы Лежандра. Хотя, в некоторых случаях, сложная функция изотропной величины  $u$  и функции Хени-Гринштейна лучше соответствует экспериментальным данным. Эта модифицированная функция может быть записана

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{u+(1-u)(1-g^2)}{(1+g^2-2g \cos \theta)^{3/2}}. \quad (3.9)$$

В большинстве биологических тканей поглощение и рассеяние проявляются одновременно. Такие среды называются непрозрачными (мутными) средами. Их полный коэффициент ослабления может быть выражен:

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s. \quad (3.10)$$

В непрозрачных средах средняя длина пробега падающих фотонов, таким образом, определяется как

$$l_{ph} = \frac{1}{\mu_t} = \frac{1}{\mu_a + \mu_s}. \quad (3.11)$$

Только в некоторых случаях можно пренебречь или  $\mu_a$ , или  $\mu_s$  относительно друг друга, но важно осознавать, что обычно они оба имеют место. Также очень удобно ввести в рассмотрение дополнительный параметр, оптическое альbedo  $a$ :

$$a = \frac{\mu_s}{\mu_t} = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s} . \quad (3.12)$$

При  $a=0$  ослабление происходит только вследствие поглощения, тогда как в случае  $a=1$  присутствует только рассеяние. Для  $a=1/2$  выражение (3.12) примет вид  $\mu_a = \mu_s$ , то есть коэффициенты поглощения и рассеяния станут равными. На самом деле, будут иметь место оба эффекта, но их соотношение будет меняться.

При рассмотрении непрозрачных сред другим полезным параметром является оптическая глубина  $d$ , которая определяется следующим выражением [19]:

$$d_{opt} = \int_0^l \mu_t dl' , \quad (3.13)$$

где  $dl'$  - отрезок оптического пути,  $l$  - полная длина оптического пути. В случае однородного затухания, то есть коэффициент ослабления  $\mu_t$  постоянный, выражение (3.13) принимает вид:

$$d_{opt} = \mu_t l . \quad (3.14)$$

Преимуществом использования альbedo  $a$  и оптической глубины  $d$  - вместо коэффициентов поглощения  $\alpha$  и рассеяния  $\mu_s$  - в том, что первые являются безразмерными величинами. Однако, информация, содержащаяся в паре  $a$  и  $d$  такая же, как и в паре  $\mu_a$  и  $\mu_s$ .

При описании непрозрачной среды нормировка фазовой функции (3.6) должна иметь вид

$$\frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} p(\theta) d\omega = a , \quad (3.15)$$

поскольку функция вероятности должна стремиться к нулю при пренебрежимо малом рассеянии. Отсюда выражения (3.7) и (3.8) должны быть переписаны в виде:

$$p(\theta) = a \frac{1-g^2}{(1+g^2-2g\cos\theta)^{3/2}} , \quad (3.16)$$

и

$$p(\theta) = a \sum_{i=0}^{\infty} (2i+1) g^i P_i(\cos\theta) . \quad (3.17)$$

В литературе преобразованные коэффициенты рассеяния и ослабления часто записываются следующим образом [19]:

$$\mu_s' = \mu_s (1-g) , \quad (3.18)$$

и

$$\mu_t' = \mu_a + \mu_s' , \quad (3.19)$$

так как рассеяние только вперед, то есть  $g=1$ , не будет приводить к ослаблению интенсивности.

Математическое описание характеристик поглощения и рассеяния света может быть проведено двумя способами - с помощью аналитической теории и с помощью теории переноса [19]. Первая основывается на уравнениях Максвелла и в принципе является наиболее фундаментальным подходом. Однако его использование ограничено сложностью получения точных аналитических решений. С другой стороны, теория переноса в основном рассматривает перенос фотонов через поглощающие и

рассеивающие среды, не основываясь на уравнениях Максвелла. Она имеет эвристический характер и ей не хватает строгости аналитических теорий. Тем не менее, теория переноса широко используется для описания взаимодействий лазерного излучения с тканью, и экспериментально подтверждено, что во многих случаях ее прогнозы являются достаточными.

Теория переноса, называемая также теорией переноса излучения, берет свое начало с работы Шустера 1903 г [63]. Теория оперирует непосредственно переносом энергии в среде, содержащей частицы. Сама по себе она не включает дифракционных эффектов. Предполагается, что при суммировании полей отсутствует корреляция между ними так, что складываются интенсивности, а не сами поля. Основное дифференциальное уравнение этой теории называется уравнением переноса или уравнением транспорта и эквивалентно уравнению Больцмана, используемому в кинетической теории газов. В теории переноса можно учесть поляризационные эффекты. Однако в большинстве случаев из соображений математического удобства поляризацией пренебрегают.

Теория описывает частицы, обладающие энергией  $h\nu$  и скоростью  $c$ . Эти частицы рассеиваются и поглощаются структурами в плотной среде, такой, как биоткань, и отражаются на границе, подчиняясь закону Френеля [64]. Будем рассматривать поток волновой энергии в точке  $\vec{r}=(x, y, z)$  в хаотичной неоднородной среде. Частота, амплитуда и фаза волны случайно меняются во времени, поэтому величина и направление связанной с ними плотности потока также непрерывно меняется. Для данного направления  $\hat{s}$  можно записать среднюю плотность потока энергии, заключенную в единичном интервале частот вблизи частоты  $\nu$  и в единичном телесном угле [63]. Эта величина  $L(\vec{r}, \hat{s})$  называется лучевой интенсивностью, а также яркостью или энергетической яркостью, и измеряется в единицах  $\left[ \frac{Вт}{м^2 \cdot ср \cdot Гц} \right]$ .

Лучевая интенсивность  $L_+(\vec{r}, \hat{s})$  описывает излучение, испускаемое поверхностью, и называется поверхностной интенсивностью. Интенсивность излучения  $L_-(\vec{r}, \hat{s})$ , падающая на поверхность, называется интенсивностью поля. В данных определениях поверхность может быть как реальной, так и воображаемой. Эти две величины представляют разные понятия, но численно они тождественны.

Величина и направление плотности потока мощности определяется интегрированием полного потока по телесному углу (вперед или назад) и может быть записана следующим образом [63]:

$$\begin{aligned} F_+(\vec{r}, \hat{s}_0) &= \int_{2\pi^+} L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} \cdot \hat{s}_0 d\omega, \\ F_-(\vec{r}, \hat{s}_0) &= \int_{2\pi^-} L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} \cdot (-\hat{s}_0) d\omega \end{aligned} \quad (3.20)$$

Для излучающей поверхности плотность потока мощности называют энергетической светимостью, в случае падения излучения на поверхность – освещенностью.

Величина и направление полного потока мощности определяется следующим выражением:

$$\vec{F}(\vec{r}) = \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} d\omega \quad (3.21)$$

Уравнение переноса является интегрально-дифференциальным уравнением лучевой интенсивности и записывается следующим образом [65]:

$$\hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_t(\vec{r}) \cdot L(\vec{r}, \hat{s}) = \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}) d\omega' + S(\vec{r}, \hat{s}) \quad (3.22a)$$

или

$$\frac{dL(\vec{r}, \hat{s})}{ds} = -\mu_t(\vec{r}) \cdot L(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}) d\omega' + S(\vec{r}, \hat{s}) \quad , \quad (3.22б)$$

где  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$  - полный коэффициент затухания,  $\mu_a$  - коэффициент поглощения,  $[\text{м}^{-1}]$ ,  $\mu_s$  - коэффициент рассеяния,  $[\text{м}^{-1}]$ ,  $p(\hat{s}, \hat{s}')$  - фазовая функция или функция рассеяния,  $S(\vec{r}, \hat{s})$  - функция источников,  $\left[ \frac{\text{Вт} \cdot \text{ср}}{\text{м}^3} \right]$ ,  $d\omega'$  - элемент телесного угла вдоль направления единичного вектора  $\hat{s}$ .

Полагаем, что среда является гомогенной, следовательно, ее оптические свойства не зависят от определения точки  $\vec{r}$ .

Уравнение переноса описывает скорость изменения лучевой интенсивности. Первый член правой части уравнения определяет уменьшение интенсивности за счет поглощения и рассеяния в среде. Второй - указывает на то, что интенсивность возрастает вследствие рассеяния в направлении  $\hat{s}$  части лучевой интенсивности  $L(\vec{r}, \hat{s})$ , падающей на данный элемент объема, с других направлений  $\hat{s}'$  и добавляющейся к  $L(\vec{r}, \hat{s})$ . Третий член правой части уравнения определяет возрастание интенсивности вследствие излучения из рассматриваемого элементарного объема.

Фазовая функция описывает рассеивающие свойства среды и характеризует элементарный акт рассеяния. Вероятность (определенная на единицу длины пути) того, что фотон, двигаясь в направлении единичного вектора  $\hat{s}$ , рассеивается на элементе телесного угла  $d\omega'$  вдоль другого направления единичного вектора  $\hat{s}'$ , равна  $\mu_s p(\hat{s}, \hat{s}') d\omega'$ . Здесь фазовая функция нормирована таким образом, что вероятность рассеяния по всем направлениям равна 1:

$$\int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') d\omega' = 1 \quad . \quad (3.23)$$

Также полагаем, что вероятность рассеяния зависит только от угла между единичными векторами (т.е. рассеяние симметрично относительно падающей волны):

$$p(\hat{s}, \hat{s}') = \hat{s} \cdot \hat{s}' \quad . \quad (3.24)$$

Средний косинус угла рассеяния (фактор анизотропии рассеяния) математически может быть описан следующим образом:

$$\int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') (\hat{s} \cdot \hat{s}') d\omega' = g \quad . \quad (3.25)$$

Во многих практических случаях фазовая функция хорошо аппроксимируется с помощью эмпирической функции Хени-Гринштейна [19]:

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}} \quad . \quad (3.26)$$

Лучевая интенсивность в любой точке биологической среды включает в себя коллимированную и рассеянную (диффузную) компоненты [64]:

$$L(\vec{r}, \hat{s}) = L_s(\vec{r}, \hat{s}) + L_p(\vec{r}, \hat{s}) \quad . \quad (3.27)$$

Коллимированная составляющая,  $L_p(\vec{r}, \hat{s})$ , описывает ни разу не поглотившийся и не рассеявшийся свет от внешнего или внутреннего источников. Рассеянный свет,  $L_s(\vec{r}, \hat{s})$ , определяет компоненту интенсивности, появившуюся в результате рассеяния. Она порождается в среде следующим образом: после первого

акта рассеяния фотоны первичного луча трансформируются в фотоны рассеянного света, которые в свою очередь формируют источники рассеянного света.

Коллимированный свет затухает по экспоненциальному закону, за счет поглощения и рассеяния:

$$E(\vec{r}, \hat{s}) = E_0(\vec{r}, \hat{s}_0) \exp(-\mu_t l). \quad (3.28)$$

Здесь  $E_0(\vec{r}, \hat{s}_0)$  - интенсивность в точке  $\vec{r}$  в отсутствии среды (ткани),  $\hat{s}_0$  - направление распространения первичного луча,  $l$  - глубина распространения «неизменных» фотонов в ткани между точкой входа в биоткань и точкой  $\vec{r}$  рассматриваемого элемента объема.

Для того чтобы перейти к ранее указанным обозначениям, используется дельта-функция, максимальное значение которой (пик функции) приходится на направление  $\hat{s}_0$ . Таким образом, коллимированная составляющая лучевой интенсивности может быть представлена следующим образом [64]:

$$L_p(\vec{r}, \hat{s}) = E(\vec{r}) \frac{\delta(1 - \hat{s} \cdot \hat{s}_0)}{2\pi}. \quad (3.29)$$

Если уравнение переноса переписать с учетом (3.27) и провести серию преобразований, то, согласно [64], можно получить следующее уравнение транспорта:

$$\frac{dL_s(\vec{r}, \hat{s})}{ds} + \mu_t(\vec{r}) \cdot L_s(\vec{r}, \hat{s}) = \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L_s(\vec{r}, \hat{s}') d\omega' + \mu_s \cdot p(\hat{s}, \hat{s}_0) E(\vec{r}, \hat{s}_0). \quad (3.30)$$

Для решения задачи воздействия излучения на биоткань практический интерес представляет освещенность:

$$\phi_s = \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}) d\omega, \quad (3.31)$$

которая определяет плотность источников тепла  $S$ :

$$S = \mu_a \phi_s E(\vec{r}, \hat{s}_0). \quad (3.32)$$

Главная проблема, с которой имеет дело теория переноса – определение диффузной составляющей лучевой интенсивности, так как рассеяние фотонов носит случайный характер [1]. Поэтому применяются различные приближения, в соответствии с которыми доминирующим процессом ослабления света является либо поглощение, либо рассеяние. Наиболее часто используемыми являются следующие методы: теория Кубелки-Мунка, диффузионное приближение и метод Монте-Карло. Рассмотрим коротко эти приближения.

### Теория Кубелки-Мунка

Главным допущением данной теории является то, что лучевая интенсивность является диффузной, то есть  $L_p = 0$  [19]. Внутри ткани диффузный поток разделен на два: поток  $L_1$  в направлении падающего излучения и поток, рассеянный назад,  $L_2$  (соответственно, в обратном направлении). Для поглощения и рассеяния диффузного излучения вводятся два коэффициента Кубелки-Мунка, соответственно  $A_{KM}$  и  $S_{KM}$ . С использованием указанных обозначений можно записать два дифференциальных уравнения:

$$\frac{dL_1}{dz} = -S_{KM} L_1 - A_{KM} L_1 + S_{KM} L_2, \quad (3.33)$$

$$\frac{dL_2}{dz} = -S_{KM} L_2 - A_{KM} L_2 + S_{KM} L_1, \quad (3.34)$$

где  $z$  определяет среднее направление падающего излучения. Эти уравнения утверждают, что лучевая интенсивность в каждом направлении два раза испытывает потери вследствие поглощения и рассеяния и один раз усиливается вследствие рассеяния фотонов с противоположного направления.

Коэффициенты  $A_{KM}$  и  $S_{KM}$  в величинах  $\mu_a$  и  $\mu_s$  записываются следующим образом [19]:  $A_{KM} = 2\mu_a$ ,  $S_{KM} = \mu_s$ .

Теория Кубелки-Мунка это частный случай так называемой многопотоковой теории, где уравнение переноса превращается в матричное дифференциальное уравнение, учитывающее лучевую интенсивность в направлении многих отдельных телесных углов. Однако данная теория имеет дело только с диффузной компонентой лучевой интенсивности и ограничена случаями, когда рассеяние во много раз превышает поглощение. Другим неудобством теории Кубелки-Мунка является то, что она может быть применена только для одномерной геометрии системы.

### Диффузионное приближение

Данное приближение предполагает, что диффузная интенсивность встречает много частиц и рассеивается на них почти равномерно во всех направлениях, поэтому его угловое распределение почти изотропно [63]. Но угловая зависимость не может сводиться к константе, так как поток при этом обращается в нуль и распространение мощности отсутствует. Поэтому диффузная компонента интенсивности должна быть немного больше для направления полного потока, чем для обратного направления.

Согласно [19] диффузная компонента освещенности может быть представлена в виде сферических гармоник полинома Лежандра. Рассматривая только первые два члена разложения в ряд, мы получим диффузное приближение, которое записывается следующим образом:

$$L_s(\vec{r}, \hat{s}) = \frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} L_s(\vec{r}, \hat{s}') d\omega + \frac{3}{4\pi} \int_{4\pi} L_s(\vec{r}, \hat{s}') \hat{s}' \cdot \hat{s} d\omega = L_0(\vec{r}) + \frac{3}{4\pi} F(\vec{r}) \cdot \hat{s}, \quad (3.35)$$

где  $L_0(\vec{r})$  - средняя диффузная интенсивность,  $F(\vec{r})$  - вектор диффузного потока, ориентированный вдоль направления единичного вектора  $\hat{s}$ ,  $\left[ \frac{Bm}{cm^2} \right]$ .

Для того чтобы получить точное диффузное уравнение для стационарного случая, необходимо выполнение условия соответствия этого уравнения балансному уравнению для диффузного потока и уравнению, выражающему суть закона сохранения энергии [63].

Первое из этих уравнений выражает закон Фика (плотность потока мощности пропорциональна градиенту освещенности), который описывает уменьшение или увеличение плотности потока мощности за счет поглощения и рассеяния коллимированной и диффузной компонент:

$$\vec{F}(\vec{r}) = -\frac{1}{3\mu_{tr}} \nabla \phi_s(\vec{r}) + \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} E(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0, \quad (3.36)$$

где  $\mu_{tr} = \mu_a + (1-g)\mu_s$  - транспортный коэффициент затухания. Второе уравнение может быть представлено следующим выражением:

$$\nabla \cdot \vec{F}(r) = -\mu_a \phi_s(\vec{r}) + \mu_s E(\vec{r}, \hat{s}_0). \quad (3.37)$$

Физически это уравнение означает, что выходящий из единичного объема поток  $\vec{F}$  равен мощности, излучаемой единицей объема, минус мощность, поглощаемая единицей объема.

Таким образом, в стационарном случае уравнение переноса в диффузионном приближении может быть записано следующим образом [64]:

$$\nabla^2 \phi_s(\vec{r}) - 3\mu_a \mu_{tr} \phi_s(\vec{r}) + 3\mu_s \mu_{tr} E(\vec{r}, \hat{s}_0) - 3\mu_s g \nabla \cdot (E(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0) = 0. \quad (3.38)$$

Биоткани рассеивают свет преимущественно в направлении вперед. В результате диффузионное приближение не всегда является хорошей аппроксимацией теории переноса излучения вблизи источников или границ. Улучшением ситуации является включение дельта - функции в определение фазовой функции [64]:

$$p(\hat{s}, \hat{s}') = (1-f) p'(\hat{s}, \hat{s}') + f \delta(1 - \hat{s} \cdot \hat{s}') \frac{1}{2\pi}. \quad (3.39)$$

Это представление названо приближением Дельта-Эддингтона. Диффузионное уравнение при этом записывается с помощью новых переменных:  $\mu'_t = \mu_a + \mu'_s$ ,  $\mu'_s = \mu_s(1-f)$ ,  $p'(\hat{s}, \hat{s}')$ ,  $f = g^2$ ,  $g' = \frac{g}{g+1}$ .

Указанные коэффициенты соответствуют представлению фазовой функции в приближении Хени-Гринштейна [19,64].

Преобразование  $p \rightarrow p'$  ( $p'$  - новая фазовая функция) является только математическим преобразованием. Изменения происходят в области источников и границ, что особенно важно для случая сильного рассеяния вперед. В этой ситуации интенсивность характеризуется сильной анизотропией вблизи границ и источников, а это не соответствует описанию интенсивности в диффузионном приближении.

Приближение Дельта-Эддингтона уменьшает степень направленности рассеяния ( $g' < g$ ). Интенсивность становится менее анизотропной, что приводит к улучшению ситуации вблизи границ и источников.

Граничное условие для решения уравнения переноса можно записать следующим образом:

$$\int_{2\pi} L_s(\vec{r}, \hat{s})(\hat{s} \cdot \hat{n}) d\omega = 0, \quad (3.40)$$

где  $\hat{n}$  - единичный вектор нормали к поверхности, направленный внутрь среды. Данное условие означает, что полный диффузный поток, направленный внутрь, должен быть равен нулю.

Граничное условие для решения уравнения переноса в диффузионном приближении на границах с воздухом может быть записано следующим образом [64]:

$$\frac{1-r_{21}}{1+r_{21}} \cdot \frac{\phi_s(\vec{r})}{2} + \frac{\mu_s g}{\mu_{tr}} E(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{n} - \frac{1}{3\mu_{tr}} \nabla \phi_s(\vec{r}) \hat{n} = 0, \quad (3.41)$$

где  $r_{21}$  - коэффициент отражения на границе воздух-биоткань. Необходимо различать три вида границ с воздухом – верхняя граница, на которую падает излучение, боковые границы и нижняя граница образца. Для этих видов границ коэффициент отражения должен быть различным. В соответствии с [64] для верхней границы, через которую излучение из воздуха входит в рассеивающую среду данный коэффициент:

$$r_{21} = 1 - \left( \frac{1}{n_2} \right)^2, \quad (3.42)$$

для нижней и боковых границ, через которые излучение из среды выходит в воздух:

$$r_{21} = \frac{\cos^2(\theta_c) + \cos^3(\theta_c)}{2 - \cos^2(\theta_c) + \cos^3(\theta_c)}, \quad (3.43)$$

где  $\theta_c = \arcsin\left(\frac{1}{n_2}\right)$ . На внутренних границах задается условие равенства потоков.

## Метод Монте-Карло

Численное приближение уравнения переноса основывается на методе Монте-Карло. Вообще метод Монте-Карло – это численный метод решения математических задач (систем алгебраических, дифференциальных, интегральных уравнений) и прямое статистическое моделирование (физических, химических, биологических, экономических, социальных процессов) при помощи получения и преобразования случайных чисел. Первая работа по использованию метода Монте-Карло была опубликована Холлом [65] в 1873 году именно при организации стохастического процесса экспериментального определения числа  $\pi$  путём бросания иглы на лист линованной бумаги. Яркий пример использования методов Монте-Карло – использование идеи Дж. фон Неймана при моделировании траекторий нейтронов в лаборатории Лос Аламоса в сороковых годах прошлого столетия. Хотя методы Монте-Карло связаны с большим количеством вычислений, отсутствие электронной вычислительной техники ни в том ни в другом случае не смутило исследователей при применении этих методов, поскольку в том и другом случае речь шла о моделировании случайных процессов. Своё название они получили по имени столицы княжества Монако, знаменитой своими игорными домами, основу которых составляет рулетка – совершенный инструмент для получения случайных чисел [66]. А первая работа, где этот вопрос излагался систематически, опубликована в 1949 году Метрополисом и Уламом [67], где метод Монте-Карло применялся для решения линейных интегральных уравнений, в котором явно угадывалось задача о прохождении нейтронов через вещество. В нашей стране работы по методам Монте-Карло стали активно публиковаться после Международной Женевской конференции по применению атомной энергии в мирных целях. Одной из первых можно привести работу Владимирова и Соболя [68].

Общая схема метода Монте-Карло основана на Центральной предельной теореме теории вероятности, утверждающей, что случайная величина  $Y = \sum_{i=1}^N X_i$ , равная сумме большого количества  $N$  произвольных случайных величин  $X_i$  с одинаковыми математическими ожиданиями  $m$  и дисперсиями  $\sigma^2$ , всегда распределена по нормальному закону с математическим ожиданием  $N \cdot m$  и дисперсией  $N \cdot \sigma^2$ .

Общие свойства методов Монте-Карло:

- абсолютная сходимость к решению, как  $\frac{1}{N}$ ;
- зависимость погрешности от числа испытаний, как  $\frac{1}{\sqrt{N}}$  (для уменьшения погрешности на порядок, необходимо увеличить количество испытаний на два порядка);
- основным методом уменьшения погрешности является максимальное уменьшение дисперсии;
- погрешность не реагирует на размерность задачи (в конечно-разностных методах при переходе от одномерной задачи к трехмерной количество вычислений увеличивается на два порядка, в то время как в методах Монте-Карло количество вычислений остаётся того же порядка);

- простая структура вычислительного алгоритма ( $N$  раз повторяющиеся однотипные вычисления реализаций случайной величины);
- конструкция случайной величины, вообще говоря, может основываться на физической природе процесса и не требовать обязательной, как в регулярных методах, формулировки уравнения, что для современных проблем становится всё более актуальным.

С точки зрения решения уравнения переноса излучения метод Монте-Карло заключается в компьютерном моделировании случайного блуждания  $N$  числа фотонов [19]. Для получения приемлемой аппроксимации необходимо рассматривать большое количество фотонов, поскольку точность результатов, пропорциональна  $\sqrt{N}$ .

Главной идеей метода является учет явлений поглощения и рассеяния на всем оптическом пути фотона через непрозрачную среду. Расстояние между двумя столкновениями выбирается из логарифмического распределения, используя случайное число, генерируемое компьютером. Для учета поглощения каждому фотону присваивается вес, и при распространении через среду этот вес постоянно уменьшается. Если имеет место рассеяние, выбирается новое направление распространения в соответствии с фазовой функцией и другим случайным числом. Эта процедура продолжается до тех пор, пока фотон не выйдет из рассматриваемого объема или его вес не достигнет определенной величины. Метод Монте-Карло включает в себя пять основных шагов: генерация источника фотона, генерация траектории, поглощение, ликвидация, регистрация [19]. Рассмотрим кратко каждый из них.

1. Генерация источника фотона. Фотоны генерируются на поверхности рассматриваемой среды. Их пространственное и угловое распределение соответствует распределению падающего излучения (например, Гауссов пучок).

2. Генерация траектории. После генерации фотона определяется расстояние до первого столкновения. Предполагается, что поглощающие и рассеивающие частицы случайно распределены в непрозрачной среде. Следовательно, величина свободного пробега равна  $1/\rho\sigma_s$ , где  $\rho$  - плотность частиц и  $\sigma_s$  - их сечение рассеяния. Случайное число  $0 < \xi_1 < 1$  генерируется компьютером, и расстояние  $L(\xi_1)$  до следующего столкновения рассчитывается из выражения:

$$L(\xi_1) = -\frac{\ln \xi_1}{\rho\sigma_s}. \quad (3.44)$$

Поскольку  $\int_0^1 \ln \xi_1 d\xi_1 = -1$ , средняя величина  $L(\xi_1)$  действительно равна  $1/\rho\sigma_s$ .

Отсюда получают рассеивающую точку. Угол рассеяния определяется вторым случайным числом  $\xi_2$  в соответствии с некой фазовой функцией, например функцией Хени-Гринштейна. Соответствующий полярный угол  $\Phi$  определяется выражением  $\Phi = 2\pi\xi_3$ , где  $\xi_3$  - третье случайное число между 0 и 1.

3. Поглощение. Для учета поглощения каждому фотону присваивается собственный вес. На входе в непрозрачную среду вес фотона равен 1. Вследствие поглощения (в более точных программах также вследствие отражения) вес уменьшается в соответствии с выражением  $\exp[-\mu_a L(\xi_1)]$ . Как альтернатива присвоению веса может быть введено четвертое случайное число  $\xi_4$  между 0 и 1. Затем предполагается, что рассеяние имеет место, только если  $\xi_4 < a$ , где  $a$  - оптическое альbedo, которое

определяется в соответствии с выражением  $a = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s}$ . Для  $\xi_4 > a$  фотон поглощается, что является аналогом шага 4.

4. Ликвидация. Этот шаг используется только в случае присвоения веса каждому фотону в шаге 3. Когда этот вес достигает определенной величины отсечки, фотон ликвидируется. Затем запускается новый фотон, и программа продолжается с шага 1.

5. Регистрация. После повторения шагов 1-4 для достаточного количества фотонов, карта траекторий рассчитывается и накапливается в компьютере. Таким образом, может быть получен статистический отчет о порции падающих фотонов, поглощенных средой, а также пространственное и угловое распределение фотонов, вышедших из нее.

#### Численное моделирование автофлуоресценции методом Монте-Карло

Как один из примеров построения модели распространения лазерного излучения в биотканях с использованием метода Монте-Карло можно рассмотреть моделирование процесса автофлуоресценции.

Автофлуоресценцию (АФ) выделяют в отдельный вид флуоресценции. К ней относят флуоресценцию веществ, естественно находящихся в организме. Такие вещества называют эндогенными флуорофорами [69-72]. Автофлуоресценция является более привлекательной для прижизненной диагностики тканей за счет того, что не изменяет условий протекания в тканях основных биохимических процессов.

В любой биоткани присутствует свой набор эндогенных флуорофоров. Спектр автофлуоресценции ткани состоит из собственных спектров флуоресценции эндогенных флуорофоров, поэтому спектральная форма линии макроскопической автофлуоресценции в той или иной степени отличается от спектров эндогенных флуорофоров. Каждый из флуорофоров вносит свой вклад в общий сигнал, получаемый от ткани [73-75].

При моделировании необходимо учитывать, что спектр автофлуоресценции биоткани искажается из-за рассеивающих и поглощающих свойств тканей. Также на результирующий спектр, полученный от биоткани, влияют геометрия возбуждения и записи сигнала автофлуоресценции, а также выбранная геометрия образца [73- 75].

Спектр автофлуоресценции биоткани зависит от нескольких параметров. Во-первых, он определяется её микроскопическими свойствами, а именно распределением флуорофора по биоткани. При моделировании биоткань может задаваться в виде структуры, состоящей либо из одного слоя, либо из нескольких слоев. На первом этапе моделирования вычисляется распределение флуорофоров в биоткани. Распределение флуорофоров по слою считается универсальным, поэтому функция плотности флуорофора  $\rho(x, y, z)$  [см<sup>-3</sup>], зависящая в общем случае от трех координат, в этом случае зависит только от координаты  $z - \rho(z)$  [см<sup>-1</sup>]. Во-вторых, от распределения возбуждающего излучения в ткани. Это определяет то, какие флуорофоры будут давать излучение автофлуоресценции. На втором этапе производится вычисление распределения возбуждающего потока излучения в биоткани  $\Phi(\lambda_{\text{возб}}, r, z, \theta)$ , [Вт/см<sup>2</sup>], которое определяется длиной волны возбуждающего излучения и оптическими свойствами биоткани на этой длине волны;  $r, z, \theta$  – локальная позиция фотона в среде, в данном случае в цилиндрических координатах [73-75].

В-третьих, от глубины генерации автофлуоресценции, от реабсорбции и ослабления рассеянием излучения автофлуоресценции составляющими биоткани, от квантового выхода флуорофоров [76-79]. На третьем этапе моделирования вычисляют

собственный коэффициент флуоресценции, по слою  $\beta$  предполагается постоянным, зависит только от глубины [73-75]:

$$\beta(\lambda_{\text{возб}}, \lambda_{\text{аф}}, z) = \mu_{\text{аф}} Y, \quad (3.45)$$

где  $\mu_{\text{аф}}$  – коэффициент поглощения флуорофора, [см<sup>-1</sup>];

$Y$  – квантовый выход автофлуоресценции.

Произведение плотности возбуждающего потока и коэффициента флуоресценции определяет плотность источников флуоресценции.

На четвертом этапе производится расчет функции выхода флуоресценции  $E(\lambda_{\text{аф}}, r, z)$  [см<sup>-2</sup>] – поверхностное распределение флуоресценции – как функции положения фотона в выбранной системе координат и глубины в ткани толщиной  $l$  [73-75].

На последнем этапе вычисляется получаемая флуоресценция  $F$  [Вт/см<sup>2</sup>] как свертка функции плотности источников флуоресценции и функции выхода флуоресценции [73-75]:

$$F(\lambda_{\text{возб}}, \lambda_{\text{аф}}, r) = \int_0^D \int_0^{2\pi} \int_0^\infty \Phi(\lambda_{\text{возб}}, r', z', \theta) \beta(\lambda_{\text{аф}}, r', z') \times \\ \times E(\lambda_{\text{аф}}, \sqrt{r^2 + r'^2 - 2rr' \cos \theta'}, z') r' dr' dz' d\theta' \quad (3.46)$$

Все указанные этапы могут быть реализованы численно с использованием дискретных значений величин, входящих в выражения, которые генерируются методом Монте-Карло. С помощью метода Монте-Карло генерируются случайные траектории распространения фотонов по биоткани, в результате чего определяется распределение флуорофора, возбуждающего излучения и излучения флуоресценции.

Для полного понимания происхождения спектра автофлуоресценции необходимо учитывать все перечисленные факторы, что и стараются делать при моделировании процесса автофлуоресценции методом Монте-Карло. Метод Монте-Карло благодаря своей "гибкости" позволяет учитывать все перечисленные факторы, влияющие на результирующий спектр автофлуоресценции [73-75].

Особенностью моделирования автофлуоресценции биоткани является разбивка модели на два блока: первый блок программы описывает распространение возбуждающего излучения до момента взаимодействия с биотканью; второй блок программы описывает распространение излучения флуоресценции. Такой подход к моделированию был предложен несколькими исследователями [75,80-83]. Необходимость данной операции объясняется тем, что при моделировании автофлуоресценции требуется учитывать факт изменения длины волны фотонов после взаимодействия со средой, чтобы учесть все особенности взаимодействия излучения флуоресценции с биотканью таким же образом, как и при распространении возбуждающего излучения.

Как один из ярких примеров применения метода АФ рассмотрим диагностику атеросклероза аорты. Выделяют четыре основные стадии атеросклероза: нормальная стенка аорты, липидная полоса или пятно, фиброзная бляшка, атероматозная бляшка (фиброзно-липидная) и кальцинированная бляшка. Основными источниками автофлуоресценции являются: коллаген, эластин, очаги цероида, кальцинированные очаги, которые присутствуют на разных стадиях атеросклероза. Автофлуоресценция изменяется в зависимости от степени атеросклеротического поражения (наблюдается расширение и смещение спектра в "красную" область спектра) поэтому с помощью автофлуоресценции можно идентифицировать состояние стенки аорты.

При создании модели автофлуоресценции аорты в нормальном состоянии и с присутствием атеросклеротического поражения среда задается двухслойной моделью. Для каждого слоя модели определяются коэффициент поглощения, рассеяния, средний косинус угла рассеяния, показатель преломления и толщина. Также для каждого слоя среды выбирается свой флуорофор [75,81].

При моделировании необходимо учитывать присутствие границ раздела сред. Так, при падении возбуждающих фотонов на поверхность образца теряется часть веса фотонов из-за отражения. Коэффициент отражения рассчитывается по формуле Френеля для нормального падения [75,81]:

$$R = \left( \frac{n-1}{n+1} \right)^2, \quad (3.47)$$

где  $n$  – показатель преломления образца.

Метод Монте-Карло основывается на определении случайных значений переменных путем их выбора из известных распределений вероятности [75,80-83].

Пусть  $p(x)$  – функция плотности вероятности, определяющая распределение случайной величины  $x$  ( $a \leq x \leq b$ ), при этом [73]:

$$\int_a^b p(x) dx = 1. \quad (3.48)$$

Вероятность попадания  $x$  в интервал ( $a \leq x \leq x_1$ ) задается функцией распределения  $F(x)$  [73]:

$$F(x_1) = \int_a^{x_1} p(x) dx. \quad (3.49)$$

Возьмем случайную величину  $\varepsilon$ , определяющую значение  $x$ , удовлетворяющее функции плотности вероятности  $p(x)$ . Функция плотности вероятности для  $\varepsilon$  постоянна  $p(\varepsilon)=1$ , соответствующее распределение вероятности  $F(\varepsilon)$  для  $0 \leq \varepsilon_1 \leq 1$  [73]:

$$F(\varepsilon_1) = \int_0^{\varepsilon_1} p(\varepsilon) d\varepsilon = \varepsilon_1. \quad (3.50)$$

Приравняв  $F(x_1)=F(\varepsilon)$  и заменяя  $x_1$  и  $\varepsilon$  непрерывными переменными, получаем уравнение, являющееся основным для метода Монте-Карло [73]:

$$\varepsilon = \int_a^x p(x) dx. \quad (3.51)$$

На первом этапе моделирования задаются параметры источника излучения и среды. Необходимо задать длину волны возбуждающего излучения ( $\lambda_{\text{возб}}$ ), распределение возбуждающего излучения в пятне (равномерное или Гауссово), диаметр пятна на поверхности среды ( $D_{e-2}$ , для Гауссова распределения диаметр пятна задается по уровню  $e^{-1}$  или  $e^{-2}$ ) и плотность энергии/мощности в пятне. Для биоткани задаются коэффициент поглощения, коэффициент рассеяния и средний косинус угла рассеяния, показатель преломления и толщина. Среда представляет собой совокупность случайных центров, рассеивающих и поглощающих фотоны [75,81].

Также по поверхности образца задается сеточная область. Параметры сеточной области задаются путем выбора размера шага  $dD$  и количества шагов  $N$  по осям  $x$  и  $y$ .

Для расчета используется понятие статистического веса  $W$  модельного пакета фотонов, безразмерной величины, эквивалентной плотности энергии или мощности. В каждом из узлов сетки на поверхности образца содержится начальный вес модельного пакета фотонов. Ослабление веса фотонов описывается законом Бугера [75,81]:

$$W = W_0 \cdot \exp(-\mu_a \cdot L), \quad (3.52)$$

где  $W_0$  – начальный вес фотонов,  
 $\mu_a$  – коэффициент поглощения образца,  
 $L$  – толщина образца.

При моделировании регистрируются координаты мест взаимодействия фотонов со средой.

Изменение самого веса после прохождения верхней границы среды рассчитывается, как [75,81]:

$$W = W_0(1 - R) \quad (3.53)$$

После попадания фотонов в среду рассчитывается расстояние, пройденное фотонами между взаимодействиями со средой, – длина свободного пробега или шаг фотонов – с использованием случайного числа  $\varepsilon_1$  (3.51), сгенерированного компьютером [75,81]:

$$s = \frac{-\ln(\varepsilon_1)}{\mu_a + \mu_s} \quad (3.54)$$

где  $\varepsilon_1$  – случайное число, генерируемое компьютером;

$\mu_a$  – коэффициент поглощения среды;

$\mu_s$  – коэффициент рассеяния среды.

Длина свободного пробега фотонов определяется функцией плотности вероятности [73]:

$$p(s) = \mu_t \exp(-\mu_t s) \quad (3.55)$$

где  $\mu_t$  – полный коэффициент ослабления.

Функция  $p(s)$  удовлетворяет условию (3.48).

После генерации шага фотонов  $s$  генерируется их отклонение от предыдущей траектории движения – углы  $\theta$  и  $\varphi$  – также с использованием случайных чисел (3.51), сгенерированного компьютером [75,81]:

$$\varphi = 2\pi(\varepsilon_2) \quad (3.56)$$

$$\theta = \cos^{-1} \left[ \frac{1 + g^2 - \left( \frac{1 - g^2}{1 - g + 2g(\varepsilon_3)} \right)^2}{2g} \right] \quad (3.57)$$

где  $g$  – средний косинус угла рассеяния.

Считается, что частицы среды, на которых происходит рассеяние и поглощение, являются сферически симметричными. Данное приближение основано на том, что при прохождении фотона через сильно рассеивающую среду его взаимодействие с частицами происходит под разными углами, поэтому можно применять усредненную индикатрису рассеяния. Функция плотности вероятности для угла  $\varphi$  [73]:

$$p(\varphi) = \frac{1}{2\pi} \quad (3.58)$$

Сравнение результатов расчетов с экспериментальными результатами показало, что данное приближение удовлетворительно описывает свойства большинства биотканей [74].

Формула для угла отклонения  $\theta$  выведена с использованием фазовой функции рассеяния Хени-Гринштейна для мутных биотканей, полученной экспериментально [84] и хорошо описывает распределение угла  $\theta$

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}} \quad (3.59)$$

Исследователями было показано, что фазовая функция рассеяния в мутных биотканях хорошо аппроксимируется функцией Хени-Гринштейна [85]. Функции плотности вероятности (3.55) и (3.58) удовлетворяют условию (3.48).

Пересчет значений координат новой позиции фотонов происходит по следующим формулам [75,81]:

$$\begin{aligned}x &= x + s \cdot \sin \theta \cos \varphi , \\y &= y + s \cdot \sin \theta \sin \varphi \\z &= z + s \cdot \cos \theta .\end{aligned}\tag{3.60}$$

При создании модели автофлуоресценции принимается, что изменение веса фотонов при распространении от одного места взаимодействия до другого равно весу, который поглощается в точке нахождения фотонов и будет являться начальным весом фотонов флуоресценции:

$$W_{af_i} = W_{i-1} - W_i .\tag{3.61}$$

При попадании фотонов на внутреннюю границу между слоями в зависимости от соотношения показателей преломления слоев может происходить потеря веса на отражение (если фотон проходит из менее оптически плотной среды в более плотную), либо полное внутреннее отражение (ПВО, если фотон проходит из более оптически плотной среды в менее плотную) при падении фотонов под критическим углом:

$$\alpha_{cr} = \arcsin\left(\frac{n_0}{n_m}\right) ,\tag{3.62}$$

где  $n_0$  – показатель преломления воздуха,

$n_m$  – показатель преломления биоткани.

При невыполнении условия ПВО коэффициент отражения рассчитывается по формуле Френеля для смешанной поляризации [75,81]:

$$R = \frac{1}{2} \left[ \frac{(\sin(\alpha - \alpha_t))^2 + (\tan(\alpha - \alpha_t))^2}{(\sin(\alpha + \alpha_t))^2 + (\tan(\alpha + \alpha_t))^2} \right] ,\tag{3.63}$$

где  $\alpha$  – угол падения фотонов на границу раздела;  $\alpha_t$  – угол пропускания фотонов.

Результатом первого блока моделирования является набор координат и весов, где произошло поглощение веса фотонов, которое является распределением центров будущей флуоресценции.

Запуск фотонов во втором блоке моделирования осуществляется с записанных координат поглощения фотонов возбуждения. На втором этапе моделирования для регистрации фотонов, которые составят сигнал автофлуоресценции, необходимо зарегистрировать пересечение фотонами границы верхнего слоя биоткани. Сигнал автофлуоресценции составят фотоны, которые пересекут границу и покинут образец.

Сигнал автофлуоресценции всей биоткани состоит из суммы сигналов разных флуорофоров. При моделировании автофлуоресценции выбирают флуорофоры, вклад которых, согласно предыдущим исследованиям ученых, считается самым значительным. Диапазон длин волн, который охватывает сигнал автофлуоресценции флуорофора, разбивается на набор  $N$  небольших диапазонов. Производится вычисление всей площади под спектральной кривой сигнала

$$S = \int_{\lambda_0}^{\lambda_{max}} I(\lambda) d\lambda ,\tag{3.64}$$

а также площади областей, соответствующих диапазонам разбиения:

$$S_n = \int_{\lambda_{n \min}}^{\lambda_{n \max}} I(\lambda) d\lambda . \quad (3.65)$$

По отношению сигналов диапазонов разбиения ко всему сигналу автофлуоресценции флуорофора определяется вклад каждого спектрального участка с определенной центральной длиной волны, для которой задаются характеристики среды при распространении излучения флуоресценции:

$$Z_n = \frac{S_n}{S} . \quad (3.66)$$

Для учета вклада сигнала выбранного флуорофора в общий сигнал автофлуоресценции вес центров поглощения фотонов из первого блока моделирования умножается на вклад для каждой длины волны:

$$W = W_{af} \cdot Z_n . \quad (3.67)$$

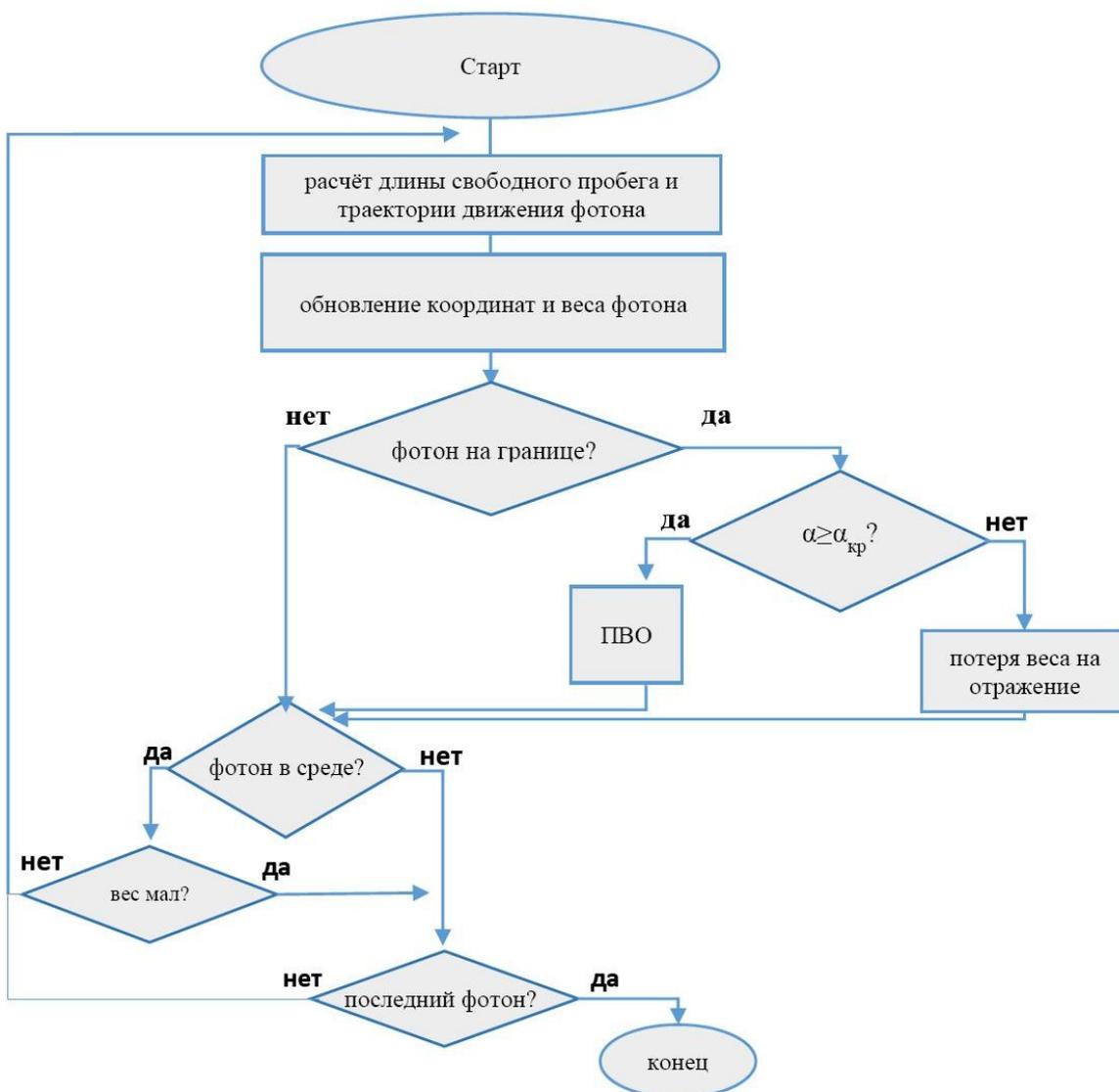


Рис. 31 Блок-схема первого этапа моделирования

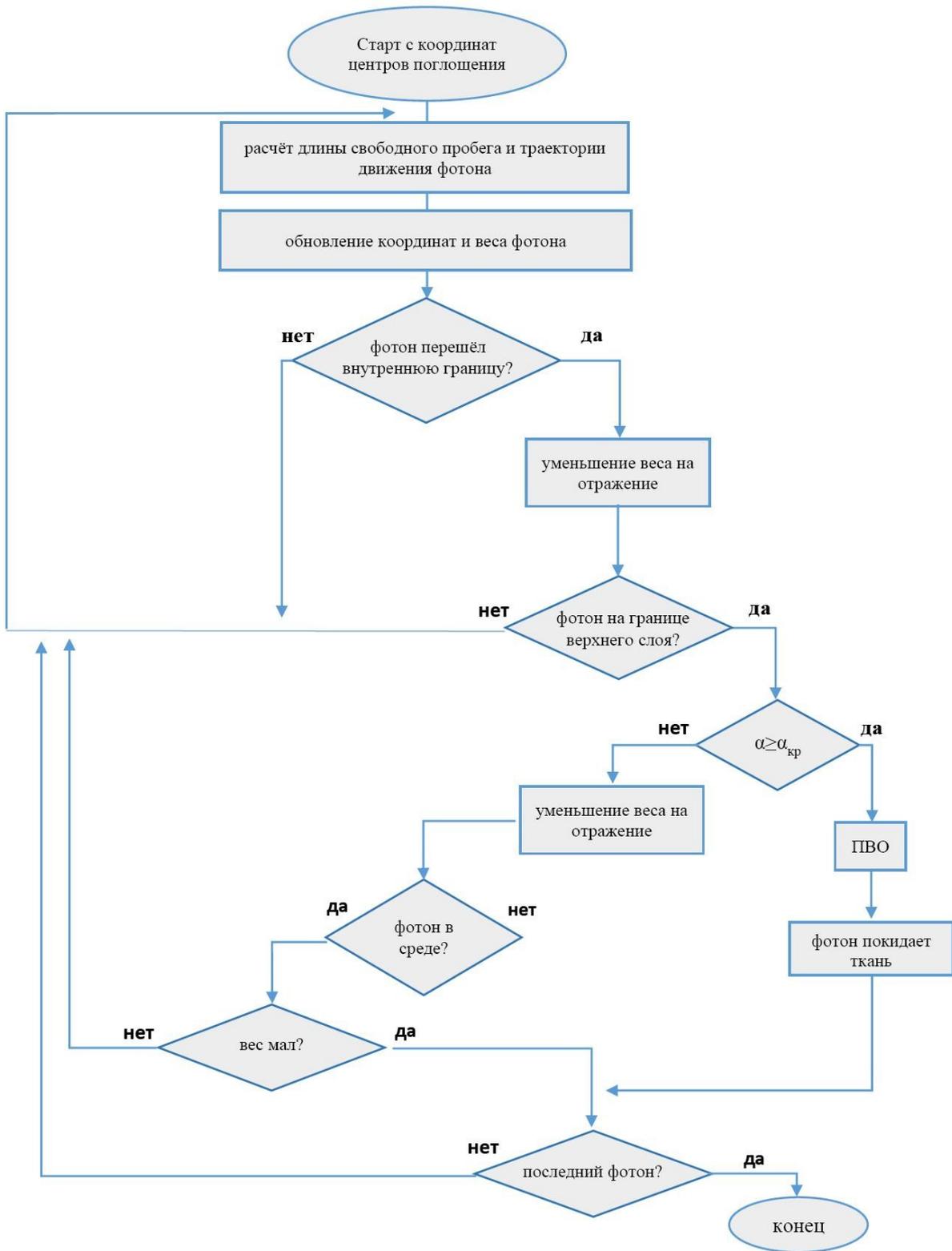


Рис. 32 Блок-схема второго этапа моделирования

Результатом второго блока моделирования является набор координат и весов фотонов, которые составляют сигнал автофлуоресценции для каждого малого диапазона разбиения с определенной центральной длиной волны. Для каждого такого небольшого диапазона производится суммирование весов по всем координатам, затем суммируются полученные веса, в итоге получается значение величины сигнала автофлуоресценции образца биоткани в условных единицах программы – суммарный вес сигнала. По отношению веса каждого диапазона разбиения ко всему весу сигнала автофлуоресценции оценивается вклад каждой выбранной центральной длины волны в общий сигнал автофлуоресценции. Для построения спектральной кривой в первом приближении по результатам вычислений площади, соответствующие вычисленным сигналам малых диапазонов, заменяются на прямоугольники. Из значений площади и стороны прямоугольника (малого диапазона длин волн) производится вычисление второй стороны прямоугольника. Через центры стороны прямоугольника строится кривая в первом приближении – спектр сигнала автофлуоресценции биоткани.

Оба блока моделирования автофлуоресценции можно представить в виде блок-схем (рисунок 32, 33).

На рис. 33 приводятся зависимости относительной диффузной освещенности, полученных для случая изотропного рассеяния при помощи различных приближений, от оптической глубины.

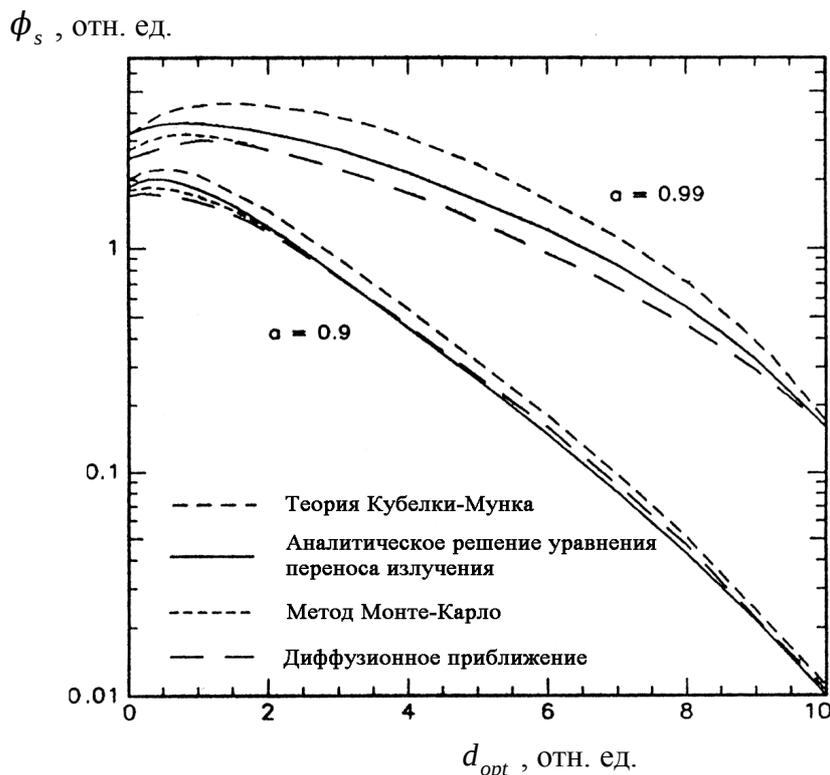


Рис. 33 Зависимость относительной диффузной освещенности от оптической глубины для различных методов решения уравнения переноса излучения при двух значениях оптического альбедо, соответствующих биологическим мутным средам [19]. Случай изотропного рассеяния.

Здесь диффузная интенсивность дана в величинах падающей интенсивности. Рассмотрены результаты, полученные при помощи метода Монте-Карло, теории

Кубелки-Мунка, диффузионного приближения и аналитического решения уравнения переноса излучения, которое возможно, поскольку рассматривается случай изотропного рассеяния. Видно, что результаты, полученные с помощью диффузионного приближения, практически всегда совпадают с методом Монте-Карло и достаточно близки с аналитическим решением уравнения переноса, особенно для альбеда равного 0.9.

### Задание для самостоятельной работы. Метод Монте-Карло

#### Задание

Произвести расчет траекторий распространения 10-ти фотонов в рассеивающей среде при помощи метода Монте-Карло. Оптические характеристики среды выбрать самостоятельно. Считать, что фотоны падают на среду в точке с координатами (0;0;0). Для расчета использовать системы Mathcad или Matlab.

#### Описание работы

Рассмотрим один из вариантов реализации построения алгоритма метода Монте-Карло. Моделируемая среда задается следующими параметрами: толщиной  $L_{cp}$ , коэффициентами рассеяния  $\mu_s$  и поглощения  $\mu_a$ , средним косинусом угла рассеяния  $g$ , относительным показателем преломления  $n$ . Среда представляется совокупностью рассеивающих и поглощающих фотоны центров.

Проследим в деталях одну итерацию алгоритма. Падающий импульс состоит из одного миллиона фотонов, входящих в среду вдоль оси  $z$  перпендикулярно ее поверхности  $(x, y)$  в точке с координатами  $(0, 0, 0)$ . Все расчеты производятся в трехмерной декартовой системе координат. После входа фотона в образец определяются длина свободного пробега фотона в среде и углы рассеяния,  $\theta$  и  $\phi$ . Угол рассеяния  $\theta$  задается фазовой функцией рассеяния.

Считаем, что частицы среды, на которых происходит рассеяние и поглощение, являются сферически симметричными. Такое приближение часто используется в аналогичных случаях и основано на том, что в процессе прохождения через среду с сильным рассеянием фотон взаимодействует с частицами под разными углами. Поэтому можно применять усредненную индикатрису рассеяния. Использование данной модели и сравнение численных расчетов с экспериментальными результатами показали, что данное приближение удовлетворительно описывает свойства большинства биологических тканей.

В случае ткани с сильным рассеянием в качестве фазовой функции рассеяния  $p(\theta)$  можно применить фазовую функцию Хени-Гринштейна, откуда получаем выражение для угла  $\theta$  :

$$\theta = \cos^{-1} \left[ \frac{1 + g^2 - \left( \frac{1 - g^2}{1 + g^2 - 2gRandom} \right)^2}{2g} \right], \quad (3.68)$$

где  $Random$  – случайное равномерно распределенное число из диапазона  $(0,1)$ .

Угол  $\phi$  определяется выражением  $\phi = 2\pi Random1$ , де  $Random1$  – другое случайное равномерно распределенное число из диапазона  $(0,1)$ .

На каждом шаге угол  $\theta$  определяется относительно “старого” направления распространения, угол  $\phi$  – в плоскости, перпендикулярной “новому” направлению движения.

Длина свободного пробега фотона определяется функцией плотности вероятности:

$$p(L) = \left( \frac{1}{l_{ph}} \right) e^{-\frac{L}{l_{ph}}}, \quad (3.69)$$

где средняя длина свободного пробега фотона определяется как

$$l_{ph} = \frac{1}{\mu_a + \mu_s}. \quad (3.70)$$

Поскольку

$$\int_0^{\infty} p(L) dL = 1, \quad (3.80)$$

то для расчета длины свободного пробега берется случайное число  $\xi \in (0,1)$  :

$$\xi = \int_0^L p(l) dl. \quad (3.81)$$

Число  $\xi$ , равномерно распределенное в интервале  $(0,1)$ , выдается компьютерным генератором случайных чисел. Таким образом, длина свободного пробега фотона дается выражением:

$$L = -l_{ph} \ln(1 - \xi). \quad (3.82)$$

Число  $\xi$ , равномерно распределенное в интервале  $(0,1)$ , выдается компьютерным генератором случайных чисел.

После этого моделируется взаимодействие фотона с частицей среды, которая может быть либо поглощающим, либо рассеивающим центром. Вероятность рассеяния фотона на частице определяется как

$$p_s = \frac{\mu_s}{\mu_s + \mu_a}, \quad (3.83)$$

аналогичным образом и вероятность поглощения:

$$p_a = \frac{\mu_a}{\mu_s + \mu_a} = 1 - p_s. \quad (3.84)$$

Если генератор выдает случайное число в диапазоне  $(0, p_s)$ , то считается, что фотон рассеян, в противном случае – поглощен.

Если фотон рассеян, то рассчитываются его новое направление движения и координаты по формулам:

$$x = x_0 + L \sin \theta \cos \phi, \quad (3.85a)$$

$$y = y_0 + L \sin \theta \sin \phi, \quad (3.86b)$$

$$z = z_0 + L \cos \theta. \quad (3.87b)$$

Здесь  $x_0, y_0, z_0$  – “старые” координаты фотона.

Расчет продолжается до тех пор, пока фотон либо в конце концов не будет поглощен, либо не выйдет за границы среды. Затем запускается новый фотон и расчет повторяется.

## Задание для самостоятельной работы. Расчет коэффициента пропускания среды

### Задание

#### Часть 1.

Используя таблицу исходных данных (табл. 4) и программу, написанную при выполнении задания для самостоятельной работы по методу Монте-Карло, выполнить следующее:

1) подобрать значение толщины ткани,  $L$ , при которой только некоторая часть фотонов достигает нижней границы и найти количество фотонов,  $N_{out}$ , пересекших нижнюю границу ткани;

2) найти значение пропускания среды,  $T$ , то есть отношение количества фотонов, вышедших из ткани, к их первоначальному количеству;

3) изменяя число фотонов  $N$  построить график зависимости  $T_{cp}(N)$ , где  $T_{cp}$  — усредненное значение пропускания среды для данного  $N$  (для его вычисления необходимо произвести 5 расчетов  $T$  для данного  $N$ , затем найти среднее значение  $T_{cp}$ ). Найти такое минимальное значение  $N$ , при котором увеличение  $N$  не будет приводить к значительным изменениям  $T_{cp}$ ;

4) для найденного количества фотонов  $N$  построить зависимость коэффициента пропускания от толщины ткани  $T(L)$ .

#### Часть 2.

1) В программу ввести понятие веса фотона (то есть каждому фотону присвоить начальное значение веса, равное 1) и его ослабление по закону Бугера при прохождении пути между столкновениями, ввести учет потерь в результате отражения на границах. Задать минимальное значение веса 0,001, при котором считается, что фотон полностью поглотился.

2) Повторить пп. 1-4 части 1.

3) Сравнить полученные результаты с результатами, полученными в части 1.

Таблица 4

Исходные данные

№ вар.	$\mu_a, \text{см}^{-1}$	$\mu_s, \text{см}^{-1}$	$g$
1	2	187.5	0.8
2	26	833	0.69
3	1.7	175	0.85
4	5.2	458	0.72
5	3.5	320	0.74

## 4. Распределение температуры при лазерной обработке биотканей

### 4.1 Тепловое взаимодействие

В процессе взаимодействия излучения с биотканями происходит неоднородный нагрев последних. Генерация тепла зависит от таких параметров, как энергия излучения, время воздействия и коэффициент поглощения ткани. Перенос тепла

характеризуется только термическими свойствами ткани, такими как теплопроводность и теплоемкость. Наконец, термические эффекты зависят от типа ткани и температуры, до которой нагрели ткань [19].

Термин тепловое взаимодействие описывает большую группу типов взаимодействия, где важным параметром является локальное увеличение температуры. Тепловые эффекты могут быть вызваны как непрерывным, так и импульсным лазерным излучением. В зависимости от продолжительности воздействия и максимальной достигаемой величины температуры ткани можно выделить различные эффекты, такие как гипертермия, коагуляция, испарение, карбонизация (обугливание) и плавление.

Тело человека имеет определенную температуру благодаря терморегуляции, существенной частью которой является теплообмен организма с окружающей средой. Кожа участвует в процессах терморегуляции и оберегает внутреннюю среду от перегрева или переохлаждения. Через нее выделяется 80% образующегося в организме тепла, в основном за счет испарения пота. Изотермия – постоянство температуры тела – имеет для организма большое значение, т. к. она, во-первых, обеспечивает независимость обменных процессов в тканях и органах от колебаний температуры окружающей среды; во-вторых, обеспечивает температурные условия для оптимальной активности ферментов. Температура отдельных участков тела человека различна, что связано с неодинаковыми условиями теплопродукции и отдачи тепла. В состоянии покоя и умеренной физической нагрузки наибольшая теплопродукция и наименьшая теплоотдача происходит во внутренних органах, поэтому их температура высокая (самая высокая в печени – 37,8-38 °С [86]). От внутренних органов тепло переносится кровью к поверхности тела, где теплопродукция небольшая, но высокая теплоотдача, поэтому температура кожных покровов не высокая. Наиболее низкая температура кожи у человека отмечается в области кистей и стоп, значительно выше она в подмышечной впадине, где она обычно измеряется (температуру можно измерять в полости рта, в паховой складке, в прямой кишке). В нормальных условиях у здорового человека температура в подмышечной впадине равна 36,5-36,9 °С. Способность поддерживать температуру тела на постоянном уровне обеспечивается двумя взаимосвязанными процессами – теплообразованием и теплоотдачей, равенство которых обеспечивает изотермию организма.

Процессы, связанные с образованием тепла в организме, объединяют понятием химическая терморегуляция, а процессы, обеспечивающие отдачу тепла – физическая терморегуляция. Химическая терморегуляция обеспечивает определенный уровень теплопродукции, необходимый для нормального осуществления ферментативных процессов в тканях. Образование тепла в организме происходит вследствие непрерывно совершающихся экзотермических реакций, которые протекают во всех органах и тканях, но с различной интенсивностью. Наиболее интенсивное образование тепла происходит в мышцах. Если даже человек лежит неподвижно, но с напряженной мускулатурой, то теплообразование повышается на 10%. Незначительная двигательная активность приводит к повышению теплообразования на 50-80%, а тяжелая мышечная работа – на 400-500%. В условиях холода теплообразование в мышцах резко возрастает. Это обусловлено тем, что охлаждение поверхности тела приводит к рефлекторному беспорядочному сокращению мышц – мышечной дрожи. В процессах теплообразования, кроме мышц, значительную роль играют печень и почки. При охлаждении тела теплопродукция в печени возрастает.

Физическая терморегуляция осуществляется путем изменения отдачи тепла организмом. Теплоотдача осуществляется следующими путями:

- излучением (радиацией);

- теплопроводностью (кондукцией);
- конвекцией;
- испарением.

Тепловое излучение обеспечивает отдачу тепла организмом окружающей его среде при помощи инфракрасного излучения с поверхности тела. Путем радиации организм отдает большую часть тепла. В состоянии покоя и в условиях температурного комфорта за счет радиации выделяется более 60% тепла, образующегося в организме. Теплоотдача за счет теплопроводности происходит при контакте с предметами, температура которых ниже температуры тела. Путем кондукции организмом теряется около 3% тепла. Конвекция обеспечивает отдачу тепла прилегающему к телу воздуху или жидкости. В процессе конвекции тепло уносится от поверхности кожи потоком воздуха или жидкости. Путем конвекции организмом отдается около 15% тепла. Отдача тепла организмом осуществляется также путем испарения воды с поверхности кожи и со слизистых оболочек дыхательным путем в процессе дыхания. Испарение воды с поверхности тела происходит при выделении пота. Даже в условиях температурного комфорта и при отсутствии видимого потоотделения через кожу испаряется до 0,5 л воды в сутки. Испарение 1 л пота у человека может понизить температуру тела на 10°C. Путем испарения из организма удаляется около 20% тепла [87]. При температуре окружающей среды, равной или выше температуры тела человека, когда другие способы отдачи тепла резко уменьшаются, испарение воды становится главным способом отдачи тепла. Отдача тепла испарением уменьшается при увеличении влажности воздуха и полностью прекращается при 100% относительной влажности.

Процессы терморегуляции происходят с участием кожи, нервной и эндокринной систем. Поддержание постоянства температуры тела осуществляется по принципу саморегуляции, путем формирования функциональной системы терморегуляции. Системообразующим фактором (константой) этой функциональной системы является температура крови в правом предсердии (37°C). Рефлекторные изменения процессов терморегуляции происходят при раздражении тепловых и холодных рецепторов, расположенных в кожных покровах, в слизистых оболочках дыхательных путей, во внутренних органах, в сосудах, в различных отделах ЦНС (гипоталамусе, ретикулярной формации, продолговатом и спинном мозге, двигательной коре и др.) Терморепторы воспринимают холод и тепло. Возникающие при этом раздражения передаются в спинной мозг, гипоталамус и кору больших полушарий головного мозга. После их анализа и синтеза в центрах терморегуляции возникает ответная реакция, направленная на поддержание постоянной температуры тела. При понижении температуры окружающей среды многочисленные кровеносные сосуды, расположенные в коже, суживаются, цвет кожи становится более бледным, приток крови к ее поверхности уменьшается и соответственно понижается теплоотдача. Противоположные процессы происходят при повышении температуры или при усиленной физической нагрузке, когда в организме вырабатывается больше тепла. При угрозе перегревания организма происходит расширение кожных сосудов, увеличиваются потоотделение (или тепловая одышка у непотеющих животных) и теплоотдача. При локальном нагреве тканей вследствие механизма терморегуляции происходят некоторые локальные изменения – в частности расширяются сосуды и снижается вязкость крови, что приводит к увеличению плотности потока крови. Эффективность терморегуляции относительна. При значительных перепадах внешней температуры или резких изменениях теплопродукции температура мозга и внутренних органов у человека и различных животных может отклоняться от обычных значений от 0,2-0,3 до 1-2°C и более [88].

Гипотермия – состояние, при котором температура тела снижается ниже 35°C. Быстрее всего гипотермия наступает при погружении в холодную воду. При этом вначале наблюдается возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы и рефлекторно ограничивается теплоотдача и усиливается теплопродукция, особенно за счет мышечной дрожи. Но через некоторое время температура тела все же начинает падать, при этом наблюдается состояние, подобное наркозу: исчезновение чувствительности, ослабление рефлекторных реакций, снижение возбудимости нервных центров, резкое снижение интенсивности обмена веществ, замедление дыхания, урежение сердечной деятельности, понижение артериального давления.

Гипертермия – состояние, при котором температура тела повышается выше 37°C. Она возникает при продолжительном действии высокой температуры окружающей среды, особенно при высокой влажности воздуха. Резкая гипертермия, при которой температура тела достигает 40-41°C сопровождается тяжелым общим состоянием организма и носит название теплового удара. Гипертермия может наступить под влиянием некоторых эндогенных факторов, усиливающих процессы теплообразования (тироксин, жирные кислоты и др.), а также под влиянием микроорганизмов, так как гипоталамические центры терморегуляции обладают высокой чувствительностью к бактериальным токсинам. При локальной гипертермии первым механизмом термического повреждения ткани является изменение структуры молекул. Этот эффект в совокупности с разрушением химических связей и деформациями мембран имеет место при температурах примерно 42°C – 50°C. Если длительность эффекта гипертермии составит несколько минут, то значительная часть ткани будет подвергнута некротическим изменениям. Вероятность клетки выжить зависит от продолжительности воздействия и от изменения во времени температуры, достигаемой в результате такого воздействия. После 50°C будет наблюдаться спад активности ферментов, приводящий к уменьшению энергии, вырабатываемой клеткой и, следовательно, к неподвижности клетки. Кроме того, в дальнейшем полное восстановление клетки может оказаться невозможным. Таким образом, часть выживших клеток остаются ослабленными.

При 60°C происходит денатурация белков и коллагена, которая ведет к коагуляции ткани и некрозу клеток. Соответствующие макроскопические изменения выражаются в видимом побледнении ткани.

Если из организма животного удалить всю воду, то больше половины его сухой массы составят различные белки. Чем сложнее организм, тем больше белков он содержит. В организме бактерии примерно 3-4 тыс. разных белков, а у млекопитающих – уже около 50 тыс. Процентное содержание белков в некоторых органах и тканях человека приведено в таблице 5.

Пространственное устройство (конформация) макромолекул белка поддерживается в основном слабыми химическими связями. Под влиянием внешних факторов (изменение температуры, солевого состава среды, pH, под действием радиации и иных факторов) слабые связи, стабилизирующие макромолекулу, рвутся, и структура белка, а следовательно, и его свойства и функции изменяются. Этот процесс называется *денатурацией*. Разрыв части слабых связей, изменения конформации и свойств белка происходят и под действием физиологических факторов (например, под действием гормонов). Таким образом регулируются функции белков: ферментов, рецепторов, переносчиков. Эти изменения структуры белка обычно обратимы. Разрыв большого числа слабых связей ведет к денатурации белка, которая может быть необратимой (например, свертывание яичного белка при нагревании яиц) [89].

Таблица 5

## Содержание белков в органах и тканях человека [90]

Органы и ткани	Содержание белков, %	
	от сухой массы	от общего количества белка тела
Кожа	63	11,5
Кости (твердые ткани)	20	18,7
Зубы (твердые ткани)	18	0,1
Поперечнополосатые мышцы	80	34,7
Мозг и нервная ткань	45	2,0
Печень	57	3,6
Сердце	60	0,7
Легкие	82	3,7
Селезенка	84	0,2
Почки	72	0,5
Поджелудочная железа	47	0,1
Пищеварительный тракт	63	1,8
Жировая ткань	14	6,4
Остальные ткани:		
- жидкие	85	1,4
- плотные	54	14,6
Все тело	45	100

Проблема денатурации белка имеет большое значение как для фундаментальной, так и для прикладной науки. Изучение процесса денатурации позволяет установить связь между структурой белка и его стабильностью и понять, какие факторы определяют стабильность нативной конформации молекулы белка. Считается, что изучение механизмов денатурации (разворачивания) белковых молекул представляет также интерес с точки зрения выяснения механизмов фолдинга (сворачивания) белка. Важность изучения денатурации белка с точки зрения биотехнологии связана с необходимостью повышения стабильности биокатализаторов, используемых в биотехнологических процессах, и с потребностью проводить эти процессы при более высоких температурах.

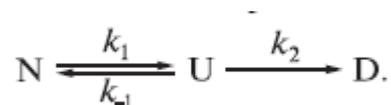
Медицинское значение проблемы денатурации и фолдинга белков выросло в последнее время в связи с установлением того факта, что причиной ряда смертельно опасных болезней человека и животных является агрегация белка, которая, в свою очередь, обусловлена неправильным фолдингом либо дестабилизацией белковых молекул. Одним из основных методов изучения тепловой денатурации белков является дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК). Калориметрия – единственный метод, позволяющий прямо измерять термодинамические характеристики белков и других веществ и тем самым изучать энергетику процессов, связанных с конформационными превращениями белковых молекул [91,92].

В 70–е и 80–е годы был накоплен большой опыт по анализу методами равновесной термодинамики данных ДСК для белков, денатурация которых в ходе калориметрического эксперимента происходит обратимо и в равновесных условиях. Впоследствии, однако, стали появляться данные, свидетельствующие о необратимом характере тепловой денатурации ряда белков. Для проверки обратимости денатурации обычно используется процедура повторного прогрева: образец охлаждается, после чего заново снимается зависимость теплоемкости от температуры. Если при этом полностью

воспроизводится исходная кривая, очевидно, что денатурация обратима. Если при повторном сканировании не наблюдается поглощения тепла (кривая воспроизводит базовую линию), делается вывод о необратимом характере денатурации.

В ряде случаев при повторном прогреве получают кривые, отличающиеся от исходных меньшей величиной максимума избыточной теплоемкости и, соответственно, меньшим значением калориметрической энтальпии. В этих случаях часто делается вывод о частичной обратимости процесса и указывается процент обратимости. Следует, однако, иметь в виду, что величина процента обратимости зависит от ряда факторов: температуры, до которой образец нагревался в первом эксперименте, скорости сканирования, скорости (режима) охлаждения.

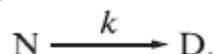
Наиболее простой схемой для описания такого процесса является модель Ламри–Эйринга, включающая последовательно протекающие обратимую и необратимую стадии:



где N, U и D – нативное, частично развернутое и денатурированное состояния белка,  $k_1$ ,  $k_{-1}$  и  $k_2$  – константы скорости соответствующих реакций.

Модель одностадийной обратимой денатурации можно рассматривать как частный случай модели Ламри–Эйринга. Если в интервале температур, в котором происходит разворачивание, скорость второй стадии мала по сравнению со скоростью разворачивания, форма N трансформируется в форму U без заметного превращения последней в форму D. Вторая стадия происходит в интервале температур, где разворачивание практически закончилось. Если при этом вторая стадия не сопровождается заметным тепловым эффектом, кривая ДСК практически не отличается от кривой, описываемой одностадийной обратимой моделью.

Если скорость второй стадии велика, модель Ламри–Эйринга может быть сведена к одностадийной необратимой модели.



Приведенные модели полностью не решают проблему анализа данных ДСК. Необходима разработка более сложных моделей, чем модель одностадийной денатурации. Эти модели должны включать как необратимые, так и обратимые стадии.

С другой стороны, анализ необратимой тепловой денатурации требует получения экспериментальных данных с использованием различных подходов. В первую очередь следует отметить необходимость проведения калориметрических экспериментов с применением разных скоростей сканирования и разных концентраций белка. Кроме того, чрезвычайно полезным является использование повторного сканирования после первичного прогрева до разных температурных пределов. Важно также совмещение метода ДСК с другими методами, позволяющими изучать тепловую денатурацию белков.

Температура, при которой начинается происходить коагуляция ткани не постоянная величина, она зависит от длительности воздействия. Значение критической температуры можно получить при помощи анализа реакции фотостимулированной термоденатурации биологических структур. Зависимость константы этой реакции от температуры описывается функцией Аррениуса [1]:

$$-\ln \frac{C(t)}{C_0} = \Omega(t) = \int_0^t \left[ A \exp(-E_a/RT(\tau)) \right] d\tau, \quad (4.1)$$

где  $C_0$  – начальная концентрация молекул или клеток,  $C(t)$  – концентрация в момент времени  $t$ ,  $A$  – константа скорости химической реакции денатурации белка,  $E_a$  – энергия активации,  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T(\tau)$  – абсолютная температура в каждый момент времени. Значения величин  $A$  и  $E_a$  для некоторых биотканей приведены в табл. 6.

Таблица 6

Константы Аррениуса для различных тканей

Ткань	Температура, °C	$A, c^{-1}$	$E_a,$ МДж/моль
Сетчатка глаза [19]	$T < 50^\circ C$	$4.3 \cdot 10^{64}$	0.42
Сетчатка глаза [19]	$T > 50^\circ C$	$9.3 \cdot 10^{104}$	0.67
Кожа [19]		$3.1 \cdot 10^{98}$	0.63
Печень [19]		$1.0 \cdot 10^{70}$	0.4
Эпидермис [93, 94]	$44 \leq T \leq 70$	$3.10 \cdot 10^{98}$	0.627
Эпидермис свиньи [95]	$44 \leq T \leq 50$	$4.32 \cdot 10^{64}$	0.416
Эпидермис свиньи [95]	$50 \leq T \leq 58$	$9.39 \cdot 10^{104}$	0.665
Эпидермис свиньи [96]	$48 \leq T \leq 57$	$4.11 \cdot 10^{53}$	0.339
Коллаген кожи крысы [97]	$40 \leq T \leq 60$	$1.606 \cdot 10^{45}$	0.306
Мышечная ткань кролика [98]	$53 \leq T \leq 74$	$3.12 \cdot 10^{20}$	0.128
Аорта человека [99]	$66 \leq T \leq 76$	$5.6 \cdot 10^{63}$	0.43
Сухожилие кенгуру [100]	$58 \leq T \leq 62$	$3.01 \cdot 10^{89}$	0.589
Капсула хрусталика [101]	$40 \leq T \leq 65$	$3.85 \cdot 10^{137}$	0.860
Роговица свиньи [102]	$60 \leq T \leq 95$	$2.07 \cdot 10^{15}$	0.106

Степень термического повреждения может быть определена как  $\frac{C_0 - C(t)}{C_0} = 1 - \exp(-\Omega)$  [19]. При этом каждой длительности нагрева ставится в соответствие фиксированная температура  $T_{кр}$ , при которой степень денатурации (относительная концентрация поврежденных молекул) достигает значения  $1 - e^{-1} \approx 0.63$  [5]. Эту температуру называют температурой денатурации. Например, при длительностях воздействия порядка 10-20 мс температура денатурации для кожи человека равна  $66^\circ C$ .

При температурах больших  $80^\circ C$ , проницаемость мембраны чрезмерно возрастает, что ведет к нарушению баланса химических концентраций.

При  $100^\circ C$  молекулы воды, содержащиеся в большинстве биотканей начинают испаряться. Большая теплота испарения воды является полезной, поскольку испарение способствует отведению избытка тепла и помогает предотвращать дальнейший рост температуры соседней ткани.

При воздействии излучением лазера с длиной волны, попадающей в пики поглощения воды (например, YAG:Er-лазер,  $\lambda = 2.94$  мкм), на ткани с высоким ее содержанием, происходит следующее. Молекулы воды сильно поглощают падающее излучение, что ведет к их испарению внутри ткани. Вследствие сильного увеличения объема во время фазового перехода, формируются газовые пузыри. Это, в свою очередь приводит к повышению давления и вызывает механические разрушения и деструкцию

фрагментов ткани, что приводит к локальным микровзрывам. Данный эффект называют абляцией или термической деструкцией.

Дальнейшее увеличение температуры ткани будет происходить только если все молекулы воды будут испарены а лазерное воздействие все еще будет продолжаться. При температуре выше  $150^{\circ}\text{C}$  ткань начинает обугливаться, то есть происходит высвобождение углерода, которое ведет к почернению ткани. Данный эффект называют карбонизацией. При нагреве происходит деструкция биологических полимеров. Результатом деструкции может быть изменение пространственной структуры (денатурация белка), образование полиенов (цепочек атомов углерода с множеством двойных связей), сшивок и групп атомов углерода, которые коагулируют в сажеобразные комплексы. Образование полиенов и коагулированного углерода приводит к увеличению эффективного коэффициента поглощения и визуально проявляется в потемнении облученных участков твердых биотканей – их карбонизации.

Кинетика фото- и термодеструкции биополимеров в условиях лазерного воздействия лимитируется относительно медленными диффузионными процессами миграции выделяющихся газов и коагуляции углерода.

Характерное время, необходимое для карбонизации, может быть оценено с помощью соотношения  $t_c \approx l^2/D$ , где  $l$  - характерный путь диффузии,  $D$  - коэффициент диффузии, который сильно увеличивается с повышением температуры:  $D(T) = D_0 \exp(-U/kT)$ . Здесь  $U$  - энергия активации,  $k$  - постоянная Больцмана,  $D_0$  - предэкспоненциальный фактор. Для осуществления процесса карбонизации длительность лазерного воздействия должна превышать  $t_c$ , т.е. необходимо выполнение условия:  $\tau \geq \frac{l^2}{D}$ , другими словами – длительность воздействия и температура процесса должны быть не слишком малыми.

При использовании лазеров в медицине необходимо избегать карбонизации, так как ткань некроз ткани можно получить и при более низких температурах. Таким образом, карбонизация только затрудняет видимость во время операции. Для того чтобы избежать карбонизации ткани обычно охлаждают либо водой, либо газом, либо сокращают длительность обработки.

Наконец, при температурах свыше  $300^{\circ}\text{C}$  может произойти оплавление, зависящее от материала объекта. Для тканей зуба, например, температура плавления достигает порядка  $1200^{\circ}\text{C}$ . Оплавленная а затем охлажденная ткань зуба будет выглядеть как застывшая лава.

Термическое действие лазерного излучения имеет место только в случае если плотность мощности  $\geq 10 \text{ Вт/см}^2$  для непрерывного излучения или импульсного излучения с длительностью импульса более 1 мкс. Типичными лазерами для коагуляции являются диодные или YAG:Nd-лазеры.  $\text{CO}_2$ -лазеры хорошо подходят для испарения и точного термического разрезания ткани. Карбонизация и оплавление могут происходить при воздействии практически всеми типами лазеров, если обеспечивается достаточная плотность мощности и длительность воздействия.

Зачастую в биологических тканях имеют место не один, а несколько термических эффектов, в зависимости от параметров лазера. Это могут быть любые эффекты от карбонизации на поверхности ткани, до гипертермии на глубине нескольких миллиметров в ткани. Однако обычно стремятся получить только один эффект. Поэтому необходимо осуществлять тщательный подбор определенных лазерных параметров.

Разделяют обратимые и необратимые повреждения ткани. Карбонизация, испарение и коагуляция, конечно, являются необратимыми процессами, поскольку они вызывают необратимые повреждения ткани. Однако гипертермия может быть отнесена как к обратимым, так и к необратимым процессам, в зависимости от типа ткани и параметров лазера. Энергия воздействия, длительность воздействия и пространственные размеры пучка совместно определяют степень и пространственное распределение повреждения ткани. Локализация и пространственное распределение каждого теплового эффекта зависит от локально достигаемой температуры в течение и после лазерного воздействия.

Конечно, температура является главным параметром во всех тепловых взаимодействиях лазерного излучения с тканью. И для предсказания термического отклика ткани необходимо построить модель распределения температуры внутри нее. Перед тем как заняться этой проблемой рассмотрим, что же происходит при тепловом взаимодействии.

На микроскопическом уровне тепловые эффекты происходят в основном вследствие поглощения, происходящего на колебательно-вращательных полосах, за которым следует безизлучательная релаксация. Такая реакция для данной молекулы А может быть описана двумя этапами. Первый – поглощение фотона с энергией  $h\nu$  приводит молекулу в возбужденное состояние  $A^*$ ; и второй - неупругие столкновения с какой-либо другой молекулой М окружающей среды ведет к деактивации  $A^*$  и одновременному увеличению кинетической энергии М [19]:

поглощение:  $A + h\nu \rightarrow A^*$ ,

деактивация:  $A^* + M(E_K) \rightarrow A + M(E_K + \Delta E_K)$ .

Теперь рассмотрим эти процессы отдельно, чтобы понять их эффективность. Во-первых, поглощению способствует очень большое число доступных колебательных состояний, которые имеют большинство биомолекул. Во-вторых, каналов для деактивации и термической релаксации также множество, поскольку типичные энергии лазерных фотонов (YAG:Er-лазер: 0.35 эВ, YAG:Nd-лазер: 1.2 эВ, ArF-лазер: 6.4 эВ) безусловно превышают кинетическую энергию молекулы при комнатной температуре, которая примерно равна 0.025 эВ. Таким образом, оба из этих этапов имеют высокую эффективность, обеспечиваемую длительностью лазерного воздействия, выбранной должным образом.

Пространственный размер и степень повреждения ткани зависят не только от параметров лазера, таких как длина волны излучения, плотность энергии излучения, время воздействия, размер пятна и частоты следования импульсов, но и от оптических параметров ткани, таких как коэффициенты поглощения и рассеяния, а также фактор анизотропии. Для описания распространения тепла в ткани важными также являются такие тепловые характеристики ткани, как теплоемкость и теплопроводность. Кроме того, немалую роль играет и плотность ткани.

## 4.2 Производство тепла

Производство тепла внутри ткани во время лазерного воздействия является следствием количества излучения, поглощенного тканью. В нерассеивающей среде локальное накопление тепла в единице площади за единицу времени измеряется в Вт/см<sup>3</sup> и может быть найдено из следующего выражения:

$$S(r, z, t) = \mu_a I(r, z, t), \quad (4.2)$$

где  $z$  обозначает оптическую ось,  $r$  – расстояние от оптической оси,  $t$  – время,  $\mu_a$  коэффициент поглощения,  $I(r, z, t)$  – локальная интенсивность. Таким образом, функция источников тепла  $S(r, z, t)$  внутри рассматриваемой ткани является функцией коэффициента поглощения и локальной интенсивности. Более точное выражение для плотности источников тепла в среде приведено выше (3.32). Так как  $\mu_a$  сильно зависит от длины волны, то эта зависимость распространяется и на  $S(r, z, t)$ . Если не происходит фазовых переходов (испарение, плавление) или изменений в ткани (коагуляция, карбонизация), изменение количества тепла  $dQ$  вызывает линейное изменение температуры  $dT$  в соответствии с основным законом термодинамики:

$$dQ = mc dT, \quad (4.3)$$

где  $m$  – масса ткани,  $c$  – удельная теплоемкость среды, измеряемая в единицах  $\left[ \frac{\text{Дж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right]$ .

### 4.3 Перенос тепла

В закрытой физической системе отношение между температурой и количеством тепла выражается соотношением (4.3). Однако в случае реальных взаимодействий лазерного излучения с веществом также необходимо учитывать потери тепла, которые происходят вследствие теплопроводности, конвективной теплопередачи или теплового излучения. Обычно в большинстве случаев лазерного воздействия последними двумя эффектами можно пренебречь. Один типичный пример конвективной теплопередачи в тканях – перенос тепла вследствие кровотока.

Тепловое излучение описывается законом Стефана-Больцмана, который гласит, что мощность излучения пропорциональна четвертой степени температуры. Поскольку в большинстве случаев при взаимодействии лазерного излучения с биотканью достигается достаточно умеренная температура, то тепловым излучением часто можно также пренебречь.

Теплопроводность является основным механизмом переноса тепла к тканям, которые не подвергаются непосредственному воздействию. Температура является основной физической величиной, характеризующей все тепловые взаимодействия света с тканью. Основной задачей аналитической теории теплопроводности является определение и изучение пространственно-временного изменения температуры,  $T = f(x, y, z, t)$ ;  $x, y, z$  – пространственные прямоугольные координаты,  $t$  – время.

Совокупность значений температур для всех точек пространства в данный момент времени  $t$  называется температурным полем. Это скалярная величина. Если температура является функцией только от координат, то поле является стационарным. Если же температура также зависит от времени, поле будет нестационарным.

Дифференциальное уравнение теплопроводности связывает пространственное распределение температуры с изменением ее во времени и записывается следующим образом:

$$\rho \cdot c \frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\kappa \nabla T(\vec{r}, t)) + S(\vec{r}) \quad (4.4)$$

где  $\rho$  – плотность,  $\left[ \frac{\text{кг}}{\text{м}^3} \right]$ ,  $c$  – удельная теплоемкость среды,  $\left[ \frac{\text{Дж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right]$ ,  $t$  – время,

$\kappa = a_t \cdot \rho \cdot c$  – теплопроводность,  $\left[ \frac{\text{Вт}}{\text{м} \cdot \text{К}} \right]$ ,  $a_t$  – температуропроводность,  $\left[ \frac{\text{м}^2}{\text{с}} \right]$ ,

$S(\vec{r}) = \mu_a \cdot \phi(\vec{r}) \cdot \frac{E_0}{\tau_p}$  - объемная плотность источников тепла в среде,  $\left[ \frac{Вт}{м^3} \right]$ ,  $\mu_a$  - коэффициент поглощения,  $\phi(\vec{r})$  - полная освещенность в точке  $\vec{r} = (x, y, z)$ ,  $E_0$  - плотность энергии излучения,  $\left[ \frac{Дж}{м^2} \right]$ . Данное уравнение показывает изменение энергии вещества в элементарном объеме. Это изменение определяется количеством теплоты, накопленной за счет теплопроводности, и количеством теплоты, выделившейся в элементарном объеме за счет внутренних источников тепла.

Если модель включает в себя несколько слоев с различными теплофизическими характеристиками, то уравнение (4.4) должно решаться для каждого из них в отдельности. В тех областях, дополнительных (не обусловленных лазерным излучением) источников или стоков тепла, тепловой расчет может проводиться на основе (4.4). В областях, где такие источники или стоки тепла присутствуют, необходимо добавлять в уравнение теплопроводности дополнительные члены.

Рассмотрим подобную ситуацию на примере кожи человека, в которой дополнительным стоком тепла является кровоток. Для областей, где анатомически не располагаются сосуды, решается уравнение (4.4). В областях, в которых сосуды присутствуют, добавляются еще источники тепла, обусловленные потоком крови (в случае, если расчет проводится в предположении, что кровь равномерно распределена по всему объему слоев). Тогда уравнение теплопроводности принимает вид:

$$\rho \cdot c \frac{\partial T(r, t)}{\partial t} = \nabla (k \nabla T(r, t)) + Q(r) + S_{blood}(r, t, T). \quad (4.5)$$

Кровь может поглощать или выделять тепло в зависимости от того, как ее температура соотносится с температурой окружающей ткани. Соответствующее слагаемое,  $S_{blood}(r, t, T)$ , является, соответственно, объемным стоком или источником энергии и может быть записано следующим образом [18]:

$$S_{blood}(r, t, T) = \rho_b \cdot f(t, T) \cdot (T_{blood} - T(r, t)), \quad (4.6)$$

где  $\rho_b$  плотность крови,  $T_{blood}$  ее температура,  $f(t, T)$  - плотность потока крови в ткани.

Последняя величина измеряется в  $\left[ \frac{мл}{100 г \cdot мин} \right]$  [46] или  $\left[ \frac{см^3}{с \cdot г} \right]$  и представляет собой объем крови, переносимый в секунду в 1 грамме соответствующей ткани. В стационарных условиях, плотность потока равна  $f_0$  и различна в дермисе и жире. Кроме того, стационарная плотность потока зависит от температуры, то есть можно написать  $f_0 = f_0(T)$ .

В нестационарных условиях воздействия света на кожу  $f(t, T)$  не равно  $f_0(T)$ , где  $T$  - текущая температура ткани. Известно, что при изменении температуры поток крови изменяется не мгновенно, а с задержкой  $t_{delay} = 60 - 90$  с. Для учета температурной зависимости плотности потока крови можно записать следующее уравнение [103]:

$$\frac{\partial}{\partial t} f(t, T) = \frac{f_0(T) - f(t, T)}{t_{delay}}. \quad (4.7)$$

Температура крови здесь предполагается постоянной, не изменяющейся со временем, то есть, предполагается, что кровь, проходя через область, на которую производится лазерное воздействие, нагревается незначительно.

Уравнение (4.4) описывает явление теплопроводности в самом общем виде. Чтобы выделить конкретно рассматриваемый процесс и дать его описание, необходимо определить краевые условия, которые включают в себя геометрические, физические,

начальные и граничные условия. Первые два типа условий включают в себя геометрию задачи и характеристики объекта. Рассмотрим общий вид начальных и граничных условий.

Начальные условия необходимы при рассмотрении нестационарных процессов и задают распределение температуры внутри объекта в начальный момент времени. В общем случае начальное условие для уравнения теплопроводности аналитически может быть записано следующим образом (при  $t=0$ ):  $T=T(x, y, z)$ . При равномерном распределении температуры в теле начальное условие упрощается (при  $t=0$ ):  $T=T_0=const$ .

Граничные условия описывают условия теплового взаимодействия между окружающей средой и поверхностью тела. Они могут быть заданы несколькими способами [54].

#### Граничные условия первого рода

На поверхности объекта для каждого момента времени задается распределение температуры:  $T=T(x, y, z, t)$ . В частном случае, когда температура на поверхности является постоянной на протяжении всего времени протекания процессов теплообмена данное условие может принимать вид:  $T=const$ .

#### Граничные условия второго рода

На поверхности объекта для каждого момента времени и каждой точки задаются значения теплового потока:  $q=q(x, y, z, t)$ , где  $q$  - плотность теплового потока на поверхности тела. В простейшем случае плотность теплового потока по поверхности и во времени остается постоянной:  $q=q_0=const$ .

#### Граничные условия третьего рода

Характеризуют закон теплообмена между поверхностью и окружающей средой в процессе охлаждения и нагревания тела. При этом задаются температура окружающей среды,  $T_0$ , и закон теплообмена между поверхностью тела и окружающей средой. Для описания процесса теплообмена между поверхностью и средой используется закон Ньютона-Рихмана [54].

Согласно данному закону количество теплоты, отдаваемое единицей поверхности тела в единицу времени, пропорционально разности температур поверхности тела,  $T$ , и окружающей среды,  $T_0$  ( $T>T_0$ ):

$$q=\alpha(T-T_0), \quad (4.8)$$

где  $\alpha$  - коэффициент пропорциональности, называемый коэффициентом теплопередачи,  $\left[\frac{Вт}{м^2 К}\right]$ , характеризует интенсивность теплообмена между поверхностью тела и окружающей средой. Численно он равен количеству теплоты, отдаваемому или воспринимаемому единицей поверхности в единицу времени при разности температур между поверхностью тела и окружающей средой, равной одному градусу.

Согласно закону сохранения энергии количество теплоты, которое отводится с единицы поверхности в единицу времени вследствие теплоотдачи должно равняться

количеству теплоты, подводимому к единице поверхности в единицу времени вследствие теплопроводности из внутренних объемов тела, то есть

$$\alpha(T - T_0) = -\kappa \left( \frac{\partial T}{\partial n} \right)_S, \quad (4.9)$$

где  $n$  – нормаль к поверхности тела  $S$ .

Для определения теплового взаимодействия на границе двух сред необходимо выполнение условия равенства температур и тепловых потоков по обе стороны от границы раздела. В общем случае условия сопряженности можно записать:

$$\begin{aligned} \kappa_1 \left( \frac{\partial T_1}{\partial n} \right) &= \kappa_2 \left( \frac{\partial T_2}{\partial n} \right) + q_{zp}(x, y, z, t), \\ T_1(x, y, z, t) &= T_2(x, y, z, t) \end{aligned} \quad (4.10)$$

где  $q_{zp}(x, y, z, t)$  – источники теплоты на поверхности границы,  $T_1, T_2, \kappa_1, \kappa_2$  – соответственно температуры и коэффициенты теплопроводности соприкасающихся сред.

При отсутствии на границе раздела сред процессов, с выделением или поглощением теплоты условия сопряженности (4.10) принимают вид:

$$\begin{aligned} \kappa_1 \left( \frac{\partial T_1}{\partial n} \right) &= \kappa_2 \left( \frac{\partial T_2}{\partial n} \right) \\ T_1(x, y, z, t) &= T_2(x, y, z, t) \end{aligned} \quad (4.11)$$

Данные уравнения определяют теплообмен соприкасающихся областей.

Пространственную протяженность переноса тепла описывает зависящая от времени величина, называемая термическая глубина проникновения, которая может быть найдена при помощи следующего выражения:

$$z_T(t) = \sqrt{4 a_t t}, \quad (4.12)$$

то есть это расстояние, на котором температура уменьшится в  $e$  раз от ее максимальной величины.

Для термической деструкции тканей важно регулировать длительность лазерного импульса для того, чтобы минимизировать термическое повреждение окружающих тканей. Для этих целей в рассмотрение вводится параметр, называемый время термической релаксации. Его можно получить, если в выражении (4.12) положить  $z_T$  равным оптической глубине проникновения  $\delta$ , тогда

$$\delta = \sqrt{4 a_t \tau_T}, \quad (4.13)$$

где  $\tau_T$  – время термической релаксации. Для термической деструкции этот параметр является достаточно важным, поскольку он показывает тепловую восприимчивость ткани. Для длительности лазерного импульса  $\tau < \tau_T$  тепло не перемещается даже на расстояние, равное оптической глубине проникновения. Следовательно, термические повреждения окружающих тканей ничтожно малы. Если же  $\tau > \tau_T$  то тепло может распространиться на расстояние во много раз больше  $\delta$  и становится возможным достаточно сильное термическое повреждение окружающих тканей.

В случае источника, движущегося непрерывно по поверхности ткани, необходимо внести некоторые изменения в основное уравнение теплопроводности. Взаимодействие движущегося лазерного источника с мягкой тканью описывается уравнением теплопроводности с движущимся источником  $W$  [104]:

$$\frac{1}{a} \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + \frac{W(x, y, z)}{\kappa}, \quad (4.14)$$

где  $x, y, z$  – фиксированные координаты,  $a$  – температуропроводность,  $t$  – время.

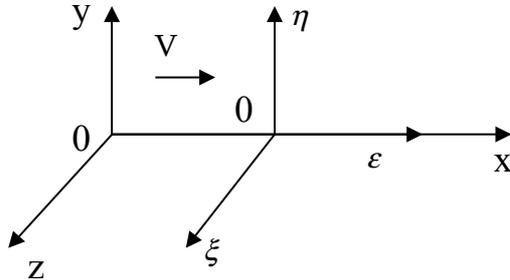


Рис. 34 К задаче с движущимся источником тепла.

Для новых движущихся координат (рис. 34)  $(\varepsilon, \eta, \xi, \tau)$  со стартовой точкой в центре движущегося источника уравнение переписывается следующим образом:

$$\frac{\partial^2 T}{\partial \varepsilon^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial \eta^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial \xi^2} - \frac{V}{a} \cdot \frac{\partial T}{\partial \varepsilon} + \frac{W(\varepsilon, \eta, \xi)}{\kappa} = \frac{1}{a} \cdot \frac{\partial T}{\partial \tau}, \quad (4.15)$$

где  $\varepsilon = x - V \cdot t, \eta = y, \xi = z$ ,  $V$  – скорость движения источника.

## 5. Метод конечных разностей. Построение разностных схем

Значительное число задач физики и техники приводит к линейным и нелинейным дифференциальным уравнениям в частных производных (уравнениям математической физики). Универсальным методом приближенного решения дифференциальных уравнений, применимым для широкого класса уравнений математической физики, является метод конечных разностей (или метод сеток). Он позволяет сводить приближенное решение уравнений в частных производных к решению систем алгебраических уравнений.

Для того чтобы написать разностную схему, приближенно описывающую данное дифференциальное уравнение, нужно совершить следующие два шага:

1. заменить область непрерывного изменения аргумента областью дискретного его изменения;
2. заменить дифференциальный оператор некоторым разностным оператором, а также сформулировать разностный аналог для краевых условий и для начальных данных.

После осуществления такой процедуры мы перейдем к алгебраической системе уравнений. Таким образом, задача о численном решении исходного (линейного) дифференциального уравнения сводится к вопросу о нахождении решения полученной алгебраической системы.

Итак, метод конечных разностей состоит в следующем [105]. Область непрерывного изменения аргументов (например,  $x$  и  $t$ ) заменяется конечным (дискретным) множеством точек (узлов), называемым сеткой; вместо функций непрерывного аргумента рассматриваются функции дискретного аргумента, определенные в узлах сетки и называемые сеточными функциями. Производные,

входящие в дифференциальное уравнение, заменяются (аппроксимируются) при помощи соответствующих разностных отношений; дифференциальное уравнение при этом заменяется системой алгебраических уравнений (разностным уравнением). Начальные и краевые условия тоже заменяются разностными начальными и краевыми условиями для сеточной функции.

Естественно требовать, чтобы полученная таким образом разностная краевая задача была разрешима и ее решение при увеличении числа  $N$  узлов сетки приближалось (сходилось) к решению исходной задачи для дифференциального уравнения.

Если рассматривать функцию целочисленного аргумента  $U(k)$ , где  $k=0, \pm 1, \pm 2, \dots$ , то можно образовать разности в точке  $k$  первого порядка:

$$\text{правую: } \Delta U_k = U(k+1) - U(k), \quad (5.1a)$$

$$\text{левую: } \nabla U_k = U(k) - U(k-1). \quad (5.1б)$$

Обозначив  $U_k = U(k)$ , получим:

$$\Delta U_k = U_{k+1} - U_k, \quad (5.2a)$$

$$\nabla U_k = U_k - U_{k-1}. \quad (5.2б)$$

Тогда для разности второго порядка имеем:

$$\begin{aligned} \Delta^2 U_k &= \Delta(\Delta U_k) = \Delta(U_{k+1} - U_k) = \\ &= (U_{k+2} - U_{k+1}) - (U_{k+1} - U_k) = U_{k+2} - 2 \cdot U_{k+1} + U_k. \end{aligned} \quad (5.3)$$

Аналогично определяется разность  $n$ -го порядка:

$$\Delta^n U_k = \Delta(\Delta^{n-1} U_k). \quad (5.4)$$

В результате такой замены краевая задача в частных производных сводится к системе разностных уравнений, называемых ещё разностной схемой.

Если решение системы разностных уравнений существует и при измельчении сетки стремится к решению поставленной задачи (т.е. сходится), то это решение и является искомым приближённым решением краевой задачи. Несмотря на то, что число неизвестных в этой системе алгебраических уравнений весьма значительно, решение её с точки зрения математических трудностей более просто, чем исходной задачи.

Заменим область непрерывного изменения аргументов  $\Omega$  искомой функции некоторым конечным множеством точек, лежащих в этой области. Это множество назовём разностной сеткой, сами точки – узлами сетки, а функции, определённые тем или иным способом на этой сетке, – сеточными функциями.

Расположение узлов сетки в области может быть произвольным и определяется спецификой решаемой задачи.

Рассмотрим примеры сеток [105].

В простейшем случае одномерной задачи  $\Omega = \{0 \leq x \leq l\}$  можно ввести равномерную сетку. Для этого отрезок  $[0, l]$  разобьём на  $N$  равных частей точками  $x_k = k \cdot h$ ,  $k=0, 1, \dots, N$ . Расстояние между узлами  $x_{k+1} - x_k = h$  называется шагом сетки.

Так как в рассматриваемом случае  $h = \frac{l}{N} = \text{const}$ , то множество узлов  $x_k$ ,  $k=0, 1, \dots, N$ , представляет собой равномерную сетку на отрезке  $0 \leq x \leq l$  и обозначается  $\bar{\Omega}_h = (x_k = k \cdot h, k=0, 1, \dots, N)$ . Если отрезок  $[0, l]$  разбит на  $N$  частей произвольно взятыми точками, то получим неравномерную сетку с шагом  $h_k = x_k - x_{k-1}$ , зависящим от номера  $k$  и  $x_k$ .

Сетка на плоскости. Пусть  $\bar{\Omega}_h = \{0 \leq x \leq d, 0 \leq y \leq b\}$  – прямоугольник. Отрезки  $[0, d]$  и  $[0, b]$  разобьём соответственно на  $M$  и  $N$  частей и через точки  $x_k = k \cdot h$ ,

$k=0,1,\dots,N$ ,  $h=\frac{d}{N}$ ,  $y_j=j\cdot p$ ,  $j=0,1,\dots,M$ ,  $p=\frac{b}{M}$  проведём прямые, параллельные координатным осям. Множество точек  $(x_k, y_j)$  образует сетку в прямоугольнике  $\Omega$ . Полученная сетка равномерна по каждой переменной. Если  $h \neq p$ , то сетка называется прямоугольной, в противном случае – квадратной. Если построить сетку неравномерной хотя бы по одной координате, то полученная сетка будет называться неравномерной. На рис. 35 дан пример прямоугольной сетки.

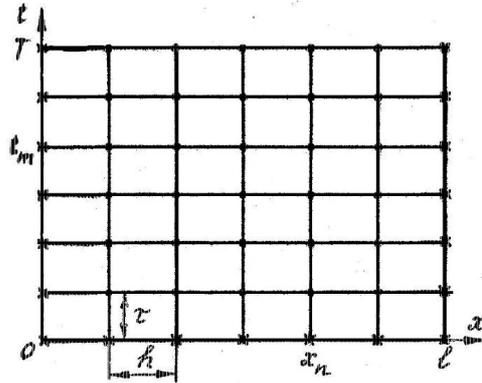


Рис. 35 Пример прямоугольной сетки

Приведём пример неравномерной изометрической сетки на плоскости. Область  $\Omega=(R_1 \leq r \leq R_2, 0 \leq \theta \leq 2\cdot\pi)$ , представляющую собой кольцо, покроем окружностями:

$$r_i = R_1 \cdot \exp(ih), \quad (5.5)$$

где  $h = \left(\frac{1}{N}\right) \ln\left(\frac{R_2}{R_1}\right)$ ,  $i=0,1,\dots,N$ , и лучами:

$$\theta_k = k \cdot p, \quad (5.6)$$

где  $p = \frac{2\cdot\pi}{M}$ ,  $k=0,1,\dots,M-1$ . Множество узлов  $(r_i, \theta_k)$  и представляет собой сетку в рассматриваемой области.

По аналогии с разностной сеткой для пространственных областей вводится сетка по временной переменной  $\tau$ . В общем случае эта сетка может быть неравномерной и тогда  $\eta_i$  - шаг сетки - зависит от номера шага. Узлы сетки определяются точками  $\Omega_\eta = (\tau_i, i=0,1,\dots,M; \eta_i = \tau_{i+1} - \tau_i)$ .

Для решения, например, одномерной по пространственным координатам нестационарной задачи используют произведение сеток

$$\bar{\Omega}_{h\eta} = \bar{\Omega}_h \times \bar{\Omega}_\eta = \{(x_k, \tau_i), x_{k+1} = x_k + h, \tau_{i+1} = \tau_i + \eta_i\}, \quad (5.7)$$

$$k=0,1,\dots,N; i=0,1,\dots,M; x_0=0, x_N=l, \tau_0=0, \tau_M=t,$$

представляющее собой пространственно-временную разностную сетку. Совокупность узлов сетки, лежащих на линии  $\tau = \tau_i$ , называют  $i$ -м слоем. Для простых областей, рассмотренных ранее, всегда можно ввести такую сетку, чтобы «крайние» естественные узлы сетки попадали на границу области. Эти узлы называются граничными, а остальные – внутренними. Граничные условия задачи следует задавать именно в этих граничных узлах. Однако для областей более сложной формы, например, когда граница двумерной области криволинейна, «крайние» естественные узлы сетки далеко не все

попадут на границу области. Тогда следует рассматривать два возможных подхода к заданию граничных условий:

1. ввести дополнительные узлы в точках пересечения линии сетки с границей и в них задать граничные условия;
2. границу области аппроксимировать ломаной, проходящей через ближайшие к границе естественные узлы и перенести каким-то образом заданные граничные условия на эту ломаную.

Вопрос оптимального выбора шага сетки и тем самым количества её узлов является не простым. С одной стороны, чем большая требуется точность, с которой необходимо получить решение, тем более мелкий шаг желателен. С другой стороны, слишком мелкий шаг значительно увеличивает число неизвестных, что повышает требования к быстродействию и объёму памяти ЭВМ. Очевидно, должны существовать некоторые «оптимальные» сетки со сравнительно небольшим числом узлов. Такие сетки принято называть грубыми или реальными.

Решение исходной краевой задачи сводится, таким образом, к нахождению таблицы числовых значений функции  $T_h$  в точках сетки на соответствующей области. Для приближённого вычисления этой таблицы необходимо дифференциальный оператор краевой задачи  $A$ , заданный в классе непрерывного аргумента, приближённо заменить (аппроксимировать) разностным оператором  $A_h$ , заданным на множестве сеточных функций. Разностный аналог, аппроксимирующий исходную краевую задачу, можно построить различными способами. Обычно требуют, чтобы построенная разностная схема на сравнительно грубых сетках обеспечивала необходимый уровень точности для получаемого приближённого решения. Поэтому при построении разностных схем важнейшее свойство исходных операторных уравнений должны сохраняться и у их аналогов.

Среди множества возможных конструктивных подходов к построению разностных аналогов для дифференциальных операторов выделим основные [105]:

1. метод формальной замены производных конечно-разностными выражениями;
2. метод интегральных тождеств;
3. вариационные методы построения разностных схем;
4. метод неопределённых коэффициентов.

Рассмотрим более подробно первый из вышеперечисленных методов.

Метод конструирования разностных схем с помощью замены производных конечно-разностными выражениями основан на использовании разложения в ряд Тейлора достаточно гладких функций, что, как правило, позволяет сохранить локальные свойства дифференциальных уравнений. Заменяем каждую из производных, входящих в краевую задачу, разностным отношением, содержащим значение функции в нескольких узлах сетки, образующих некоторую конфигурацию. Такая совокупность узлов называется шаблоном. Узлы, в которых разностная схема записана на шаблоне, называют регулярными, а остальные узлы – нерегулярными. Рассмотрим возможные способы аппроксимации дифференциального оператора вида

$$A[T] = \frac{dT}{dx}, \quad (5.8)$$

определённого на множестве непрерывных в области  $\Omega = \{d < x < b\}$  функций, имеющих ограниченные производные до третьего порядка включительно. Пусть  $\Omega_h = \{x_k = kh, 0 < k < N, h = (b - d)/N\}$  - равномерная сетка на отрезке  $\Omega$ . Тогда наиболее естественный способ замены производной основывается на определении производной как предела

$$\frac{dT}{dx} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{[T(x+h) - T(x)]}{h} . \quad (5.9)$$

Если зафиксировать  $h$  в этом равенстве, то получим приближённую формулу для первой производной через конечные разности

$$\frac{dT}{dx} \approx \frac{[T(x+h) - T(x)]}{h} . \quad (5.10)$$

Или в  $k$  - м узле имеем правое разностное отношение

$$T_{x,k} = \frac{(T_{k+1} - T_k)}{h} . \quad (5.11)$$

Аналогично вводится левое разностное отношение

$$T_{\bar{x},k} = \frac{(T_k - T_{k-1})}{h} . \quad (5.12)$$

Можно рассматривать и линейную комбинацию левого и правого разностных отношений

$$\sigma \cdot T_{x,k} + (1 - \sigma) \cdot T_{\bar{x},k} , \quad (5.13)$$

где  $\sigma$  - любое вещественное число. При  $\sigma = \frac{1}{2}$  получим центральное разностное отношение

$$T_{x^{\circ},k} = \frac{(T_{k+1} - T_{k-1})}{(2 \cdot h)} . \quad (5.14)$$

При замене оператора  $A[T]$  разностными выражениями (5.11) – (5.14) допускается погрешность  $\varphi_h(x) = A_h[T_h] - (A[T])_h$ , называемая погрешностью аппроксимации оператора  $A$  разностным оператором  $A_h$  в точке  $x$ .

Разностный оператор  $A_h$  аппроксимирует дифференциальный оператор  $A$  с порядком  $n$  в точке  $x$ , если

$$\varphi_h(x) = A_h[T_h(x)] - (A[T(x)])_h = O(h^n) . \quad (5.15)$$

Факт аппроксимации в точке называют часто локальной аппроксимацией.

При решении задач теплопроводности необходимо уметь аппроксимировать и вторую производную

$$A[T] = \frac{d^2 T}{dx^2} . \quad (5.16)$$

В отличие от первой производной, для аппроксимации которой достаточно двухточечного шаблона, для второй производной выберем трёх точечный шаблон  $(x_{k-1}, x_k, x_{k+1})$ . Тогда в  $k$  - м узле получим разностный оператор

$$A_k[T_k] = \frac{(T_{k+1} - 2 \cdot T_k + T_{k-1})}{h^2} . \quad (5.17)$$

Пользуясь разложением в ряд Тейлора функции  $T(x_k \pm h)$ , получим, что порядок аппроксимации в этом случае равен двум [105].

В соответствии с этим можно рассмотреть две различные аппроксимации оператора

$$A[T] = \frac{\partial T}{\partial \tau} - a \cdot \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \quad (5.18)$$

в области  $\Omega = \{0 < x < d, 0 < \tau \leq t\}$  :

$$A_{h\eta}[T] = T_{\tau}^i - a \cdot T_{\bar{x}\bar{x},k}^i ; \quad (5.19)$$

$$A_{h\eta}[T] = T_{\tau}^i - a \cdot T_{\bar{x},k}^{i+1} \quad (5.20)$$

на шаблонах. Погрешность локальной аппроксимации оператора (5.118) разностными операторами (5.19) и (5.20) будет соответственно равна

$$O(\eta + h^2). \quad (5.21)$$

Разностная схема называется явной если в каждом уравнении системы содержится только одно значение функции на следующем слое. Это значение явно выражено через известные значения функции на данном слое.

Разностная схема называется неявной если в каждом уравнении системы содержится несколько неизвестных значений функции на новом слое.

### Задание для самостоятельной работы. Метод конечных разностей

#### Задание

Получить и реализовать в системе Mathcad разностную схему для решения одномерного уравнения теплопроводности. С ее помощью найти распределение температуры в слое воды толщиной  $L$  по глубине в момент времени  $t_{\max}$  (см. табл. 7). Считать, что теплофизические характеристики воды не зависят от температуры, их значения выбирать в соответствии с  $T_{\text{init}}$ .

Таблица 7

Исходные данные

№ вар.	L, см	$t_{\max}$ , сек	$T_0$ , °C	$T_L$ , °C	$T_{\text{init}}$ , °C
1	1	3	70	20	20
2	3	10	30	95	30
3	2	5	95	30	30
4	2	7	40	98	40
5	1	3	0	80	0

#### Описание работы

В качестве примера применения метода конечных разностей рассмотрим краевую задачу на основе одномерного уравнения теплопроводности. Анализируется теплопередача через плоский бесконечный слой вещества. На одной границе слоя поддерживается постоянная температура  $T_0$ , на другой границе – температура  $T_L$ . Начальная температура равна  $T_{\text{init}}$ , источники тепловыделения внутри слоя отсутствуют. При заданных условиях температура будет изменяться только в направлениях, перпендикулярных границе слоя. Температура в направлении вдоль границы слоя может считаться постоянной. Также предположим, что теплофизические характеристики не зависят от температуры. В связи с этим дифференциальное уравнение (1) преобразуется к виду:

$$\frac{\partial T(x,t)}{\partial t} = a \cdot \frac{\partial^2 T(x,t)}{\partial x^2}, \quad (5.22)$$

где  $x \in [0..L]$ ,  $t > 0$ ,  $t \in [0..t_{\max}]$ .

Начальные и граничные условия запишутся следующим образом:

$$\begin{aligned}
& t > 0: \\
& x = 0: T(0, t) = A_0(t) \\
& x = L: T(L, t) = A_1(t) \\
& x \in [0..L]: \\
& t = 0: T(x, 0) = B(x).
\end{aligned} \tag{5.23}$$

Эту задачу в полной математической постановке будем решать методом конечных разностей на равномерной сетке. Построим конечно-разностную сетку:

$$\begin{aligned}
& x_j = j \cdot h, \quad j = 0..N, \quad h - \text{шаг по } x, \quad h = \frac{L}{N}, \quad N - \text{количество шагов по } x \\
& t^k = k \cdot \tau, \quad k = 0..K, \quad \tau - \text{шаг по } t, \quad \tau = \frac{t_{\max}}{K}, \quad K - \text{количество шагов по } t.
\end{aligned} \tag{5.24}$$

Рассмотрим два временных слоя:

1) нижний,  $t^k = k \cdot \tau$ , где  $T(x_j, t^k)$  - известно для всех  $j = 0..N$ ;

2) верхний,  $t^{k+1} = (k+1) \cdot \tau$ , где  $T(x_j, t^{k+1})$  - неизвестно для всех  $j = 0..N$ .

Функция  $T_j^k = T(x_j, t^k)$  называется сеточной функцией.

Итак, рассмотрим две сеточные функции,  $T_j^k$  - известна,  $T_j^{k+1}$  - неизвестна. Чтобы найти  $T_j^{k+1}$  заменим в уравнении теплопроводности дифференциальные операторы на их конечно-разностные аналоги:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T_j^{k+1} - T_j^k}{\tau}, \tag{5.25}$$

$$\frac{dT}{dx} = \frac{T_{j+1}^k - T_j^k}{h}, \tag{5.26}$$

$$\frac{d^2T}{dx^2} = \frac{T_{j+1}^k - 2T_j^k + T_{j-1}^k}{h^2}. \tag{5.27}$$

Получаем разностную схему:

$$\frac{T_j^{k+1} - T_j^k}{\tau} = a \cdot \frac{T_{j+1}^k - 2T_j^k + T_{j-1}^k}{h^2}, \tag{5.28}$$

$$j = 1..N-1, \quad k = 0..K-1.$$

Граничные условия,  $k = 0..K$  :

$$T_0^k = A_0(t^k), \tag{5.29}$$

$$T_N^k = A_1(t^k) \tag{5.30}.$$

Начальное условие,  $j = 0..N$  :

$$T_j^0 = B(x_j). \tag{5.31}$$

Выразив отсюда  $T_j^{k+1}$ , можно произвести расчет распределения температуры в каждый последующий момент времени, зная распределение температуры в предыдущий момент времени.

## **6. Критерии оптимизации параметров лазерного излучения для селективного нагрева компонентов биоткани**

В процессе лазерной обработки ткани необходимо, чтобы воздействие было произведено с максимальной эффективностью, и при этом не происходило нежелательное повреждение тканей, окружающих объект воздействия. Для этих целей производится оптимизация параметров лазерной обработки, и вводятся критерии оптимизации. Рассмотрим в качестве примера критерии оптимизации параметров лазерного излучения для обработки кровеносных сосудов, расположенных в подповерхностных слоях кожи.

Оптическое излучение, попадая на живую ткань, в частности на кожу, воздействует на компоненты кожи по-разному. Основной принцип фотобиологии заключается в том, что свет действует на биологический объект лишь в том случае, если объект поглощает свет [106]. Основные компоненты кожи, поглощающие свет – вода, меланин и гемоглобин. Эти вещества, называются хромофорами кожи. Спектры поглощения этих веществ различны.

Преобразование энергии лазерного излучения в тепловую энергию может происходить только в том случае, если излучение поглощается. Поэтому если какой-то участок кожи содержит хромофор, поглощающий при данной длине волны, а окружающие участки его не содержат, то нагревается только та область, где присутствует хромофор. Однако вследствие переноса тепла происходит нагревание пограничных областей, даже если они не содержат или почти не содержат хромофоров. В результате образуются три зоны: зона максимального теплового эффекта, где поглощается основная часть излучения (испарение, обугливание); зона теплового эффекта, который вызван небольшой частью излучения, проникшего в ткань глубже (коагуляция, высушивание); зона теплового эффекта, который возникает вследствие переноса тепла из более нагретого участка в более холодные участки (биостимулирующее действие). Величина третьей зоны (зоны биостимуляции) определяется мощностью излучения, теплопроводностью ткани, а также временем ее термической релаксации. При снижении мощности излучения зона разрушения ткани (первая зона) уменьшается, а зона биостимуляции и других эффектов (третья зона) увеличивается.

Степень нагрева выбранного участка под действием лазерного излучения будет определяться мощностью излучения, а степень нагрева (и, следовательно, степень теплового повреждения) пограничных областей будет зависеть как от мощности и продолжительности лазерного импульса, так и от теплопроводности и времени тепловой релаксации ткани. Увеличивая мощность излучения и уменьшая длительность импульса, можно сократить зону пограничного нагрева, а значит, предотвратить тепловое повреждение (ожог) прилегающей кожи. Для ускорения отвода тепла от кожи в настоящее время применяют различные вещества, прозрачные для лазерного луча и обладающие высокой теплопроводностью (кусочки льда, гели, искусственный сапфир). Таким образом, подбирая длину волны излучения, мощность и длительность импульса можно проводить обработку какого-либо структурного компонента кожи (например, волоса) максимально безопасно для окружающих тканей. Такое воздействие называется селективной лазерной коагуляцией. Этот метод лечения основан на концепции селективного фототермолиза, впервые предложенной Р. Андерсоном (R. Anderson) и Дж. Парришем (J. Parrish) из Гарвардского университета в 1981 году [107,108]. Поскольку различные хромофоры имеют разные спектры поглощения светового излучения, для лечения, например, сосудистых патологий необходимо использовать

свет той длины волны, которая максимально поглощается гемоглобином и минимально – меланином. При этом можно подобрать мощность и длительность воздействия таким образом, чтобы не повредить окружающие сосуд ткани и достигнуть высокой селективности воздействия.

Итак, для безопасного воздействия на те или иные структурные компоненты кожи, в соответствии с концепцией селективного фототермолиза, необходимо, чтобы:

- длина волны излучения попадала в пик поглощения хромофора, содержащегося в объекте воздействия;
- время импульса было меньше или равно времени тепловой релаксации объекта;
- мощность излучения должна быть достаточной для достижения желательного эффекта, но не более.

По результатам различных исследований можно сделать вывод, что данный метод достаточно эффективен (например, при коагуляции с помощью лазера на парах меди сосудов на лице клиническое излечение получено в 90% случаев, а в области нижних конечностей – у 65% пациентов [109]) и практически не имеет негативных последствий.

Таким образом, целью селективного фототермолиза является постоянное обеспечение теплового воздействия на область, при котором окружающие ткани оставались нетронутыми. Чтобы удовлетворять этим условиям, длительности импульса излучения  $t$  должны быть малы по сравнению с временем тепловой релаксации (TRT) всего объекта. Действительно, если условие  $t \ll TRT$  выполняется, тепло, выделяемое внутри объекта, за счет поглощения излучения, не вытекает из структуры, пока она не станет полностью повреждена. Изложенный выше подход обеспечивает как селективное повреждение, так и минимальные затраты световой энергии.

Однако использование такого короткого импульса становится неприменимым, когда объект поглощения является неоднородным по своему составу и часть объекта слабо поглощает или вовсе не поглощает излучение, а другая часть объекта имеет значительное поглощение. Если это так, то слабопоглощающие части объекта должны быть повреждены посредством тепловой диффузии от высоко пигментированной, сильнопоглощающей области. Для описания подобного рода задач необходимо использовать расширенную теорию фототермолиза [110]. Основными принципами расширенной теории селективного фототермолиза являются:

- длина волны лазерного излучения должна быть выбрана таким образом, чтобы наблюдался максимальный контраст между коэффициентом поглощения пигментированной области, и коэффициентом поглощения ткани вокруг объекта. Этот постулат является идентичным с теорией классического селективного фототермолиза;
- мощность излучения должна быть ограничена, чтобы предотвратить потери на поглощение в пигментированных областях, но она должна быть достаточной чтобы достичь температуры пигментированной области выше чем температура разрушения;
- длительность импульса должна быть меньше или равна времени термического повреждения. Время термического повреждения – это время, требуемое для необратимого повреждения объекта не затрагивая окружающие ткани. Время термического повреждения может быть значительно больше, чем время тепловой релаксации всего объекта.

Мощность и формы импульсов лазерного излучения имеют большое значение для успешного лечения в отличие от стандартной теории селективного фототермолиза, в которой важна только плотность мощности излучения.

Расширенная теория селективного фототермолиза предполагает значительно больше времени обработки, чем классическая теория селективного фототермолиза. В дерматологии это дает дополнительную возможность обеспечить защиту эпидермиса за счет параллельного охлаждения.

Таким образом, для безопасного воздействия необходимо осуществить правильный (оптимальный) выбор параметров обработки, таких как длина волны излучения, энергия воздействия и длительность импульса. Для этих целей вводятся два критерия, определяющие степень селективности и эффективность обработки. Рассмотрим на примере лазерного воздействия на сосуд, расположенный в коже человека.

Критерий степени селективности нагрева обозначает, что мишень (например, сосуд) должна быть поражена, а остальные ткани должны оставаться неповрежденными. Другими словами, этот критерий характеризует безопасность воздействия. Так как основную опасность для пациента представляет перегрев эпидермиса из-за поглощения света меланином, то критерий селективности должен сравнивать изменение температур объекта воздействия (например, сосуда) и базального слоя, поскольку в нем находятся клетки меланоциты, содержащие пигмент меланин, или, в случае излучения, сильно поглощаемого водой, – поверхности кожи. В простейшем случае, если изменение температуры среды происходит только в положительную сторону, данный критерий можно определить следующим образом [111,112]:

$$SR = \frac{\Delta T_{targ}}{\Delta T_{bas}}, \quad (6.1)$$

где  $\Delta T_{targ}$  и  $\Delta T_{bas}$  – изменение температуры объекта воздействия (в данном случае кровеносного сосуда) и базального слоя, соответственно. Очевидно, что данная величина безразмерна и отражает, фактически, относительный перегрев сосуда. Для количественной оценки необходимо определить критическую величину  $SR$ . Это можно осуществить, зная критические значения температур рассматриваемых объектов, при которых происходит их термическое поражение и коагуляция. Данные значения можно получить при помощи анализа интеграла Аррениуса. Для оболочек кровеносных сосудов температура денатурации составляет примерно 80°C для длительностей импульса меньше 1 мс, затем по мере увеличения длительности до нескольких секунд значение  $T_{кр}$  плавно уменьшается до 55-60°C [4]. При длительностях порядка 10-20 мс температура денатурации для стенки сосуда равна примерно 72°C.

Таким образом, для селективного нагрева сосуда его стенка должна быть нагрета до 72°C, при этом температура базального слоя не должна превышать 66°C. Отсюда вытекает требование к величине относительного перегрева сосуда:  $SR > 1.2$ .

Выражение (6.1) также хорошо подходит для оценки степени селективности нагрева различных многокомпонентных объектов, таких как, например, композиционные материалы, слоистые структуры, и др. В этих случаях необходимо определить два контрольных элемента структуры, один из которых должен быть селективно нагрет относительно другого.

Критерий эффективности служит для минимизации затрат световой энергии на нанесение фиксированных повреждений мишени, то есть позволяет подобрать энергию воздействия, необходимую для нагрева объекта до определенной температуры. Его характеристикой является величина, называемая эффективностью воздействия и характеризующая изменение температуры объекта в расчете на величину плотности энергии или плотности мощности падающего излучения:

$$AE = \frac{\Delta T_{\text{target}}}{\Delta E_0} \quad \text{или} \quad AE = \frac{\Delta T_{\text{target}}}{F_0}, \quad (6.2)$$

где  $\Delta E_0$  – плотность энергии падающего света,  $F_0$  – плотность мощности.

Соответственно, эффективность воздействия может иметь размерность  $\left[ \frac{K}{\frac{Джс}{см^2}} \right]$  – в

случае импульсного источника света, или  $\left[ \frac{K}{\frac{Вт}{см^2}} \right]$  – в случае непрерывного.

Критерии оптимизации зависят от длины волны. Эти зависимости могут меняться при изменении параметров мишени, таких как тип вены, ее глубина, размеры, тип кожи, или параметров процедуры, таких как размер пятна, время импульса и др.

### **Задание для самостоятельной работы. Импульсный режим обработки биоткани**

#### Задание

С использованием программы для выполнения задания, выданной преподавателем, и исходных данных, приведенных в табл. 8, подобрать такие параметры импульсного режима обработки биоткани (длительность импульса, длительность пауз между импульсами, плотности мощности излучения, количество импульсов не менее 5), при которых изменение температуры в течение всей обработки происходило только в пределах 34-38°C. Также произвести расчет обработки непрерывным лазерным излучением, подобрав значение плотности мощности такое, чтобы температура ткани не превышала 42°C. Общая длительность обработки импульсным и непрерывным лазерным излучением одинакова. Построить зависимости температуры от времени на трех различных глубинах и распределение температуры по глубине в конце обработки. Сравнить полученные результаты.

Таблица 8

Исходные данные

№ вар.	Длина волны, нм	Длительность обработки, сек
1	632.8	250
2	810	200
3	578	250
4	1000	200
5	1200	120

## Список использованной литературы

1. Paithankar D.Y., Ross V.E., Saleh B.A., Blair M.A., Graham B.S. Acne Treatment with a 1450 nm Wavelength Laser and Cryogen Spray Cooling // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2002 – V. 31, № 2. – P. 106-114.
2. Сетейкин А.Ю. Модель расчета температурных полей, возникающих при воздействии лазерного излучения на многослойную биоткань // *Оптический журнал*. – 2005. – Т. 72, № 7. – С. 42-47.
3. Svaasand L.O., Norvang L.T., Fiskerstrand E.J., Stopps E.K.S., Berns M.W., Nelson J.S. Tissue Parameters Determining the Visual Appearance of Normal Skin and Portwine Stains // *Lasers in Medical Science*. – 1995. – Vol. 10. – P. 55-65.
4. Lahaye C.T.W., van Gemert M.J.C. Optimal Laser Parameters for Port Wine Stain Therapy: a Theoretical Approach // *Physics in Medicine and Biology*. – 1985. – V. 30, №6. – P. 573-588.
5. Астафьева Л.Г., Желтов Г.И. Динамика температурного поля внутри кровеносного сосуда под действием лазерного излучения // *Оптика и спектроскопия*. – 2005. – Т. 98, №4. – С. 689-694.
6. van Gemert M.J.C., Welch A.J., Alpesh P.A. Is There an Optimal Laser Treatment for Port Wine Stains? // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1986. – V. 6, №1. – P. 76-83.
7. Mohammed Y., Verhey J.F. A Finite Element Method Model to Simulate Laser Interstitial Thermotherapy in Anatomical Inhomogeneous Regions // *BioMedical Engineering OnLine*. – 2005. – V. 4:2.
8. Pickering J.W., Butler P.H., Ring B.J., Walker E.P. Computed Temperature Distributions Around Ecstatic Capillaries Exposed to Yellow (578 nm) Laser Light // *Physics in Medicine and Biology*. – 1989. – V. 34. – P. 1247-1258.
9. Van Gemert M.J.C., Welch A.J., Pickering J.W., Tan O.T., Gijbers G.H.M. Wavelengths for Laser Treatment of Port Wine Stains and Telangiectasia // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1995. – V. 16, №2. – P. 147-155.
10. Lucassen G.W., Verkruysse W., Keijzer M., van Gemert M.J.C. Light Distributions in a Port Wine Stain Model Containing Multiple Cylindrical and Curved Blood Vessels // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1996. – V. 18, № 4. – P. 345-357.
11. Van Gemert M.J.C., Smithies D.J., Verkruysse W., Milner T.E., Nelson J.S. Wavelengths for Port Wine Stain Laser Treatment: Influence of Vessel Radius and Skin Anatomy // *Physics in Medicine and Biology*. – 1997. – V. 42, №1. – P. 41-50.
12. Астафьева Л.Г., Желтов Г.И., Рубанов А.С. Моделирование процесса нагрева сосудов крови лазерным излучением // *Оптика и спектроскопия*. – 2001. – Т. 90, №2. – С. 287-292.
13. Barton J.K., Hammer D.X., Prefer T.J., Lund D.J., Stuck B.E., Welch A.J. Simultaneous Irradiation and Imaging of Blood Vessels During Pulsed Laser Delivery // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1999. – V. 24. – P. 236-243.
14. Dolotov L.E., Sinichkin Yu.P., Tuchin V.V., Utz S.R., Altshuler G.B., I.V. Yaroslavsky. Design and Evaluation of a Novel Portable Erythema-Melanin-Meter // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2004. – V. 34. – P. 127-135.
15. Scherbakov Y.N., Yakunin A.N., Yaroslavsky I.V., Tuchin V.V. Modeling of Temperature Distribution in the Skin Irradiated by Visible Laser Light // *Proc. SPIE*. – 1994. – V. 2082, №3. – P. 268-275.

16. Sturesson C., Andersson-Engels S. Mathematical Modelling of Dynamic Cooling and Pre-Heating, Used to Increase the Depth of Selective Damage to Blood Vessels in Laser Treatment of Port Wine Stains // *Physics in Medicine and Biology*. – 1996. – V. 41, №4. – P. 413-428.
17. Prefer T.J., Barton J.K., Smithies D.J., Milner T.E., Nelson J.S., Van Gemert M.J.C., Welch A. Laser Treatment of Port Wine Stains: Three-Dimensional Simulation Using Biopsy-Defined Geometry in an Optical-Thermal Model // *Proc. SPIE*. – 1998. – V. 3245, №4. – P. 322-333.
18. Smithies D.J., Butler P.H. Modelling the Distribution of Laser Light in Port-Wine Stains with the Monte Carlo Method // *Physics in Medicine and Biology*. – 1995. – Vol. 40. – P. 701-733.
19. Niemz M.H. *Laser – Tissue Interactions: Fundamentals and Applications*. – Berlin, 1996. – 305 p.
20. Hale G.M., Querry M.R. Optical Constants Of Water In The 200-Nm To 200-Mkm Wavelength Region // *Applied Optics*. – 1973. – V. 12, №3. – P. 555-563.
21. Jacques S.L., McAuliffe D.J. The Melanosome: Threshold Temperature for Explosive Vaporization and Internal Absorption Coefficient During Pulsed Laser Irradiation // *Photochemistry and Photobiology*. – 1991. – V.53. – P. 769-75.
22. Dintenfass L. *Rheology of Blood in Diagnostic and Preventive Medicine*. – Boston-London, 1976. – 30 p.
23. Джонсон К., Гай А. Воздействие неионизирующего электромагнитного излучения на биологические среды и системы. // *ТИИЭР* – 1972. – Т. 60, №6. – С. 49-79.
24. Oregon Medical Laser Center, <http://omlc.org/spectra/hemoglobin/>
25. Douven L.F.A., Lucassen G.W. Retrieval of Optical Properties of Skin from Measurement and Modelling the Diffuse Reflectance // *Proc. SPIE*. – 2000. – V. 3914. – P. 312-323.
26. Lindberg L-G., Sveider P., Oberg P.A. Optical properties of blood in motion // *Proc. SPIE*. – 1992. - Vol. 1649. - P. 116-122.
27. Tsai Ch.-L., Chen J.-Ch., Wang W.-J. Absorption properties of soft tissue constituents in 900-1340 nm region // *Proc. SPIE*. - Vol. 3257. - P. 118-125.
28. Taroni P., Comelli D., Pifferi A., Cubeddu R. Absorption properties of breast: the contribution of collagen // *Biomedical Optics (Optical Society of America)*. – 2006. - paper SH39.
29. Wang Q., Yang H., Agrawal A., Wang N.S., Pfefer T.J. Measurement of internal tissue optical properties at ultraviolet and visible wavelengths: Development and implementation of a fiberoptic-based system // *Optics Express*. – 2008. - Vol. 16, No. 12. - P. 8685-8703.
30. Cilesiz F., Welch A.J. Light dosimetry: effects of dehydration and thermal damage on the optical properties of the human aorta // *Applied Optics*. –1993. – Vol.32, №4. – P. 477-487.
31. Essenpreis M., P. van der Zee, P. S. Jones, P. Gewehr, and T. N. Mills, Changes in scattering phase function of rat liver at 1.064  $\mu\text{m}$  and 1.32  $\mu\text{m}$  following coagulation // *Lasers Surg. Med. Suppl.* –1991. – Vol.3, №5.
32. Essenpreis M. Personal communication during Laser Coagulation of Superficial and Deep Lesions // *A Workshop for Basic Scientists and Clinicians, at University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston*. –1991. – Vol. 7.

33. Pickering John W., Bosman Saskia, Paul Posthumus, Peter Blokland, Johan F. Beek, Martin J. C. van Gemert. Changes in the optical properties (at 632.8 nm) of slowly heated myocardium// APPLIED OPTICS –1993. – Vol.32, №4. – P. 367-371.
34. Schwarzmaier H.J, Goldbach Th, Heintzen M, Muller W, Kaufmann R. Changes in optical density after Nd:YAG laser carbonization of human vessel wall // SPIE. – 1994. - Vol. 2100. - P. 137-142.
35. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology: Development, structure and Function. Ten Cate's Oral Histology Series. - Elsevier Health Sciences, 2008. - 411 p.
36. Amelink A., Kaspers O.P., Sterenborg H.J.C.M., van der Wal J.E., Roodenburg J.L.N., Witjes M.J.H.. Non-invasive measurement of the morphology and physiology of oral mucosa by use of optical spectroscopy // Oral Oncology. – 2008. – Vol. 44. - P. 65–71.
37. Maiborodin I.V., Gavrilova V.V., Kolmakova I.A., Pritchina I.A., Kozlova E.V., Kovyntsev A.N., Shevela A.I., Kolesnikov I.S., Sheplev B.V., Kovyntsev D.N. Gingival tissues age- and gender-specific peculiarities in healthy conditions and in cases of chronic apical periodontitis // Stomatologiya. – 2009. – Vol. 2. - P. 29-33.
38. Damante C.A., Greggi S.L.A., Sant'Ana A.C.P., Passanezi E., Taga R. Histomorphometric Study of the Healing of Human Oral Mucosa After Gingivoplasty and Low-Level Laser Therapy // Lasers in Surgery and Medicine. – 2004. – Vol. 35. – P. 377–384.
39. Seppala B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes // J. Periodontol. – 1997. – Vol. 68, №12. – P.1237–1245.
40. Segulier S, Godeau G, Brousse N. Collagen fibers and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: A comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis // J. Periodontol. – 2000. – Vol. 71, №7. – P.1079–1085.
41. Кучумова Е.Д., Ткаченко Т.Б. Особенности микроциркуляции пародонта и пульпы зуба // Государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова, Материалы научно – практической конференции «Методы исследования микроциркуляции в клинике». - Санкт-Петербург, 2001.
42. Feldchtein F.I., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M., Iksanov R.R., Kuranov R.V., Sergeev A.M., Gladkova N.D., Ourutina M.N., Warren, J.A. Jr., Reitze D.H. In vivo OCT imaging of hard and soft tissue of the oral cavity // Optics Express. – 1998. - Vol. 3, №6. - P. 239-250.
43. Sugiura Y., Soga Y., Nishide S., Kono K., Takahashi K., Fujii N., Ishimaru F., Tanimoto M., Nishimura F., Takashiba Sh. Evaluation of xerostomia in hematopoietic cell transplantation by a simple capacitance method device // Support Care Cancer. – 2008. – Vol. 16. – P.1197–1200.
44. Coluzzi D.J. Fundamentals of dental lasers: science and instruments // The Dental Clinics of North America. -2004. – Vol. 48. - P. 751–770.
45. Zolotarev V.M., Mikhailov B.A., Alperovich L.L., Popov S.I. Dispersion and absorption of liquid water in the infrared and radio regions of the spectrum // Optics and Spectroscopy. – 1969. - Vol. 27. – P.430-432.
46. Colston B.W. Jr., Everett M.J., Da Silva L.B., Otis L.L., Stroeve P., Nathel H. Imaging of hard- and soft-tissue structure in the oral cavity by optical coherence tomography // Applied Optics. – 1998. -Vol. 37, №16. - P. 3582-3585.
47. Assessment of oral health: diagnostic techniques and validation criteria / Monographs in oral science, Vol. 17 / volume editor R.V. Faller. - Karger, 2000. - 195 p.

48. Colston B.W. Jr., Sathyam U.S., DaSilva L.B., Everett M.J., Stroeve P., Otis L.L. Dental OCT // Optics Express. – 1998. – Vol. 3, №6. – P. 230-238.
49. Colston B.W. Jr., Everett M.J., Da Silva L.B., Otis L.L., Stroeve P., Nathel H. Optical Coherence Tomography for Diagnosing Periodontal Disease // Proc. SPIE. – Vol. 2973. – P. 216-220.
50. Tuchin V.V. Optical clearing of tissues and blood using the immersion method // J. Phys. D: Appl. Phys. -2005. – Vol. 38. – P. 2497–2518.
51. Sergeev A., Gladkova N., Feldchtein F., Gelikonov V., Gelikonov G., Snopova L., Ioannovich J., Frangia K., Pirza T., Antoniou I., Dunn A., Richards-Kortum R.. Melanin effect on light scattering in tissues: from electrodynamics of living cell to OCT imaging // Proc. SPIE. – Vol. 2981. – P. 58-63.
52. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2-х т. / пер. с англ. под ред. Тучина В.В. – М.: Физматлит, 2007
53. Bashkatov A.N., Genina E.A., Kochubey V.I., Tuchin V.V., Chikina E.E., Knyazev A.B., Mareev O.V.. Optical Properties of Mucous Membrane in the Spectral Range 350–2000 nm // Optics and Spectroscopy. – 2004. – Vol. 97, № 6. – P. 978–983.
54. Исаченко В.П., Осипова В.А., Сукомел А.С. Теплопередача: Учебник для вузов. – М.: Энергоиздат, 1981. – 416 с.
55. Valvano J.W. Tissue Thermal Properties and Perfusion // Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue / Ed. by Welch A.J. and van Gemert M.J.C. – N.Y., 1995. – P. 445-488.
56. Макаров В.А., Боровков М.Ф., Ермолаев А.П., Кособрюхов А.Н., Рудь И.А. Практикум по ветеринарно-санитарной экспертизе с основами технологии продуктов животноводства. – М.: Агропромиздат, 1987. – 271 с
57. Гинзбург А.С., Громов М.А., Красовская Г.И. Теплофизические характеристики пищевых продуктов. – М.: Агропромиздат, 1990. – 287 с.
58. Orr L.S., Eberhart R.C. Overview of Bioheat Transfer // Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue / Ed. by Welch A.J. and van Gemert M.J.C. – N.Y., 1995. – P. 367-384.
59. Zhu D., Luo Q., Zhu G., Liu W. Kinetic Thermal Response and Damage in Laser Coagulation of Tissue // Lasers in Surgery and Medicine. – 2002. – V. 31. – P. 313–321.
60. Engelen L., de Wijk R.A., Prinz J.F., van der Bilt A., Janssent A.M., European F.B. The Effect of Oral Temperature on the Temperature Perception of Liquids and Semi-Solids in the Mouth // Journal of Oral Sciences. – 2002. – V. 110. – P. 412-416.
61. Трофимова Т.И. Курс физики. – М.: Высшая школа, 1985. – 432 с.
62. Дульнев Г.Н., Заричняк Ю.П. Теплопроводность смесей и композиционных материалов. Справочная книга. – Л.: Энергия, 1974. – 264 с.
63. Исимару А. Распространение и рассеяние волн в случайно-неоднородных средах. Т. 1. Однократное рассеяние и теория переноса. – М.: Мир, 1981. – 281 с.
64. Star W.M. Diffusion Theory of Light Transport // Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue / Ed. by Welch A.J. and van Gemert M.J.C. – N.Y., 1995. – P. 131-206.
65. Hall A. On an experiment determination of  $\pi^{-1}$  // Messeng. Math. - 1873. - № 2.
66. Самарский А.А. Теория разностных схем. - М., 1983.
67. Metropolis N., Ulam S. The Monte-Carlo method // J. Amer. Stat. Assos. – 1949. – Vol. 44, № 247.

68. Владимиров В.С., Соболев И.М. Расчёт наименьшего характеристического числа уравнения Пайерлса методом Монте-Карло // Вычислит. Математика. – 1958. - №3.
69. Соколов В. В., Филоненко Е. В., Телегина Л. В., Булгакова Н. Н., Смирнов В. В. Комбинация флуоресцентного изображения и локальной спектрофотометрии при флуоресцентной диагностике раннего рака гортани и бронхов// Квантовая электроника. – 2002. №11. – С. 963-968
70. Попов А. Ю., Салмин В. В., Салмина А. Б. Спектрофлуориметрический метод оценки ишемии миокарда// Вестник КрасГУ. Серия физ.-мат. науки – 2005. №4. – С. 89-92
71. Дронова О. Б., Третьяков А. А. Исследование возможностей лазер - индуцированной автофлуоресценции в диагностике пищевода Баррета // Сибирский онкологический журнал. – 2008. №4(28). – С. 11-16
72. Салмин В. В. УФ лазер-индуцированная автофлуоресцентная спектроскопия для медицинской диагностики: Автореф. дис. ... док. физ.- мат. наук. Саратов, 2012. – 45 с.
73. Привалов В. Е. Моделирование распространения лазерного излучения в неоднородных средах со сложной геометрией/ В.Е. Привалов, А.Ю. Сетейкин, А.Е. Fotiadi. – Научно-технические ведомости СПбГПУ. – № 1(165). – 2013. – С. 45.
74. Пушкарева А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани. Учебное пособие. – СПб:СПбГУ ИТМО, 2008. – 103 с.
75. Welch A.J. Propagation of Fluorescent Light / A.J. Welch, C. Gardner, R. Richards-Kortum, E. Chan, G. Criswell, J. Pfefer, S. Warren // Lasers in Surgery and Medicine.– 1997.– №21, p. 166-178
76. Синичкин, Ю. П. Флуоресцентная и спектрально-поляризационная диагностика биологических тканей in vivo: дис. ... д.ф.-м.наук. Саратов, 2003
77. Haishan Zeng. Reconstruction of in vivo skin autofluorescence spectrum from microscopic properties by Monte Carlo simulation/ H. Zeng, C. MacAulay, D. I. McLean, B. Palcic// Journal of Photochemistry and Photobiology. – 1997. – №38. – P. 234-240
78. Xiaodong Chen. Construction of tissue autofluorescence spectra by Monte-Carlo simulation/ Xiaodong Chen, Hongbo Xie, Zhi Xu, Daoyin Yu// Proc. SPIE. –2002. – Vol. 3897
79. Wei Theng. Autofluorescence Spectrum of Human Lung Tissue by Monte Carlo Modelling/ W. Theng, S.M. Krishnan, Z. Huang, T. C. Chia, G. Chiang, S. Lee// Proc. SPIE. –1999. – Vol. 4916
80. Wu J. Analytical model for extracting intrinsic fluorescence in turbid media / J. Wu, M.S. Feld, R.P. Rava // Applied Optics.– 1993.– vol. 32.– №19, p. 3585-3595
81. Wang L. Hybrid model of Monte Carlo simulation and diffusion theory for light reflectance by turbid media / L. Wang, S.L. Jacques // J. Opt. Soc. Am. A.– 1993.– vol. 10.– №8, p. 1746-1752
82. Wang L. MCML - Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues / L. Wang, S.L. Jacques, L. Zheng// Computer Methods and Programs in Biomedicine.– 1995.– №47, p. 131-146
83. Jacques S.L. Light distributions from point, line and plane sources for photochemical reactions and fluorescence in turbid biological tissues// Photochemistry and Photobiology.– 1998.– vol. 67.– №1, p. 23-32

84. Henyey L.G. Diffuse radiation in the Galaxy / L.G. Henyey, J.L. Greenstein // *Astrophysical Journal*. – 1941. – vol. 93, p. 70-83
85. Keizer M. Light Distribution in Artery Tissue: Monte Carlo Simulation for Finite-Diameter Laser Beams. – *Laser in Surgery and Medicine*. – №9. – 1998. – P.148-154.
86. Основы физиологии человека / Под ред. Б.И. Ткаченко. – Санкт Петербург: Международный фонд истории науки, 1994.
87. Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. – М.: Медицина, 1997.
88. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: Пер. с англ. – М.: Мир, 1996.
89. Шумной В.К. Общая биология. – М.: Просвещение, 2001. – 462 с.
90. Березов Т.Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
91. Любарев А.Е., Курганов Б.И. Изучение необратимой тепловой денатурации белков методом дифференциальной сканирующей калориметрии // *Успехи биологической химии*. – 2000. – Т. 40, №1. – С. 43-84.
92. Костюк П.Г. Биофизика. – Киев: Выща школа, 1988. – 504 с.
93. Henriques E.C, Jr. Studies of Thermal Injury V.: The Predictability and the Significance of Thermally Induced Rate Processes Leading to Irreversible Epidermal Injury // *Arch. Pathol.* – 1947. – Vol. 43. – P. 489-502.
94. Wright N.T. On a relationship between the Arrhenius parameters from thermal damage studies // *Journal of biomechanical engineering*. – 2003. – Vol. 125. – P. 300-304.
95. Takata A. Development of Criterion for Skin Burns // *Aerosp. Med.* – 1974. – Vol. 45. – P. 634-637.
96. Pearce J., Cheong W.E., Pandit K., McMurray T., Thomsen S. Kinetic Models of Coagulation Processes // *Proc. SPIE*. – 1991. – Vol. 1422. – P. 27-31.
97. Pearce J., Thomsen S., Vijverberg H., McMurray T. Kinetics of Birefringence Changes in Thermally Coagulated Rat Skin Collagen // *Proc. SPIE*. – 1993. – Vol. 1876. – P. 180-186.
98. Pearce J., Liao W.H., Thomsen S. The Kinetics of Thermal Damage: Estimation and Evaluation of Model Coefficients // *Advances in Heat and Mass Transfer in Biotechnology, ASME*. -1998. – Vol. HTD-362. – P. 71-75.
99. Pearce J., Thomsen S. Kinetic Models of Tissue Fusion Processes // *Proc. SPIE*. -1992. – Vol. 1643. – P. 251-260.
100. Weir C.E. Rate of Shrinkage of Tendon Collagen-Heat, Entropy, and Free Energy of Activation of the Shrinkage of Untreated Tendon. Effect of Acid, Salt, Pickle, and Tannage on the Activation of Tendon Collagen // *Journal of the American Leather Chemists Association*. -1949. – Vol. 44. – P. 108-140.
101. Miles C.A. Kinetics of Collagen Denaturation in Mammalian Lens Capsules Studied by Differential Scanning Calorimetry // *Int. J. Biol. Macromol.* -1993. – Vol. 15. – P. 265-271.
102. Kampmeier J., Radt B., Birngruber R., Brinkmann R. Thermal and Biomechanical Parameters of Porcine Cornea // *Cornea*. – 2000. – Vol. 19. – P. 355-363.
103. Смирнов М.З., Пушкарева А.Е. Влияние кровотока на лазерный нагрев кожи // *Оптика и спектроскопия*. – 2005. – Т. 99, №5. – С. 877-880.
104. Н.Н. Рыкалин. Расчеты тепловых процессов при сварке. М., Машгиз, 1951, 296 с.
105. А.Н. Тихонов, А.А. Самарский. Уравнения математической физики. – М.: Наука, 1972

106. Цисанова Н. Фотоэпиляция: научный и практический аспекты // Косметика и медицина. – 2000. – №1. – С. 4-12.
107. Anderson R.R., Parrish J.A. Microvasculature Can Be Selectively Damaged Using Dye Lasers: a Basic Theory and Experimental Evidence in Human Skin // Lasers in Surgery and Medicine. – 1981. – V. 1. – P. 263-276.
108. Anderson R.R., Parrish J.A. Selective Photothermolysis: Precise Microsurgery by Selective Absorption of Pulsed Radiation // Science. – 1983. – V. 220. – P. 524-527.
109. Власов П.Г. Селективная коагуляция сосудистых дефектов лица лазерной установкой на парах меди «ЯХРОМА-М» // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, №3. – С. 100-104.
110. Altshuler G.B., Anderson R.R., Manstein D., Zenie H.H., Smirnov M.Z.. Extended theory of selective photothermolysis // Lasers in Surgery and Medicine. – Vol. 29, №5. – P. 416 – 432.
111. Альтшулер Г.Б., Смирнов М.З., Пушкарева А.Е. Моделирование лазерных и ламповых процедур лечения телеангиэктазии // Оптика и спектроскопия. – 2004. – Т. 97, №1. – С. 151-154.
112. Смирнов М.З., Пушкарева А.Е., Сургутская Е.В. Сравнительный анализ воздействия излучения лазерного и лампового источников на вены // Научно-технический вестник СПбГИТМО(ТУ). Выпуск 9. Подготовка научных кадров: методики, технологии, результаты / Под ред. Ю.А. Гатчина. – СПб.: СПбГИТМО(ТУ), 2003. – С. 37-40.

**Миссия университета** – генерация передовых знаний, внедрение инновационных разработок и подготовка элитных кадров, способных действовать в условиях быстро меняющегося мира и обеспечивать опережающее развитие науки, технологий и других областей для содействия решению актуальных задач.

---

## **КАФЕДРА ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЛАЗЕРНОЙ ТЕХНИКИ**

Лазерные технологии не случайно называют технологиями XXI века. Открытые в середине прошлого века, лазеры сегодня широко проникли в промышленность, связь, строительство, транспорт, медицину, биологию, экологию, искусство, шоу-бизнес и другие сферы жизни. Лазерные принтеры, оптические диски (CD, DVD, Blu-ray и др.), лазерные торговые сканеры и лазерные шоу сегодня известны всем. Менее известны широкой публике, но не менее важны лазерные технологии в микроэлектронике для нанесения и структурирования тонких пленок, для резки и сварки брони, закалки инструментальных сталей, декоративной обработки дерева, камня и кожи, при лечении болезней глаз, сосудов, опухолей и т.д., а в ближайшей перспективе – для избавления человечества от очков и морщин (да, да – сотни операций по лазерной полировке роговицы глаза и кожи уже проведены). На повестке дня сегодня – лазерные аддитивные технологии - создание трехмерных объектов за счет прямой трансформации виртуального (компьютерного) образа в материальный объект при взаимодействии лазерного излучения с веществом, разработка лазерного управляемого термоядерного синтеза, лазерных реактивных двигателей, и многое-многое другое.

### **История кафедры ЛТиЛТ**

Кафедра была создана 15 мая 2015 года путем объединения двух кафедр — Лазерной техники и биомедицинской оптики (ЛТБМО) и Лазерных технологий и экологического приборостроения (ЛТЭП). История кафедры начинается в 1963 году, когда, всего через три года после создания первого лазера, К.И. Крыловым была создана кафедра квантовой радиоэлектроники, впоследствии получившая название «Кафедра лазерной техники и биомедицинской оптики». Кафедра первой в России начала подготовку и выпуск специалистов по новому направлению в науке и технике – квантовой электронике, лазерной физике и технике. С самого начала создания кафедры серьезное внимание было уделено фундаментальной подготовке в области математики и физики, физическому эксперименту, учебно–исследовательской работе студентов. В кратчайшие сроки была создана проблемная научно–исследовательская лаборатория, а затем и отраслевая лаборатория, что значительно расширило круг проводимых научных исследований и обеспечило их высокий научный уровень. Основными научными направлениями кафедры стали оптика лазеров, силовая и нелинейная оптика, радиооптика, неразрушающий контроль материалов и изделий, биомедицинская оптика.

В 1965 г. В.П. Вейко (учеником К.И. Крылова по кафедре спецфизики в ЛЭТИ) в ИТМО была организована лаборатория лазерных технологий (совместно с ЛКТБ

«Светлана»), которая в 1975-76 г.г. была преобразована в отраслевую (двух министерств – Высшего образования и Электронной промышленности), а в дальнейшем - в 1980 г. на базе лаборатории была создана кафедра, которая впоследствии получила название кафедры «Лазерных технологий и экологического приборостроения». В 1976 г. научные работы отраслевой лаборатории по «Физическим основам лазерной обработки тонких пленок» удостоены Премии Президиума АН СССР за лучшую научную работу в области «Фундаментальных проблем микроэлектроники». В 1983 и 1984 гг. работы кафедры Лазерных технологий и экологического приборостроения удостоены Премий Минвуза СССР за лучшую научную работу, а в 1986 г. совместно с рядом других организаций - Государственной Премии СССР в области науки и техники за «Разработку и широкое внедрение в промышленность процессов лазерной обработки тонких пленок».

В 1994 г. кафедры ЛТБМО и ЛТиЭП выступили инициаторами организации новой специальности «Лазерная техника и лазерные технологии», по которой в настоящее время ведут подготовку и систематический выпуск специалистов 11 ВУЗов России.

С 2000 г. лаборатория и кафедра Лазерных технологий и экологического приборостроения признаны Ведущей научной школой Российской Федерации по «Фундаментальным основам лазерных микро- и нанотехнологий», этот статус ежегодно подтверждается вплоть до 2015 г.. В 2010 г. работы кафедры совместно с рядом других организаций удостоены Премии Правительства России в области образования за «Создание инновационной системы подготовки специалистов по лазерной обработке материалов».

За время существования кафедр ЛТБМО и ЛТиЭП подготовлено более двух тысяч специалистов в области лазерной техники и лазерных технологий, свыше 80 выпускников и сотрудников кафедр защитили кандидатские и докторские диссертации и более 20 имеют учёное звание профессора. По результатам работ кафедр издано более 15 монографий. Результаты исследований сотрудников изложены более чем в 500 научных статьях и 50 патентах и авторских свидетельствах.

В настоящее время кафедра ЛТиЛТ активно сотрудничает с университетами и институтами Германии, Китая, Франции, Италии и других стран.

#### **Основные научные направления кафедры ЛТиЛТ:**

- Фундаментальные исследования в области взаимодействия лазерного излучения с веществом: лазерная абляция и конденсация металлических и композиционных пленок.
- Термохимическое действие лазерного излучения.
- Фазово-структурные переходы в функциональных материалах под действием лазерного излучения.
- Лазерная локальное осаждение и обработка тонких пленок.
- Лазерная инженерия поверхности.
- Лазерные технологии прецизионной размерной обработки.
- Сверхкороткие лазерные воздействия и их применение.
- Создание новых оптических материалов и элементов фотоники, микро- и волоконной оптики на базе лазерных технологий.
- Лазерная очистка и дезактивация в промышленности.
- Лазерный трехмерный синтез объемных изделий.

- Промышленные (индустриальные) инновационные технологии на основе волоконных лазеров для различных областей машиностроения и приборостроения.
- Взаимодействие лазерного излучения с конструкционными, функциональными материалами и биологическими тканями.
- Лазерные-оптические системы для объемных изображающих технологий: визуализация медицинских изображений и систем создания и сохранения культурного наследия, Laser 3D Ent. and Light Shows.
- Лазерная очистка и реставрация произведений культурно-исторического наследия.
- Лазерные биомедицинские технологии (флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия).
- Лазерная стоматология и офтальмология.
- Лазерная дезактивация радиоактивно-загрязненных поверхностей.
- Лазерные микро- и нанотехнологии для различных направлений: механики, электроники, фотоники (оптики), флюидики, газоаналитики, фармацевтики, медицины и биологии.
- Нелинейно-оптические процессы и материалы в лазерной физике и технике.
- Интеллектуальные оптические и лазерные системы.
- Космическая оптика и технологии
- Лазеры и оптика в космических технологиях.
- Лазерные технологии в ядерных и термоядерных технологиях.
- Лазерные дальномеры и высотомеры, лазеры для стандартов частоты и времени.
- Лазерное освещение.
- Петабитная оптическая память.
- Лазерное управление структурой и свойствами поверхности (структура, морфология, физико-химические свойства).
- Лазерная очистка и сопутствующая обработка поверхности (в том числе дезактивация, флексвалы, биосовместимость, прокатные валы).
- Волоконные лазерные технологии.
- Многофункциональные нанозонды.
- Лазерные технологии на основе сверхкоротких лазерных импульсов.
- Лазерное наноструктурирование методами лазерной термохимии и др.

Заведует кафедрой лазерных технологий и лазерной техники Заслуженный деятель науки России, Лауреат Государственной Премии СССР и Премии Правительства РФ, действительный член Академии Инженерных Наук РФ, д.т.н., профессор В.П. Вейко. Среди преподавателей кафедры Почетный работник высшей школы, д.т.н., профессор Е.Б. Яковлев, д.т.н., профессор Е.А. Шахно, Почетный работник высшей школы, к.ф.-м.н., доцент Г.Д. Шандыбина, Почетный работник высшей школы д.т.н. профессор В.Ю. Храмов, д.ф.-м.н. профессор А.В. Беликов, Почетный работник высшей школы к.т.н., доцент Смирнов С.А.. Занятия по основам биомедицинской оптики проводят ведущие специалисты Санкт-Петербургского

Государственного медицинского университета им академика И.П. Павлова: д.б.н. профессор И.А. Михайлова, д.м.н. профессор В.И. Томсон, к.б.н. доцент Л.А. Александрова. Также занятия проводят: к.ф.–м.н. доцент А.В. Скрипник, к.ф.–м.н., доц. Ю.И. Копилевич, к.т.н., доцент А.А. Петров, к.т.н. доцент К.В. Шатилова, к.т.н. доцент А.Е. Пушкарева, к.т.н. доцент Д.Ю. Сачков, молодые научные сотрудники, кандидаты наук Э.И. Агеев, А.А. Самохвалов, Г.В. Одинцова, А.Н. Сергеев и др.

Кафедра ЛТиЛТ осуществляет подготовку бакалавров (12.03.05) и магистров (12.04.05) по направлению «Лазерная техника и лазерные технологии», бакалавров по направлению 16.03.01 «Техническая физика», магистров по направлению 12.04.02 «Оптотехника», кандидатов и докторов наук по специальностям 05.11.07 "Оптические и оптико–электронные приборы", 05.27.03 "Квантовая электроника" и 01.04.05 "Оптика".

Пушкарева Александра Евгеньевна  
Кузнецова Анна Александровна

## **Компьютерное моделирование в оптике биотканей**

**Учебное пособие**

В авторской редакции

Редакционно-издательский отдел Университета ИТМО

Зав. РИО

Н.Ф. Гусарова

Подписано к печати «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Заказ № \_\_\_\_\_

Тираж 100 экз.

Отпечатано на ризографе

**Редакционно-издательский отдел**  
**Университета ИТМО**  
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49