ИТМО

А.В. Беликов, Ю.В. Федорова

ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (часть 1)

Санкт-Петербург
2026

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УНИВЕРСИТЕТ ИТМО

А.В. Беликов, Ю.В. Федорова

ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (часть 1)

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

РЕКОМЕНДОВАНО К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В УНИВЕРСИТЕТЕ ИТМО
по направлению подготовки 12.03.05 Лазерная техника и лазерные технологии в качестве учебного пособия для реализации основных профессиональных образовательных программ высшего образования бакалавриата

Санкт-Петербург
2026

Беликов А.В., Федорова Ю.В., Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях (часть 1) – СПб: Университет ИТМО, 2026. – 65 с.

Рецензент(ы):
Храмов Валерий Юрьевич, доктор технических наук, профессор, тьютор института лазерных технологий, Университета ИТМО.

Настоящее учебное пособие содержит информацию, необходимую для успешного освоения материала лекций по дисциплинам «Биофотоника», «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях» и выполнения лабораторных работ по дисциплине «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях». Главы 1–3 учебного пособия предназначены для студентов, обучающихся в бакалавриате по дисциплинам «Биофотоника» и «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях» направления 12.03.05 «Лазерная техника и лазерные технологии». Глава 4 учебного пособия предназначена для студентов, обучающихся в бакалавриате по дисциплине «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях» направления 12.03.05 «Лазерная техника и лазерные технологии».

Объём учебного пособия – 65 стр. (включая титульный лист, содержание, введение, четыре главы, требования к оформлению отчета, список рекомендованной литературы). Рисунков – 16, таблиц – 7, формул – 3.

ИТМО (Санкт-Петербург) — национальный исследовательский университет, научно-образовательная корпорация. Альма-матер победителей международных соревнований по программированию. Приоритетные направления: IT и искусственный интеллект, фотоника, робототехника, квантовые коммуникации, трансляционная медицина, Life Sciences, Art&Science, Science Communication.

Лидер федеральной программы «Приоритет-2030», в рамках которой реализовывается программа «Университет открытого кода». С 2022 ИТМО работает в рамках новой модели развития — научно-образовательной корпорации. В ее основе академическая свобода, поддержка начинаний студентов и сотрудников, распределенная система управления, приверженность открытому коду, бизнес-подходы к организации работы. Образование в университете основано на выборе индивидуальной траектории для каждого студента.

ИТМО пять лет подряд — в сотне лучших в области Automation & Control (кибернетика) Шанхайского рейтинга. По версии SuperJob занимает первое место в Петербурге и второе в России по уровню зарплат выпускников в сфере IT. Университет в топе международных рейтингов среди российских вузов. Входит в топ-5 российских университетов по качеству приема на бюджетные места. Рекордсмен по поступлению олимпиадников в Петербурге. С 2019 года ИТМО самостоятельно присуждает ученые степени кандидата и доктора наук.

© Университет ИТМО, 2026
© Беликов А.В., Федорова Ю.В., 2026

Содержание

Введение……...	4
Глава 1. Лазеры для медико-биологических исследований …….……..	5
Глава 2. Лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) сосудистых и онкологических заболеваний ……..…….	12
Глава 3. Эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК) сосудов ……..…	24
Глава 4. Лабораторная работа №1. TracePro моделирование распространения света в многослойной биоткани. Оптическое моделирование неконтактного метода экспресс-диагностики внутричерепной гематомы. …….....	42
Требования к оформлению отчета……	56
Список рекомендованной литературы……..	57

Введение

Лазерные технологии широко применяются в современном мире, в том числе в медико-биологических исследованиях. В последнее время эта область применения активно развивается в направлении использования лазерного излучения в интерстициальной термотерапии сосудистых и онкологических заболеваний, эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) сосудов. При разработке новых лазерных технологий для медико-биологических исследований и создании высокоэффективных лазерных приборов, реализующих эти технологии, необходимо знать параметры современных лазерных систем, особенности их использования в медико-биологических исследованиях; владеть современными методами расчета распределений света, тепла и повреждения в биотканях; уметь сделать выбор параметров лазерного излучения для исследования.

Настоящее учебное пособие содержит информацию, необходимую для успешного освоения материала лекций по дисциплинам «Биофотоника», «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях», выполнения лабораторных работ по дисциплине «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях и может быть использовано обучающимися и преподавателями в учебном процессе, включая контактную работу (лекции, лабораторные), а также самостоятельную работу студента (СРС) по указанным дисциплинам. Лабораторные работы реализуются на основе компьютерного моделирования, что дает возможность приобрести знания, умения и навыки работы с современными компьютерными средствами моделирования оптических, теплофизических и биофизических процессов, происходящих в биотканях при фракционном лазерном воздействии, изменять в широком диапазоне условия численных экспериментов и предсказывать результаты экспериментов, но не позволяет наблюдать реальные процессы.

Главы 1–3 учебного пособия предназначены для студентов, обучающихся в бакалавриате по дисциплинам «Биофотоника» и «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях» направления 12.03.05 «Лазерная техника и лазерные технологии». Глава 4 учебного пособия предназначена для студентов, обучающихся в бакалавриате по дисциплине «Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях» направления 12.03.05 «Лазерная техника и лазерные технологии».

Объём учебного пособия – 65 стр. (включая титульный лист, содержание, введение, четыре главы, требования к оформлению отчета, список рекомендованной литературы). Рисунков – 16, таблиц – 7, формул – 3.

Глава 1. Лазеры для медико-биологических исследований

Лазеры с успехом применяются для решения широкого круга задач, связанных с медико-биологическими исследованиями. К числу наиболее известных следует отнести использование лазеров при исследовании поглощения, рассеяния и поляризации биотканей; однофотонной и многофотонной люминесценции биотканей; сонолюминесценции; нелинейного взаимодействия света с биотканями; фототермических взаимодействий, вызывающих повышение температуры и селективное повреждение биотканей, в том числе в интерстициальной термотерапии сосудистых и онкологических заболеваний, эндовазальной лазерной коагуляции сосудов; фотоакустических и акустооптические взаимодействий; эффектов связанных с рассеянием когерентного света (спеклов и пр.); фотодинамических эффектов; эффектов при лазерной доставке лекарств и т.д. [1-6].

Особенности применения лазеров для решения широкого круга задач связаны с тем, что лазеры обладают высокой степенью монохроматичности, временной и пространственной когерентности, направленности и поляризованности излучения при значительной его интенсивности и яркости, могут перестраиваться по длинам волн и излучать световые импульсы рекордно короткой длительности [7-15]. Каждая из этих уникальных особенностей в той или иной степени востребована в медико-биологических исследованиях. Так, например, одним из важных для применения лазеров свойств является их способность формировать спекл при отражении когерентного света от шероховатой поверхности. Спекл формируется за счёт сложной интерференции вторичных волн от небольших рассеивающих центров, расположенных на поверхности объекта и в приповерхностном слое, куда проникает свет. Поскольку биообъекты в большинстве своём шероховаты и оптически неоднородны, они формируют спекл и тем самым вносят некоторые искажения в результаты исследований. С другой стороны, спекл-картина несёт информацию о свойствах поверхности и приповерхностного слоя, что можно использовать, например, в диагностических целях.

Лазеры традиционно можно разделить на газовые (CO_2, HeNe и т.д.), твердотельные (рубиновый, неодимовый, гольмиевый, эрбиевый, полупроводниковые, волоконные и т. д.), и жидкостные.

У газовых лазеров есть ряд особенностей. Для газов характерна передача энергии от одного вида атомов к другому в результате неупругих столкновений. В этом случае передача тем эффективней, чем ближе друг к другу лежат уровни газов, поэтому газ в газовых лазерах обычно находится под давлением. Достижение инверсии в газовой среде сильно облегчается относительной медленностью протекания здесь релаксационных процессов, что позволяет на выходе лазера получать излучения с высокой мощностью.

Основные константы для газов (времена жизни уровней атомов и т.д.) хорошо известны, что облегчает их проектирование. К числу наиболее известных в медико-биологических исследованиях газовых лазеров следует отнести: HeNe лазер (λ =0.6328 мкм) и CO_2 лазер (λ =10.6 мкм), а также аргоновый лазер (λ =0.4579÷0.5145 мкм, λ =0.3511÷0.3638 мкм), криптоновый лазер (λ =0.6471÷0.6764 мкм, 0.3507÷0.3564 мкм), лазер на парах меди (λ =0.5105 мкм и λ =0.5782 мкм), лазер на парах золота (λ =0.6278 мкм), азотный лазер (λ =0.3371 мкм) и эксимерные лазеры (XeCl (λ =308 нм), KrF (λ =248 нм), ArF (λ =193 нм)).

Гелий–неоновый (He–Ne) – атомарный газовый лазер, работающий на возбуждённых атомах неона. Накачка осуществляется с помощью тлеющего разряда, возбуждаемого в узком капилляре (1÷5 мм), заполненном гелием и неоном в соотношении (5÷10 : 1) при общем давлении 133 Па. Лазер может работать на многих линиях в видимой и ближней ИК области спектра (всего более 200 линий) и генерировать излучение с длиной волны вплоть до 57 мкм. Однако наиболее интенсивными являются линии с длинами волн 632.8 нм, 1152.3 нм и 3391.2 нм (наиболее эффективным является переход с уровня 3S на уровень 2P, при этом генерируется излучение с длиной волны 632.8 нм). Опустошение нижних лазерных уровней происходит за счёт столкновений атомов газа между собой и, в том числе, со стенками газоразрядной трубки. Уровень выходной мощности в зависимости от конструкции (в основном длины и диаметра активного элемента) составляет от долей до сотен милливатт. Для наиболее интенсивной линии λ = 632.8 нм удельная мощность излучения, получаемая с единицы длины газового разряда, равна 50 мВт/м при удельной мощности разряда (накачки) 50 Вт/м. Для получения такого значения удельной мощности и стабильной генерации лазера необходимо подавлять сопутствующую генерацию на λ = 1152.3 и 3391.2 нм, для чего разработаны разнообразные средства, широко применяемые в коммерческих и лабораторных образцах лазеров. Наиболее простым и надёжным средством, позволяющим получить высокую стабильность параметров излучения, является применение технологии интерференционных покрытий зеркал лазера, обеспечивающих высокое отражение на "рабочей" длине волны и малое на длине волны конкурирующего перехода. Такой путь открывает возможность создания целой гаммы He–Ne лазеров с достаточной мощностью и широким набором длин волн, удовлетворяющих потребностям многих задач медико-биологических исследований. В зависимости от модификации лазеры могут работать в режиме только низшей поперечной моды (TEM_{00}) или в многомодовом режиме (TEM_{MM}), иметь линейную, круговую или эллиптическую поляризацию, излучать на одной или нескольких длинах волн или перестраиваться по длинам волн. Для большинства современных He–Ne лазеров характерным является режим работы на низшей поперечной

моде TEM_{00}, имеющей поперечное распределение интенсивности, очень близкое к распределению Гаусса. Диаметр пучка He–Ne лазеров с λ=632.8 нм обычно составляет 0.5÷2.0 мм. He–Ne лазеры характеризуются высокой стабильностью параметров излучения и значительным сроком службы (до 100 тыс. часов).

Углекислотный (CO_2) – молекулярный газовый лазер, излучающий на колебательно–вращательных линиях молекулярных полос. В CO_2 лазере в качестве активной среды используется смесь газов CO_2, азота (N_2) и гелия (He), обычно находящихся в отношении 1:1:8 соответственно. Этот лазер может быть непрерывным или импульсным. Для возбуждения лазера непрерывного действия используется продольный тлеющий разряд постоянного тока в многокомпонентной смеси CO_2–N_2–He при общем давлении 15÷20 атм. Импульсные TEA–CO_2 лазеры возбуждаются поперечным разрядом и работают при давлениях смеси CO_2–N_2–He, близких к атмосферному. Существуют и другие способы возбуждения активной среды CO_2 лазеров, среди которых следует выделить поперечный высокочастотный (ВЧ) разряд. При его использовании удаётся конструировать малогабаритные лазеры с высокими эксплуатационными характеристиками. CO_2 лазер может работать на многих линиях (до 110) в области длин волн от 9.2 мкм до 11.1 мкм. Для накачки используют тлеющий разряд, при этом переход на верхний лазерный уровень 00^01 происходит очень эффективно благодаря непосредственным столкновениям CO_2 с электронами плазмы тлеющего разряда и благодаря резонансной передаче энергии от молекулы N_2. Гелий за счёт своей высокой теплопроводности способствует поддержанию низкой температуры CO_2 вследствие отвода теплоты к стенкам газоразрядной трубки. Низкая температура CO_2 необходима для того, чтобы избежать заселённости нижних уровней (10^00 и 02^00) за счёт теплового возбуждения. Таким образом, в CO_2 лазере генерация происходит на переходе между двумя колебательными уровнями молекулы CO_2, а N_2 и He значительно повышают коэффициент полезного действия (КПД) лазера. Перестройка линий генерации в CO_2 лазере обычно осуществляется с помощью дифракционной решётки, используемой в качестве одного из зеркал лазера. Наибольшее усиление имеют линии, длины волн которых близки к λ =10.6 мкм, поэтому данный лазер без дисперсионного элемента работает именно на этой длине волны. Выходная мощность таких лазеров составляет 5÷100 Вт, диаметр пучка – 5÷10 мм, расходимость – 1÷5 мрад, КПД – 10÷20%. CO_2 лазеры находят широкое применение в хирургии в качестве альтернативы скальпелю, в терапии и диагностике, в экологических исследованиях и т.п.

В медико-биологических исследованиях очень широко применяются кристаллические твердотельные лазеры, что не в последнюю очередь связано с высокой надежностью и малыми эксплуатационными затратами

этих источников лазерного излучения. К числу наиболее известных твердотельных лазеров следует отнести: рубиновый лазер (0.6943 мкм), который широко применяется для эпиляции, неодимовый лазер (1.064÷1.444 мкм) для хирургии мягких тканей и тканей глаза, эрбиевый лазер (2.69÷2.95 мкм) для обработки твердых биотканей, тулиевый (1.8÷2.072 мкм) и гольмиевый лазеры (2.088÷2.15 мкм), которые применяются для соединения биотканей, а также для эндоскопической хирургии, в частности в урологии, лазеры на стекле (1.054÷1.061 мкм и 1.54 мкм), которые с успехом применяются для коррекции зрения в офтальмологии или для фракционной обработки кожи (Fractional Photothermolysis) в косметологии, полупроводниковые и волоконные лазеры (0.8÷2.4 мкм).

Неодимовые лазеры – обычно это кристаллические твердотельные лазеры на иттрий–алюминиевом гранате, активированном ионами неодима (YAG: Nd). Они находят применение в биотехнологиях в основном для обработки мягких биотканей. Активной средой в YAG: Nd лазерах является кристалл $Y_3Al_5O_{12}$, в котором часть ионов Y^{3+} замещена ионами Nd^{3+}. Типичные уровни легирования для кристалла YAG: Nd составляют порядка 1%. Более высокие уровни легирования (то есть замены Y^{3+} на Nd^{3+}) ведут к тушению флюоресценции, а также к внутренним напряжениям в кристалле, поскольку радиус иона Nd^{3+} примерно на 14% превышает радиус иона Y^{3+}. Нелегированные исходные материалы обычно прозрачны, а после легирования кристалл иттрий–алюминиевого граната приобретает бледно–пурпурную окраску, поскольку линии поглощения Nd^{3+} лежат в красной области. В качестве накачки используются обычно криптоновые или ксеноновые дуговые лампы. Наиболее легко возбуждается линия с λ =1.064 мкм. Также генерация происходит и на линиях λ =0.946 мкм, 1.319 мкм, 1.444 мкм и 1.833 мкм. YAG: Nd лазеры можно разделить на непрерывные, импульсные с непрерывной накачкой и импульсные с импульсной накачкой. По уровню выходной мощности в непрерывном режиме YAG: Nd лазеры уступают лишь CO_2 лазерам. КПД данных лазеров достаточно высок и составляет 2÷5%. Непрерывные лазеры могут генерировать излучение с высокой средней мощностью (65÷250 Вт на λ =1.064 мкм и 30 Вт на λ =1.319 мкм), расходимость при этом может достигать 10÷12 мрад. Средняя мощность излучения импульсных лазеров с непрерывной накачкой (на λ =1.064 мкм) достигает 50 Вт. При этом средняя мощность излучения на λ =1.319 мкм достигает 5 Вт. Импульсные лазеры с импульсной накачкой характеризуются достаточно высокой частотой следования импульсов (25÷300 Гц). Длительность импульса здесь изменяется в пределах от единиц наносекунд до сотен миллисекунд, энергия в импульсе без дополнительных усилителей составляет 0.05÷10.00 Дж, а

средняя мощность достигает 100 Вт, расходимость при этом составляет величину порядка 4÷8 мрад.

Эрбиевые лазеры – обычно это кристаллические твердотельные лазеры на иттрий–алюминиевом гранате, активированном ионами эрбия (YAG: Er). Они находят применение в биотехнологиях в основном для обработки твердых биотканей. По своим энергетическим параметрам YAG: Er лазеры практически не уступают YAG: Nd лазерам, а длина волны их излучения (λ =2.94 мкм) лежит в максимуме полосы нормальных (валентных) колебаний молекулы воды. По этой причине излучение YAG: Er лазеров очень эффективно, на несколько порядков выше, чем излучение YAG: Nd и полупроводниковых лазеров, и на порядок выше, чем излучение CO_2 лазеров, поглощается водосодержащими биотканями, что и определяет особенности их применений в биологии и медицине, в частности, в стоматологии для обработки эмали и дентина зуба. Кроме YAG: Er, к эрбиевым лазерам можно отнести YSGG: Cr,Er лазер (λ =2.79мкм), YAP: Er лазер (λ =2.69мкм), а также YLF: Er лазер (λ =2.81мкм). Оптическая накачка в кристаллических эрбиевых лазерах может быть ламповой или диодной, например, из диапазона 960÷980 нм. В кристаллических лазерах на базе сред, активированных ионами эрбия, генерация наблюдается на переходе с верхнего лазерного уровня $^4I_{11/2}$ на нижний лазерный уровень $^4I_{13/2}$. Особенностью данного перехода для всех перечисленных выше матриц является относительно большое время жизни (8÷10 мс) нижнего лазерного уровня $^4I_{13/2}$. Время жизни верхнего лазерного уровня $^4I_{11/2}$ для большинства кристаллических эрбиевых матриц также достаточно велико (у YLF: Er – 4 мс, у YSGG: Cr,Er – 2 мс). Исключением является YAG: Er кристалл, для которого время жизни верхнего лазерного уровня $^4I_{11/2}$ составляет всего 0.1 мс. В кристалле YAG: Er уровни $^4I_{11/2}$ и $^4I_{13/2}$ расщепляются на подуровни, и генерация (λ =2.94 мкм) наблюдается между подуровнем с энергией E2 =10281 см$^{-1}$ уровня $^4I_{11/2}$ и подуровнем с энергией E1 =6887 см$^{-1}$ уровня $^4I_{13/2}$. К недостаткам эрбиевых лазеров следует отнести большие потери при передаче их излучения по кварцевым оптическим волокнам, что существенно ограничивает возможности использования этих лазеров в эндоскопических процедурах.

Большинство газовых и кристаллических твердотельных лазеров имеют или невысокий КПД, или большие размеры и довольно сложное устройство. В значительной мере конкуренцию им составляют полупроводниковые (диодные) лазеры, излучение которых перекрывает диапазон длин волн от видимого до 200 мкм. Полупроводниковые лазеры имеют высокий КПД (до 66%), чрезвычайно компактны и просты конструктивно. Основным типом накачки для полупроводниковых лазеров является ток инжекции. Полупроводниковый инжекционный лазер представляет собой полупроводниковый диод с p–n переходом, в области

которого при пропускании тока в прямом направлении создаётся инверсия населённости. Активная область (p−n переход) занимает слой толщиной порядка 1 мкм. Очень часто в качестве "рабочего" вещества полупроводникового лазера, генерирующего в ближней ИК области, используется арсенид галлия (GaAs, λ =830 нм), на основе которого делают так называемые гомолазеры (лазеры, работающие на одном p−n переходе). Эти лазеры имеют сравнительно высокую пороговую плотность тока инжекции при комнатной температуре. На два порядка меньшую пороговую плотность тока при комнатной температуре имеют лазеры на гетероструктурах. Часто применяются двойные гетероструктуры, когда в диоде создаются два перехода между различными материалами с толщиной активного слоя 0.1÷0.3 мкм. Для расширения спектрального диапазона и еще большего снижения пороговой накачки также используют разнообразные тройные и четверные соединения. Например, GaP_XAs_{1-X} лазеры перекрывают диапазон длин волн от 830 нм (x=0.0) до 640 нм (x=0.4). Четверной сплав $Ga_XIn_{1-X}As_YP_{1-Y}$ при y =2.2x для разных значений "x" даёт лазеры с длинами волн от 920 нм до 1500 нм. Интересным для биотехнологий классом полупроводниковых лазеров являются лазеры на основе соединений свинца (PbS_{1-X}, $Sn_XPb_{1-X}Te$, $Sn_XPb_{1-X}Se$ и др.), для которых получена генерация в диапазоне длин волн 2.5÷49.1 мкм, но основным их недостатком является необходимость достаточно глубокого охлаждения (20÷40К) при работе в непрерывном режиме. Для инжекционных полупроводниковых лазеров генерация на длинах волн от видимого до инфракрасного диапазонов получена для соединений GaInP, AlGaAs, AlGaInP и GaInAsP. При заданной концентрации компонентов (значение параметра "x") перестройка длины волны в полупроводниковом лазере может осуществляться изменением температуры кристалла, изменением тока через диод (тепловой эффект), приложением внешнего магнитного поля или внешнего давления. Если первые инжекционные полупроводниковые лазеры имели сравнительно небольшую мощность излучения (3÷5 мВт), то в настоящее время созданы системы, которые могут давать непрерывное излучение мощностью 1÷10 Вт с КПД 25÷66%. Ещё бóльшую выходную мощность имеют монолитные линейки и матрицы лазеров, излучающие в непрерывном режиме более 100 Вт. Созданы двумерные решётки, состоящие из большого количества лазеров, генерирующие излучение мощностью до 1000 Вт в квазинепрерывном режиме генерации излучения (QCW) или в режиме длинных импульсов (длительность лазерного импульса 150 мкс, частота следования лазерных импульсов 40 Гц, ток инжекции порядка 80 А, КПД 40%). Кроме накачки током инжекции возможны также и другие способы накачки полупроводниковых лазеров: оптический, электронным пучком, стримерным разрядом, скрещенными электрическим и магнитным полями.

Использование разнообразных способов накачки позволят существенно расширить диапазон длин волн излучения полупроводниковых лазеров от ближнего УФ (λ =320 нм) до дальнего ИК (λ =200 мкм). Например, при двухфотонном лазерном возбуждении в широкозонных полупроводниковых материалах удаётся получить УФ генерацию в диапазоне длин волн 320÷400 нм. Главным недостатком полупроводниковых лазеров является чрезвычайно малый размер пучка на выходе (0.5÷1.0 мкм), что влечёт за собой по сравнению с другими лазерами существенно бóльшую расходимость излучения (20÷40° в плоскости, перпендикулярной плоскости активного слоя и параллельной меньшей стороне p–n перехода). Однако разнообразные технологические приёмы, увеличивающие размер пучка на выходе диода, и применение коллимирующей оптики (цилиндрических линз) позволяют уменьшить расходимость до долей градуса (0.6÷3.0°). Полупроводниковые лазеры широко применяются в медицине для обработки (в том числе коагуляции и иссечения) мягких тканей, а, являясь источником накачки для кристаллических сред, входят в состав лазерных систем для обработки твердых биотканей.

В настоящее время доступна широкая номенклатура лазерных медицинских систем, некоторые представители которых приведены на рисунке 1.1.

Рисунок 1.1. Внешний вид газовых, кристаллических твердотельных и полупроводниковых (диодных) лазерных медицинских систем, представленных на рынке РФ [16-19]

Вопросы для самоконтроля (глава 1).

1. Какова основная длина волны генерации He-Ne лазера?
2. Какова основная длина волны генерации CO_2 лазера?
3. Какова основная длина волны генерации YAG:Nd лазера?
4. Какова основная длина волны генерации YAG:Er лазера?
5. Какова основная длина волны генерации GaAs лазера?

Для углубления знаний рекомендуется самостоятельно ознакомиться с содержанием работ 1 – 19 из списка рекомендуемой литературы, приведенного в конце настоящего учебного пособия.

Глава 2. Лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) сосудистых и онкологических заболеваний

Лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) представляет собой метод лазерного воздействия на патологически измененные ткани или органы (сосуды, опухоли и пр.) изнутри с целью их селективного контролируемого нагрева и разрушения.

В настоящее время сосудистые и онкологические заболевания являются наиболее распространенными причинами смертности среди населения РФ. Наиболее распространенными сосудистыми заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца и головного мозга, артериальная гипертония, а также поражения сосудов кожи. Глиальные опухоли занимают ведущее место среди новообразований центральной нервной системы у взрослых, а первичные глиальные опухоли приводят к быстрой инвалидизации и смертности среди молодых пациентов. К сожалению, несмотря на многообразие традиционных методов лечения, прогноз в большинстве случаев остаётся неблагоприятным. Перспективной альтернативой традиционным методам лечения являются лазерные методы.

Сосудистые заболевания кожи (телеангиэктазии, гемангиомы, «винные пятна» и пр.) являются широко распространёнными патологиями, значимо влияющими на качество жизни пациентов, и представляют собой одну из распространенных причин обращения к врачу. ЛИТТ достаточно широко применяется для лазерного склерозирования сосудов кожи. Однако до сих пор остаётся открытым вопрос лечения сосудов, расположенных на значительной глубине. Проблема заключается в том, что лазерная энергия на пути к сосуду поглощается окружающими сосуд тканями, и в результате, энергии лазерного излучения, достигающей такой сосуд, недостаточно для его склерозирования. При этом поглощённая окружающими сосуд тканями лазерная энергия может повреждать окружающие ткани, но при этом не коагулировать стенки самого содержащего кровь сосуда. Известно, что во время нагрева в крови происходят обратимые и необратимые биофизические процессы, которые могут оказать существенное влияние на её оптические свойства, свойства кожи и сосуда. Например, высвобождается связанный кислород, что приводит к превращению HbO_2 в Hb, т.е. к уменьшению сатурации крови кислородом [20]. Известно, что данный процесс начинает происходить при достижении кровью температуры 46÷48°C [21]. Дальнейший нагрев до температуры 65÷70°C вызывает окисление двухвалентного железа в гемоглобине (Fe^{2+}) до трёхвалентного состояния (Fe^{3+}), то есть образуется метгемоглобин (MetHb). Последовательность термического превращения HbO_2 в Hb, а затем MetHb является универсальной при любом нагреве, в том числе при нагреве непрерывным или импульсным лазерным излучением [21]. При

нагреве до температур около 80 °С протекают необратимые реакции, вызывающие денатурацию и коагуляцию гемоглобина [22].

Спектры поглощения гемоглобина, оксигемоглобина и метгемоглобина крови приведены на рисунке 2.1.

Рисунок 2.1. Спектры поглощения гемоглобина (Hb) [23], оксигемоглобина (HbO) [23] и метгемоглобина (MetHb) [24, 25].

В видимой и ближней инфракрасной областях спектра при уменьшении сатурации кислородом поглощение света кровью в диапазонах длин волн от 420 до 450 нм и от 590 до 800 нм значительно увеличивается, а в диапазоне от 450 до 500 нм уменьшается [26]. Метгемоглобин является дисфункциональной формой гемоглобина и не может связываться с кислородом. Его спектр поглощения значительно отличается от гемоглобина [27]. Поглощение метгемоглобина имеет значительные отличия от поглощения гемоглобина в видимой области в диапазоне 415÷630 нм и в инфракрасной области в диапазоне 800÷1200 нм, что может существенно влиять на спектр поглощения цельной крови, в которой гемоглобин замещается метгемоглобином [28]. Так, по сравнению с оксигемоглобином у метгемоглобина максимальное снижение коэффициента поглощения наблюдается на длине волны 577 нм, а максимальное увеличение – на длине волны 630 нм. Для дезоксигенированного гемоглобина снижение и увеличение коэффициента поглощения наблюдается на длинах волн 560 нм и 630 нм, соответственно [22].

Очевидно, что изменение сатурации кислородом и замещение гемоглобина метгемоглобином в крови будут влиять на интенсивность отражённого от биоткани света, что можно использовать для контроля за изменением оптических свойств биотканей и оптимизации параметров лазерного воздействия, например, при ЛИТТ сосудов кожи, когда необходимо доставить максимально возможное количество энергии в

глубоколежащие слои кожи, не повредив при этом вышележащие слои. В основу метода оптимизации лазерного воздействия при создании новых лазерных систем и технологий с обратными связями может быть положен контроль интенсивности отражённого от кожи сигнала на тех длинах волн, на которых происходит наибольшее изменение оптических свойств биоткани в результате её лазерного нагрева.

Эффективность ЛИТТ глубоколежащих сосудистых патологий кожи может быть повышена за счет эффекта «лазерного просветления», в результате которого под воздействием лазерного излучения с одной длиной волны происходит изменение оптических свойств лежащих над сосудом слоев кожи таким образом, что увеличивается их пропускание (просветлить кожу или опухоль) на второй длине волны. При этом снижаются потери на транспортировку излучения со второй длиной волны и, как следствие, увеличивается энергия, поглощённая сосудом на этой длине волны.

Известно, что при распространении лазерного излучения видимого и ближнего ИК диапазонов в биотканях преобладает рассеяние, причиной которого является различие показателей преломления между структурными компонентами биотканей и внутритканевой жидкостью, а также между клеточными органеллами и цитоплазмой клеток. Для его снижения предложен метод оптического просветления тканей. Оптическое просветление тканей может быть достигнуто различными способами: за счёт применения биосовместимых иммерсионных веществ (просветляющих агентов) и/или физического воздействия (механического, ультразвукового либо лазерного). Известны три механизма снижения светорассеяния при использовании просветляющих агентов: дегидратация ткани; замена интерстициальной или внутриклеточной воды просветляющим агентом с показателем преломления, близким к показателю преломления белковых структур; структурная модификация или диссоциация коллагеновых волокон. Первые два механизма первоначально описаны Тучиным В.В. и соавторами [29], а третий механизм описан и исследован Йе А.Т. (Yeh A.T.) и соавторами [30]. К недостаткам таких процедур относятся локальный гемостаз, токсичность некоторых просветляющих агентов, воспаление, изменение формы ткани и др. [31]. Это приводит к необходимости поиска других способов снижения светорассеяния в биоткани. В этом случае могут использоваться нехимические методы, позволяющие перераспределять воду, например, приложенная механическая сила [32]. Ультразвуковое просветление может увеличить глубину проникновения света с помощью следующих механизмов: ударного воздействия на поверхность ткани [33], создания газовых пузырьков внутри неё [34] и создания волновода от поверхности в глубину ткани [35]. Первый механизм уменьшает рассеивание света путём открытия пор ткани. Второй механизм увеличивает прямое рассеяние за счёт рассеяния Ми на пузырьках. Третий процесс формирует канал внутри биоткани, который имеет более высокий

показатель преломления, чем окружающая ткань, и превращает её в световод. Лазерное излучение ближнего ИК диапазона может применяться для повышения проницаемости кожи для просветляющих агентов [36, 37]. Согласно [33] ультракороткие лазерные импульсы с высокой частотой следования могут быть подходящей альтернативой коротким и длинным импульсам для достижения большей глубины проникновения излучения. Однако просветление мягких тканей под действием лазерного излучения систематически не изучалось. Исследования возможности повышения эффективности просветления мягких тканей как непосредственным неразрушающим воздействием на них лазерного излучения в зависимости от его параметров (длины волны, длительности, мощности и т.п.), так и опосредованным воздействием путём генерации в тканях микропузырьков являются весьма перспективными.

Вопросы влияния лазерного нагрева крови на ее оптические свойства обсуждаются также в работах [35, 36]. К сожалению, в настоящее время в литературе отсутствует комплексный, в том числе численный, анализ взаимосвязи спектров отражения, поглощения и пропускания крови в видимой и ближней ИК области спектра с динамикой содержания в ней дезоксигемоглобина, оксигемоглобина и метгемоглобина, что делает исследование этой взаимосвязи актуальным, особенно в контексте лазерных многоволновых технологий лечения сосудистых заболеваний кожи.

В работе [38] численно методом Монте-Карло исследовано влияние оксигенации крови человека и содержания в ней метгемоглобина на спектры отражения, поглощения и пропускания света в диапазоне длин волн 400÷1100 нм, где рассчитаны спектры мощностей отраженного ($R(\lambda)$), поглощенного ($A(\lambda)$) и прошедшего ($T(\lambda)$) через слой крови света в диапазоне длин волн (λ) 400÷1100 нм при различных комбинациях концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина согласно таблице 2.1.

Таблица 2.1. Комбинации концентраций оксигемоглобина (C_{HbO2}), гемоглобина (C_{Hb}) и метгемоглобина (C_{MetHb}) в крови, используемые в [38].

№	C_{HbO2}, %	C_{Hb}, %	C_{MetHb}, %
1	100%	0%	0%
2	80%	20%	0%
3	60%	40%	0%
4	40%	60%	0%
5	20%	80%	0%
6	0%	100%	0%
7	0%	80%	20%
8	0%	60%	40%
9	0%	40%	60%
10	0%	20%	80%
11	0%	0%	100%

Параметры $dR(\lambda)$, $dA(\lambda)$ и $dT(\lambda)$ определялись по формулам 2.1-2.3:

$$dR(\lambda)_{var} = R(\lambda)_{var} - R(\lambda)_1 \qquad (2.1)$$

где $R(\lambda)_{var}$ – рассчитанная мощность отраженного от крови света с параметрами C_{HbO2}, C_{Hb} и C_{MetHb} для комбинаций №1-11 согласно таблице 2.1, $R(\lambda)_1$ – рассчитанная мощность отраженного от слоя крови света для комбинации №1 согласно таблице 2.1.

$$dA(\lambda)_{var} = A(\lambda)_{var} - A(\lambda)_1 \qquad (2.2)$$

где $A(\lambda)_{var}$ – рассчитанная мощность поглощенного от крови света с параметрами C_{HbO2}, C_{Hb} и C_{MetHb} для комбинаций №1-11 согласно таблице 2.1, $A(\lambda)_1$ – рассчитанная мощность поглощенного от слоя крови света для комбинации №1 согласно таблице 2.1.

$$dT(\lambda)_{var} = T(\lambda)_{var} - T(\lambda)_1 \qquad (2.3)$$

где $T(\lambda)_{var}$ – рассчитанная мощность прошедшего от крови света с параметрами C_{HbO2}, C_{Hb} и C_{MetHb} для комбинаций №1-11 согласно таблице 2.1, $T(\lambda)_1$ – рассчитанная мощность прошедшего от слоя крови света для комбинации №1 согласно таблице 2.1.

Спектры $R(\lambda)_{var}$ и $dR(\lambda)_{var}$, спектры $A(\lambda)_{var}$ и $dA(\lambda)_{var}$ и спектры $T(\lambda)_{var}$ и $dT(\lambda)_{var}$ слоя крови человека толщиной 150 мкм с различным содержанием оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина приведены на рисунке 2.2.

Анализ параметров $dR(\lambda)$, $dA(\lambda)$ и $dT(\lambda)$ использовался для оценки изменений спектров $R(\lambda)$, $A(\lambda)$ и $T(\lambda)$ при различных комбинациях концентрации оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина согласно таблице 2.1 относительно спектра $R(\lambda)$, $A(\lambda)$ и $T(\lambda)$ слоя крови, состоящей только из оксигемоглобина (см. таблица 2.1, комбинация №1), и позволил определить длины волн, на которых интенсивности отраженного, поглощенного и прошедшего через слой крови света максимально изменяются при изменении сатурации крови кислородом и концентрации метгемоглобина в крови, а также длины волн, на которых интенсивности этих световых потоков не изменяются при изменении ее сатурации кислородом и концентрации метгемоглобина в ней.

Установлено, что при замене оксигемоглобина на дезоксигемоглобин основные изменения спектров отражения, поглощения и пропускания происходят в областях длин волн 450÷520 нм, 590÷780 нм и 780÷1100 нм, а при замене дезоксигемоглобина на метгемоглобин в областях длин волн 520÷590 нм, 590÷780 нм и 780÷1100 нм. Обнаружено, что в области длин волн 520÷590 нм с максимумом 580±5 нм замена оксигемоглобина на дезоксигемоглобин в крови не приводит к существенному изменению отражения, поглощения и пропускания, в то время как при изменении содержания метгемоглобина отражение и пропускание в этой области длин волн растут, а поглощение падает.

а)

б)

в)

Рисунок 2.2. Спектры отражения $R(\lambda)_{var}$ и $dR(\lambda)_{var}$ (а), спектры поглощения $A(\lambda)_{var}$ и $dA(\lambda)_{var}$ (б) и спектры пропускания $T(\lambda)_{var}$ и $dT(\lambda)_{var}$ (в) слоя крови человека толщиной 150 мкм с различным содержанием оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина, где *var* – № комбинации согласно таблице 1 ($R(\lambda)_{var}$, $A(\lambda)_{var}$ и $T(\lambda)_{var}$ – сплошная линия, $dR(\lambda)_{var}$, $dA(\lambda)_{var}$ и $dT(\lambda)_{var}$ – пунктирная линия) [38].

Таким образом, численно продемонстрировано, что уменьшение сатурации крови кислородом приводит к росту ее пропускания (просветлению) в диапазонах длин волн 450÷520 нм и 780÷1100 нм, а появление метгемоглобина в крови приводит к ее просветлению в диапазоне длин волн 520÷590 нм.

Лазерные многоволновые технологии лечения сосудистых заболеваний кожи предполагают использование лазерного излучения с одной длиной волны для создания оптимальных условий воздействия на биоткань излучения с другой длиной волны. Так, например, при лазерном склерозировании телеангиэктазий наиболее эффективное их лечение достигается при воздействии сначала с длиной волны 585 нм, а затем с длиной волны 1064 нм [37], что может быть связано с лазероиндуцированными изменениями состава крови, которые существенно меняют оптические свойства крови, и их следует учитывать для достижения оптимального результата лазерного лечения. Оптимальный результат в этом случае может быть достигнут за счет мониторинга оптических свойств биоткани в процессе лазерного воздействия с одной длиной волны и управлением параметрами лазерного излучения с другой длиной волны при достижении оптической характеристикой биоткани оптимального для лазерного воздействия на этой длине волны значения, т.е. при использовании в лазерной системе обратной связи.

Системы обратной связи играют важную роль для повышения безопасности и точности дозирования энергии при лазерном воздействии [39]. При отсутствии точного дозирования лазерного воздействия могут происходить нежелательные эффекты, такие как перфорация биотканей, их ожоги, гипо- или гиперпигментация, некроз. Обратные связи позволяют снизить риск появления этих осложнений за счет изменения мощности, длины волны, времени воздействия и прочее. Наиболее распространенные на сегодня в лазерных медицинских системах обратные связи контролируют температуру рабочего торца волоконно-оптического инструмента [40, 41]. Однако температура не может в полной мере характеризовать изменения в биотканях, происходящие под действием лазерного излучения, в том числе за счет инертности теплового поля и технических трудностей, связанных с ее измерением в зоне лазерного воздействия или внутри биоткани [42]. Обратные связи, основанные на оптических методах, позволяют оценивать результат лазерного воздействия на ткани в режиме реального времени. Например, контроль интенсивности отраженного света на длинах волн, наиболее чувствительных к изменению состояния хромофоров биоткани, может позволить, оценив содержание хромофоров в биоткани, в режиме реального времени адаптировать параметры лазерного воздействия для достижения требуемого результата лечения. Так, например, мониторинг изменений в отраженном свете содержания дезоксигемоглобина и метгемоглобина в крови ткани при ее нагреве может позволить определить

момент времени, когда в определенной спектральной области ткань станет наиболее прозрачной (просветлится) за счет термостимулированного замещения этих хромофоров крови друг другом. Очевидно, что в настоящее время разработка адекватного алгоритма работы и построение любой обратной связи в лазерной медицинской системе для ЛИТТ сосудистых заболеваний, в том числе основанной на измерении оптических характеристик крови, весьма перспективна и является предметом будущих исследований.

Глиальные опухоли занимают ведущее место среди новообразований центральной нервной системы у взрослых. Глиомы являются наиболее распространёнными первичными опухолями головного мозга, для которых характерен инфильтративный тип роста, часто неправильная форма и глубокое расположение, что существенно затрудняет их удаление. Глиобластома представляет собой наиболее агрессивную форму глиом у взрослых пациентов, при котором большинство из них умирают в течение полутора лет с момента постановки диагноза, и у менее 5% из них продолжительность жизни составляет 5 лет [39, 40]. Значительная заболеваемость с ежегодным приростом и неизлечимый характер опухоли создают высокую социальную и медицинскую нагрузку и требуют использования методов, позволяющих проводить эффективное и безопасное лечение пациентов, увеличивающих продолжительность их жизни и сохраняющих её качество. При лечении отдается предпочтение малоинвазивным методам, которые имеют меньший риск осложнений и легче переносятся больными.

В современных клиниках лечение глиом и глиобластом проводят с помощью методов, ставших традиционными: хирургия, химиотерапия, радиотерапия, кибер-нож и гамма-нож. Несмотря на всё многообразие методов лечения, прогноз в ряде случаев остаётся неблагоприятным. Перспективной альтернативой традиционным методам лечения глиальных опухолей являются лазерные методы как менее инвазивные и более безопасные. В качестве таких методов предложены лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) [41], лазерная тераностика [42], интерстициальная фотодинамическая терапия (ИФДТ) [41, 43].

Лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) в онкологии представляет собой метод лечения злокачественных первичных опухолей, в том числе глиальных, и радиационного некроза путём термического повреждения поражённых тканей лазерным излучением, введённым в них через оптическое волокно [44]. В ходе ЛИТТ [45] лазерное излучение, проникая в опухолевую ткань, поглощается в ней молекулами-хромофорами (водой и гемоглобином), что имеет важное значение, способствуя избирательному поглощению лазерной энергии опухолевой тканью, как более васкуляризированной и отёчной, чем нормальный мозг. В результате световая энергия преобразуется в тепловую, что приводит к

нагреву опухолевой ткани выше 70ºС и её гибели. Стоит отметить, что изменения начинают происходить, когда ткани подвергаются гипертермии при температурах выше 38ºС. При этом гипертермию разделяют на физиологическую (при температурах 38÷39.5ºС) и супрафизиологическую (при температурах более 40ºС) [46]. Оба вида гипертермии наблюдаются при ЛИТТ в зависимости от расстояния до лазерного источника [46]. Таким образом, ЛИТТ вызывает гипертермию, которая способна непосредственно убивать клетки в результате коагуляционного некроза [47]. Метод выполняется через фрезевое отверстие (отверстие диаметром ~20 см, созданное в черепе с помощью нейрохирургической фрезы). Контроль границ распределения тепла вблизи важных функциональных зон мозга осуществляется с помощью имплантированного на время операции термодатчика. С помощью этого же датчика измеряется внутричерепное давление. Термически разрушенная лазерным излучением опухоль постепенно рассасывается. Её место занимает либо окружающий мозг, либо оно заполняется ликвором. Диагностику состояния тканей головного мозга до и после операции выполняют с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эффективность и безопасность ЛИТТ во многом зависит от возможности локализации температурного поля внутри опухолевой ткани в строго заданных временных и пространственных границах. К основным преимуществам ЛИТТ относятся малая инвазивность, возможность проводить лечение глубоко расположенных и труднодоступных опухолей, быстрое восстановление пациента и короткий срок пребывания в стационаре. Несмотря на многообещающие клинические результаты, рецидивы и такие осложнения, как кровоизлияние, отёк, судороги и термическое повреждение прилегающих здоровых тканей, остаются серьёзной проблемой ЛИТТ [48].

Современные тенденции свидетельствуют об активном, научно и практически обоснованном совершенствовании ЛИТТ. В технологии ЛИТТ для внутритканевого облучения часто используют оптическое волокно без наконечника на дистальном торце. Однако высокая плотность мощности на дистальном торце волокна часто приводит к перегреву ткани с последующими карбонизацией и испарением. Для снижения риска карбонизации было предложено использовать наконечник, позволяющий диффузно рассеивать лазерное излучение [45]. Важным усовершенствованием ЛИТТ является активное охлаждение наконечника, что позволяет увеличить диаметр зоны поражения тканей опухоли, при этом защищая окружающие нормальные ткани от термического повреждения [49]. Однако такой подход не лишен недостатков. Последние достижения в области технологий позволили объединить ЛИТТ с МРТ и термометрией [48, 49]. В ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, РФ) разработана оригинальная малоинвазивная методика интерстициальной лазерной гипертермии глиальных опухолей, основанная на применении

возвратно-поступательного движения оптического волокна без наконечника на дистальном торце, что предотвращает перегрев и прилипание опухолевой ткани к волокну [50]. В зависимости от размера опухоли во время процедуры могут применяться несколько траекторий введения оптического волокна либо комбинация волокон [51, 52].

В основе совершенствования технологии ЛИТТ глиальных опухолей лежат понимание процессов взаимодействия лазерного излучения с опухолевой тканью и его прогнозирование. Основополагающей характеристикой лазерного излучения, определяющей тканевые эффекты в облучённой опухоли, является длина волны. В ряде случаев можно наблюдать фоторазрушение ткани, вызванное действием именно энергии кванта света. В настоящее время для реализации технологии ЛИТТ коммерчески доступны две лазерные системы: Visualase Thermal Therapy System (Medtronic, Ирландия) и NeuroBlate System (Monteris Medical, США/Канада), в которых используются диодный лазер (с длиной волны излучения 980 нм) и Nd:YAG лазер (с длиной волны излучения 1064 нм), соответственно. Выбор данных длин волн обусловлен поглощением основных хромофоров в ткани опухоли мозга – гемоглобина и воды. Работы [41, 53] свидетельствуют о возможности использования в технологии ЛИТТ излучения с длинами волн как видимого, так и ИК диапазона вплоть до 1560 нм, что связано, во-первых, с особенностями рассеяния и поглощением света опухолью, обеспечивающими достаточно глубокое проникновение излучения в ткани опухоли и, соответственно, обширную зону коагуляции, во-вторых, с малым поглощением кварцевого оптического волокна доставки на этих длинах волн. В работе [54] отмечается, что, когда температура ткани находится между 43°C и 45°C в течение более 10 минут, опухолевые клетки становятся чувствительными к химиотерапии и лучевой терапии. Группой ученых из Института физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси было установлено, что излучение с длиной волны в диапазоне 405÷445 нм может оказывать существенное влияние на метаболическую активность раковых клеток [55]. Показано, что фотобиологический эффект может быть обусловлен фотохимическими процессами с участием различных активных форм кислорода, вклад которых в эффекты инактивации клеток зависит от времени после прекращения облучения. Установлено, что определяющий вклад в образование синглетного кислорода в клетках при воздействии излучения с длиной волны 405 нм вносят эндогенные порфирины, а при действии излучения с длиной волны 445 нм более выражен вклад флавинов. При этом в раковых клетках концентрация порфириновых фотосенсибилизаторов существенно выше, чем в нетрансформированных клетках, что обусловливает их повышенную чувствительность к действию синего света и высокие скорости инактивации. Исходя из этого и учитывая, что излучение с длиной волны порядка 405÷450 нм хорошо поглощается глиальной опухолью и оказывает

губительное воздействие на её клетки [56, 57], а эффективный нагрев раковых клеток возможен излучением ближнего ИК диапазона, можно предположить, что одновременное воздействие на двух длинах волн из этих спектральных диапазонов позволит увеличить эффективность ЛИТТ.

Эффективность и безопасность ЛИТТ во многом зависит от возможности реализации строго ограниченной пространственно-временной локализации температурного поля внутри ткани. Уникальные перспективы для точной лазерной интерстициальной термотерапии глиальных опухолей открывают нанотехнологии [48]. Введение наночастиц в опухоль позволяет улучшить теплоперенос внутри неё, обеспечить локализацию тепла и уменьшить термическое воздействие на окружающие здоровые ткани мозга, что повышает безопасность процедуры. Дополнительно наночастицы способны обеспечить доставку различных терапевтических агентов, что может усилить действие ЛИТТ. Кроме того, теплогенерирующие наночастицы с уникальными оптическими свойствами могут повысить эффективность ЛИТТ за счёт улучшения визуализации в режиме реального времени. В последние годы активно разрабатываются биофункциональные наноструктуры (углеродные, золотые, кремниевые и т.п.) и рассматривается возможность применения для их активации лазерных систем с различной длительностью импульсов (до фемтосекундной) [42, 48, 58-63]. Например, ЛИТТ с использованием наночастиц Auroshell (Nanospectra, США) является избирательно направленной технологией, проходящей клинические испытания для лечения труднодоступных опухолей предстательной железы [48, 62]. При этом наноматериалы на основе углерода благодаря таким свойствам, как высокое поглощение в широком диапазоне длин волн, биосовместимость, легко модифицируемая поверхность, являются не менее перспективными для улучшения технологии ЛИТТ [58, 59, 63]. Стоит отметить, что инфильтративный характер глиом высокой степени злокачественности и непроницаемость гематоэнцефалического барьера остаются основными препятствиями для внутриклеточной доставки большинства терапевтических агентов. Недавно было показано, что ЛИТТ может использоваться не только для прямой термодеструкции опухолей, но и для повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, что может открыть новые возможности для направленной лекарственной терапии [64]. Исследования возможности дополнительного улучшения локализации тепла внутри тканей опухоли за счёт использования светопоглощающих микро-/нановключений на основе углерода в технологии ЛИТТ также являются весьма перспективными.

Интерес представляет возможность использования многоимпульсных режимов облучения, так как в этом случае требуется меньшая плотность энергии излучения, чем при одноимпульсном облучении [65]. Поскольку мозг на 70 % состоит из воды, то воздействие лазерного излучения на глиальную опухоль может сопровождаться не только тепловыми, но и

гидродинамическими процессами (кавитацией и пр.). Особенно этот факт становится важным при облучении опухоли импульсным лазерным излучением, доставляемым к опухоли через оптическое волокно. В этом случае парогазовая полость может формироваться как вблизи торца волокна [66], так и вокруг светопоглощающих включений в биоткани. Способность рассеивать свет делает пузырьки пригодными для визуализации опухоли [67]. Схлопывание пузырька способно механически воздействовать на окружающую его область, что может быть использовано для доставки лекарств к раковым клеткам и клеточной деструкции. Согласно исследованиям [68] в случае ЛИТТ образованием пузырьков воздуха во время операции объясняются наблюдаемые артефакты сигнала на изображениях магнитно-резонансной термометрии, что искажает измерения температуры и может повлиять на ход операции. В условиях движущегося теплового источника, многоимпульсного воздействия и наличия в тканях светопоглощающих включений могут возникать взаимосвязанные накопительные оптические, структурные и тепловые эффекты, которые при отсутствии должного контроля за параметрами излучения способны приводить к нежелательным побочным эффектам.

Следует отметить, что так как основной механизм ЛИТТ состоит в нагреве сосуда или опухоли лазерным излучением, то эффективность преобразования лазерного излучения в тепло может быть повышена за счет использования оптических волокон со специальной формой выходного торца [69-71] и оптико-термических волоконных конвертеров легированных углеродом, титаном и эрбием [72-78].

Таким образом, развитие и внедрение ЛИТТ неразрывно связаны с необходимостью проведения исследования и оптимизации лазерно-индуцированных оптических, тепловых и гидродинамических процессов в биотканях [79].

Вопросы для самоконтроля (глава 2).

1. Что представляет собой лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ) и в чем состоит ее основной механизм?
2. Какие три механизма приводят к снижения светорассеяния биоткани при использовании просветляющих агентов?
3. В каких диапазонах длин волн света уменьшение сатурации крови кислородом приводит к росту ее пропускания (просветлению)?
4. В каком диапазоне длин волн света увеличение сатурации крови метгемоглобином приводит к росту ее пропускания (просветлению)?
5. Лазерные источники с какими длинами волн используются для ЛИТТ глиальных опухолей?

Для углубления знаний рекомендуется самостоятельно ознакомиться с содержанием работ 20 – 79 из списка рекомендуемой литературы, приведенного в конце настоящего учебного пособия.

Глава 3. Эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК) сосудов

В рамках данной главы будут рассмотрены вопросы, связанные с эндовазальной (эндовенозной) лазерной коагуляцией (ЭВЛК) варикозно-расширенных вен. ЭВЛК представляет собой перспективный и быстро развивающийся метод лечения варикоза, при котором через прокол вводят оптический световод, и под воздействием лазерного излучения варикозная вена схлопывается (или термически «склеивается»), прекращая кровоток и превращая вену в фиброзный тяж, который затем рассасывается [80].

Здоровая вена имеет трубчатую форму. Стенка вены состоит из 3 слоёв: интимы (внутренний слой), медии (средний слой), адвентиции (внешний слой). Основой стенок вен являются коллагеновые волокна, поддерживающие каркас вены. Стенка вены содержит 75% воды. Внутри вена заполнена венозной кровью. Средняя толщина стенки вены – 1 мм, средний внутренний диаметр – 5 мм.

Варикоз является патологией вен, которая выражается в их расширении, ослаблении и извитии стенок, сопровождается отеками и судорогами. Причиной образования варикоза на сегодняшний день считается лейкоцитарная агрессия, вызывающая разделение коллагеновых волокон и приводящая к утрате целостности каркаса стенки вены. Здоровая вена и вена, пораженная варикозом, схематично изображены на рисунке 3.1.

Рисунок 3.1. Схематичное изображение здоровой и варикозной вен.

Варикозно-расширенные вены характеризуются нарушенным соотношением белков, содержание коллагена и эластина в них заметно снижено, вместо коллагена III типа, ответственного за эластичность, преобладает коллаген I типа, отвечающий за сохранение остаточной деформации. Нарушение естественной работы венозных клапанов и наличие слабости венозной стенки из-за атрофирующихся в ней мышечных волокон приводит к расширению и удлинению вен. Болезнь сопровождается и усугубляется рефлюксом и застоем крови, вызывая тем самым повышенное давление на стенку вены. Развитию варикозной болезни подвержены люди, имеющие генетическую предрасположенность,

избыточную массу тела, постоянную статическую нагрузку, нарушение гормонального баланса, беременные и т.д. [81-85].

Для варикозной болезни используют следующую международную классификацию [86]:

• Класс I. При осмотре отмечают сеточки вен и сосудистые звездочки;
• Класс II. Осмотр выявляет расширенные вены;
• Класс III. Присутствуют отеки стоп и голеней;
• Класс IV. Обнаружены признаки липодерматосклероза;
• Класс V. Предъязвы;
• Класс VI. Трофические язвы.

Обычно при постановке диагноза не возникает трудностей. В ряде случаев для определения уровня нарушения гемодинамики используют дуплексное ангиосканирование и ультразвуковую доплерографию вен.

К традиционным методам лечения варикоза можно отнести: консервативную терапию, компрессионную склеротерапию, эхосклеротерапию, полное хирургическое удаление варикозно-расширенных вен, стриппинг, радиочастотную облитерацию вен [87-91].

• Консервативная терапия варикоза нацелена на уменьшение статической нагрузки, посещение занятий лечебной физкультуры (ЛФК), использование эластической компрессии, прием флеботоников. Недостаток данной методики лечения состоит в том, что она не восстанавливает уже расширенные вены;

• Компрессионная склеротерапия варикоза заключается во введении в вену специального склерозанта (например, эластичной пены $C_{14}H_{29}NaSO_4$), заполняющего пораженный участок и вызывающего его спазм. Через 3 суток при ношении компрессионного чулка спавшиеся стенки вены склеиваются. Недостатком данной методики является возможность сильного ожога, вызванного попаданием склерозанта в окружающие вену ткани. Возможен тромбофлебит при склеротерапии сильно расширенных вен;

• Эхосклеротерапия применяется при лечении вен, имеющих диаметр более 1 см. На начальном этапе проводят обследование вен дуплексным сканером, а затем делается прокол и введение склерозанта, в результате вена сужается и восстанавливается кровообращение. К недостатку этого метода можно отнести сниженную эффективность лечения при рефлюксе из глубоких сосудов в поверхностные;

• Полное хирургическое удаление варикознорасширенных вен. В этом случае в паховой области больного делают разрезы 3-5 мм, через них варикозную вену перевязывают в месте впадения в глубокую вену и иссекают, вытягивают вену при помощи специальных зондов. Недостаток данного лечения заключается в высокой вероятности возникновения воспалений и инфекций;

• Стриппинг является одним из вариантов хирургического удаления вен, но при этом, в отличие от предыдущего метода, удаляется небольшая часть вены, пораженная варикозной болезнью. Извлечение вены происходит через проколы с помощью специальных зондов. Недостатком стриппинга, так же как и полного удаления, являются возможные осложнения инфекционного характера;

• Радиочастотная облитерация вен заключается в воздействии микроволн на расширенную вену, вызывающем ее спаивание. К недостатку метода относится временный запрет на статические нагрузки.

ЭВЛК по сравнению с традиционными методами лечения варикозной болезни обладает рядом преимуществ [92] (см. рисунок 3.2.):

Рисунок 3.2. Преимущества эндовазальной лазерной коагуляции вен.

Следует отметить, что процедура ЭВЛК сопровождается тумесцентной анестезией, то есть до проведения процедуры варикозная вена обкалывается анестезирующим раствором, создающим вокруг вены водную подушку, оказывающую давление на венозную стенку и предохраняющую окружающие ткани от нагрева. Преимуществами этого метода анестезии являются: 100% обезболивание, создание пролонгированного (действует и после операции) эффект, хорошая переносимость, предохранение вены и окружающих ее тканей от перегрева, предотвращение перегрева световода в вене, обеспечение профилактики тромбообразования в просвете обрабатываемой вены, возможность для пациента сразу после операции вставать, ходить и заниматься привычными делами [84].

Но, помимо явных преимуществ, у процедуры ЭВЛК есть и недостатки, такие как отсутствие единых стандартов лечения и невозможность регулирования параметров лазерного воздействия во время процедуры в зависимости от индивидуальных особенностей строения вен [92]. Для устранения этих недостатков есть возможность адаптивного управления параметрами лазерного излучения в процессе проведения процедуры эндовазальной лазерной коагуляции [76].

В таблице 3.1 приведены некоторые современные лазерные системы для проведения ЭВЛК. Они имеют малые габариты, вес и энергопотребление, обладают высокой надежностью и ресурсоёмкостью.

Просты в обращении и не требуют юстировки. Характеризуются высокой стабильностью параметров. Доставка лазерного излучения к биоткани осуществляется с помощью световода (оптическое кварцевое волокно).

Таблица 3.1. Современные лазерные системы для ЭВЛК [93].

Наименование (производитель)	Длина волны, нм	Мощность, Вт	Длительность импульса, с	Режимы работы
«АЛПХ-01-Диолан» (НПП ВОЛО, РФ)	980	1-20	0.01-5	непрерывный, импульсно-периодический, импульсный
«Лазермед-30» (Русский инженерный клуб, РФ)	980, 1060	0.1-30	0.01-9.9	непрерывный, импульсно-периодический, импульсный
«АСТ-1470» (Юрикон-Группа, РФ)	1470	1-10	0.1-0.5	непрерывный, импульсный
«IPG FiberLase S» (ИРЭ Полюс, РФ)	970, 1550	до 30	0.01-2	непрерывный, импульсно-периодический, импульсный

Видно, что для ЭВЛК используют лазеры, генерирующие в диапазоне длин волн 970÷1550 нм. Лазерные аппараты «Лазермед-30» и «IPG FiberLase S» обладают более широким, чем у других представленных в таблице систем, диапазоном длин волн лазерного излучения.

Процедура эндовазальной лазерной коагуляции направлена на разрушение вены, пораженной варикозной болезнью, при помощи лазерного излучения. Можно выделить три возможных типа воздействия излучения лазера на венозный комплекс: воздействие нагретого до высоких температур (свыше 1000ºС) торца световода, воздействие испаряющейся во время процедуры крови и направленное воздействие лазерного излучения на стенку пораженной варикозом вены.

Степень воздействия лазерного излучения при заданных значениях интенсивности, продолжительности и площади воздействия определяется особенностью биологической ткани, на которую осуществляется воздействие. Особенности распространения лазерного излучения в крови связаны с её составом. В состав крови входят плазма (55%) и форменные элементы (45%): эритроциты и лейкоциты - красные и белые кровяные тельца соответственно, а также тромбоциты - кровяные пластинки. Массовая доля эритроцитов от доли форменных элементов составляет 98%. Эритроциты являются безъядерными клетками, их форма напоминает двояковогнутый диск, размер в диаметре достигает 8 мкм, толщина 2 мкм. Эритроциты состоят из гемоглобина, определяющего их основную функцию переноса кислорода. Содержание воды в эритроцитах составляет 62%, в цитоплазме 90%. Кровь содержит 75-78% воды. При ЭВЛК лазерное излучение может поглощаться в большей или меньшей степени содержащимися в крови основными хромофорами (гемоглобин,

оксигемоглобин, вода). Гемоглобин имеет большие, чем вода, значения коэффициента поглощения на участке от 400 нм до 940 нм, а вода - после 940 нм.

В таблице 3.2. представлены данные по оптическим свойствам крови человека на различных длинах волн, а в таблице 3.3. – значения показателя преломления крови человека при различных температурах [95-98]. Поскольку биологические ткани и жидкости являются оптически неоднородными средами, то для оценки распространения лазерного излучения в таких средах, помимо показателя преломления (n) и коэффициента поглощения (μ_a), необходимо учитывать коэффициент рассеивания (μ_s) и фактор анизотропии (g).

Таблица 3.2. Оптические свойства крови человека на различных длинах волн.

λ, нм	600	810	940	980	1320	1500
μ_a, мм$^{-1}$	0.13	0.16	0.25	0.28	0.38	3
μ_s, мм$^{-1}$	-	0.73	0.64	0.6	0.54	0.52
μ_{eff}, мм$^{-1}$	-	0.65	0.82	0.86	1.02	5.63
g	0.9863	0.9868	0.9838	0.9836	0.9838	0.940

Таблица 3.3. Значения показателя преломления крови человека при различных температурах.

37 °C						
n	1.384	1.382	1.377	1.375	1.370	1.365
45 °C						
n	1.382	1.381	1.375	1.373	1.367	1.363
50 °C						
n	1.381	1.380	1.374	1.372	1.366	1.362
60 °C						
n	1.379	1.379	1.372	1.371	1.364	1.360

Видно, что максимальное поглощение крови наблюдается на длине волны 1500 нм, максимальное рассеяние – на длине волны 810 нм, максимальное ослабление (μ_{eff}) – на длине волны 1500 нм. Фактор анизотропии на всех длинах волн превышает 0.94 (то есть рассеяние происходит достаточно равномерно во всех направлениях), минимален на длине волны 1500 нм и максимален на длине волны 810 нм. Показатель преломления крови несущественно изменяется при изменении температуры от 37ºС до 60ºС.

На рисунке 3.3. представлен спектр поглощения стенки вены с остаточной кровью на ее стенке. В спектре видны ярко выраженные полосы

поглощения гемоглобина крови в видимой его части, поглощение макромолекулярного компонента, максимумы поглощения наблюдаются также в диапазоне 1450÷1455 нм и на длине волны 1937 нм. Следует отметить, что спектр поглощения тщательно очищенной от крови вены почти повторяет спектр, представленный на этом графике, за исключением полос поглощения гемоглобина.

Рисунок 3.3. Спектр поглощения стенки вены с остаточной кровью [99].

Спад поглощения в спектре на участке 650÷950 нм может быть обусловлен поглощением света протеинами венозных стенок, так как подобное поведение спектральной кривой нельзя объяснить светорассеиванием, для которого характерен монотонный спад.

В таблице 3.4. представлены оптические свойства стенки вены человека на различных длинах волн [95].

Таблица 3.4. Оптические свойства стенки вены человека на различных длинах волн.

λ, нм	810	980	1470
μ_a, мм$^{-1}$	0.12	0.1	0.3
μ_s, мм$^{-1}$	2.4	2.0	1.8
μ_{eff}, мм$^{-1}$	1.25	0.79	1.37
g	0.89	0.89	0.9
n	1.39-1.40		

Видно, что на длине волны 810 нм коэффициент затухания света в стенке вены в два раза выше, чем в крови, на длине волны 980 нм коэффициент ослабления (μ_{eff}) в стенке вены ниже на 10%, чем в крови, а на длине волны, близкой к 1500 нм (1470 нм), практически в четыре раза ниже, чем в крови.

Ряд исследований механизмов эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) вены были выполнены Proebstle T.M. с соавторами [100, 101] В этих исследованиях авторы обратили внимание на возникновение и воздействие парогазовых пузырьков на эндотелий вены. В ходе эксперимента [100] на модельных образцах была получена зависимость, связывающая между собой объём образовавшихся пузырьков и величину лазерной энергии. На рисунке 3.4. представлена схема эксперимента.

Рисунок 3.4. Схема эксперимента, позволившая определить зависимость, объёма образовавшихся пузырьков и величину лазерной энергии при лазерном облучении крови [100].

Подтверждением предположения о влиянии парогазовых пузырьков на эндотелий вены, выдвинутого в [100], стал эксперимент с использованием большой подкожной вены, наполненной либо гепаринизированной кровью либо 0.9% раствором NaCl (соляной раствор). В ходе исследования воздействие лазерного излучения на соляной раствор не привело к образованию парогазовых пузырьков, а в венах, заполненных кровью, напротив, образовывались пузырьки, и наблюдались повреждения венозной стенки [101].

Подобный результат был получен в серии экспериментов, проводимых Шевченко Ю.Л. с соавторами [102], направленных на изучение поглощения лазерного излучения гемоглобином. Используя импульсное лазерное излучение с длиной волны 1030 нм, длительностью импульса 990 мс и интервалом между импульсами 10 мс, было они констатировали образование пузырей, при этом «кипение» начиналось со второго лазерного импульса в экспериментах с гепаринизированной кровью и не наблюдалось совсем при замене крови на физиологический раствор. Образующиеся на торце световода парогазовые пузыри увеличивались и двигались в направлении, противоположном направлению тракции (перемещения) световода. Скорость конденсации пузырей напрямую была связана с разницей температур парогазовой смеси внутри пузырька и окружающих

его биотканей. Было отмечено, что парогазовые пузырьки до момента конденсации перемещались на расстояние до 20 мм от торца световода.

Согласно Proebstle T.M., повреждение венозной стенки происходит при достижении стенками парогазового пузыря эндотелия стенки вены, то есть в результате образования парогазовых пузырей лазерное излучение, проходя внутри пузыря, может достигать более дальних слоев крови и даже венозной стенки, практически не ослабляясь.

Это подтверждает серия экспериментов, проводимых авторами [103], которая показала, что бесконтактная перфорация стенки вены невозможна при наличии крови в вене. В качестве модельного образца выступала кювета с цельной донорской кровью и легкоплавкая пластиковая пластина черного цвета (см. рисунок 3.5.).

Рисунок 3.5. Схема эксперимента, позволившая определить невозможность бесконтактной перфорации стенки вены при наличии крови в вене [103].

Возникновение перфорированных участков на пластике соответствовало моменту выпаривания крови в пространстве между световодом и пластиком, то есть до наступления непосредственного момента выпаривания крови прямое воздействие лазерного луча на пластик было невозможно. Также было подтверждено, что прямое лазерное излучение при наличии крови в вене не вызывает повреждений венозной стенки, что связано с оптическими свойствами крови и температурным режимом в вене (модели вены), содержащей кровь.

Таким образом, можно сделать вывод о вкладе механизма образования парогазовых пузырей при ЭВЛК. Пузырь, достигший стенки вены, позволяет лазерному излучению напрямую воздействовать на варикозную стенку вены и нагревать (и даже перфорировать) ее за счет поглощения лазерного излучения стенкой вены. Следует отметить, что непосредственное воздействие самого парогазового пузыря на эндотелий стенки вены может быть недостаточным для ее схлопывания, так как пар во время процедуры не нагревается свыше 110ºС и не нагревает стенку вены до температуры, необходимой для деструкции коллагеновых волокон, образующих каркас венозной стенки.

В ряде исследований отмечалось образование карбонизированного слоя крови на торце световода и последующее образование парогазового пузыря. Объём образовавшегося парогазового пузыря напрямую зависел от

времени лазерного воздействия. При ЭВЛК поглощенное гемоглобином лазерное излучение превращается в тепловую энергию. Кровь, достигая 70÷80ºС, образует около торца световода сгусток, который продолжает нагреваться до 200÷300ºС. Диссоциация крови приводит к горению углерода на торце световода, образовавшийся на торце световода слой крови хорошо поглощает лазерную энергию и разогревается до 1200ºС. Так температура на торце световода достигает температур, достаточных для коагуляции венозной стенки. Считается, что карбонизация стенки вены при такой температуре торца световода возможна только при их контакте. Это предположение было подтверждено экспериментально в работах [102, 104], подтвердивших отсутствие эффекта карбонизации стенки вены от разогретого карбонизированного слоя крови на торце световода в связи с эффектом плёночного кипения. Это связано с тем, что между стенкой и торцом световода образуется тонкий слой газа, который препятствует в силу низкой теплопроводности передаче тепла от торца световода к стенке вены. В качестве модели вены был выбран капилляр Панченкова (представляет собой прямую стеклянную трубку с зашлифованными верхним и нижним торцами, изготовленную из стекла марки НС-1 по ГОСТ 19808-86, внешний диаметр 5.0±1.0 мм, внутренний диаметр 1.4÷1.6 мм), заполненный гепаринизированной кровью, в него по всей длине (вдоль стенки капилляра параллельно тракции световода) была помещена оловянная проволока (температура плавления олова соответствует 232ºС, что ниже температуры карбонизации биоткани), после выполнения тракции световода проволока была покрыта нагаром, но не расплавлена, что подтвердило невозможность карбонизации стенки вены от нагретого карбонизированного слоя крови на торце световода.

Образование карбонизированного слоя крови на торце световода также отмечали в ходе своих экспериментов по уточнению влияния длины волны лазерного излучения на процедуру ЭВЛК авторы [105]. В ходе исследования было отмечено, что образование осаждённого карбонизированного слоя крови на торце световода не зависело от применяемой для ЭВЛК длины волны лазерного излучения, что свидетельствует об универсальности механизма образования карбонизированного слоя крови на торце световода. Исследование свойств карбонизированного слоя крови, осаждённого на торце световода, достаточно подробно было проведено авторами [106]. В ходе исследования было проанализировано 23 световода после процедуры ЭВЛК вены. Карбонизированный слой формировался в процессе ЭВЛК лазерным излучением с длинами волн 810 нм, 940 нм или 1470 нм. После ЭВЛК в диапазоне длин волн 450÷1650 нм было измерено пропускание карбонизированных слоёв крови, осажденных на торцах световодов, определены геометрические параметры слоев (с помощью микроскопа) и проведена оптическая когерентная томография (ОКТ). На рисунке 3.6.

представлены результаты ОКТ карбонизированного осаждённого на торце световода слоя крови.

Рисунок 3.6. Карбонизированный осаждённый на торце световода слой крови – вид сверху (a, c, e, g), вид сбоку (b, d, f, g):
a, b - карбонизированный слой крови на торце световода в эксперименте с использованием длины волны лазерного излучения 810 нм;
c, d - карбонизированный слой крови на торце световода в эксперименте с использованием длины волны лазерного излучения 940 нм;
e, f - карбонизированный слой крови на торце световода в эксперименте с использованием длины волны лазерного излучения 1470 нм,
g, h - контрольный торец световода [106].

В результате исследований на торцах световода была обнаружено, что структура карбонизированного осаждённого на торце световода слоя крови является неоднородной, а его толщина составляет 26±6 мкм. Связи между длиной волны лазерного излучения и свойствами карбонизированного слоя обнаружено не было. Средней коэффициент поглощения слоя составил 72±16 мм$^{-1}$, коэффициент рассеивания был принят 30 мм$^{-1}$. В результате эксперимента была определена величина пропускания световода с карбонизированным слоем крови на торце, она составила 30÷70% от интенсивности лазерного излучения, выходящего из световода, на торце которого карбонизированный слой отсутствовал, то есть средний коэффициент пропускания карбонизированного слоя крови на торце световода можно считать равным 50%.

Таким образом, образование и нагрев осаждённого карбонизированного слоя крови на торце световода являются основными условиями для возникновения и роста парогазового пузыря при ЭВЛК вен. Когда размер парогазового пузыря становится соизмерим с диаметром вены, лазерное излучение начинает беспрепятственно воздействовать на венозную стенку, тем самым возникает условие для наиболее эффективного совместного нагрева стенки вены содержащимся в пузыре паром и лазерным излучением.

Непосредственное воздействие лазерного излучения на стенку вены было изучено в ряде экспериментов [102]. В качестве исследуемого образца были использованы участки удалённой большой подкожной вены, смоченные физиологическим раствором или кровью. В результате экспериментов был сделан вывод, что при испарении крови на участке непосредственного воздействия лазерного излучения будет происходить коагуляция вены без перфорирования этого участка.

В работе Мазайшвили К.В. [107] представлены результаты исследований, направленных на определение температуры, необходимой для денатурации коллагеновых волокон, содержащихся в венозной стенке. Нагрев вен осуществлялся в диапазоне от 10°С до 110°С, анализ образцов был выполнен с помощью метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Степень денатурации коллагеновых волокон на термограммах была определена по ослаблению теплового эффекта. Анализ полученных результатов ДСК-термограмм продемонстрировал, что термический нагрев стенок вен приводит к денатурации содержащихся в ней белков при температурах от 61°С до 90°С. Сравнение реакций здоровой и варикозной вены на термическое воздействие не выявило различий.

Структурные изменения волокон коллагена при варикозе и нагреве стенки вены оценивались также с помощью регистрации генерации второй гармоники (ГВГ) [107-109]. Коллаген является биологической средой с сильным эффектом ГВГ. Анализируя ГВГ, можно определять не только наличие коллагеновых волокон, но также и их тип. Коллаген I типа, содержащийся в варикозных венах и отвечающий за остаточную деформацию, генерирует ГВГ сильнее, чем коллаген III типа, содержащийся в здоровых стенках вен. ГВГ-изображение (изображение объекта, полученное на длине волны ГВГ) хорошо визуализирует структуру биологических тканей. Длина волны излучения лазерной сканирующей системы, применяемой в эксперименте, составляла 800 нм, система включала дихроичный фильтр в диапазоне 390÷465 нм, с помощью которого выделялась длина волны ГВГ. ГВГ-изображения (см. рисунок 3.7.) демонстрируют структурные отличия варикозных вен от здоровых. Варикозная вена отличается от здоровой нарушением ориентации коллагеновых волокон, которые в здоровом состоянии представляют собой сплошной пласт, постепенно разделяющийся на отдельные волокна, проникающие в мышечную оболочку. При температуре ~80°С стенка вены теряет свою структуру, сохраняя единичные пучки волокон. Коагуляция волокон коллагена происходит при нагреве венозной стенки до 85°С.

В работе [102] выполнен ряд модельных экспериментов, поясняющих физические эффекты, происходящие в вене при лазерном воздействии. В данном случае в качестве модельного образца вены использовали капилляр Панченкова, наполненный цельной кровью (см. рисунок 3.8).

Рисунок 3.7. ГВГ-изображения здоровой, варикозной и коагулированной вен.

Рисунок 3.8. Модельные эксперименты поясняющие физические эффекты, происходящие в вене при лазерном воздействии [102].

На рисунке 3.8а представлен капилляр Панченкова, заполненный кровью, с введенным внутрь световодом. При подаче лазерного излучения через световод кровь поглощает воздействующее на неё лазерное излучение и разогревается. Начинается кипение крови с образованием парогазовых микропузырьков, происходит её карбонизация и осаждение на торце световода. На рисунке 3.8б представлен момент нагрева осаждённого карбонизированного слоя крови на торце световода до температуры 1200°С, при этом видно белое свечение в области торца волокна. После нагрева осаждённого на торце световода карбонизированного слоя крови в пространстве около торца начинает формироваться парогазовый пузырь, который частично вытесняет кровь и позволяет лазерному излучению напрямую воздействовать на венозную стенку, нагревая ее до температуры 85°С, необходимой для необратимых изменений коллагеновых волокон. На рисунке 3.8в представлен момент образования парогазового пузыря. Для того, чтобы чрезмерное воздействие лазерного излучения и разогретого осаждённого слоя крови на торце световода не привело к карбонизации стенки вены в момент достижения пузырем стенок вены, начинается этап тракции световода (перемещение световода вдоль оси вены). На

рисунке 3.8г представлен внешний вид обработанного в результате лазерного воздействия участка модельного образца вены. Видно, что кровь на пройденном световодом участке капилляра испарилась. Таким образом, тракция световода оказывает значительное влияние на процедуру ЭВЛК. Тракция световода может быть ручной или автоматической. Автоматическая тракция световода предпочтительнее ручной, так как изменение температуры в пространстве вены происходит постепенно, не наблюдается резких скачков, которые могут привести к перегреву и карбонизации или, наоборот, к недостаточному для деструкции волокон, образующих каркас вены, нагреву коллагена.

Исходя из литературных данных, на сегодняшний момент времени можно следующим образом сформулировать основные физические явления, происходящие при ЭВЛК вен, и их последовательность:

1. Нагрев, испарение и карбонизация крови вены;
2. Осаждение карбонизированной крови вены на торце световода с последующим ее нагревом до 1200°С;
3. Образование в результате нагрева осажденной на световоде крови парогазового пузыря у торца световода;
4. Рост парогазового пузыря и прямое лазерное воздействие на венозную стенку.
5. Нагрев стенки вены до температуры 85°С и коагуляция волокон коллагена стенки вены.

Следует заметить, что процесс осаждения карбонизированной крови на торце световода требует времени и делает саму процедуру ЭВЛК менее предсказуемой, так как момент времени, когда сформируется оптимальный карбонизированный слой, трудно определить заранее. Использование специально-инициализированных вне вены опто-термических волоконных конвертеров (ОТВК) может исправить эту ситуацию. На рисунке 3.9 представлена фотография специально-инициализированного вне вены углеродсодержащего опто-термического волоконного конвертера.

Рисунок 3.9. Внешний вид углеродсодержащего ОТВК.

На рисунке 3.10 показана последовательность фотографий физической модели вены, отображающая ЭВЛК процессы, происходящие внутри имитирующей вену термоусаживаемой прозрачной трубочки,

заполненной водой, с размещенным внутри нее углеродсодержащим ОТВК. В эксперименте использован лазер с длиной волны 980 нм и мощностью 20 Вт. Видно, что сразу после подачи лазерного излучения возникают пузыри. Пузыри достигают стенки трубочки. Вода в трубочке постепенно нагревается. Трубочка деформируется при температуре ее стенки ~80°С.

Рисунок 3.10. Внешний вид имитирующей вену термоусаживаемой прозрачной трубочки, заполненной водой, с размещенным внутри нее углеродсодержащим ОТВК: до подачи лазерного излучения (а), сразу после подачи лазерного излучения (б), после выключения лазера (в).

В рамках этой физической модели ЭВЛК, кроме видеосъемки, была выполнена термосъемка с помощью тепловизора и определена зависимость времени достижения внешней стенкой физической модели вены температуры 85°С, при которой, согласно литературным данным, происходит коагуляция волокон коллагена стенки вены от средней мощности лазерного излучения (см. рисунок 3.11).

Рисунок 3.11. Зависимость времени достижения внешней стенкой физической модели вены температуры 85°С (t_{85}) от средней мощности лазерного излучения (980 нм) [94].

Видно, что чем выше средняя мощность лазерного излучения, тем меньше времени требуется для достижения 85ºС на стенке физической модели. При 20 Вт это время составляет 27±1 с.

На рисунке 3.12. представлена зависимость температуры внешней стенки физической модели вены от времени воздействия лазерного излучения с длиной волны 980 нм и средней мощностью 20 Вт при различной скорости тракции (перемещения) световода.

Рисунок 3.12. Зависимость температуры внешней стенки физической модели вены (ФМВ) от времени воздействия лазерного излучения (980 нм) при различной скорости тракции световода [94].

Видно, что достижение внешней стенкой физической модели вены температуры 85°С происходит только при скорости тракции 1 мм/с (максимальная температура при скорости 1 мм/с составила 85.6°С). При скоростях, больших чем 1 мм/с, максимальная температура внешней стенки в модели оказалась меньше. Видно, что максимальная температура внешней стенки в модели снижается при увеличении скорости тракции. Это можно объяснить тем, что с повышением скорости движения световода время, отводящееся на процесс нагрева отрезка модели вены фиксированной, длины уменьшается.

Исходя из литературных данных, на сегодняшний момент времени можно сформулировать необходимые для процедуры ЭВЛК (деформации коллагеновых волокон и последующего схлопывания вены) условия: торец световода должен быть нагрет до 1200ºС, размер парогазового пузыря должен быть соизмерим с внутренним диаметром вены, температура стенки вены должна достичь 85ºС. Также процедуру ЭВЛК вены можно разделить на 12 этапов (см. рисунок 3.13).

Рисунок 3.13. Этапы эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) вены [94].

Этапы ЭВЛК вены:

1. Введение световода в вену (см. рисунок 3.13а);
2. Включение лазера. Поглощение лазерного излучения кровью (см. рисунок 3.13б);
3. Нагрев крови. Образование микропузырьков. Карбонизация крови (см. рисунок 3.13в);
4. Образование карбонизированного слоя крови на торце световода (см. рисунок 3.13г);
5. Нагрев осажденного на торце световода карбонизированного слоя крови до 1200ºС (см. рисунок 3.13д);
6. Формирование и рост парогазового пузыря (см. рисунок 3.13е);
7. Достижение парогазовым пузырем стенок вены (см. рисунок 3.13ж);
8. Непосредственное воздействие разогретого до 1200ºС осажденного карбонизированного слоя крови на торце световода (тепловое излучение, конвекция) и непосредственно лазерного излучения на стенку вены (см. рисунок 3.13з);
9. Температура стенки вены на участке без крови (область контакта парогазового пузыря и стенки вены) достигает 85ºС, происходит деформация коллагеновых волокон, образующих каркас вены. Начало тракции световода (см. рисунок 3.13и);
10. В процессе тракции световода происходит увеличение длины деформированного (коагулированного) участка вены и в результате потеря прочности каркаса стенки вены и её закрытие (схлопывание) (см. рисунок 3.13к);
11. Вена полностью коагулирована. Конец тракции. Выключение лазера (см. рисунок 3.13л);
12. Замещение на соединительную ткань (см. рисунок 3.13м).

При проведении процедуры ЭВЛК важно не допустить перфорации стенок вены и нагрева (денатурации) окружающих вену тканей. К таким последствиям могут привести ошибки, допускаемые во время операции, связанные с неправильно подобранными параметрами мощности лазерного излучения или слишком быстрой или, наоборот, медленной тракцией световода. В настоящее время выбор параметров лазерного излучения и тракции световода выполняется каждым хирургом индивидуально, на основе личного опыта, поэтому результат проведения ЭВЛК существенно зависит от человеческого фактора. К числу наиболее часто встречающихся при ЭВЛК вены ошибок можно отнести:

1. Повышенная мощность лазерного излучения ($P>P_{опт}$). Такой режим может привести к быстрому перегреву венозной стенки, ее перфорации, выбросу крови и перегретого пара в окружающие вену ткани, к их перегреву и денатурации;
2. Слишком медленная или долго отсутствующая тракция световода ($V<V_{опт}$). Такой режим также может привести к быстрому перегреву

венозной стенки с последующими перфорациями и недопустимому нагреву окружающих тканей.

3. Недостаточная мощность лазерного излучения ($P<P_{опт}$). Такой режим может привести к неравномерному воздействию лазерного излучения на венозную стенку. При этом возникает чередование участков, утративших волокна коллагена, и участков, сохранивших их, в просвете вены остаётся кровь. Вена закрывается не полностью. Подобный результат ЭВЛК вены ведет к флебиту.

4. Слишком быстрая тракция световода ($V>V_{опт}$). Такой режим также может привести к неравномерной коагуляции стенки вены и так же в качестве осложнения возможен флебит [110-112].

Таким образом, можно сделать вывод, что в ходе ЭВЛК вены важно контролировать и регулировать как мощность лазерного излучения, так и скорость тракции световода. Это, в свою очередь, при отсутствии информации о геометрии вены невозможно без регистрации в реальном времени возникающих в ходе ЭВЛК эффектов: факт нагрева осажденного карбонизированного слоя крови на торце световода до 1200ºС, факт достижения парогазовым пузырем стенок вены, факт нагрева стенки вены до температуры 85ºС.

Вопросы для самоконтроля (глава 3).

1. Что представляет собой эндовазальная лазерная коагуляция (ЭВЛК) вен и каковы ее основные этапы?
2. Лазерные источники с какими длинами волн излучения обычно применяются для ЭВЛК вен?
3. Сформулируйте основные физические явления, происходящие при ЭВЛК вен и их последовательность.
4. Какие условия являются основными для возникновения и роста парогазового пузыря при ЭВЛК вен?
5. Приведите значения геометрических и оптических параметров осажденного на торце световода карбонизированного слоя крови при ЭВЛК вен, опишите влияние длины волны лазерного излучения на эти параметры.

Для углубления знаний рекомендуется самостоятельно ознакомиться с содержанием работ 80 – 112 из списка рекомендуемой литературы, приведенного в конце настоящего учебного пособия.

Глава 4. Лабораторная работа №1. TracePro моделирование распространения света в многослойной биоткани. Оптическое моделирование неконтактного метода экспресс-диагностики внутричерепной гематомы.

Цель настоящей работы состоит в получении студентами базовых навыков расчета пространственного распределения интенсивности лазерного излучения в многослойной биоткани на примере моделирования неконтактного метода экспресс-диагностики внутричерепной гематомы.

Задание к лабораторной работе №1

1. Ознакомиться с рекомендованной преподавателем литературой.

2. В программе TracePro®Expert 7.0.1 Release (Lambda Research Corporation, США) построить модель многослойной биоткани («модель головы человека»).

3. Задать источник лазерного излучения:

- длину волны излучения лазерного источника (источника) получить у преподавателя (см. варианты задания табл. 4.1.).

Таблица 4.1. Варианты задания

№ варианта	λ, мкм
1, 4, 7, 10, …	0.730
2, 5, 8, 11, …	0.805
3, 6, 9, 12, …	0.980

λ – длина волны излучения лазерного источника;

- расходимость излучения $\theta = 5$ мрад;

- диаметр пятна на выходе источника $d_0 = 1$ мм;

- средняя мощность лазерного излучения P = 20 мВт;

- количество лучей Rays = 1000000 шт.

4. Модель головы человека расположить на расстоянии L = 10 см от источника лазерного излучения. Оптические свойства и толщины слоев в модели головы человека приведены в табл. 4.2. Ширина и длина слоев модели головы человека 15 см и 15 см соответственно.

Таблица 4.2. Оптические свойства и толщины слоев в модели головы человека для длин волн 730/805/980 нм соответственно.

Слой	Оптические параметры				Геометрия	Вариант
	Коэффициент поглощения, $см^{-1}$	Коэффициент рассеяния, $см^{-1}$	Фактор анизотропии	Показатель преломления	Толщина, мм	№
Скальп	0.035/0.03/0.03	3.2/2.3/1.5	0,72	1.44/1.43/1.42	2	Все
Череп	0.015/0.01/0.02	2.3/1.7/1.2	0.89/0.9/0.9	1.56	3	1-7
					5	8-14
					7	15-21
Ликвор	0.01	0.01	0.999	1.39	2	Все
Серое вещество	0.07/0.025/0.08	2.7/2.5/2.5	0.9	1.36	4	Все
Белое вещество	0.03/0.005/0.04	9.0/8.0/7.0	0.82	1.38	20	Все
Гематома	0.1/0.3/0.7	3.4/2.5/2.0	0.99	1.39	По центру под черепом, диаметр= 80мм	Все

5. Расположить приёмник излучения (детектор, приёмник) диаметром 80 мм на поверхности скальпа, придать ему свойство 100% поглощения всего падающего на него света. Для беспрепятственного прохождения излучения от лазерного источника к скальпу в центре приёмника сделать отверстие (диафрагму) диаметром 14 мм, в центр которого перпендикулярно поверхности скальпа будет падать пучок от источника лазерного излучения.

6. Выполнить трассировку излучения источника в модели головы человека БЕЗ ГЕМАТОМЫ (в норме). Получить пространственное распределение интенсивности излучения на приёмнике. Оценить мощность излучения упавшую на детектор (приёмник).

7. Добавить гематому толщиной от 1 до 10 мм под череп. Выполнить трассировку излучения источника в модели головы человека С ГЕМАТОМОЙ. Получить пространственное распределение интенсивности излучения на приёмнике и оценить мощность излучения упавшую на детектор (приёмник).

8.Построить зависимость разности ($Р_{норма}$-$Р_{п}$) рассеянного назад лазерного излучения на поверхности кожи в модели головы человека в норме и С ГЕМАТОМОЙ от толщины гематомы.

9. Оформить отчет к лабораторной работе. В отчете кратко изложить основное содержание рекомендованной преподавателем литературы; привести пространственные распределения интенсивности излучения на детекторе в модели головы человека в случае БЕЗ ГЕМАТОМЫ (в норме) и С ГЕМАТОМОЙ. Построить зависимость разности (Рнорма-P_n) рассеянного назад лазерного излучения на поверхности кожи в модели головы человека в норме и С ГЕМАТОМОЙ от толщины гематомы. Сформулировать выводы.

Инструкция к лабораторной работе №1

Открыть (запустить) программу TracePro®Expert 7.0.1 Release (Lambda Research Corporation, США) на компьютере.
1. Внизу справа открыть вкладку Source (Источник).
2. Справа во вкладке Source выше выбрать Grid Source, нажать на крестик, чтобы появилась галочка (включить данный источник).
3. Нажать дважды на Grid Source, появится окно со свойствами Grid Setup.

4. Окно свойств Grid Setup.

a. Дать имя - название лазера (величина длины волны) из варианта
b. Grid Boundary - Annular
c. Outer radius - 0.5мм (диаметр 1мм)
d. Inner radius - 0мм
e. Grid Pattern - Random (рандомизированное количество лучей)
f. Units -Radiometric (Радиометрические единицы измерения)
g. Total flux (общая мощность)
h. Watts - 0.02Вт
i. Rays/wave – 1000000 (количество лучей)
j. Координаты как на рисунке (см. выше):

После всех изменений нажать Modify, чтобы изменения сохранились.

5. Окно свойств Beam Setup.
a. Spatial Profile - Uniform (Пространственный профиль)
b. Angular profile - Gaussian (Radians)
c. Half angle X и Half angle Y - 0.0025 (половина от 5мрад)

6. Окно свойств Polarization по оставляем по умолчанию.

7. Окно свойств Wavelengths.
Вводим длину волны в мкм и нажимаем Add (добавить), выбираем лишнюю длину волны и нажимаем Delete (удалить).

8. Создаем модель биоткани (модель головы человека)

a) Insert →Primitive solids →Block→Название Скальп → размеры 150*150*2мм^3 (X, Y, Z) →Расположение по Z=11мм (на 10 мм от выходного торца волокна) → Insert

b) Insert→Primitive solids →Block→ Название Череп → размеры 150*150*3мм^3 (X, Y, Z) →Расположение по Z=13.5мм → Insert

c) Insert→Primitive solids →Block→ Название Ликвор → размеры 150*150*2мм^3 (X, Y, Z) →Расположение по Z=16мм → Insert

d) Insert→Primitive solids →Block→ Название Серое вещество → размеры 150*150*4мм^3 (X, Y, Z) →Расположение по Z=19мм → Insert

e) Insert→Primitive solids →Block→ Название Белое вещество → размеры 150*150*20мм^3 (X, Y, Z) →Расположение по Z=17мм (на 17 мм от выходного торца волокна) → Insert

9. Создаем материал скальпа.

а) В окне Model навести стрелку на Скальп и нажать правую кнопку мыши → Properties → Materials →View Data →создаем каталог ЛТвМБИ → создаем новое свойство «скальп» → добавляем длину волны излучения из вашего варианта → заполняем показатель преломления и коэффициент поглощения согласно варианту → сохраняем.

b) Придаем значение материала блоку «скальп». В окне Model навести стрелку на скальп и нажать правую кнопку мыши →properties →materials → выбираем каталог «ЛТвМБИ» и свойство «скальп»

10.Создаем значение рассеяния.

a) В окне Model навести стрелку на Скальп и нажать правую кнопку мыши → Bulk Scatter → View Data → Создаем новый каталог «ЛТвМБИ-рассеяние»

b) Создаем новое свойство «скальп» и в Initial Wavelength вводим значение длины волны из вашего варианта

c) Вводим значение фактора анизотропии и значение коэффициента рассеяния (в обратных мм).

d) Придаем значение рассеяния блоку «кожа». В окне Model навести стрелку на скальп и нажать правую кнопку мыши →properties →bulk scatter → выбираем каталог «ЛТвМБИ-рассеяние» и свойство «скальп»

11. Для других материалов слоев модели головы человека повторить п.п.9 - 10 с необходимыми параметрами (см. выше).

12. Поставить детектор (кольцо с внешним диаметром 80 мм и с внутренним диаметром 14 мм) над слоем скальпа.

Придать детектору свойство поглощения на 100% (Perfect Absorber).

13. Запустить трассировку лучей. Получить пространственное распределение интенсивности излучения на детекторе (surface 3) БЕЗ ГЕМАТОМЫ, зафиксировать общую мощность излучения, которая упала на детектор.

14. Создать ГЕМАТОМУ толщиной 1-10 мм.
Пример ГЕМАТОМЫ толщиной 1 мм:

Скопировать Гематому в буфер обмена. Выбрать по очереди Ликвор и гематому и нажать на кнопку «Subtract». Вставить гематому из буфера обмена. Она должна появиться на пустом месте после выреза биоткани.

15. Получить пространственное распределение интенсивности излучения на детекторе в случае биоткани С ГЕМАТОМОЙ толщиной 1-10 мм и зафиксировать количество общей мощности, упавшей на детектор. Построить зависимость разности (Рнорма-P_n) рассеянного назад лазерного излучения на детекторе в норме и при гематоме от толщины гематомы.

16. Сформулировать выводы. Оформить отчет.

Требования к оформлению отчета

Титульный лист отчета, формат А4:

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИТМО»
(Университет ИТМО)
Физико-технический мегафакультет
Институт лазерных технологий

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №1
Оптическая модель слизистой оболочки полости рта. Расчет пространственного распределения интенсивности лазерного излучения в слизистой оболочке полости рта при фракционном лазерном воздействии

Выполнил:
студент группы XXXX
ФИО

Проверил:
ФИО

Санкт-Петербург
2024 г.

Содержание (разделы) отчета:

1. Оглавление

2. Краткие теоретические сведения – содержит краткий обзор литературы (1 - 2 стр.) по теме лабораторной (практической) работы.

3. Задание – выдается преподавателем и дублируется в отчете.

4. Расчетная (экспериментальная) часть – содержит формулы, схемы, графики или таблицы с результатами расчетов и/или экспериментов, предусмотренные заданием к лабораторной (практической) работе.

5. Заключение – содержит анализ полученных в работе результатов и выводы.

6. Список использованной литературы

7. Приложение – содержит созданные учащимся в процессе выполнения лабораторной (практической) работы тексты компьютерных программ, тексты процедур, алгоритмы и прочее.

Отчет оформляется в электронном (например, MS Word) и печатном виде в соответствии с принятыми в Университете ИТМО правилами, с учетом требований ГОСТ Р 7.0.11-2011 и ГОСТ 7.32-2017 и сдается преподавателю после финального обсуждения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. V. V. Tuchin (ed.), Handbook of Optical Biomedical Diagnostics. Vol. 1: Light–Tissue Interaction, 2nd ed., PM262, SPIE Press, Bellingham, WA (2016).
2. V. V. Tuchin (ed.), Handbook of Optical Biomedical Diagnostics. Vol. 2: Methods, 2nd ed., PM263, SPIE Press, Bellingham, WA (2016).
3. M. H. Niemz, Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications, 3rd ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York (2007).
4. J. Popp, V. V. Tuchin, A. Chiou, and S. H. Heinemann (eds.), Handbook of Biophotonics, vol. 3: Photonics in Pharmaceutics, Bioanalysis and Environmental Research, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2012).
5. G. Müller, and A. Roggan (eds.), Laser–Induced Interstitial Thermotherapy, SPIE Press Bellingham, WA(1995).
6. L. Wang (ed.), Photoacoustic Imaging and Spectroscopy, CRC Press, Taylor & Francis Group, London (2009).
7. Карлов, Н.В. Лекции по квантовой электронике / Н.В. Карлов. – М.: Мир, 1990. − 200 с.
8. Справочник по лазерам: в 2 т. / Под ред. акад. Прохорова. – М.: Сов. радио, 1987. – 2 т., 400 с.
9. Звелто, О. Принципы лазеров / О. Звелто; пер. с англ. Д.Н. Козлова, С.Б. Созинова, К.Г. Адамович под науч. ред. Т.А. Шмаонова. − 4−е изд. − СПб.: Издательство "Лань", 2008. − 720 с.
10. Бойко, С.А. Анализ NO с помощью He−Ne лазера и зеемановской модуляции поглощения / С.А. Бойко, А.И. Попов // Опт. атмосф. − 1988. – Т. 1, № 5. – С. 119.
11. Eberhardt, J.E. Carbon dioxide laser tuning through 110 lines in 3 ms for airborne remote sensing / J.E. Eberhardt, J.G. Haub, L.B. Whitbourn // Appl. Opt. − 1988. – Vol. 27, № 5. − P. 879.
12. Ready, J.F. Industrial applications of lasers / J.F. Ready. − M.: Mir, 1981. – 599 p.
13. Compact pulsed XeCl laser / V.M. Borisov, et al. // Instruments and experimental techniques. – 1988. – Vol. 31, № 4. − P. 1013.
14. Конов, В.И. Лазеры ближнего ИК диапазона на скандиевом гранате, легированном ионами хрома / В.И. Конов, А.М. Прохоров, И.Н. Сисакян и др. // Известия Академии наук СССР: серия физическая. − 1990. – Т. 54. С. 1935.
15. Грибковский, В.П. Полупроводниковые лазеры: учебное пособие / В.П. Грибковский. − Минск: Изд-во университетское, 1988. – 304 с.
16. Профессиональное оборудование и инструменты Stomshop: официальный сайт –URL: https://stomshop.pro/ (дата обращения 30.01.2026).
17. Интернет-магазин профессиональной косметологии и оборудования Cosmoprime: официальный сайт –URL: https://cosmoprime.ru/ (дата обращения 30.01.2026).

18. Стоматологический гипермаркет MirDental: официальный сайт –URL: https://mirdental.ru/ (дата обращения 30.01.2026).
19. Оптово-розничная компания **РУС-МеДтеХ.ру**: официальный сайт – URL: https://rus-medteh.ru/ (дата обращения 30.01.2026).
20. Kimel S., Choi B., Svaasand L.O., Lotfi J., Viator J.A., Nelson J.S. Influence of laser wavelength and pulse duration on gas bubble formation in blood filled glass capillaries // Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2005. – Vol. 36. – №. 4. – P. 281-288.
21. Verkruysse W., Nilsson A.M., Milner T.E., Beek J.F., Lucassen G.W., van Gemert M.J. Optical absorption of blood depends on temperature during a 0.5 ms laser pulse at 586 nm // Photochemistry and photobiology. – 1998. – Vol. 67. – №. 3. – P. 276-281.
22. Jia H., Chen B., Li D. Dynamic optical absorption characteristics of blood after slow and fast heating // Lasers in medical science. – 2017. – Vol. 32. – P. 513-525.
23. F. Khatun, Y. Aizu, and I. Nishidate, “In Vivo Transcutaneous Monitoring of Hemoglobin Derivatives Using a Red-Green-Blue Camera-Based Spectral Imaging Technique,” International Journal of Molecular Sciences 22, no. 4 (2021): 1–17.
24. R. Nachabé, D. J. Evers, B. H. W. Hendriks, et al., “Effect of Bile Absorption Coefficients on the Estimation of Liver Tissue Optical Properties and Related Implications in Discriminating Healthy and Tumorous Samples,” Biomedical Optics Express 2 (2011): 600–614.
25. J. T. Kuenstner and K. H. Norris, “Spectrophotometry of Human Hemoglobin in the Near Infrared Region From 1000 to 2500 Nm,” Journal of Near Infrared Spectroscopy 2 (1994): 59–65.
26. Bosschaart N., Edelman G.J., Aalders M.C., van Leeuwen T.G., Faber D.J. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood // Lasers in medical science. – 2014. – Vol. 29. – P. 453-479.
27. Khatun F., Aizu Y., Nishidate I. In vivo transcutaneous monitoring of hemoglobin derivatives using a red-green-blue camera-based spectral imaging technique // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – №. 4. – P. 1528-1545.
28. Belikov A.V., Chuchin V.Y. Numerical study of the effect of methemoglobin concentration in the blood on the absorption of light by human skin // Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics. – 2023. – Vol. 23. – №. 4. – P. 685-695 (in Russian).
29. Tuchin V.V., Maksimova I.L., Zimnyakov D.A., Kon I.L., Mavlyutov A.H., Mishin A. A Light propagation in tissues with controlled optical properties // Journal of biomedical optics. – 1997. – Vol. 2. – №. 4. – P. 401-417.

30. Yeh A.T., Choi B., Nelson J.S., Tromberg B.J. Reversible dissociation of collagen in tissues //Journal of Investigative Dermatology. – 2003. – Vol. 121. – №. 6. – P. 1332-1335.
31. Zhu D., Zhang J., Cui H., Mao Z., Li P., Luo Q. Short-term and long-term effects of optical clearing agents on blood vessels in chick chorioallantoic membrane // Journal of biomedical optics. – 2008. – Vol. 13. – №. 2. – P. 021106-021106-8.
32. Rylander C.G., Milner T.E., Baranov S.A., Nelson J.S. Mechanical tissue optical clearing devices: enhancement of light penetration in ex vivo porcine skin and adipose tissue // Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2008. – Vol. 40. – №. 10. – P. 688-694.
33. Shariati BK. B., Ansari M.A., Khatami S.S., Tuchin V.V. Multimodal optical clearing to minimize light attenuation in biological tissues // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – №. 1. – P. 21509.
34. Kim J., Kim J., Kim H., Chang J.H. Gas bubbles induced by combined optical and ultrasound energies for high-resolution deep optical microscopy // APL Photonics. – 2024. – Vol. 9. – №. 7. – P. 076112.
35. Chamanzar M., Scopelliti M.G., Bloch J., Do N., Huh M., Seo D., Iafrati J., Sohal V.S., Alam M.-R., Maharbiz M.M. Ultrasonic sculpting of virtual optical waveguides in tissue //Nature communications. – 2019. – Vol. 10. – №. 1. – P. 92.
36. Liu C., Zhi Z., Tuchin V.V., Luo Q., Zhu D. Enhancement of skin optical clearing efficacy using photo-irradiation // Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2010. – Vol. 42. – №. 2. – P. 132-140.
37. Liu X., Chen B. In vivo experimental study on the enhancement of optical clearing effect by laser irradiation in conjunction with a chemical penetration enhancer //Applied Sciences. – 2019. – Vol. 9. – №. 3. – P. 542.
38. Чучин В.Ю., Машарская А.А., Беликов А.В. Численное исследование влияния содержания оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и метгемоглобина на спектры отражения, поглощения и пропускания света крови человека // Оптика и спектроскопия - 2025. - Т. 133. - № 5. - С. 551-559.
39. Nam J.Y., De Groot J.F. Treatment of glioblastoma // Journal of oncology practice. – 2017. – Vol. 13. – №. 10. – P. 629-638.
40. Wick W., Osswald M., Wick A., Winkler F. Treatment of glioblastoma in adults // Therapeutic advances in neurological disorders. – 2018. – Vol. 11. – P. 1-13.
41. Intracranial Gliomas Part III-Innovative Treatment Modalities / M.F. Chernov, Y. Muragaki, S. Kesari, I.E. McCutcheon (Eds.). – Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2018. – 223 p.

42. Norouzi M. Gold nanoparticles in glioma theranostics // Pharmacological Research. – 2020. – Vol. 156. – P. 104753.
43. Leroy H.A., Baert G., Guerin L., Delhem N., Mordon S., Reyns N., Vignion-Dewalle A. S. Interstitial photodynamic therapy for glioblastomas: a standardized procedure for clinical use // Cancers. – 2021. – Vol. 13. – №. 22. – P. 5754.
44. Chen C., Lee I., Tatsui C., Elder T., Sloan A. E. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review // Journal of neuro-oncology. – 2021. – Vol. 151. – №. 3. – P. 429-442.
45. Schwarzmaier H.J., Eickmeyer F., Fiedler V.U., Ulrich F. Basic principles of laser induced interstitial thermotherapy in brain tumors // Medical Laser Application. – 2002. – Vol. 17. – №. 2. – P. 147-158.
46. Lerner E.C., Edwards R.M., Wilkinson D.S., Fecci P.E. Laser ablation: Heating up the anti-tumor response in the intracranial compartment // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2022. – Vol. 185. – P. 114311.
47. Melnick K., Shin D., Dastmalchi F., Kabeer Z., Rahman M., Tran D., Ghiaseddin A. Role of laser interstitial thermal therapy in the management of primary and metastatic brain tumors // Current Treatment Options in Oncology. – 2021. – Vol. 22. – P. 108.
48. Pang S., Kapur A., Zhou K., Anastasiadis P., Ballirano N., Kim A.J., Winkles J.A., Woodworth G.F., Huang H.C. Nanoparticle-assisted, image-guided laser interstitial thermal therapy for cancer treatment // Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. – 2022. – Vol. 14. – №. 5. – P. e1826.
49. Rahmathulla G., Recinos P.F., Kamian K., Mohammadi A.M., Ahluwalia M.S., Barnett G.H. MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: a review of its current clinical applications // Oncology. – 2014. – Vol. 87. – №. 2. – P. 67-82.
50. Патент РФ, Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации / Острейко О.В., Можаев С.В.; Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук. – № 2533032; заявл. 31.07.2013; опубл. 20.11.2014. – 6 с.
51. Kamath A. A., Friedman D.D., Akbari S.H.A., Kim A.H., Tao Y., Luo J., Leuthardt E.C. Glioblastoma treated with magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy: safety, efficacy, and outcomes // Neurosurgery. – 2019. – Vol. 84. – №. 4. – P. 836-843.
52. O'Connor K.P., Palejwala A.H., Milton C.K., Lu V.M., Glenn C.A., Sughrue M.E., Conner A.K. Laser interstitial thermal therapy case series: choosing the correct number of fibers depending on lesion size // Operative Neurosurgery. – 2021. – Vol. 20. – №. 1. – P. 18-23.
53. Ostreiko O.V., Galkin M.A., Papayan G.V., Grishacheva T.G., Petrishchev N.N. Application of biophantomes to evaluate the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes // Biomedical Photonics. – 2022. – Vol. 11. – № 2. – P.12-22.

54. Salem U., Kumar V.A., Madewell J.E., Schomer D.F., de Almeida Bastos D.C., Zinn P.O., Weinberg J.S., Rao G., Prabhu S.S., Colen R.R. Neurosurgical applications of MRI guided laser interstitial thermal therapy (LITT) // Cancer Imaging. – 2019. – Vol. 19. – №. 1. – P. 1-13.
55. Plavskii V.Y., Plavskaya L.G., Dudinova O.N., Tretyakova A.I., Mikulich A.V., Sobchuk A.N., Nahorny R.K., Ananich T.S., Svechko A.D., Yakimchuk S.V. Leusenko I.A. Endogenous Photoacceptors Sensitizing Photobiological Reactions in Somatic Cells // Journal of Applied Spectroscopy. – 2023. – Vol. 90. – P. 334-345.
56. Honda N., Ishii K., Kajimoto Y., Kuroiwa T., Awazu K. Determination of optical properties of human brain tumor tissues from 350 to 1000 nm to investigate the cause of false negatives in fluorescence-guided resection with 5-aminolevulinic acid // Journal of biomedical optics. – 2018. – Vol. 23. – №. 7. – P. 075006.
57. Ang F.Y., Fukuzaki Y., Yamanoha B., Kogure S. Immunocytochemical studies on the effect of 405-nm low-power laser irradiation on human-derived A-172 glioblastoma cells // Lasers in medical science. – 2012. – Vol. 27. – №. 5. – P. 935-942.
58. Chakravarty P. Photoacoustic drug delivery using carbon nanoparticles activated by femtosecond and nanosecond laser pulses: Diss. ... Ph.D. in Chemical & Biomolecular Engineering / Prerona Chakravarty – Atlanta: Georgia Institute of Technology, 2009. – 155 p.
59. Sengupta A., Gray M.D., Kelly S.C., Holguin S.Y., Thadhani N.N., Prausnitz M.R. Energy transfer mechanisms during molecular delivery to cells by laser-activated carbon nanoparticles // Biophysical journal. – 2017. – Vol. 112. – №. 6. – P. 1258-1269.
60. Kumar S., Li A., Thadhani N.N., Prausnitz M.R. Optimization of intracellular macromolecule delivery by nanoparticle-mediated photoporation // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2021. – Vol. 37. – P. 102431.
61. Gu L., Koymen A. R., Mohanty S. K. Crystalline magnetic carbon nanoparticle assisted photothermal delivery into cells using CW near-infrared laser beam // Scientific Reports. – 2014. – Vol. 4. – №. 1. – P. 1-10.
62. Schwartz J.A., Price R.E., Gill-Sharp K.L., Sang K.L., Khorchani J., Goodwin B.S., Payne, J.D. Selective nanoparticle-directed ablation of the canine prostate // Lasers in Surgery and Medicine. – 2011. – Vol. 43. – № 3. – P. 213–220.
63. Eldridge B.N., Bernish B.W., Fahrenholtz C.D., Singh R. Photothermal therapy of glioblastoma multiforme using multiwalled carbon nanotubes optimized for diffusion in extracellular space // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2016. – Vol. 2. – №. 6. – P. 963-976.
64. Salehi A., Paturu M.R., Patel B., Cain M.D., Mahlokozera T., Yang A.B., Kim A.H. Therapeutic enhancement of blood–brain and blood–tumor barriers

permeability by laser interstitial thermal therapy // Neuro-oncology advances. – 2020. – Vol. 2. – №. 1. – P. vdaa071.
65. Vogel A. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues // Chemical Reviews. – 2003. –Vol. 103. - № 2. – P. 577-644.
66. Shangguan H. Q. et al. Photographic studies of laser-induced bubble formation in absorbing liquids and on submerged targets: implications for drug delivery with microsecond laser pulses //Optical Engineering. – 1998. – Vol. 37. – №. 8. – P. 2217-2226.
67. Shakeri-Zadeh A., Zareyi H., Sheervalilou R., Laurent S., Ghaznavi H., Samadian H Gold nanoparticle-mediated bubbles in cancer nanotechnology // Journal of Controlled Release. – 2021. – Vol. 330. – P. 49-60.
68. Vincelette R. L. et al. Appearance and modeling of bubble artifacts in intracranial magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (MRg-LITT) temperature images //Magnetic Resonance Imaging. – 2023. – Vol. 101. – P. 67-75.
69. Belikov, A. V., Skrypnik, A. V., Kurnyshev, V. Y., Shatilova, K. V. Experimental and theoretical study of the heating dynamics of carbon-containing optothermal fibre converters for laser surgery // Quantum Electronics. – 2016. – Vol. 46. – №. 6. – P. 534-542.
70. Belikov A.V., Skrypnik A.V., Kurnyshev V.Y. Thermal and optical modeling of "blackened" tips for diode laser surgery // Proceedings of SPIE. - 2016. - Vol. 9887. - P. 98873C
71. Romanos G.E., Altshuler G.B., Yaroslavsky I. EPIC Pro: Re Inventing Diode Laser Soft Tissue Therapy Using Science // Irvine, CA, USA, Biolase, Inc., 2016
72. Belikov A.V., Romanos G., Skrypnik A.V., Altshuler G.B., Feldchtein F.I., Smirnov M.Z. Uncovering Dental Implants Using a New Thermo-Optically Powered (TOP) Technology With Tissue Air-Cooling // Lasers in Surgery and Medicine. – 2015. – Vol. 47 – P. 411-420.
73. Belikov A.V., Gelfond M.L., Shatilova K.V., Semyashkina Y.V. Investigation of temperature feedback signal parameters during neoplasms treatment by diode laser radiation. // Proceedings of SPIE. - 2016. - Vol. 9887. - P. 98871B
74. Belikov A.V., Gelfond M.L., Shatilova K.V., Sosenkova S.A., Lazareva A.A., Semyashkina Y.V. Neoplasms treatment by diode laser with and without real time temperature control on operation zone // Proc. SPIE. - 2016. - Vol. 9917. - P. 99170H
75. Belikov A.V., Do Thanh T., Semyashkina Y.V. Modeling of 980 nm and 1470 nm Laser Radiation Absorbance Efficiency in the Blood Vessel Depending on the Structure of Titanium–Containing Optothermal Fiber Converter // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. - 2021. - Vol. 7. - № 2. - P. 020304
76. Belikov A.V., Do Thanh T., Fyodorova Y.V. Controlling the Temperature on the Vein Wall Based on the Analysis of the IR Signal during Endovasal Laser Treatment // Applied Sciences. - 2022. - Vol. 12. - №10. - P. 4925

77. Belikov A. V., Skrypnik A. V. Soft tissue cutting efficiency by 980 nm laser with carbon-, erbium-, and titanium-doped optothermal fiber converters // Lasers in Surgery and Medicine. – 2019. – Vol. 51. – №. 2. – P. 185-200.
78. Belikov A. V., Skrypnik A.V. Laser heating dynamics and glow spectra of carbon-, titanium- and erbium-containing optothermal fibre converters for laser medicine // Quantum Electronics. - 2017. - Vol. 47. - № 7. - P. 669−674.
79. Беликов А.В. и др. Разработка и исследование метода динамического многоволнового импульсного лазерного воздействия для решения задач интерстициальной термотерапии сосудистых и онкологических заболеваний // Материалы заявки РНФ 25-15-00104 от 12.11.2024
80. Богачев В.Ю. Эндовазальная лазерная облитерация боль-шой подкожной вены при варикозной болезни /В.Ю. Богачев, А.И. Кириенко, И.А. Золотухин и др.// Ангиология и сосудистая хирургия. 2004. - Т. 10. - №1. - С.93-100.
81. Швальб П.Г. Системный подход к патогенезу хронической венозной недостаточности нижних конечностей /П.Г. Швальб.//Ангиология и сосудистая хирургия. - 2002. - № 3. Т.8, - С.30-35.
82. Алехин Д.И. Рецидив варикозной болезни-причины возникновения, профилактика и лечение /Д.И. Алехин, А.А. Фокин и др.// материалы 9 Все-российского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - 2003. - С. 120.
83. Савельев В.С. Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельева. - М.: Медицина, 2001. – 664 с.
84. Шевченко Ю.Л. Основы клинической флебологии /Ю.Л Шевченко, Ю.М. Стойко, М.И. Лыткина. - М.: Медицина, 2005. - 312 с.
85. Веденский А.Н. Варикозная болезнь /А.Н.Веденский. - М.: Медицина, 1983. – 208 с.
86. Сушков С.А., А.Г. Павлов международная классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей (CEAP) – перспективы внедрения / С.А Суш-ков, А.Г. Павлов//Журнал медицинские новости. – 2007. - №10. - С 23-27.
87. Богачев В.Ю. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей /В.Ю. Богачев// Хирургия Consilium Medicum. - 2003. - №1. - С.22-26.
88. Жулябин А.И. Опыт склеротерапии варикозной болезни /А.И. Жулябин// Материалы 3 конференции ассоциации флебологов России.: Ростов на Дону. - 2001. - С.61.
89. Гавриленко А.В. Диагностика и лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей /А.В. Гавриленко. - М.:1999. - С.7-79,86.
90. Кузнецов Н.А. Хирургические технологии в лечении варикозного расширения вен нижних конечностей, осложнённого трофической язвой /Н.А. Кузнецов, В.Е. Баринов, Б.В. Телешов и др.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2005. - №4. - С.37-41.

91. Шарафеев А. З. Методика радиочастотной облитерации вен нижних конечностей под ангиографическим контролем/ Шарафеев А. З., Халирахманов А. Ф., Шарафутдинов Б.М., Хизриев С.М.// Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8. - № 6. – С.90-94.
92. Тархов Н.С. Разработка портативного аппарата лазерной эндовенозной коагуляции. Тархов Н.С., Давыдова Е.А // Известия ТулГУ, технические науки. - 2016. - №12. – 14-21 с.
93. Гришкина, А. М. Исследование возможности адаптивного управления параметрами лазерного излучения при проведении процедуры ЭВЛК: направление подготовки 12.04. 05. Лазерные микро- и нанотехнологии для информационных биомедицинских систем: ВКР бакалавра / Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 2019. – 97 с.
94. Дмитриева, А. Д. Физическое моделирование эндовазальной лазерной коагуляции вен: направление подготовки 12.03.05 Лазерная техника и лазерные технологии: ВКР бакалавра / Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 2021. – 47 с.
95. Мингачёва А.А. Сравнительная характеристика клеточного состава венозной и капиллярной крови/ Мингачёва А.А. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. - №7. - С. 174-177.
96. Жилин К.М. Влияние длины волны лазерного излучения ближнего ИК-диапазона на характер силового воздействия на биологические ткани (кровь, венозная стенка, слизистая оболочка и костная ткань).:дис. канд. мед. наук 01.04.21/ Жилин Кирилл Максимович. – М., 2013. - 129 с.
97. Жилин К. М. О влиянии особенностей поглощения в воде и крови на выбор рабочей длины волны лазерного излучения для эндовазальной облитерации вен при лечении варикозной болезни/ Жилин, К. М., Минаев В. П., Соколов А. Л. // Квантовая электроника. - 2009. - №8. - Т. 39. - С. 781–784.
98. Шифрин К.С. Рассеяния света в мутной среде/ К.С. Шифрин//М.: Государственное издательство технико-теоретической литературы, 1951. - 278 с.
99. Мазайшвили К.В. Температурные параметры денатурации коллагена венозной стенки при варикозной болезни/ Мазайшвили К.В., Максимов С.В., Игнатьева Н.Ю., Захаркина О.Л., Сергеева Е.А., Моренко Д.Н., Летуновский Е.А., Хлевтова Т.В., Кутидзе И.А. // Материалы 5 Троицкой конференции "Медицинская физика и инновации в медицине". – 2012. №5. - Т.2. - С. 132-134.
100. Proebstle T.M. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: Thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles/ T.M Proebstle., H.A Lehr., A Kargl. // Journal of vascular Surgery. – 2002. - №35, P. 729–736.

101. Proebstle T.M. Endovenous laser teatment of the lesser saphenous vein with a 940 nm Diode laser-wearly results /T.M. Proebstle, D. Gul, A. Kargl, J. Knop// Dermatol. Surg. - 2003. - №.29. - P. 357-361.
102. Шевченко Ю.Л. Лазерные методы лечения варикозной болезни/ Ю.Л. Шевченко, К.В. Мазайшвили, Ю.М. Стойко//М.:Лика.- 2010. – 326 с.
103. Шайдаков Е.В. Эндоваскулярные методы лечения варикозной болезни/ Е.В. Шайдаков, Е.А. Илюхин// СПб.:Дитон-Арт, 2016. - 112 с.
104. Хлевтова Т.В. Оптимизация параметров эндовенозной лазерной облитерации «гемоглобинопоглощающим» излучением при лечении больных варикозной болезнью вен нижних конечностей.: автореф. дис. канд. мед. наук 14.01.17/ Хлевтова Татьян Валерьевна. – М., 2012. - 168 с.
105. Шайдаков Е.В. Сравнение лазеров с длиной волны 970 и 1470 нм при моделировании эндовазальной лазерной облитерации вен in vitro/ Шайдаков Е.В., Илюхин Е.А., Петухов А.В., Росуховский Д.А.// Флебология. – 2011. - №5. С. 23-30.
106. Amzayyb M. Carbonized blood deposited on fibres during 810, 940 and 1470 nm endovenous laser ablation: thickness and absorption by optical coherence tomography/ M. Amzayyb et al // Lasers Med Sci. – 2010 №25. P. 439-447.
107. Мазайшвили К.В. Минимально инвазивные технологии в хирургии варикозной болезни вен нижних конечностей.: автореф. дис. док. мед. наук 14.01.26/ Мазайшвили Константин Витальевич. – М., 2012. - 314 с.
108. В.В. Дуденкова. Оценка структуры и состояния коллагена по сигналу генерации второй гармоники/ В.В. Дуденкова, М. В Ширманова, М.М. Ликуна, Ф.И. Фельдштейн//Успехи биологической химии. – 2019. №59. - с.181-218.
109. Мазайшвили К.В. Температурные параметры денатурации белков венозного комплекса/ Мазайшвили К.В., Максимов С.В., Игнатьева Н.Ю., Захаркина О.JL, Хлевтова Т.В., Кутидзе И.А., Моренко Д.Н.// 9 Конференция Ассоциации Флебологов России. - Флебология. – 2012. - №2. - Т.6. - С.82
110. Шевченко Ю.Л. Новый взгляд на механизм образования перфораций веноз-ной стенки при эндовенозной лазерной облитерации/ Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. Хлевтова Т.В., Кутидзе И.А., Моренко Д.Н //XI съезд хи-рургов Российской Федерации. - Волгоград, 2011. - С.405-406.
111. Стойко Ю.М. Тактические и технические ошибки при выполнении эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) магистральных подкожных вен/ Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В., Хлевтова Т.В. Чен В.И.//Материалы 3 съезда амбулаторных хирургов РФ. - Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. - 2009. - №3-4 (35-36). - С.176.
112. Мазайшвили К.В. Эндовазальная лазерная облитерация подкожных вен (ЭВЛО): ошибки и опасности Материалы VIII научно-практической конференции Ассоциации Флебологов России с международным участием/

Мазайшвили К.В., Хлевтова Т.В., Юдаев С.С //Флебология. - 2010. - Т.4. - №2. - С. 114-117.

Беликов Андрей Вячеславович
Федорова Юлия Викторовна

Лазерные технологии в медико-биологических исследованиях (часть 1)

Учебное пособие

В авторской редакции
Редакционно-издательский отдел Университета ИТМО
Зав. РИО Н.Ф. Гусарова
Подписано к печати
Заказ №
Тираж
Отпечатано на ризографе

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