

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, МЕХАНИКИ И ОПТИКИ**



**ПОБЕДИТЕЛЬ КОНКУРСА ИННОВАЦИОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ВУЗОВ**

**А.В. Беликов, А.В. Скрипник**

**ЛАЗЕРНЫЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ  
ТЕХНОЛОГИИ**

**(часть 1)**

**Учебное пособие**



**Санкт-Петербург**

**2008**

Беликов А.В., Скрипник А.В. Лазерные биомедицинские технологии (часть 1). Учебное пособие. СПб: СПбГУ ИТМО, 2008. – 116 с.

В учебном пособии, являющемся разделом модуля инновационного учебно–методического комплекса по дисциплине "Лазерные технологии в биомедицине", изложены вопросы, связанные с особенностями взаимодействия света с биотканями, рассмотрены характеристики наиболее часто используемых в медицине лазеров, раскрыты основные лазерные биомедицинские технологии.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной работы студентов, обучающихся в магистратуре, а также бакалавров и специалистов по программам 200200.68 – "Лазерные биомедицинские технологии" и 200201.65 – "Лазерная техника и лазерные технологии".

Рекомендовано к печати на заседании Учёного Совета Инженерно-физического факультета 15.04.2008 г., протокол № 8.



В 2007 году СПбГУ ИТМО стал победителем конкурса инновационных образовательных программ вузов России на 2007–2008 годы. Реализация инновационной образовательной программы "Инновационная система подготовки специалистов нового поколения в области информационных и оптических технологий" позволит выйти на качественно новый уровень подготовки выпускников и удовлетворить возрастающий спрос на специалистов в информационной, оптической и других высокотехнологичных отраслях экономики.

© Санкт–Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики, 2008

© Беликов А.В., Скрипник А.В., 2008

| №    | СОДЕРЖАНИЕ   | стр. |
|------|--|------|
| 1.   | Введение. Взаимодействие лазерного излучения с биотканями. | 4    |
| 2.   | Свойства лазерного излучения.                              | 11   |
| 3.   | Лазерные источники для биомедицинских технологий.          | 18   |
| 4.   | Волоконные световоды для биомедицинских технологий.        | 34   |
| 5.   | Современные лазерные биомедицинские технологии.            | 46   |
| 5.1. | Лазерные технологии в онкологии.                           | 46   |
| 5.2. | Лазерные технологии в сосудистой хирургии.                 | 75   |
| 5.3. | Лазерная низкоинтенсивная терапия и биостимуляция.         | 92   |
| 6.   | Список рекомендованной литературы.                         | 109  |

## **1. Введение. Взаимодействие лазерного излучения с биотканями.**

Развитие лазерной техники в настоящее время достигло такого уровня, что с её помощью оказывается возможным решать многие технические проблемы. Лазерная технология применима для объектов из самых разнообразных материалов, находящихся в различных агрегатных состояниях, среди которых наиболее интересными и сложными являются биологические. Лазерная биотехнология имеет непосредственное отношение к ряду глобальных проблем человечества, таких, как рак, СПИД, защита окружающей среды от загрязнений и т.д. Среди большого круга вопросов, рассматриваемых в рамках современной лазерной биотехнологии, можно выделить:

- лазерную хирургию и деструкцию биотканей;
- лазерную терапию;
- лазерную диагностику.

Особые свойства света использовались в медицине задолго до изобретения лазеров. Так, традиционная фотобиология с использованием обычных (тепловых) источников света, таких как: лампы накаливания, газоразрядные приборы, излучение Солнца, довольно успешно развивалась в течение многих лет. Имеются существенные достижения в понимании процессов фотосинтеза растений и бактерий, выяснении природы зрения, фотопериодических явлений и т.д.

Появление лазеров стимулировало дальнейшее быстрое развитие фотобиологии, постановку и успешное решение многих проблем, которые раньше или вовсе не ставились (из-за отсутствия соответствующих источников излучения) или решались косвенным путём.

В отличие от тепловых источников света лазеры обладают высокой степенью монохроматичности, высокой степенью временной и пространственной когерентности, высокой степенью направленности и поляризованности излучения при значительной его интенсивности и яркости, могут перестраиваться по длинам волн, могут излучать световые импульсы рекордно короткой длительности.

За период развития лазерной физики и техники был создан широкий арсенал лазеров и лазерных систем, по своим параметрам в значительной мере удовлетворяющих потребности лазерной технологии, включая биотехнологию. Однако сложность строения биологических объектов, значительное разнообразие в характере их взаимодействия со светом определяют необходимость использования многих типов лазеров и лазерных систем в фотобиологии, а также стимулируют разработку новых лазерных средств, включая и средства доставки лазерного излучения к объекту исследования или воздействия.

В лазерных биотехнологиях широко используются надёжные, с большим сроком службы газоразрядные лазеры, высокоинтенсивные химические и эксимерные лазеры, перестраиваемые в широком диапазоне

длин волн жидкостные лазеры на красителях, высокоинтенсивные твердотельные лазеры со сверхкороткой длительностью импульсов, малогабаритные полупроводниковые лазеры и др.

Известно, что лазеры перекрывают широкий диапазон длин волн, уровни выходной мощности непрерывных лазеров и средней мощности импульсных составляют от нескольких милливатт до десятков и сотен ватт, энергия в импульсе изменяется в пределах от нескольких миллиджоулей до нескольких джоулей, длительности импульсов также изменяются в широком диапазоне: от нескольких миллисекунд до единиц пикосекунд, ширина линии излучения лазеров от нескольких килогерц до десятков гигагерц, угловая расходимость составляет от десятков градусов до долей миллирадиана.

Специальные оптические системы на основе лазеров значительно расширяют возможности лазерного излучения. Так, преобразование частоты излучения с помощью средств нелинейной оптики позволяет увеличить диапазон длин волн и осуществить непрерывную перестройку длин волн в широкой области, эффективно усиливать излучение малой мощности, существенно сокращать длительность (до единиц фемтосекунд), уменьшать ширину линии (до единиц и долей герца), увеличивая тем самым длину когерентности лазера (до сотен километров).

Для целого ряда методов, таких, как упругое и квазиупругое рассеяния, достаточно иметь лазер, работающий на фиксированной длине волны с умеренной или даже малой мощностью излучения (единицы милливатт). Другие применения, в том числе спектроскопия комбинационного рассеяния, требуют более мощных лазеров с перестройкой длины волны излучения (десятки и сотни милливатт). Ещё большие уровни мощности или даже режим импульсной генерации необходимы для лазерного спектрального анализа и лазерной масс-спектроскопии. При изучении фотобиологических процессов малой длительности (фотоионизация, превращение молекул) используются лазеры с короткими и сверхкороткими импульсами.

Отсюда следует, что успех лазерной биотехнологии в значительной мере зависит от выбора источника лазерного излучения и средства доставки излучения к биообъекту. Т.е. данный выбор должен быть адекватен решаемой задаче. В связи с этим наряду с описанием взаимодействия лазерного излучения с биотканями много внимания мы уделим также описанию разнообразных лазеров, волоконных световодов и волоконно-оптических систем, уже применяемых или перспективных для применения в медицине.

Лазерное излучение так же, как и обычный свет (от нелазерных источников), может поглощаться, отражаться, рассеиваться и переизлучаться биологической средой. Каждый из указанных процессов несёт информацию о микро- и макроструктуре этой среды, движении и форме отдельных её составляющих.

Световой диапазон длин волн простирается от десятков нанометров до десятков микрометров и делится на ультрафиолетовый (УФ), видимый и инфракрасный (ИК) диапазоны. Энергия фотона зависит от его длины волны (или частоты):

$$E = h\nu = 2\pi h \frac{c}{\lambda}, \quad (1-1)$$

где  $h$  – постоянная Планка ( $6,626 \times 10^{-34}$  Дж·с);  $\nu$  – частота ( $\text{с}^{-1}$ );  $\lambda$  – длина волны (м);  $c$  – скорость света в веществе (м/с).

Фотоны малых энергий, дальнее ИК излучение, излучение крайне высоких частот (КВЧ) и сверхвысоких частот (СВЧ) радиодиапазона могут оказывать селективное действие на некоторые биомолекулы, например, за счёт возбуждения вращательных уровней (ОН–группы валентного колебания свободной или связанной воды в биологических соединениях), механических колебаний макромолекул или акустических колебаний в клеточных мембранах, но в основном их действие неспецифическое и сводится к тепловому. Фотоны рентгеновского и более коротковолнового излучения имеют настолько высокую энергию, что могут с одинаковой эффективностью ионизировать любую молекулу, входящую в состав сложноорганизованной биологической материи, поэтому их взаимодействие с молекулами не зависит от химической природы молекул. Лазерное излучение умеренной интенсивности оказывает неспецифическое тепловое, а высокой интенсивности – разрушающее (деструктивное) действия на биообъекты, т.е. проявляет себя как электромагнитное излучение любой другой природы. В отличие от нелазерных источников света тепловое действие и фоторазрушение могут быть осуществлены в очень малых объёмах (в пределах клетки или даже её частей).

Процессы, характеризующие взаимодействие лазерного излучения с биообъектами, можно разделить на три группы. К первой группе относятся все невозмущающие процессы (по крайней мере не оказывающие заметного действия на биообъект в пределах ошибок измерений). Ко второй – процессы, в которых проявляется фотохимическое или тепловое действие. К третьей – процессы, приводящие к фоторазрушению.

Поскольку лазерные биотехнологии имеют дело с живыми объектами, то помимо физико–химических проявлений светового излучения необходимо учитывать влияние света на функционирование живой материи, определяющееся степенью гомеостаза живого объекта. Степень гомеостаза определяет специфические реакции организма на внешний раздражитель, является функцией эволюционного развития и оказывается наименьшей у биологических молекул и наивысшей у позвоночных животных. Излучение малой интенсивности не запускает адаптационные механизмы биосистемы, т.е. не затрагивается её гомеостаз. При небольшом увеличении интенсивности излучения происходят лишь возмущения локального гомеостаза, и не во всяких исследованиях они обнаруживаются. Рост интенсивности включает общие адаптационные и

регуляционные механизмы живого объекта, полностью восстанавливающие систему, если интенсивность не слишком велика. При дальнейшем увеличении интенсивности они уже не справляются с полным восстановлением системы и происходят частично необратимые процессы. Такие необратимые изменения нарастают, и производят разрушения в системе, но объект можно ещё считать "живым" (в хирургии различают понятия полного и частичного некроза). В области очень больших интенсивностей разрушения оказываются настолько значительными, что объект уже не может считаться "живым". При сравнительно малых интенсивностях оказывается возможным с помощью света изучать процессы, происходящие в живом объекте, не внося серьёзных возмущений в его поведение. Представляет интерес область очень малых интенсивностей, в которой возможно применение ряда наиболее чувствительных методов исследования, не требующих сильных световых потоков и, следовательно, не вносящих искажений в результаты измерений за счёт гомеостаза живой материи даже на локальном уровне. В области очень больших интенсивностей измерения также оказываются неискажёнными за счёт регуляторных механизмов биосистемы, поскольку она уже "неживая", однако исследователь в данном случае имеет дело лишь с органической материей, состав и свойства которой соответствуют моменту прекращения жизнедеятельности.

Для взаимодействия света с биологическими объектами являются важными: время облучения, режим облучения (непрерывный или импульсный), периодичность и длительность воздействия. В этом также может проявить себя гомеостаз живой материи. В зависимости от длины волны и интенсивности света пороговая длительность облучения, при которой начинают происходить морфологические изменения, может быть весьма различной для одного и того же объекта, т.е. для живого объекта произведение интенсивности на время облучения не является константой.

В зависимости от периодичности световых импульсов возможны резонансные явления в области частот, соответствующих периоду колебаний фотоотклика биологических систем, который изменяется в пределах от  $10^{-3}$  до  $10^3$  с. Следует отметить, что сложность исследования поведения биологических систем заключается в том, что из-за включения адаптационных и регуляторных механизмов их отклик является нелинейным даже при очень малых интенсивностях света.

В результате лазерного воздействия в облучённых тканях происходят различные физико-химические изменения. Эти изменения регистрируются на всех уровнях организации живой материи:

– субклеточный (возникновение возбуждённых состояний молекул, образование свободных радикалов, стереохимическая перестройка молекул, коагуляция белковых структур, ускорение синтеза белка, рибонуклеиновой кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ускорение синтеза коллагена и его структур и др.);

- клеточный (изменение заряда электрического поля клетки, изменение мембранного потенциала и проницаемости мембран, повышение синтетической активности и т.д.);
- тканевый (изменение химизма и давления межклеточной жидкости, изменение микроциркуляции, кислородного баланса и активации окислительно–восстановительных процессов);
- органов (стимуляция или угнетение функции какого–либо органа);
- системный (возникновение ответных адаптационных нервно–рефлекторных и нервно–гуморальных реакций с активацией симпатoadреналовой систем).

Интенсивность и специфичность проявления ответных реакций на лазерное воздействие определяется дозой, биологией, пространственно–временными характеристиками биообъектов и воздействующего агента. На атомно–молекулярном уровне взаимодействия происходит поглощение падающего электромагнитного излучения различными биотканями и биологическими жидкостями. В результате поглощения энергии света возникают электронно–возбужденные состояния атомов и молекул этих веществ, последующая миграция электронного возбуждения, первичный фотофизический эффект, появление первичных фотопродуктов, нагрев. Лазерное излучение способно приводить к существенной неоднородности температурного градиента в тканях, особенно на уровне одной клетки или её органелл. Это может влиять на константы скорости биохимических реакций, приводить к деформации клеточных мембран, изменению их трансмембранных потенциалов и т.п. Протекание эндотермических химических реакций зависит, как показывают многие физические исследования, не только от средней подводимой тепловой энергии к реагентам, но и от скорости и периодичности вложения энергии, которые могут влиять на константы термохимических реакций. В зависимости от величины температуры и времени её действия на биоткань в последней могут наблюдаться отдельно или вместе: температурная активация, денатурация белка, коагуляция, испарение, карбонизация (рис. 1-1).

Превращённая в тепло энергия света вызывает в облучённом объёме ткани локальное повышение температуры. Так как при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) не происходит фазовых переходов, то температура биоткани повышается пропорционально плотности энергии. Часть тепла отводится из зоны взаимодействия в зависимости от температурного градиента путём теплопроводности в более холодный окружающий участок. Из–за этого ограничивается максимально достижимая температура облучаемого участка при данной интенсивности излучения, то есть с определённой интенсивностью облучения связана определённая максимальная температура. Так как часть энергии транспортируется в соседние области, то нагревается не только облучённый объём, но и окружающие его участки. Тепло отводится от



облучённой ткани также и локальным кровотоком. Таким образом, термические свойства живой ткани определяются в основном тремя явлениями: теплопроводностью, накоплением тепла, отводом тепла сосудистой системой.

Поглощение света является одной из характеристик эффективности взаимодействия света с исследуемым биологическим объектом. Спектры поглощения биообъектов определяются типом доминирующих поглощающих центров, так называемых хромофоров, и содержащейся в них водой.

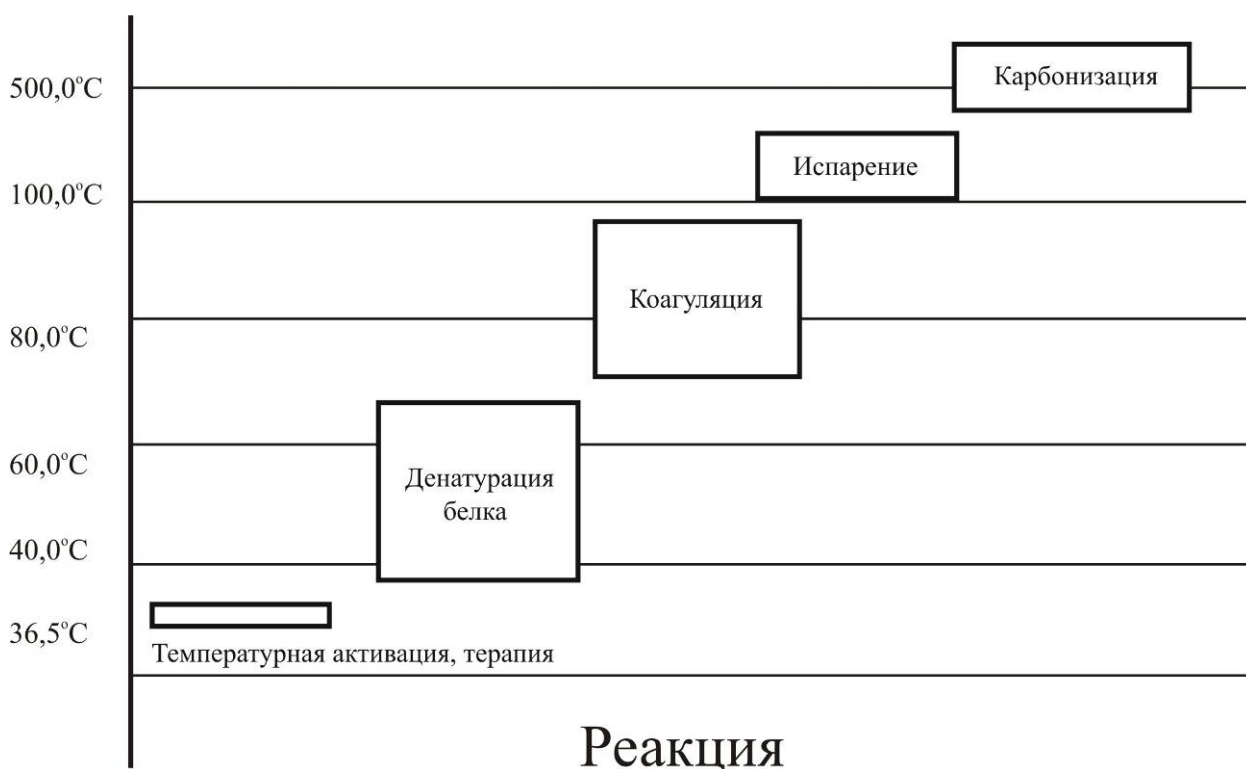


Рис. 1-1. Явления, наблюдаемые в биотканях при различных температурах.

В то же время пропускание в области коротких длин волн определяется светорассеянием. Рассеяние света биообъектами – это одно из самых характерных для них явлений. Оно связано со структурой биосистем, которые, как правило, состоят из большого числа случайно распределённых в объёме рассеивающих центров. Исключение составляют лишь некоторые типы тканей, например, прозрачные ткани глаза, в которых эта структура упорядочена. Для многих типов биотканей в УФ и ИК диапазонах длин волн преобладает поглощение, а рассеяние оказывается существенным в видимой и ближней ИК (БИК) областях. Для длин волн  $0,45 \div 0,59$  мкм поглощение и рассеяние дают примерно равные вклады в коэффициент пропускания ткани, а для длин волн  $0,59 \div 1,5$  мкм рассеяние преобладает над поглощением.

Важной оптической характеристикой биообъекта является также коэффициент отражения. Например, для большинства внутренних органов

животных коэффициент отражения на отдельных длинах волн в видимой и ближней ИК областях составляет 10÷30%, кожный покров человека отражает в видимой области 10÷60% световой энергии. Отражение обусловлено как скачком показателя преломления на границе биообъекта с воздухом, так и обратным рассеянием от глубинных слоёв ткани. При этом на глубине, равной примерно трём оптическим толщинам ткани, коллимированный лазерный пучок даёт сферически симметричное, близкое к изотропному излучение.

Селективность воздействия света на биологический объект в большинстве случаев зависит от спектрального диапазона. Ультрафиолетовое излучение преимущественно поглощается молекулами нуклеиновых кислот, белков и липидов. Свет видимой области спектра преимущественно поглощается хромофорными группами белковых молекул, отчасти кислородом. Наиболее важная роль принадлежит гемоглобину, меланину и ряду ферментов. Свет ближней инфракрасной области (длина волны 0,8÷1,4 мкм) поглощается преимущественно молекулами белка и кислородом.

## 2. Свойства лазерного излучения.

Лазерное излучение обладает рядом уникальных свойств, определяющих результат его взаимодействия с биологическими тканями. К числу основных следует отнести: высокие монохроматичность, временную и пространственную когерентность, направленность, поляризованность, значительные интенсивность и яркость излучения, сверхкороткую длительность импульсов генерации и способность к перестройке длины волны.

Монохроматичность – это свойство осциллятора излучать свет строго определённой частоты и амплитуды в течение бесконечно долгого времени. Характеризуется степенью монохроматичности. Степень монохроматичности  $dn$  одномодового лазера определяется шириной линии генерации возбужденной моды  $\Delta\nu$  на частоте  $\nu$ :

$$dn \approx \frac{\Delta\nu}{\nu} . \quad (2-1)$$

Теоретический предел для  $\Delta\nu$ , определяемый квантовыми флуктуациями, чрезвычайно мал и для различных лазеров непрерывного действия лежит в пределах от долей герца до десятков килогерц. Ширина линии генерации определяется вероятностью спонтанных переходов:

$$\Delta\nu = \frac{A_{21}}{2\pi} = \frac{8\pi\nu^2}{c^3} h\nu B_{21} = B_{21}\rho_{21} , \quad (2-2)$$

где  $A_{21}$  – вероятность спонтанного перехода;  $B_{21}$  – коэффициент Эйнштейна;  $\rho_{21}$  – спектральная объёмная плотность энергии.

В реальных условиях линия генерации дополнительно уширяется за счёт вибраций, акустических шумов, плазменных колебаний в активной среде и составляет величину от десятков герц до десятков мегагерц. Для импульсных лазеров ширина линии ограничена длительностью импульса  $\tau$  и может составлять довольно значительные величины ( $\tau=1$  нс,  $\Delta\nu \approx 1$  ГГц):

$$\Delta\nu \approx \frac{\Delta E}{h} \approx \frac{1}{\tau} . \quad (2-3)$$

Для лазеров, работающих на многих продольных модах, ситуация усложняется. В зависимости от решаемых задач и конкретных условий измерений можно обеспечить различную степень монохроматичности. С одной стороны, отдельная мода практически сохраняет свою высокую монохроматичность (узкая ширина линии  $\Delta\nu$ ), а с другой стороны, мод становится много и их спектр занимает уже полную ширину  $\Delta\nu_m$ :

$$\Delta\nu_m \approx \frac{Nc}{2nL} . \quad (2-4)$$

где  $N$  – число мод;  $\frac{c}{2nL}$  – частотное расстояние между модами, определяемое оптической длиной резонатора  $nL$ .

Если вещество исследуемого объекта имеет спектральную структуру, сравнимую с  $\Delta\nu$ , и в схеме измерений обеспечено выделение

отдельной моды, то монохроматичность лазера может быть использована в полном объёме. В противном случае монохроматичность будет определяться полной шириной спектра  $\Delta\nu_m$ . Более того, в ряде задач, например, при получении периодической последовательности сверхкоротких импульсов, необходимо возбуждать как можно больше мод, чтобы расширить полосу и образовать последовательность очень коротких импульсов света за счёт фазовой синхронизации мод, т.к.

$$\tau \approx \frac{1}{\Delta\nu_m} . \quad (2-5)$$

Различают однородное и неоднородное уширение. Однородное уширение связано с конечным временем жизни энергетических уровней и происходит одновременно и одинаковым образом для всего ансамбля частиц (форма Лоренца). Неоднородное уширение определяется индивидуальными свойствами частиц (форма Гаусса).

Высокая монохроматичность определяет высокую спектральную плотность излучения. Например, для типичного лазера с выходной мощностью 1 Вт, шириной линии 1 МГц, диаметром пучка 2 мм и  $\lambda=500$  нм спектральная плотность мощности на единице поверхности равна  $2,6 \times 10^7$  Вт/см<sup>2</sup>. Для сравнения аналогичная величина для солнечного излучения равна  $1,3 \times 10^{-4}$  Вт/см<sup>2</sup>.

Временная когерентность – это способность излучения образовывать чёткую интерференционную картину при соответствующей временной задержке складываемых пучков. Удобно временную когерентность характеризовать длиной когерентности  $l_c$ :

$$l_c = c\tau = \frac{c}{\Delta\nu} . \quad (2-6)$$

Для одномодовых лазеров непрерывного действия длина когерентности, т.е. допустимая длина разности хода интерферирующих пучков, может быть чрезвычайно большой (а именно:  $3 \times 10^6 \div 3 \times 10^{10}$  м при  $\Delta\nu=100$  Гц  $\div$  10 ГГц), что, вообще говоря, превосходит типичные потребности биологических и медицинских исследований. Для импульсных лазеров длина когерентности определяется длительностью импульса  $\tau$ . Для многомодовых лазеров с непрерывной накачкой степень когерентности в зависимости от расстояния носит осциллирующий характер: сначала она падает от единицы до нуля на длине  $\frac{c}{\Delta\nu_m}$ , а затем

снова восстанавливается на длине, равной двум, четырём и так далее длинам резонатора. Полная потеря когерентности произойдёт лишь на длине  $\frac{c}{\Delta\nu}$ . При использовании многомодовых лазеров в интерференционных и голографических измерениях необходимо обращать внимание на это обстоятельство. Так, для He–Ne лазера  $\lambda=632,8$  нм,  $\Delta\nu=2$  ГГц,  $l_c=0,15$  м. Тепловые источники (например,

натриевая лампа (одна линия)) имеют время когерентности порядка 100 пс, т.е.  $l_c = 0,03$  м. Заметим, что лазеры с субнаносекундной длительностью импульсов или с шириной полосы генерации в несколько гигагерц имеют такую же малую длину когерентности. В то же время одномодовые лазеры могут иметь чрезвычайно большую длину когерентности.

Монохроматичность, или высокая спектральная плотность мощности (интенсивности) излучения, или значительная временная когерентность лазерного излучения, обеспечивает: во–первых, проведение спектрального анализа с разрешением, на много порядков превышающим разрешение традиционных спектрометров; во–вторых, высокую степень селективности возбуждения определённого сорта молекул в их смеси, что очень важно именно для биотехнологий; в–третьих, реализацию голографических и интерферометрических методов диагностики биообъектов.

Мерой пространственной когерентности является видность  $V(S)$  интерференционной картины, образованной двумя пучками света от пространственно разделённых расстоянием  $X$  участков излучения источника света:

$$V(S) = \frac{(I_{\max} - I_{\min})}{(I_{\max} + I_{\min})}, \quad (2-7)$$

где  $I_{\max}$  – интенсивность света в максимуме интерференционной картины;  $I_{\min}$  – интенсивность света в минимуме интерференционной картины.

$V(S)=1$  соответствует полной когерентности,  $V(S)=0$  соответствует полному отсутствию когерентности.

Площадь  $S_k = 0,25\pi X^2$ , в пределах которой видность выше 0,7, называется площадью когерентности.

Пространственная когерентность даёт возможность получать пучки света с высокой степенью их направленности (коллимированности) и позволяет фокусировать их на объекте до чрезвычайно малых размеров, что в отличие от тепловых источников обеспечивает высокие дистанционность и локальность воздействия. Лазеры, как правило, излучают пространственно–когерентные гауссовы пучки (TEM<sub>00</sub>–мода):

$$I(r, z) = I(0, z) e^{-\frac{r^2}{\omega(z)^2}}, \quad (2-8)$$

где  $I(0, z)$  – интенсивность в центре пучка, при  $r = 0$ ;  $\omega(z)$  – радиус пучка лазера (т.е. расстояние от оси пучка до точки, где интенсивность изменяется в "e" раз по сравнению со значением  $I(0, z)$ );  $z$  – продольная координата.

Расходимость гауссова пучка  $\Theta$  определяется как:

$$\Theta = \frac{\lambda}{\pi\omega_0}, \quad (2-9)$$

где  $\lambda$  – длина волны излучения;  $\omega_0$  – радиус пучка в перетяжке.

Параметры  $\Theta$  и  $\omega_0$  являются важными характеристиками лазеров и задаются в основном конфигурацией резонатора. При достаточном удалении  $z$  от лазера, т.е. когда  $z \gg \frac{\pi\omega_0^2}{\lambda}$ , радиус лазерного пучка  $\omega(z)$  определяется соотношением:

$$\omega(z) = \frac{\lambda z}{\pi\omega_0} = z\Theta . \quad (2-10)$$

Заметим, что расширение пучка с помощью соответствующей оптической системы позволяет уменьшить расходимость, так как

$$\frac{\Theta_1}{\Theta_2} = \frac{\omega_1(z)}{\omega_2(z)} . \quad (2-11)$$

Гауссов пучок имеет минимально возможную расходимость. Лазерные пучки в режиме поперечной моды низшего порядка (TEM<sub>00</sub>) характеризуются чрезвычайно высокой пространственной когерентностью, близкой к предельной, обусловленной квантовыми флуктуациями, и только примесь поперечных мод высших порядков может существенно её уменьшить.

Для большинства лазеров расходимость составляет несколько тысячных радиана (миллирадиан, мрад). Такой пучок можно сфокусировать до очень малых размеров. Диаметр пучка в фокусе линзы  $d$  с фокусным расстоянием  $F$  :

$$d \approx \frac{\lambda F}{\pi\omega_0} = F\Theta . \quad (2-12)$$

Для очень короткофокусных оптических систем (микроскопов и пр.)  $F < \pi\omega_0$ , следовательно, пучок можно сфокусировать до размеров порядка длины волны. Однако для сильно расходящихся пучков, например, в случае полупроводниковых лазеров, такие возможности ограничены, т.к. требуются слишком малые значения  $F$ , недостижимые на практике.

Существует возможность уменьшения  $\Theta$  излучения самого лазера разнообразными приёмами, например, применением внутррезонаторных телескопов или ВРМБ–зеркал. Такими способами удаётся снизить расходимость более чем на порядок.

Важно отметить, что в ряде биологических приложений сфокусированный "рабочий" пучок оказывается существенно меньше размеров длины волны и составляет около 0,01 мкм, поскольку действие светового излучения зависит от интенсивности и носит пороговый характер. Если при облучении объекта интенсивность пучка подобрать так, чтобы пороговые условия для конкретного исследуемого объекта выполнялись только в самом центре пучка, то воздействующая на биообъект часть пучка будет существенно меньше его реальных размеров. Таким способом можно, например, проводить тонкую внутриклеточную хирургию.

Важной характеристикой для биологических приложений является глубина резкости фокусировки  $\Delta_F$ , которая лежит в основе лазерной

микрочирургии и определяет продольный размер объёма сфокусированного пучка  $\Delta_F = \pm \frac{d^2}{\lambda}$ . Видно, что при  $d > \lambda$  глубина резкости фокусировки  $\Delta_F$  больше диаметра пучка света  $d$  в фокусе линзы.

Роль расходимости излучения можно представить себе, если сравнить интенсивности излучения, полученные от теплового и лазерного источников одинаковой мощности  $P$ , расположенных на расстоянии  $z$  от биообъекта. Так, для теплового источника интенсивность составляет

$$I_T = \frac{P}{4\pi \cdot z^2}, \text{ для лазерного источника} - I_{laser} = \frac{P}{\pi \cdot \omega^2(z)} = \frac{P}{\pi \cdot z^2 \cdot \Theta^2}.$$

$$\frac{I_{laser}}{I_T} = \frac{4}{\Theta^2}. \text{ Предположим, что } \Theta = 10^{-3} \text{ рад, тогда } I_{laser} \approx 10^6 I_T.$$

Лазеры характеризуются высокой степенью поляризованности излучения, что является следствием когерентности их излучения. Однако вид поляризации (линейная, круговая, эллиптическая) у разных лазеров может быть различен. В большинстве случаев тип поляризации связан со свойствами оптического резонатора, а иногда и с особенностями активной среды (среда во внешнем магнитном поле). Резонаторы газовых лазеров с очень сильной амплитудной анизотропией, создаваемой Брюстеровскими "окнами" разрядной трубки или внутренними призмами, имеют устойчивую линейную поляризацию. Для промышленных лазеров с линейной поляризацией степень поляризованности, т.е. отношение интенсивностей света при взаимно-ортогональных положениях поляризационного анализатора, может достигать нескольких сотен. Для лазеров с малым усилением (анизотропные резонаторы) квантовые и технические флуктуации практически не приводят к деполяризации излучения. Для лазеров, имеющих значительный коэффициент усиления активной среды, внешнее магнитное поле существенно влияет на характер поляризации. Достаточно часто используют лазеры с изотропными резонаторами, при этом обеспечивается практически идеальная круговая поляризация выходного излучения, со степенью поляризованности, которая близка к единице. В многомодовых лазерах с изотропными резонаторами (или со слабой анизотропией) поляризация отдельных мод изменяется сложным образом в зависимости от изменения параметров лазеров, и для некоторых промышленных лазеров это служит причиной скачков и медленных изменений поляризации, а следовательно, значительной нестабильности оптической мощности в измерительном тракте, содержащем оптические элементы. Передача лазерного излучения по волоконным световодам круглого сечения приводит к деполяризации излучения за счёт возбуждения волноводных мод. В зависимости от качества световода длина, на которой происходит полная деполяризация излучения, изменяется от нескольких сантиметров до нескольких метров. Медицинские световоды с диаметром сердцевины 400÷1000 мкм имеют малую длину деполяризации на уровне нескольких сантиметров.

Разработаны анизотропные одномодовые световоды, которые сохраняют состояние поляризации, но поперечный размер их сердцевины чрезвычайно мал ( $5\div 7$  мкм), что затрудняет ввод излучения в такие световоды.

Высокая интенсивность лазерного излучения позволяет сконцентрировать в малом объёме значительную световую энергию. Во многих случаях важна высокая спектральная плотность интенсивности излучения, которая при равных мощностях, приходящихся на одинаковые площади поверхности, оказывается существенно выше у лазерного источника, чем у теплового. Разница появляется из-за более узкой спектральной линии лазера по сравнению с тепловым источником, и она может составлять от нескольких до десятков порядков. К важнейшим параметрам источника света относится не только мощность и интенсивность, но и яркость, определяемая как интенсивность в телесном угле.

Одним из замечательных свойств лазеров является возможность получения импульсов пикосекундной и субпикосекундной длительностей. В видимой области удалось вплотную подойти к теоретическому пределу по длительности (два–три периода световых колебаний) и сформировать импульс длительностью порядка 6 фс, что составляет всего три световых колебания. Это даёт возможность изучать очень быстрые первичные фотопроцессы в биологии прямыми, а не косвенными методами, а также многоступенчато возбуждать высокие энергетические состояния молекул за время значительно меньшее, чем скорость релаксации любого промежуточного состояния. Для изучения большинства быстрых фотопроцессов в биологии достаточной оказывается длительность импульсов в несколько пикосекунд, но для изучения ультрабыстрых стадий преобразования энергии некоторыми молекулами необходимы и субпикосекундные источники (около 100 фс).

Свойство лазеров перестраивать длину волны в совокупности с высокой монохроматичностью излучения позволяет использовать их в качестве источников для спектрометров ультравысокого разрешения. Любой лазер допускает перестройку частоты (длины волны). Правда, для одних лазеров она может быть только дискретной с очень узким диапазоном перестройки вблизи дискретных длин волн, а для других – "непрерывной" в довольно широком диапазоне длин волн. Наличие перестраиваемых лазеров во всем диапазоне от УФ до ИК позволяет селективно возбуждать практически любые состояния биомолекул и отдельных её фрагментов.

Одним из важных для применения лазеров свойств является их способность формировать спекл–картину при отражении когерентного света от шероховатой поверхности. Рассеянный поверхностью свет состоит из хаотического скопления тёмных и светлых пятен (спеклов). Если спекл–картина наблюдается на экране, удалённом от объекта на



$L_0 \gg d_{sp}$ , то средний диаметр зерна (спекла)  $d_{sp} = \frac{\lambda L_0}{\omega(z)}$ . Спекл–картина 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, то они всегда должны формировать спекл–картину и тем самым вносить некоторые искажения в результаты исследований. С другой стороны, спекл–поле несёт информацию о свойствах поверхности и приповерхностного слоя, что можно использовать, например, в диагностических целях.

### 3. Лазерные источники для биомедицинских технологий.

Наиболее часто в биомедицинских технологиях используются газовые, твердотельные и полупроводниковые лазеры.

Для газов характерна передача (возбуждение) энергии от одного вида атомов к другому в результате неупругих столкновений (передача тем эффективней, чем ближе друг к другу лежат уровни газов). Достижение инверсии в газовой среде сильно облегчается относительной медленностью протекания здесь релаксационных процессов. Основные константы для газов (времена жизни уровней атомов и т.д.) хорошо известны.

Наиболее распространённым среди лазеров является гелий–неоновый (He–Ne) атомарный 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). Однако наиболее интенсивными являются линии с длинами волн 632,8 нм, 1152,3 нм и 3391,2 нм. Схема энергетических уровней приведена на рис. 3-1.

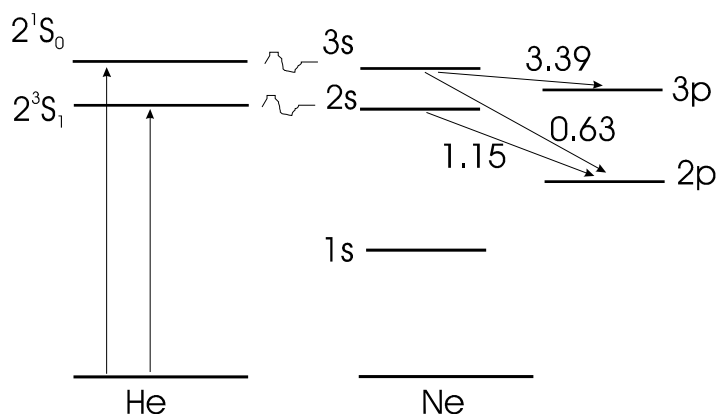


Рис. 3-1. Схема энергетических уровней гелий–неонового лазера.

Гелий имеет метастабильные уровни S, которые хорошо накапливают энергию. Дефицит энергии между S уровнями гелия и неона составляет 300 см<sup>-1</sup>. Опустошение нижних лазерных уровней происходит за счёт столкновений (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 милливольт. Для линии λ=632,8 нм удельная мощность излучения, получаемая с единицы активного элемента, 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=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 специальной 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 стабильных и надёжных He–Ne лазеров с достаточной мощностью и широким набором длин волн, удовлетворяющих потребностям многих задач диагностики и терапии. В зависимости от модификации лазеры могут работать в режиме только продольных мод (TEM<sub>00</sub>) или многих мод (TEM<sub>MM</sub>), иметь линейную или случайную поляризацию, излучать на одной, двух длинах волн или перестраиваться по длинам волн. Существует возможность дискретной перестройки длины волны He–Ne лазера путём замены зеркал, оптимизированных на генерацию конкретной линии излучения. Для получения генерации на линиях с малым усилением зеркала должны быть просветлены на  $\lambda=632,8$  и 3391,2 нм. Заменой зеркал легко произвести перестройку лазеров, работающих на  $\lambda=632,8$  нм, на любую другую длину волны. В России выпускают двух- и трёхцветные лазеры типа ЛГН–215 с длинами волн 632,8 нм (55 мВт) и 730,5 нм (1÷3 мВт) и типа ЛГН–113 с длинами волн 632,8 нм (10 мВт), 1152,3 нм (3 мВт) и 3391,2 нм (3 мВт). Перестройка длины волны осуществляется заменой зеркал, в последнем случае сменные выходные зеркала располагаются на турели, что даёт возможность быстрой перенастройки лазера.

Конечно, перестройка длин волн путём замены зеркал не всегда удобна, поэтому часто используют широкополосные зеркала, допускающие одновременную генерацию на нескольких линиях, а перестройку осуществляют поворотом дисперсионного элемента внутри резонатора (призмы, дифракционной решетки). Таким способом можно без изменений наполнения активного элемента лазера типа ЛГН–215 получить одновременную генерацию на пяти длинах волн вблизи 632,8 нм с общей мощностью до 5 мВт при соотношении мощностей для 633 : 612 : 640 : 629 : 635 нм как 1,0 : 0,5 : 0,4 : 0,1 : 0,1 мВт.

Использование поворачивающихся призм внутри резонатора даёт последовательную генерацию на восьми длинах волн вблизи 632,8 нм (543,3÷730,5 нм) с мощностью до 30 мВт, а также вблизи 1152,3 нм (1079,8 нм; 1084,4 нм; 1140,9 нм; 1160,1 нм; 1161,4 нм; 1176,7 нм; 1198,6 нм) с мощностью от долей до нескольких милливатт на каждой линии. Перестройку длин волн можно осуществлять и путём изменения длины резонатора. Гелий–неоновые лазеры могут работать и на более длинных волнах. Например, возможно получение генерации с длиной волны 5404,8 нм (0,1 мВт).

Вообще He–Ne лазеры генерируют излучение вплоть до 57 мкм. He–Ne лазеры характеризуются высокой стабильностью параметров излучения и значительным сроком службы (до 100 тыс. часов). Кратковременные флуктуации выходной мощности серийных лазеров и её долговременные уходы составляют обычно несколько процентов. He–Ne лазеры выпускаются с внешними или внутренними зеркалами. В первом случае для герметизации активного элемента используются "окна Брюстера", и излучение лазера становится линейно поляризованным с высокой степенью поляризации  $\Rightarrow$  500:1. Во втором случае (внутренние зеркала) удаётся несколько повысить выходную мощность, а поляризация излучения оказывается круговой с равным соотношением интенсивностей для двух взаимноперпендикулярных направлений поляризации.

Для большинства современных конструкций He–Ne лазеров характерным является режим работы на низшей поперечной моде TEM<sub>00</sub>, имеющей поперечное распределение интенсивности очень близкое к распределению Гаусса. Диаметр пучка для He–Ne лазеров с  $\lambda=632,8$  нм обычно составляет 0,5÷2,0 мм.

Характеристики He–Xe (атомарный лазер) очень похожи на характеристики He–Ne лазера с  $\lambda=3391,2$  нм. He–Xe лазер работает в ИК области спектра на длинах волн 2026,2 нм, 3508,0 нм, 3869,7 нм и 5575,4 нм, обладает чрезвычайно высоким усилением, узкой линией генерации и сравнительно малой мощностью (не более 10 мВт на  $\lambda=3508,0$  нм при длине порядка 0,5 м).

При всех достоинствах He–Ne и He–Xe лазеров они имеют ряд существенных недостатков, к которым можно отнести: малый коэффициент полезного действия (КПД) около 0,1% и малый уровень выходной мощности.

Более значительными КПД и уровнями средней мощности обладают импульсные атомарные лазеры, использующие в качестве "рабочей" среды пары изолированных атомов. Это лазеры на так называемых самоограниченных переходах.

Интересными для биомедицинских применений являются лазеры на парах меди и золота генерирующие интенсивное излучение на зелёной, жёлтой и красной линиях. Наиболее интенсивной (около 70% от общей интенсивности) является зелёная линия лазера на парах меди с  $\lambda=510,5$  нм. Длина волны жёлтой линии равна 578,2 нм. Красное излучение лазера на парах золота имеет длину волны 627,8 нм. Инверсия в рассматриваемых лазерах создаётся импульсным газовым разрядом в смеси паров металла и буферного газа (гелия и неона). Внутри активного элемента обеспечивается высокая температура (+1500÷+1700°C). Средняя мощность у лазеров на парах меди достигает 60 Вт, частота следования импульсов может быть 2÷30 кГц, длительность лазерного импульса 3÷50 нс, энергия лазерного импульса порядка 2 мкДж. КПД лазера на парах меди обычно

около 1%, расходимость лазерного пучка  $0,9 \div 2,0$  мрад, диаметр пучка порядка 15 мм.

Для лазеров на парах золота при прочих равных условиях средняя мощность в  $4 \div 8$  раз меньше чем у лазера на парах меди, примерно во столько же раз меньше и энергия в импульсе.

Разработаны трёхцветные лазеры на смеси меди и золота, а также лазеры специального медицинского применения, в том числе полностью автоматизированные. Атомарные лазеры на парах металлов интересны тем, что являются самыми мощными источниками излучения в видимой области. Зелёная и красная линии их излучения практически без потерь пропускаются волоконными световодами. Они обладают узкой линией и имеют малую расходимость, поэтому используются для эффективной накачки лазеров на красителях, работающих в диапазоне  $530 \div 950$  нм.

Среди ионных лазеров на благородных газах наибольшее распространение в биотехнологиях получили лазеры на однократно ионизированных атомах аргона и криптона. Для возбуждения используется дуговой разряд. Такие лазеры являются самыми мощными источниками непрерывного действия видимого и ближнего УФ диапазонов длин волн. Так, средняя мощность аргонового (Ar) лазера в области длин волн  $457,9 \div 514,5$  нм достигает 50 Вт, а в ближней УФ области ( $351,1 \div 363,8$  нм) – 5 Вт.

Для криптонового лазера (Kr) на длинах волн  $647,1 \div 676,4$  нм средняя мощность достигает 15 Вт, на длинах волн  $350,7 \div 356,4$  нм – 5 Вт.

Для лазеров на смеси газов (Ar+Kr) средняя мощность может достигать 20 Вт. В зависимости от типа и конструктивных особенностей Ar и Kr лазеры могут работать на многих линиях в различных спектральных диапазонах, на одной линии (в многомодовом или одномодовом режимах) или даже на единственной продольной моде (одночастотная генерация). Так же, как и в He–Ne лазерах, для выделения отдельных линий и спектральных диапазонов в этих лазерах используются селективные зеркала, оптимизированные на выбранные длины волн. Низкий КПД ионных лазеров, который не превышает 0,2%, требует использования мощных источников питания и эффективного охлаждения кварцевого, керамического или металлокерамического активного элемента. Обычно это водяное охлаждение. Для маломощных конструкций используется воздушное охлаждение.

Удельная выходная мощность на каждой из основных линий генерации Ar лазера с  $\lambda = 488,0$  нм и 514,5 нм составляет 5 Вт/м при соотношении тока разряда к диаметру рабочего капилляра 25 А/мм. Диаметр трубки здесь обычно  $1 \div 3$  мм, диаметр пучка излучения  $1,5 \div 2,0$  мм, расходимость излучения  $0,4 \div 0,8$  мрад.

Использование широких капилляров порядка  $7 \div 10$  мм и малых давлений газа  $30 \div 40$  атм. позволяет в лабораторных условиях получать непрерывную удельную мощность до 100 Вт/м, создавать источники УФ

излучения на  $\lambda=351,1$  и  $363,8$  нм с мощностью до 10 Вт. Достаточно часто эти лазеры используются в онкологии для фотодинамической терапии тканей (ФДТ), косметологии и для низкоинтенсивной терапии.

Ионные лазеры на парах химических элементов также являются прекрасными источниками непрерывного излучения в видимой и ближней УФ областях спектра. Поскольку в качестве "рабочего" вещества здесь могут быть использованы пары многих химических элементов (кадмия Cd, цинка Zn, селена Se, теллура Te и др.), то набор длин волн оказывается довольно широким. Уровень мощности излучения лазеров на парах химических элементов несколько больше, чем у He–Ne лазеров, и вполне удовлетворяет многим задачам биотехнологий, особенно в диагностике и низкоинтенсивной терапии. Лазеры работают при наличии вспомогательного газа, в качестве которого применяют гелий. Наибольшее распространение получили He–Cd и He–Se лазеры. Необходимое давление паров достигается, как правило, за счёт внешнего подогрева резервуара с металлом, расположенного вблизи анода. Возбуждение осуществляется продольным тлеющим разрядом постоянного тока с параметрами, близкими к He–Ne лазеру. Принудительное охлаждение не требуется. Излучение He–Cd лазера лежит в области длин волн  $325,0\div 441,6$  нм.

He–Cd лазеры, использующие для накачки разряд в полном катоде, генерируют излучение в широком диапазоне длин волн – от УФ до ИК. Всего таких длин волн двенадцать: 325,0 нм, 441,6 нм, 533,7 нм, 537,8 нм, 635,5 нм, 636,0 нм, 723,7 нм, 728,4 нм, 806,7 нм, 853,1 нм, 865,2 нм и 887,8 нм. He–Cd лазеры оцениваются как наиболее перспективные для биостимуляции, диагностики в микрофлуориметрии, спектроскопии комбинационного рассеяния (КР), новых цитометрических системах, лазерных микроскопах, приборах по влиянию на наследственность организмов.

He–Se лазер излучает более двадцати линий, перекрывающих почти весь видимый диапазон  $460,4\div 653,5$  нм длин волн. Излучение He–Zn лазера наблюдается на десятке линий в диапазоне  $491,2\div 775,8$  нм с максимальной мощностью на линиях с длинами волн 747,9 нм и 758,8 нм.

Ярким представителем молекулярных газовых лазеров является CO<sub>2</sub> лазер, излучающий на колебательно–вращательных линиях молекулярных полос. Он может работать на многих линиях из этих полос (до 110) в области длин волн от 9,2 мкм до 11,1 мкм. Перестройка линий генерации обычно осуществляется с помощью дифракционной решётки, используемой в качестве одного из зеркал лазера. Наибольшее усиление имеют линии P<sub>18</sub>, P<sub>20</sub> и P<sub>22</sub>, длины волн которых близки к  $\lambda=10,6$  мкм, поэтому данный лазер без дисперсионного элемента работает именно на этой длине волны.

Для возбуждения лазера непрерывного действия используется продольный тлеющий разряд постоянного тока в многокомпонентной смеси (обычно CO<sub>2</sub>–N<sub>2</sub>–He–Xe) при общем давлении  $15\div 20$  атм. Выходная

мощность промышленных лазеров малой и средней мощности составляет  $5 \div 100$  Вт, диаметр пучка  $5 \div 10$  мм, расходимость  $1 \div 5$  мрад, КПД  $10 \div 20\%$ . Для активных элементов диаметром около 10 мм реализуется одномодовый режим с уровнем мощности почти до 70 Вт. Импульсные, так называемые ТЕА–СО<sub>2</sub> лазеры, возбуждаются поперечным разрядом и работают при давлениях смесей СО<sub>2</sub>–N<sub>2</sub>–He, близких к атмосферному. Существуют и другие способы возбуждения активной среды СО<sub>2</sub> лазеров, среди которых следует выделить поперечный высокочастотный (ВЧ) разряд, при использовании которого удаётся конструировать малогабаритные лазеры с высокими эксплуатационными характеристиками. Перспективными для биотехнологий (диагностика, терапия) представляются малогабаритные волноводные СО<sub>2</sub> лазеры, к особенностям которых следует отнести узкий "рабочий" капилляр (волновод), повышенное давление смеси (обеспечивает сравнительно высокие уровни мощности, получаемые с единицы длины), перестройку частоты в пределах одной линии излучения порядка 1,5 ГГц. Средняя мощность излучения волноводных СО<sub>2</sub> лазеров в непрерывном режиме может достигать 30 Вт, диаметр пучка – около 1 мм, расходимость – порядка 10 мрад.

СО<sub>2</sub> лазеры находят широкое применение в хирургии в качестве альтернативы скальпелю, в сосудистой хирургии. Их излучение используется также в терапии и диагностике, в экологических исследованиях при анализе загрязнений окружающей среды и т.п.

Молекулярный СО лазер работает в интервале длин волн  $5,0 \div 6,5$  мкм. Он обладает ещё большим КПД (до  $30 \div 60\%$ ), чем СО<sub>2</sub> лазер, сравнимыми с СО<sub>2</sub> лазером уровнями средней мощности. Он также может перестраиваться в широком диапазоне длин волн, генерировать в непрерывном и импульсном режимах. "Рабочая" смесь газов содержит гелий, азот, ксенон и кислород. Отечественная промышленность выпускает СО лазеры типа ИЛГН–706 и ИЛГН–711 (см. таблицу 3-1):

Таблица 3-1. Технические характеристики СО лазеров российского производства.

| Параметр              | ИЛГН–706 | ИЛГН–711 |
|-----------------------|----------|----------|
| Выходная мощность, Вт | 10÷15    | 35÷40    |
| Длина волны, мкм      | 5,1÷6,2  | 5,1÷6,2  |
| Степень поляризации   | линейная | круговая |
| Расходимость, мрад    | 3        | 5        |
| Диаметр пучка, мм     | 6÷8      | 6÷8      |

Отечественной промышленностью выпускается также малогабаритный СО лазер типа ИЛГН–705–СО с выходной мощностью 3,0 Вт, областью генерации  $5,2 \div 6,1$  мкм, в которой наблюдается  $20 \div 30$  линий. Его КПД составляет  $5 \div 7\%$ .

СО лазеры перспективны для хирургических и терапевтических целей, поскольку благодаря более короткой чем у СО<sub>2</sub> лазера длине волны излучения дают ряд положительных медицинских эффектов, а именно: уменьшение кровотечения, снижение порога испарения ткани, излучения СО лазера в меньшей степени ослабляется при прохождении через волоконные световоды.

Среди молекулярных газовых лазеров, работающих в ИК области спектра, следует упомянуть N<sub>2</sub>O лазер с  $\lambda=10,5$  и  $11,0$  мкм, H<sub>2</sub>O лазер с  $\lambda=28,78$  и  $118$  мкм, D<sub>2</sub>O лазер  $\lambda=171$  мкм, SO<sub>2</sub> лазер  $\lambda=141$  и  $193$  мкм, HCN лазер с  $\lambda=311$  и  $337$  мкм, DCN лазер  $\lambda=195$  мкм.

К газовым лазерам относятся также лазеры с оптической накачкой, работающие на парах высокомолекулярных соединений. Например, лазер на парах муравьиной кислоты (НСООН), накачиваемый излучением СО<sub>2</sub> лазера, излучает на частоте  $23,13 \text{ см}^{-1}$  (длина волны около  $0,5$  мм) с мощностью, равной нескольким милливаттам. Применяются и другие химические соединения: CH<sub>3</sub>Br ( $545$  и  $1582$  мкм), CD<sub>3</sub>Br ( $351$  и  $554$  мкм), CD<sub>3</sub>Cl ( $791$  мкм), DCOOH ( $362$  и  $528$  мкм). В общем, субмиллиметровые лазеры с оптической накачкой перекрывают широкий диапазон длин волн от  $70$  до  $1990$  мкм. Эти лазеры могут быть использованы для биостимуляции растительных и животных биообъектов.

Существуют химические лазеры, генерация в которых реализуется на колебательно–вращательных переходах двухатомных молекул галогено–водородных соединений. Химические лазеры могут работать в импульсном и непрерывном режимах генерации, допускают дискретную перестройку длины волны в пределах колебательно–вращательных полос генерации. Наиболее часто используются HF лазер ( $2,5\div 3,4$  мкм), HCl лазер ( $3,6\div 4,1$  мкм), HBr лазер ( $4,0\div 4,1$  мкм), DF лазер ( $3,5\div 4,5$  мкм). Отметим, что диапазон длин волн излучения HF лазера приходится на максимум поглощения воды, поэтому его излучение эффективно для абляционного удаления биотканей в хирургии, стоматологии и т.д.

Для биотехнологий интерес представляют и молекулярные лазеры, работающие на электронно–колебательных переходах. Наиболее интересными из них являются лазер на молекулах азота, основная длина волны излучения которого равна  $337,1$  нм, и водородный лазер с излучением в вакуумном УФ ( $116$  и  $160$  нм). Азотные лазеры относятся к лазерам на самоограниченных переходах и могут работать только в импульсном режиме с довольно большой частотой повторения импульсов (вплоть до  $1$  кГц), что для большинства биотехнологических применений эквивалентно непрерывной генерации. Рассматриваемые лазеры являются суперлюминесцентными, т.е. их излучение представляет собой усиленное спонтанное свечение, а зеркала служат лишь для снижения порога генерации и уменьшения расходимости. Средняя мощность этих лазеров не превышает  $1$  Вт, КПД  $0,01\div 1,00\%$ , длительность импульса  $1\div 10$  нс.



Важным и чрезвычайно перспективным классом молекулярных лазеров на электронных переходах являются эксимерные лазеры. "Рабочим" веществом являются так называемые эксимеры (молекулы–димеры), существующие устойчиво только в возбуждённом состоянии и мгновенно распадающиеся в основном состоянии, что и обеспечивает автоматически инверсию. Накачка лазеров осуществляется быстрым поперечным разрядом, так же, как и у некоторых типов азотных лазеров. Активной средой эксимерных лазеров является смесь газов с достаточно большим суммарным давлением (вплоть до 1,5 атм.). Например, активной средой KrF лазера (248 нм) является смесь криптона, молекулярного фтора F<sub>2</sub> и аргона или гелия в качестве буферного газа.

Эксимерные лазеры имеют КПД порядка 1÷15%, ширину линии около 0,8 нм, типичную длительность импульсов 4÷20 нс, могут перестраиваться по длине волны в пределах 2÷6 нм.

Пучок излучения эксимерных лазеров обычно представляет собой прямоугольник с размерами 10×25 мм, расходимость различается по двум координатам и составляет 2×5 мрад. Мощные эксимерные лазеры имеют среднюю мощность излучения вплоть до 400 Вт при очень высокой частоте повторения импульсов до 1 кГц. Наиболее часто в биотехнологиях используются ArF (193 нм) и XeCl (308 нм) лазеры. Типичные медицинские применения: ангиопластика, литотрипсия, артроскопия, офтальмология и пр. Эксимерные лазеры могут быть использованы для накачки лазеров на красителях.

Жидкостные лазеры на красителях нашли самое широкое применение в различных областях науки и техники, главным из которых является сверхчувствительная лазерная спектроскопия, в том числе и биологических объектов. Жидкостные лазеры обладают всеми достоинствами идеальных лазерных источников: перестройкой длины волны в широких пределах, высоким уровнем мощности или энергии излучения, возможностью работы в непрерывном и импульсном режимах, получения узкой линии генерации в непрерывном режиме и генерирования сверхкоротких импульсов в режиме синхронной накачки короткими импульсами. Активные среды лазеров на красителях представляют собой размещённые в специальных кюветах или прокачиваемые в струе на воздухе растворы органических красителей, инверсия в которых создаётся за счёт внешней оптической накачки с помощью ламп или лазеров. Лазеры на красителях обладают значительным КПД преобразования. Плавная перестройка длины волны излучения для одного типа красителя осуществляется в пределах нескольких десятков нанометров с помощью дисперсионных элементов внутри резонатора, при этом ширина спектральной линии излучения не превышает нескольких мегагерц. Заменой красителей и источников накачки можно осуществить перестройку длины волны во всем спектральном диапазоне от УФ до ближнего ИК.

Наиболее простую конструкцию имеют импульсные лазеры на красителях с ламповой накачкой. Диапазон длин волн генерации таких лазеров составляет 340÷960 нм. Энергия излучения изменяется от 1 мДж до 50 Дж в периодическом режиме и достигает 400 Дж в режиме одиночных импульсов, средняя мощность – от 0,06 до 20 Вт, длительность импульса – от 10 нс до 10 мкс, частота следования лазерных импульсов – от 1 кГц до одиночного импульса. КПД таких лазеров может достигать 1%, диаметр пучка – порядка 0,5 мм, ширина линии излучения лежит в пределах  $4 \times 10^{-1}$  до  $10^{-5}$  нм, расходимость излучения в зависимости от конструкций резонатора и кюветы с красителями изменяется в пределах от 0,3 до 100 мрад.

Наиболее часто для накачки красителей используют импульсные азотный, медный, неодимовый и эксимерные лазеры. Используется как поперечная, так и продольная накачка. Эффективность преобразования УФ излучения азотного лазера в видимое излучение лазера на красителях составляет 10%, диапазон перестройки такого лазера – от 350 до 1000 нм, ширина линии генерации – порядка 0,001 нм, частота повторения импульсов – 50÷100 Гц, длительность импульса – 5÷10 нс, расходимость лазерного пучка может быть порядка 10 мрад.

При накачке эксимерными лазерами достигают диапазон перестройки длин волн 320÷980 нм, среднюю мощность – около 0,4 Вт. Импульсную генерацию красителей получают также при накачке излучением второй (532 нм) или третьей (355 нм) гармоник основной линии генерации YAG: Nd лазера (1064 нм).

Лазеры на красителях являются уникальными перестраиваемыми источниками когерентного излучения и в непрерывном режиме. В этом случае в качестве лазеров накачки используются Ar и Kr лазеры. Для создания инверсии необходима жёсткая фокусировка излучения накачки (до размера пучка 10÷30 мкм), поскольку требуется высокая плотность мощности порядка 1 МВт/см<sup>2</sup>. При этом охлаждение облучаемого объекта происходит за счёт быстрой его прокачки (струя в воздухе). Наиболее часто в качестве активной среды используют родамин 6Ж. Эффективность (КПД) преобразования для родамина 6Ж (максимум длины волны генерации 600 нм) при накачке аргоновым лазером около 25%. Примерно такую же эффективность преобразования имеет краситель оксазин-1 (750 нм) при накачке криптоновым лазером (647÷676 нм). Остальные красители имеют меньший КПД преобразования (3÷15%).

Наибольшую энергию, вплоть до 1800 Дж, можно получать от лазеров на неорганических жидкостях. Активная среда таких лазеров состоит из неорганической жидкости (например, оксихлорида фосфора (POCl<sub>3</sub>) или оксихлорида селена (SeOCl<sub>2</sub>)), которая является матрицей для внедрения в неё ионов Nd<sup>3+</sup>, возбуждаемых светом лампы накачки. Линии генерации лазеров имеют длины волн 0,9 мкм, 1,06 мкм и 1,33 мкм. Наиболее интенсивная линия имеет длину волны 1,06 мкм. Такие лазеры

обладают довольно высоким КПД (вплоть до  $2,5 \div 3,5\%$ ), однако имеют значительную расходимость (порядка  $0,1$  рад). Для типичного лазера на  $\text{POCl}_3\text{-ZrCl}_4\text{-Nd}^{3+}$ , имеющего длину кюветы  $16,5$  см, диаметр  $1,4$  см, скорость прокачки активной среды  $25$  л/мин., в моноимпульсном режиме получены длительность импульса  $20$  нс, средняя мощность  $45$  Вт, частота следования лазерных импульсов  $10$  Гц.

Существуют так называемые твердотельно–жидкостные лазеры, "рабочим" веществом которых являются красители (родамин 6Ж, родамин С, родамин 101, ДСМ, ПФ–103, оксазин–1, оксазин–17 и др.), внедрённые в твёрдую матрицу полиметилметакрилата. Активный элемент обычно представляет собой вращающиеся диски диаметром  $50 \div 70$  мм и толщиной  $8 \div 10$  мм. Накачка осуществляется второй гармоникой Nd:YAG лазера по квазипродольной схеме под углом  $6 \div 8^\circ$  к оси активного элемента.

Параметры твердотельно–жидкостных лазеров близки к параметрам жидкостных лазеров. Существенным преимуществом этих лазеров по сравнению с жидкостными является именно "твердотельность" активного элемента, улучшающая эксплуатационные качества лазера как прибора.

Наибольший же интерес для биотехнологий представляют твердотельные лазеры. Первым в мире был рубиновый лазер на кристалле  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{Cr}^{3+}$ . Он представлял собой рубиновый стержень, накачиваемый обычно светом спиральной или линейной ксеноновой лампы. При комнатной температуре такой лазер излучает красную линию на длине волны  $694,3$  нм. Изменением температуры рубинового стержня в пределах от  $77$  до  $500$  К длина волны генерации перестраивается в пределах  $5$  нм. По сравнению с другими твердотельными лазерами рубиновый имеет низкий КПД (около  $0,1\%$ ), длительности импульсов в режиме свободной генерации составляют  $1 \div 3$  мс, энергия в импульсе до  $100$  Дж, частота следования лазерных импульсов не превышает  $1$  Гц, расходимость излучения порядка  $1$  мрад, диаметр пучка  $2 \div 10$  мм. Рубиновый лазер может работать и в непрерывном и импульсном режимах. Этот лазер с успехом используется, например, в косметологии для удаления волос.

Твердотельные лазеры на стекле с неодимом ( $\text{glass-Nd}^{3+}$ ) работают на силикатном или фосфатном стёклах. "Рабочим" веществом здесь являются ионы неодима  $\text{Nd}^{3+}$ . Длина волны излучения лазеров на силикатном стекле равна  $1,061$  мкм, а на фосфатном –  $1,054$  мкм. Лазеры работают в импульсном режиме и характеризуются высокими уровнями энергии в импульсе (до  $1$  кДж), широкими линиями флуоресценции ( $26$  и  $19$  нм соответственно), малой частотой повторения импульсов ( $1 \div 2$  Гц). В режиме свободной генерации диаметры пучков излучения  $\text{glass-Nd}^{3+}$  лазеров составляют  $5 \div 10$  мм, расходимость –  $5 \div 10$  мрад.

Из всех известных твердотельных лазеров лазеры на алюмоиттриевом гранате с неодимом (YAG: Nd) находят наиболее широкое применение в биотехнологиях. Они работают как в импульсном,

так и в непрерывном режимах. В качестве накачки используются обычно криптоновые (ДНП) или ксеноновые (ИНП) дуговые лампы. По уровню выходной мощности в непрерывном режиме гранатовые лазеры уступают лишь  $\text{CO}_2$  лазерам. Коэффициент полезного действия данных лазеров достаточно высок и составляет 2÷5%. Наиболее легко возбуждается линия с  $\lambda=1,064$  мкм, генерация происходит также на линиях 0,946 мкм, 1,319 мкм, 1,44 мкм и 1,833 мкм.

YAG: Nd лазеры можно разделить на импульсные с непрерывной накачкой, непрерывные и импульсные с импульсной накачкой. Средняя мощность излучения импульсных лазеров с непрерывной накачкой (на  $\lambda=1,064$  мкм) в многомодовом режиме достигает 50 Вт, в  $\text{TEM}_{00}$  – 20 Вт. Средняя мощность излучения на  $\lambda=1,319$  мкм достигает 5 Вт. В этих лазерах предусмотрена периодическая модуляция добротности резонатора с частотой 5÷50 кГц. Непрерывные лазеры могут генерировать очень большие средние мощности (65÷250 Вт на  $\lambda=1,064$  мкм и 30 Вт на  $\lambda=1,319$  мкм), расходимость при этом может достигать 10÷12 мрад.

Импульсные YAG: Nd лазеры с импульсной накачкой характеризуются большей по сравнению с рубиновыми и стеклянными лазерами 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 Дж, средняя мощность достигает 100 Вт, расходимость – порядка 4÷8 мрад. Вполне реальными являются мультиволновые системы на основе YAG: Nd, которые позволяют работать на нескольких длинах волн (например, на 1,064 мкм и 1,318 мкм). Подобные системы могут быть использованы в диагностических целях при зондировании глуболежащих биотканей. В лазерной фототерапии ряда кожных заболеваний представляет интерес лазерное излучение УФА диапазона. По средней мощности и длине волны излучения подходящим оказывается излучение третьей гармоники YAG: Nd лазера (355 нм).

Излучение основной гармоники YAG: Nd лазера с успехом используется в хирургии для иссечения тканей с уверенной коагуляцией, в дерматологии для удаления сосудов, в стоматологии для операций с мягкими тканями полости рта и т.д. В ряде случаев YAG может быть заменён на YSGG или GSGG. Добавление хрома (Cr) в эти матрицы при различных концентрациях может приводить к автомодуляции добротности или к полному подавлению генерации на основной линии неодима.

Перспективным для биомедицины является YAG: Er лазер. По своим параметрам он практически не уступает YAG: Nd лазеру, а длина волны его излучения (2,94 мкм) лежит в полосе нормальных (валентных) колебаний молекулы воды, что и определяет его перспективность для применений в биологии и медицине, в частности, хирургии и стоматологии. Близкие характеристики и возможности имеет YSGG: Cr, Er

лазер с длиной волны генерации 2,79 мкм. Отметим, что эрбиевые лазеры с успехом применяются в стоматологии для обработки твёрдых тканей зуба.

Оптимальным для многих задач лазерной медицины ("сварка" или абляция тканей внутренних органов) является излучение гольмиевого лазера, работающего в зависимости от типа "рабочего" кристалла в диапазоне длин волн 2,09÷2,15 мкм. Например, YSGG: Cr, Tm, Ho лазер работает на переходах ионов гольмия с  $\lambda=2,088$  мкм. В режиме свободной генерации энергия излучения лазера с размерами кристалла 4×76 мм достигает при КПД более 2% 8 Дж. Однако для достижения этих параметров кристалл нуждается в эффективном охлаждении, т.к. его эффективность существенно зависит от температуры. Достаточно эффективно гольмиевые лазеры применяются в ортопедии и офтальмологии.

Миниатюрные лазеры на основе эрбиевого стекла (хром–иттербий–эрбиевое стекло, ЛГС–Х), работающие на  $\lambda=1,54$  мкм, также перспективны для практической медицины. Эти лазеры с успехом применяются для коррекции зрения в офтальмологии или для реструктуризации кожи (Fractional Photothermolysis) в косметологии.

Твердотельные лазеры на центрах окраски по своим параметрам генерации близки к лазерам на красителях. Очень важно, что они могут излучать не только в видимой, но и в ближней ИК области длин волн, вплоть до 4 мкм, где нет подходящих красителей. "Рабочей" средой лазеров на центрах окраски являются ионные кристаллы, в которых различными способами (фотохимическим, аддитивным или электронно–лучевым окрашиванием) создаются те или иные комплексы точечных дефектов, обладающие собственной частотой поглощения, так называемые F–центры, или собственные центры окраски. В качестве ионных кристаллов обычно используют щелочно–галоидные кристаллы (ЩГК). Наиболее стабильными являются F<sub>2</sub>–центры окраски. Лазеры на ЩГК перекрывают диапазон 500÷3500 нм. Наиболее часто используют LiF:F<sub>2</sub> кристаллы, генерирующие в диапазоне 620÷730 нм и LiF:F<sub>2</sub>, генерирующие в диапазоне 1080÷1250 нм. Наиболее длинноволновую генерацию обеспечивает кристалл RbCl:Li:F<sub>A</sub>(II) (2500÷3330 нм).

Лазеры на центрах окраски работают как в импульсном, так и непрерывном режимах. Некоторые из них эффективны лишь при низких температурах (77К), другие имеют хорошие выходные характеристики при комнатной температуре. Обычно применяется лазерная накачка по аналогичным с лазерами на красителях схемам, при этом порог генерации оказывается существенно более низким, чем у лазеров на красителях. Для непрерывных лазеров пороговая мощность накачки составляет всего 10÷50 мВт. В качестве источников накачки используются Ag, Kr, 2 $\omega$  YAG: Nd лазеры. Эффективность (КПД) таких лазеров меняется в довольно широких пределах и в зависимости от вида кристалла и "рабочего" центра может быть весьма большой (до 60%).

Выходная мощность излучения также меняется в довольно широких пределах от 0,1 до 1 Вт. В импульсном режиме энергия одного импульса может достигать 100 мДж. Лазеры на F-центрах имеют высокую степень однородности линии усиления и поэтому при слабой селективности резонатора могут работать в одночастотном режиме, к тому же ширина линии излучения даже в нестабилизированном лазере оказывается достаточно малой (около 260 кГц). В России промышленно выпускают МАЛСАН-201. Это первый в мире промышленный лазер на ЩГК, (кристалл  $\text{LiF:F}_{2+}, \text{F}_{2-}$ ), работающий при комнатной температуре кристалла. В лазере обеспечена синхронная генерация в двух спектральных диапазонах 840÷1100 нм и 1090÷1250 нм с одним источником накачки (YAG: Nd или glass-Nd<sup>3+</sup> лазеры), а также нелинейное преобразование во вторую гармонику, дающее ещё два диапазона, – 420÷550 нм и 545÷620 нм. КПД преобразования составляет 20% (при накачке основной гармоникой YAG: Nd), длительность импульса – 5÷10 нс, частота следования лазерных импульсов – 12,5 Гц, ширина линии до 1 см<sup>-1</sup> (при использовании дифракционной решётки и эталона Фабри–Перо ширина линии может достигать 0,1 см<sup>-1</sup>), расходимость излучения – до 3 мрад. Расширение диапазона длин волн лазеров на центрах окраски в видимую и УФ области возможно при использовании оксидных кристаллов СаО (357÷420 нм), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (540÷620 нм и 750÷1150 нм), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: Mg (500÷590 нм).

Как видно из настоящего обзора, большинство лазеров и лазерных систем, излучающих в видимом и ближнем ИК диапазонах, имеют или малую полную эффективность (КПД) порядка 0,05÷4%, или значительные размеры и довольно сложное устройство. В значительной мере конкуренцию им могут составить инжекционные полупроводниковые лазеры, которые перекрывают диапазон от 575 нм до 49,1 мкм, имеют высокую эффективность (до 66%), чрезвычайно компактны и просты конструктивно. 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. В качестве "рабочего" вещества в ближней ИК области используется арсенид галлия (GaAs,  $\lambda=830$  нм), на основе которого делают так называемые гомолазеры, имеющие сравнительно высокую пороговую плотность тока инжекции при комнатной температуре. На два порядка меньшую пороговую плотность тока при комнатной температуре имеют лазеры на гетероструктурах. Наиболее 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 снижения пороговой накачки используют разнообразные тройные и четверные соединения. Например, GaP<sub>x</sub>As<sub>1-x</sub> лазеры перекрывают диапазон от 830 нм (x=0) до 640 нм (x=0,4). Наименьшая длина волны  $\lambda=575\div600$  нм получена для соединений GaInP,

AlGaAs, AlGaInP, GaInAsP. 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 2,5÷49,1 мкм. При заданной концентрации компонентов (значение параметра "x") перестройка длины волны в полупроводниковом лазере осуществляется: изменением температуры кристалла, изменением тока через диод (тепловой эффект), приложением внешнего магнитного поля или внешнего давления. Основным недостатком лазеров на соединениях свинца является необходимость их достаточно глубокого охлаждения (20÷40К) при работе в непрерывном режиме. В промышленности наряду с непрерывными используются импульсные диоды, для охлаждения которых можно применять термоэлектрические микрохолодильники. Из неохлаждаемых наиболее длинноволновыми полупроводниковыми лазерами являются лазеры на двойных гетероструктурах с GaInAsSb активными слоем, излучающие в интервале длин волн 2,3÷2,4 мкм. Для целого ряда биотехнологий представляет интерес видимая и ближняя ИК области излучения полупроводниковых лазеров (575÷1500 нм). Здесь можно говорить о замене наиболее часто употребляемого He–Ne лазера, работающего на красной линии, на более компактный, не уступающий (а зачастую и превосходящий) по выходной мощности и имеющий почти в тысячу раз большую эффективность полупроводниковый лазер. Для фотокоагуляции биотканей вполне возможно использование вместо аргонового или криптонового лазеров мощных инжекционных лазеров.

Если первые инжекционные лазеры имели сравнительно небольшую мощность (3÷5 мВт), то в настоящее время созданы лазеры, которые в одной моде могут давать непрерывное излучение мощностью 1÷7 Вт с КПД 25÷66%. Ещё большую выходную мощность имеют монолитные линейки лазеров. Например, линейка длиной в 1 см, содержащая 20 лазеров, в непрерывном режиме излучает более 12 Вт. Созданы двумерные решётки, состоящие из большого количества лазеров, генерирующие излучение мощностью до 800 Вт в режиме длинных импульсов (150 мкс, 40 Гц, ток инжекции порядка 80 А, КПД 40%).

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 большую 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 0,6÷3,0°.

Сфазированные диодные линейки или решётки имеют увеличенный размер пучка и сниженную расходимость в дальней зоне (вплоть до 0,01°).

В связи с этим появляется возможность фокусировать излучение в пятно диаметром  $1\div 3$  мкм, эффективно применять для передачи излучения одномодовые световоды, использовать полупроводниковые лазеры для диагностики состояния биологических микробиологических объектов. Следует отметить значительную ширину линии усиления инжекционных лазеров, малые размеры резонатора (менее 1 мм), соответственно значительную разреженность продольных мод ( $\Delta\nu$  порядка 50 ГГц,  $\Delta\lambda = 1,6 \text{ см}^{-1}$ ) и чрезвычайно узкую ширину линии отдельной моды, которая может не превышать 50 кГц, что позволяет производить тонкую непрерывную перестройку частоты (длины волны) в широких пределах сравнительно простыми средствами.

Для многих применений (например, лазерной интерферометрии и голографии) оказывается важным одночастотный режим работы лазера (значительная длина когерентности), что обеспечивают так называемые РОС лазеры (лазеры с распределенной обратной связью). Другим достоинством РОС лазеров является слабая зависимость длины волны от тока инжекции.

Кроме накачки током инжекции возможны также и другие способы накачки полупроводниковых лазеров: оптический, электронным пучком, стримерным разрядом, скрещёнными электрическим и магнитным полями. Использование разнообразных способов накачки позволяют существенно расширить диапазон длин волн от ближнего УФ (320 нм) до дальнего ИК (200 мкм). При двухфотонном лазерном возбуждении в широкозонных полупроводниковых материалах удаётся получить УФ генерацию в диапазоне  $320\div 400$  нм.

Для оптической накачки применяются различные типы лазеров, в том числе и He–Ne, инжекционные полупроводниковые, лазеры на красителях. Мощность излучения полупроводниковых лазеров с оптической накачкой может быть на два–три порядка больше, чем в инжекционных лазерах, однако КПД таких устройств оказывается достаточно низким.

Наибольшую длину волны, вплоть до 200 мкм, имеют полупроводниковые лазеры на монокристалле германия р–типа, помещённом в скрещённые электрическое и магнитное поля. Монокристалл помещается в сверхпроводящий соленоид, который обеспечивает продольное магнитное поле с индукцией в  $10^4\div 10^5$  Тл, а с помощью омических контактов создаётся импульсное поперечное электрическое поле напряжённостью  $1\div 2$  кВ/см, при этом достигается мощность порядка 10 Вт.

Кроме вышеописанных, существует целый ряд перспективных для биотехнологий лазерных устройств, в том числе: твердотельные лазеры с диодной накачкой, лазеры с модулированной добротностью, лазеры с синхронизацией мод, лазеры с перестройкой частоты на основе ВКР преобразователей (для YAG: Nd лазера часто используют сжатый под



давлением  $5 \div 10$  атм. водород), лазеры с перестройкой частоты на основе генераторов гармоник (KDP, DKDP, KTP,  $\text{LiNbO}_3$ ,  $\text{KNbO}_3$ ,  $\text{LiIO}_3$ ,  $\text{Ba}_2\text{NaNb}_5\text{O}_{15}$  и т.д.).

Важное место среди устройств нелинейной оптики занимает оптический параметрический генератор, который представляет собой нелинейный кристалл, расположенный внутри оптического резонатора и накачиваемый излучением внешнего лазера, работающего на фиксированной частоте. Оптический резонатор осуществляет обратную связь для обеих или одной из волн, возникающих при нелинейном взаимодействии внешнего излучения с кристаллом. Перестройка параметрического генератора осуществляется или вращением кристалла, или изменением его температуры. Например, при накачке кристалла  $\text{LiNbO}_3$  излучением YAG:Nd лазера с удвоением частоты удаётся получить параметрическую генерацию в диапазоне длин волн  $0,55 \div 4,0$  мкм. При этом поворот кристалла на  $4^\circ$  изменяет длину волны от 1,4 до 4,0 мкм.

Для научных экспериментов в области взаимодействия света с биотканями чрезвычайно интересен лазер на свободных электронах (ЛСЭ), поскольку он имеет чрезвычайно широкую область перестройки длин волн ( $0,1 \div 1000$  мкм), значительную мощность (до 10 Вт), короткую длительность импульсов ( $3 \div 35$  пс) и достаточно высокую частоту повторения импульсов ( $1 \div 100$  Гц). В качестве активной среды ЛСЭ использует пучок высокоэнергетических электронов. Указанная выше область перестройки реализуется с различными типами ускорителей электронов. Типичные области перестройки:  $0,5 \div 1,4$  мкм,  $1,4 \div 3,1$  мкм,  $0,5 \div 2,6$  мкм,  $2,5 \div 4,3$  мкм,  $9 \div 35$  мкм и  $120 \div 800$  мкм. Ценность такого лазера для биотехнологии, особенно для лазерной терапии, заключается в возможности получения перестраиваемого излучения в дальней ИК области спектра, вплоть до миллиметрового диапазона длин волн, где уже действуют применяемые в терапии генераторы радиодиапазона (использующие иные принципы генерации). Возможно применение ЛСЭ с  $\lambda = 200$  мкм для воздействия на процесс синтеза ДНК и РНК в клетках. К основным недостаткам этих устройств следует отнести их большие размеры и высокую стоимость.

#### 4. Волоконные световоды для биомедицинских технологий.

В настоящее время разработано много различных типов волоконных световодов (ВС), предназначенных для решения конкретных научных и технических задач. Наиболее широкое применение, в том числе и в биотехнологии, имеют диэлектрические ВС, схематически представленные на рис. 4-1. Свет по ВС распространяется за счёт явления полного внутреннего отражения на границе двух диэлектриков: сердцевины ВС, имеющей диаметр  $2a$  и показатель преломления  $n_c$ , и оболочки, имеющей диаметр  $2b$  и показатель преломления  $n_o$  ( $n_c > n_o$ ).

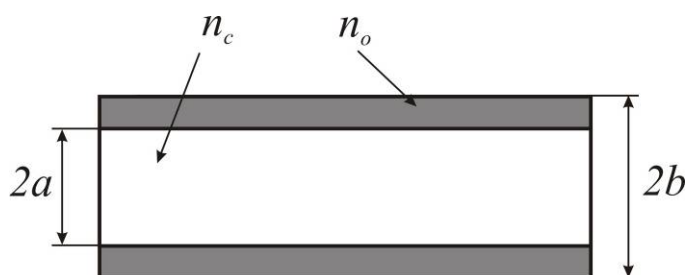


Рис. 4-1. Схема оптического диэлектрического волокна.

Свет в ВС распространяется в виде меридиональных (пересекающих ось световода) и косых лучей. Косые лучи наиболее часто присутствуют в многомодовых ВС со ступенчатым и параболическим распределениями показателя преломления по сечению сердцевины. По ВС распространяются лишь те меридиональные лучи, угол падения которых на торец не превышает некоторого критического угла  $\Omega$ . То есть все лучи, которые попадают в конус, образующая которого составляет угол  $\Omega$  с осью ВС, возбуждают световод. Угол  $\Omega$  называют угловой апертурой или приемным углом ВС. Обычно для характеристики ВС используют параметр, называемый числовой апертурой  $NA$ :

$$NA = n_o \sin(\Omega) = \sqrt{n_c^2 - n_o^2}, \quad (4-1)$$

где:  $n_o$  — показатель преломления вещества, в котором находится торец световода.

В отличие от меридиональных косые лучи идут по ломанным винтовым линиям. Имея больший критический угол, косые лучи несколько увеличивают коэффициент пропускания ВС и его числовую апертуру. Путём повторяющихся многократных отражений свет по ВС может распространяться на большие расстояния, поскольку при полном внутреннем отражении потери чрезвычайно малы. Однако на определённых длинах ВС свет всё-таки затухает как за счёт очень большого числа отражений, так и поглощения и рассеяния света в материале сердцевины. Существуют световоды, где показатель

преломления сердцевинны  $n_c$  не постоянен и изменяется по радиусу волокна – это градиентные световоды. В градиентном световоде параболический профиль показателя преломления способствует фокусировке отдельных лучей при их распространении по ВС. Траектории лучей представляют собой синусоиды (меридиональные лучи) или винтовые линии (косые лучи). Период фокусировки градиентных ВС соответствует нескольким диаметрам сердцевинны. Для типичного ВС ( $\Delta n = n_c - n_o \sim 0,02$ ) период фокусировки близок к около 10  $\lambda$ . Для двухслойного ступенчатого диэлектрического волновода цилиндрического сечения число возбуждаемых в ВС мод (лучей)  $M$  при фиксированной длине волны  $\lambda$  можно оценить как:

$$M \approx \frac{1}{2} V^2, \quad (4-2)$$

где:  $V = 2\pi a \frac{NA}{\lambda}$  есть характеристическая частота ВС.

Режим единственной моды реализуется при  $V < 2,405$  или  $2a < 0,76 \frac{\lambda}{NA}$ . Для кварцевых многомодовых ВС  $n_o \sim 1,46$  и относительная

разница показателей преломления  $\Delta = \frac{n_c - n_o}{n_c} \sim 0,01$ . Следовательно,

числовая апертура ВС, находящегося в воздухе  $NA \approx n_c \sqrt{2\Delta}$ , не должна быть больше 0,2 (обычно она составляет 0,1÷0,2), что соответствует угловым апертурам  $\Omega = 5,7 \div 11,5^\circ$ .

Для широкоапертурных медицинских ВС  $\Omega$  может быть существенно выше  $\Omega = 30^\circ$ ,  $NA = 0,5$ . При  $2a = 50$  мкм,  $NA = 0,2$  и  $\lambda = 632,8$  нм число одновременно возбуждаемых мод  $M = 1250$ . В зависимости от условий ввода излучения и качества самого ВС не всегда удаётся возбудить все моды. Существует так называемая *стационарная длина* волоконного световода  $L_s$ , на которой происходит эффективное возбуждение всех мод ВС. Для световодов с дефектами  $L_s$  оказывается всего несколько сантиметров, а для ВС высокого качества она достигает нескольких километров. Во многих случаях для эффективного возбуждения большого количества мод на малой длине и обеспечения независимости распределения интенсивности на выходе ВС от условий ввода излучения используют разнообразные смесители мод (создают изгибы, микроизгибы, скрутки и пр.). Стационарная длина  $L_s$  зависит от профиля световода. Так, при возбуждении ВС от диффузного (ламбертова) источника света для ВС со ступенчатым профилем

$$L_s = an_c \frac{\exp(0.5V)}{2n_g \sin \Omega}; \quad (4-3)$$

для ВС с параболическим профилем

$$L_s = \pi an_c \frac{\exp(0.5V)}{n_g \sin \Omega}. \quad (4-4)$$

В случае многомодового с ВС  $2a=25$  мкм,  $\frac{n \sin \Omega}{n_c}=0,14$ ,  $V=30$  получаем  $L_s=300$  м. При  $V < 10$  область неустановившегося режима занимает всего лишь несколько сантиметров. Режим одной моды при  $NA=0,1$  и  $\lambda=632,8$  нм имеет место при  $2a < 4,8$  мкм. В одномодовых световодах, несмотря на малый диаметр сердцевины, оболочка имеет примерно такой же диаметр, что и у многомодовых ВС, что даёт сравнительно высокую их механическую прочность и малые потери.

Одномодовые ВС на самом деле являются двухмодовыми, поскольку поле возбуждаемой в ВС низшей поперечной моды имеет два компонента с ортогональными поляризациями. Даже для световода с круглым сечением сердцевины разность показателей преломления для волн ортогональных поляризаций равна  $10^{-9}$  (для прямого ВС) и  $5 \cdot 10^{-9}$  (для изогнутого ВС,  $r=30$  см). Двулучепреломление характеризуется обычно так называемой *длиной поляризационных биений*  $L_p$ , на которой сдвиг фаз световых волн с ортогональными поляризациями меняется на  $2\pi$ . Для круглого ВС  $L_p=1 \div 10$  м.

Прошедший ВС монохроматический свет может иметь любую поляризацию (линейную, круговую, эллиптическую) в зависимости от состояния исходной поляризации, длины ВС, степени его изогнутости или скрученности. Распространение немонахроматического света по ВС приводит к его деполаризации. Заметного двулучепреломления можно добиться изменением формы сердцевины, скруткой световода, созданием механических напряжений. Существует много типов изготавливаемых промышленностью ВС с сохранением поляризации. Одним из наиболее распространенных является ВС типа PANDA. Характерной его особенностью является наличие круглых вставок из боросиликатного стекла внутри оболочки, которые создают механические напряжения, приводящие к двулучепреломлению. Для ВС с сохранением поляризации длина поляризационных биений небольшая ( $L_p=0,2 \div 5$  см), что способствует нарушению синхронизма при взаимном рассеянии волн ортогональных поляризаций на неоднородностях и, следовательно, сохранению определенной поляризации.

Волокна, сохраняющие поляризацию, должны иметь  $n_{\parallel} - n_{\perp} > 3 \times 10^{-4}$ . Для ВС хорошего качества степень перекачки мощности из волны одной поляризации в другую составляет около 1% на отрезке длиной в 1 км.

Многомодовые ВС, в отличие от одномодовых, деполаризуют излучение, т.е. в целом излучение на выходном торце ВС не поляризовано. Однако в пределах отдельного спекла, образованного за счёт интерференции отдельных волноводных мод, выходное излучение оказывается поляризованным. Характер поляризации от спекла к спеклу меняется случайным образом, и в целом излучение получается неполяризованным.

Кроме рассмотренных выше, на практике используют безоболочечные ВС и волоконные жгуты.

Безоболочечные ВС обычно изготавливают из материалов, прозрачных в средней ИК области, для которых нет подходящего материала для изготовления оболочки. Любые загрязнения или шероховатости на поверхности таких ВС приводят к дополнительному затуханию света в них.

Волоконные жгуты достаточно часто используются в биотехнологии, в частности, для интроскопии, эндоскопии и лапароскопии. Жгуты изготавливаются с регулярной (для передачи изображения) и нерегулярной укладкой волокон. Материалом для волокон служат многокомпонентные стекла. Между волокнами имеются прослойки с более низким показателем преломления ( $1,43 \div 1,52$ ). Разработаны пучки волокон с диаметром световедущих жил 2 мкм и менее. Современные гибкие жгуты с регулярной укладкой имеют общий диаметр  $0,3 \div 3$  мм (число волокон достигает 150000), значительную числовую апертуру ( $0,5 \div 1$ ) и используются в основном для передачи изображений из труднодоступных мест. Пропускание жгутов не очень велико и обычно составляет ( $30 \div 70\%$ ) на один метр длины, разрешающая способность жгутов составляет  $10 \div 50$  линий на 1 мм.

За исключением некоторых специальных случаев (при передаче среднего ИК излучения, использовании в датчиках) все типы ВС надёжно защищаются разнообразными покрытиями из полимерных материалов (полиамид, фторопласт и др.). Покрытия обеспечивают высокую прочность ВС на разрыв и изгиб, устойчивость к воздействию агрессивных сред и высоких температур. Защитно–упрочняющие покрытия наносятся в процессе изготовления световода.

Существуют различные *способы изготовления ВС*. При получении ВС со сверхнизкими потерями на основе кварцевых стекол используют технологию непрерывного вытягивания ВС из предварительно сделанной заготовки из сверхчистых материалов. Наиболее часто такую заготовку получают методом химического осаждения кварца с легирующими добавками из газовой фазы. Для кристаллических ВС, работающих в среднем ИК диапазоне длин волн, освоены методы вытягивания из расплава нитевидных монокристаллов, методы пластической деформации (экструзии), прокатки и волочения поликристаллических световодов. Разработана технология получения широкоапертурных ВС типа кварц–полимер, когда при вытяжке сердцевин из кварца на неё непрерывно наносится сначала полимерное отражающее покрытие, а затем защитное. Выпускается также дешёвые и прочные пластмассовые полимерные широкоапертурные ВС, например, на основе полистерола (серцевина) и плексигласа (оболочка).

Типичным материалом сердцевины световода является кварц. Типичные размеры сердцевины для кварцевых одномодовых ВС составляют  $3 \div 10$  мкм, для многомодовых  $50 \div 1000$  мкм.

При доставке излучения к биообъекту и обратно важной характеристикой ВС является *пропускание* в заданном диапазоне длин волн, которое зависит от ряда причин. Во-первых, от возможности эффективного ввода лазерного излучения в ВС (для данной длины волны зависит от числовой апертуры ВС, диаметра его сердцевины, расходимости и степени пространственной когерентности источника излучения). Во-вторых, от прозрачности самого ВС, которая определяется собственным поглощением материала световода (электронным и колебательным, поглощением примесей, для кварцевых световодов – ионы металлов переходной группы и гидроксильные группы), рассеянием на различных неоднородностях, технологическими разбросами параметров ВС, потерями на изгибах, скрутках, потерями за счёт проникающей радиации, деградации ВС в процессе эксплуатации (микротрещины, скрытые разрывы, разрушение и загрязнение торцов), различными нелинейными явлениями. В современных биотехнологиях благодаря использованию сравнительно коротких отрезков ВС их прозрачность в ближней УФ, видимой и ближней ИК областях спектра оказывается вполне достаточной, и на первый план выдвигаются потери эксплуатационные, возникающие за счёт неэффективности ввода излучения, наличия изгибов, скрытых микротрещин и разрывов.

Для количественной оценки потерь обычно используется принятое в технике связи так называемое *удельное затухание*  $\alpha$  (или *коэффициент затухания*; размерность [дБ/км] или [дБ/м], рассчитываемое по следующей формуле:

$$\alpha = \frac{10}{L} \lg\left(\frac{P_{\text{вых.}}}{P_{\text{вх.}}}\right), \quad (4-5)$$

где  $P_{\text{вых.}}$  – мощность на выходе ВС,  $P_{\text{вх.}}$  – мощность на входе в ВС,  $L$  – длина ВС.

Предельные характеристики пропускания в ближней ИК области спектра получены для кварцевых одномодовых ВС при  $\lambda = 1,3$  мкм и  $1,55$  мкм, на которых потери равны соответственно  $0,291$  и  $0,154$  дБ/км. В кварцевых волокнах пики затухания расположены на  $\lambda = 0,95$  мкм,  $1,27$  мкм и  $1,37$  мкм и обусловлены обертонами линиями поглощения гидроксильных групп. Рост поглощения в области коротких длин волн обусловлен электронным поглощением и рассеянием, а поглощение в ИК области при  $\lambda > 1,6$  мкм – колебательным поглощением решётки и "крылом" основного пика поглощения гидроксильных групп. Минимальные потери полимерных ВС в видимой области находятся на уровне  $0,1 \div 0,2$  дБ/м.

Как уже отмечалось, важным источником потерь в ВС являются изгибы, возникающие как за счёт локальных механических воздействий на

ВС, так и за счёт поворота световода на большие углы ( $90 \div 180^\circ$ ). С другой стороны, измерение потерь (обусловленных свойствами окружающей изогнутый световод среды) является основой для датчиков давления, температуры, показателя преломления, широко используемых в современных биотехнологиях.

В волоконных световодах в зависимости от радиуса изгиба свет может частично покидать сердцевину при невыполнении условий полного внутреннего отражения, а в тех случаях, когда разница показателя преломления оболочки и окружающей среды невелика, а изгиб достаточно высок, покидать световод полностью. Обычно вводят два характерных радиуса изгиба  $r_{1c}$  и  $r_{2c}$ . Первый соответствует полному выходу излучения из сердцевины в оболочку, а второй – отсутствию такого выхода, т.е., изменяя радиус изгиба ВС от  $r_{2c}$  до  $r_{1c}$ , можно плавно регулировать интенсивность света в сердцевине. Для ступенчатого ВС значения критических радиусов изгиба можно оценить как

$$r_{1c} = \frac{\delta n_o}{n_c - n_o}, \quad (4-6)$$

где  $\delta$  – расстояние, на котором значение  $n$  изменяется от  $n_c$  до  $n_o$ .

$$r_{2c} = \frac{2an_o}{n_c - n_o}. \quad (4-7)$$

В области  $r > r_{1c}$  для ступенчатого ВС интенсивность света в сердцевине  $I$  определяется следующим выражением:

$$I = I_0 \sqrt{1 - \frac{r_{1c}}{r}}, \quad (4-8)$$

где  $I_0$  – интенсивность света на входе в ВС.

Например, для  $n_c = 1,466$ ,  $n_o = 1,458$ ,  $2a = 50$  мкм и  $\delta = 5$  мкм получаем  $r_{1c} \sim 0,9$  мм,  $r_{2c} \sim 9,1$  мм.

Критический радиус  $r_{1c}$  изменяется от единиц миллиметров для многомодовых ВС до нескольких сантиметров для одномодовых. Следует отметить, что эти значения обычно лежат ниже критических радиусов изгибов, приводящих к повреждениям ВС, поэтому крутые изгибы делают по специальной технологии, например, путём лазерного локального нагрева ВС с предварительно снятым покрытием. Для изогнутых ВС числовая апертура уменьшается в соответствии с

$$NA = \sqrt{n_c^2 - n_c^2 \left(1 + \frac{a}{r}\right)^2}. \quad (4-9)$$

Распространение светового импульса (или модулированного излучения) по световоду приводит к уширению и деформации импульса (или сужению полосы частот модуляции прошедшего света), что ухудшает информационно–пропускную способность ВС, которая определяется дисперсионными свойствами световода (дисперсией материала, волноводной и межмодовой дисперсией). В ряде случаев нелинейные

явления уменьшают пропускание ВС, что связано с расходом части энергии на поддержание нелинейных процессов. С другой стороны, нелинейные эффекты лежат в основе работы волоконных лазеров и компрессоров импульсов. Показатель преломления сердцевинки может быть представлен в виде двух компонентов – линейного  $n_{cL}$  и нелинейного  $n_{cN}$ :

$$n_c = n_{cL} + n_{cN} = n_{cL} + I \cdot N_{cN}, \quad (4-10)$$

где  $I$  – интенсивность света.

Для кварца  $N_{cN} = 5 \times 10^{-16} \text{ см}^2/\text{Вт}$ , что является незначительной величиной, но благодаря малому диаметру сердцевинки одномодовых ВС и значительной их прозрачности можно на достаточно больших длинах иметь высокую плотность мощности (до  $10^{10} \text{ Вт/см}^2$ ) и "накопить нелинейность" в процессе распространения лазерного излучения. В волоконных световодах наблюдаются разнообразные нелинейные явления, в том числе явление вынужденного комбинационного рассеяния (ВКР), которое имеет место при мощности лазера в несколько сотен милливатт и лежит в основе так называемых волоконных ВКР-лазеров, работающих в ближней ИК области спектра. Для достаточно узкополосных лазеров ( $\Delta\nu \sim 1 \text{ МГц}$ ) доминирующим нелинейным процессом оказывается вынужденное рассеяние Мандельштама–Бриллюэна (ВРМБ), оно и определяет предельные значения выходной мощности при распространении света по длинным ВС (до нескольких километров).

В медицине используется лазерное излучение различных длин волн, от глубокого УФ до далёкого ИК. К волоконным световодам используемым в биотехнологиях предъявляют ряд требований, а именно: нетоксичность, возможность стерилизации дистального конца, достаточная гибкость, высокой прозрачность на сравнительно коротких (1÷10 м) длинах, малая степень лучевой деградации.

Кварцевые ВС имеют высокую прозрачность в ближней ИК области спектра и являются идеальными световодами для передачи излучения YAG: Nd лазера. Затухание излучения с  $\lambda = 1,064 \text{ мкм}$  для ВС из кварцевого стекла КУ–1 оказывается меньше 6 дБ/км, что позволяет в течение нескольких часов пропускать через ВС диаметром 400 мкм излучение средней мощностью до 40 Вт без каких-либо ухудшений его оптических свойств.

В настоящее время достаточно активно разрабатываются волоконные световоды, прозрачные в средней ИК области спектра до 22 мкм, способные передавать мощное излучение СО и СО<sub>2</sub> лазеров, а также получать ИК изображения и контролировать температуру труднодоступных органов, осуществлять ИК спектроскопию веществ внутри тела человека. ИК световоды изготавливают из галогенидных кристаллов, халькогенидных стёкол и стёкол на основе фторидов тяжелых металлов.



Волоконные световоды на основе *халькогенидных стекол* (ХВС), прозрачные вплоть до  $12\div 20$  мкм, имеют потери менее 1 дБ/м в диапазоне длин волн  $2\div 6,5$  мкм. Изготавливаются как безоболочечные халькогенидные ВС, так и с полимерным покрытием. В первом случае лучше спектральные характеристики ("окна прозрачности" в диапазонах  $7\div 10$  мкм и  $10\div 12$  мкм), а во втором – эксплуатационные.

Диаметр сердцевины ХВС составляет обычно  $300\div 1000$  мкм. Поскольку числовая апертура для ХВС очень большая (близкая к единице), то возбуждение ВС удобнее характеризовать длиной установления стационарного распределения мод  $L_s$  и эффективной числовой апертурой  $NA_{eff}$  (по уровню 50% распространяющейся мощности). Для ХВС с фторопластовым покрытием  $L_s > 10$  м, а  $NA_{eff}$  составляет 0,276, что соответствует углу  $\Omega$  в воздухе, близком к  $16^\circ$ .

Непокрытый ХВС диаметром 1 мм (из стекла системы As-S) в периодическом и импульсном режимах способен передавать излучение СО лазера мощностью до 60 Вт. Разработан кабель с сердцевиной из GeAs–Se, диаметром около 0,6 мм, с покрытием из фторопласта, имеющий потери в диапазоне длин волн  $4\div 6$  мкм на уровне  $0,5\div 0,8$  дБ/м. С точки зрения медицинских применений главными недостатками ХВС являются токсичность и растворимость в воде. Они перспективны для дистанционного контроля температуры и передачи ИК изображений.

Волоконные световоды на основе *фторидов тяжёлых металлов* (ФВС) прозрачны лишь на длинах волн до 8 мкм, поэтому не могут быть использованы в хирургии с применением СО<sub>2</sub> лазера. Представляют определённые трудности при работе с такими ВС их неудовлетворительные механические свойства и гигроскопичность, но чрезвычайно высокая прозрачность ФВС на более коротких длинах волн делает их всё-таки перспективными для биотехнологических применений, в том числе и с использованием YAG: Er лазера на  $\lambda = 2,94$  мкм.

Обычно для ФВС применяют фторцирконатные, фторгафнатные и бариево–ториевые стёкла. Разработаны ФВС длиной  $7\div 30$  м с оптическими потерями от 0,7 до 0,9 дБ/км на  $\lambda = 2,5$  мкм.

Перспективны ФВС также для спектроскопии веществ в труднодоступных местах организма человека и для создания волоконных лазеров среднего ИК диапазона.

Монокристаллические ВС из *сапфира* ( $Al_2O_3$ ) нетоксичны и негигроскопичны, имеют высокую температуру плавления. Методом вытягивания из расплава могут быть изготовлены ВС длиной  $7\div 8$  м. Сапфировые ВС, полученные путём вытягивания из нагретой заготовки, имеют потери около 0,9 дБ/м на  $\lambda = 2,94$  мкм. Порог разрушения сапфировых ВС на длине волны YAG: Er лазера превышает  $1,2$  кДж/см<sup>2</sup> при длительности лазерного импульса порядка 100 мкс.

Главным недостатком сапфировых ВС является их жёсткость.

В настоящее время лучшими поликристаллическими световодами, прозрачными в широкой области спектра (2,5÷20,0 мкм), являются ВС на основе *галогенидов серебра* и *таллия*. Для ВС, изготовленных методом экструзии, получены минимальные потери на  $\lambda=10,6$  мкм на уровне 0,12÷0,35 дБ/м.

ВС длиной несколько метров при диаметре 1 мм способен передать непрерывное излучение мощностью 50÷100 Вт.

ВС на основе галогенидов таллия токсичны и не очень удобны в эксплуатации (растворимы, хрупки), поэтому вряд ли найдут широкое применение в биотехнологии. С другой стороны, ВС на основе галогенидов серебра (ВСГС) при хороших оптических свойствах не токсичны, не растворяются в воде, достаточно гибки, что делает их весьма перспективными.

Одним из лучших материалов для ВСГС является КРС–13 (25% AgCl и 75% AgBr). Так, прочность на разрыв экструдированных поликристаллических ВС из КРС–13 достигает 150 МПа, а световод диаметром 0,5 мм допускает многократные изгибы радиусом до 7 см. Пропускание же ВС диаметром 0,8 мм не изменяется при изгибах вплоть до радиуса 5 см.

По сравнению с поликристаллическими ВС *полые* металлические световоды обладают высокой прочностью и лучевой стойкостью, поэтому находят широкое применение в ИК лазерной хирургии. Изготовленные по специальной технологии полые световоды имеют достаточную гибкость и сравнительно малые потери (0,3÷2,0 дБ/м). Пропускаемая ими мощность излучения уменьшается не более чем в два раза при изгибе радиусом 5 см и скрутке на 180°.

Отражающими поверхностями таких полых световодов являются две зеркально отполированные полоски алюминиевой или медной фольги, которые вставляются в пазы прокладок специальной конфигурации. Далее вся конструкция помещается в термоусаживаемую трубку и равномерно сжимается ею. Величина пропускания полым световодом излучения СО<sub>2</sub> лазера мощностью 30 Вт достигает 70% при его длине 1 м и внутреннем сечении 0,5×8,0 мм. Максимальная плотность мощности на выходе скальпеля, построенного на базе такого полого световода, равна 10 кВт/см<sup>2</sup>.

Разработаны также пластиковые полые световоды для передачи излучения СО<sub>2</sub> лазера. Основой для них служат трубки из тефлона – материала, который обычно используется в медицине. Внутренняя поверхность трубки покрывается тонким (несколько микрометров) слоем металла и поверх него тонким защитным слоем диэлектрика. Световоды имеют гибкость тефлона, хорошо стерилизуются и могут быть многократно использованы для лазерной хирургии и терапии внутренних органов.

Особый интерес для медицины представляет УФ ( $\lambda < 300$  нм) диапазон, где работают импульсные эксимерные лазеры. Для передачи мощного импульсно–периодического УФ излучения эксимерных лазеров используют ВС на основе кварцевого стекла, которое с успехом может быть использовано и для передачи ближнего ИК излучения. В УФ диапазоне существенным фактором, ограничивающим применение световодов, является их лучевая стойкость.

Наиболее характерными *видами деградации* ВС являются: разрушения входного и выходного торцов, а также разрушение боковой поверхности вблизи входного торца или на промежуточных участках.

Выходной торец (или дистальный конец) ВС разрушается в основном из–за загрязнений, поглощающих излучение. При этом происходит скол загрязнённого участка.

Разрушение боковой поверхности вблизи входного торца обусловлено главным образом неоптимальностью ввода излучения, а повреждения на промежуточных участках – оптическими неоднородностями за счёт дефектов при изготовлении или микроизгибов.

Снижение лучевой стойкости ВС к УФ излучению часто связывают с нелинейными процессами. Вид разрушений здесь существенно отличается от вида разрушений при более длинноволновом излучении: наблюдаются узкие трещины длиной несколько миллиметров в боковой поверхности вблизи входного торца.

Кроме рассмотрённых выше причин снижения предельной энергии на выходе ВС существует еще одна – зависимость порога лучевой стойкости от длительности лазерного импульса. При фиксированной длительности импульсов с ростом длины волны лучевая стойкость переднего торца кварцевого ВС довольно значительно увеличивается, однако отношение порога лучевой стойкости материала световода к величине порога абляции биоткани падает.

Линейное пропускание кварцевых световодов в УФ области спектра можно повысить при использовании технологии их вытяжки, дающей значительное содержание гидроксильных групп ОН (ВС на основе так называемого "мокрого" или "сверхмокрого" кварцевого стекла).

Разработанные в настоящее время ВС, предназначенные для передачи высокоинтенсивного УФ и ИК излучения, имеют диаметр сердцевины, равный 300÷600 мкм, числовую апертуру – 0,19÷0,38, оптические потери на  $\lambda = 308$  нм – 0,17÷2,8 дБ/м и на  $\lambda = 1,06$  мкм – 1,7÷5,7 дБ/км.

Распространение импульсного УФ излучения по кварцевым световодам имеет одну интересную особенность, которую необходимо учитывать на практике. Например, излучение азотного лазера с  $\lambda = 337$  нм, длительностью 6 нс и мощностью импульса около 15 кВт вызывает люминесценцию центров окраски в материале сердцевины (кварцевое стекло КУВИ) в широкой области видимого спектра. Материальная

дисперсия ВС определяет опережающее распространение импульса люминесценции по сравнению с импульсом накачки. Время опережения переднего фронта импульса люминесценции  $t_v = L \frac{\Delta n'_c}{c}$  определяется длиной световода  $L$ , скоростью света  $c$  в вакууме и разностью показателей преломления сердцевины  $\Delta n'_c$  на длинах волн основного излучения и излучения люминесценции. Для  $\lambda=337$  нм и  $\lambda=500$  нм  $\Delta n'_c=5 \times 10^{-2}$ , тогда при  $L=100$  м получаем, что  $t_v=15$  нс.

При пропускании УФ излучения ХеСІ лазера с  $\lambda=308$  нм (10 нс,  $\nu=100$  Гц) через ВС типа кварц–полимер наблюдается красное свечение (670 нм), обусловленное фотоиндуцированными центрами окраски с центром полосы возбуждения на  $\lambda=260$  нм.

В лазерных биотехнологиях (для диагностики, хирургии и терапии) требуются различные формы световых пучков на выходе волоконно–оптического облучателя и скальпеля. Торцы приёмных отрезков ВС также должны быть определённым образом сформированы, чтобы эффективно передавать информационное излучение от объекта в диагностических системах.

Для целей лазерной диагностики и химиотерапии тканей внутренних органов (пищевод, брюшина, желудок, мочевого пузыря, бронхи и пр.) разрабатываются разнообразные волоконно–оптические осветители. В случае использования ВС с полированным или сколотым выходным торцом в биоткани вблизи торца формируется очень сильный вторичный источник света, где значительная часть мощности теряется за счёт бесполезного нагрева ткани. Для того чтобы уменьшить эти потери и получить равномерное распределение энергии в пространстве, используют химическое травление выходного отрезка ВС, дающее диффузно рассеивающую поверхность сердцевины ВС. Травление конца ВС длиной 15 мм с предварительно снятой оболочкой и диаметром сердцевины 400 мкм осуществляется в растворе фторида аммония в плавиковой кислоте в течение нескольких минут. В результате химического процесса на поверхности сердцевины ВС формируется неоднородная структура с пространственным периодом от нескольких десятков до нескольких сотен микрометров.

Созданы и внедряются в медицинскую практику разнообразные волоконно–оптические облучатели биотканей, имеющие различные индикатрисы излучения и направления лазерного пучка. Подобные облучатели имеют широкий спектр применений в лазерной терапии внутренних органов. Так, шаровой облучатель хорошо зарекомендовал себя в фотодинамической терапии тканей.

При использовании световодов с микролинзами на торце возможно увеличение плотности в зоне разреза ткани, защита торца ВС от контактов с тканью и снижение вероятности разрушения тканей в связи с быстрой расходимостью излучения после фокуса. Высокая расходимость излучения

в дальней зоне способствует облучению обширных участков ткани в хирургических или терапевтических целях.

Наряду с линзами используют специальные контактные наконечники из прозрачной в ближней ИК области спектра керамики (например, на основе  $Al_2O_3$ ). Керамика существенно превосходит кварцевое стекло по температуре плавления, твёрдости и механической прочности. Разработаны насадки исключительно для коагуляции, испарения, рассечения, гипертермии биотканей.

Для защиты входного и выходного торцов ВС от разрушения мощным лазерным излучением делают специальные оптические расширители на концах ВС, которые плавно меняют диаметр сердцевины, например, от 1 мм на входном торце до 0,4 мм на выходном. Такой расширитель приваривают к стандартным световодам, они действуют по принципу фоконна и имеют длину порядка 1 см.

Изготавливают также световоды, у которых диаметр сердцевины плавно, на протяжении нескольких метров, уменьшается от входного до дистального конца. Преимущество таких ВС состоит в высокой концентрации энергии на дистальном конце и отсутствии соединений, на которых частично теряется мощность лазерного излучения.

## **5. Современные лазерные биомедицинские технологии.**

### **5.1. Лазерные технологии в онкологии**

Применение лазеров в онкологии представляет большой теоретический и практический интерес. Лазерное излучение способно разрушить опухоль самостоятельно или избирательно активировать некоторые вещества, которые уже в свою очередь разрушают раковые клетки. Развитие злокачественной опухоли традиционно разделяют на четыре последовательные стадии. При первой (или нулевой) стадии количество раковых клеток в ткани ещё невелико и они не выходят за пределы базальной мембраны эпителия, на котором располагаются. В этом случае достаточно лишь локального иссечения поражённого участка с частичным захватом здоровой ткани для предотвращения рецидива (повторной опухоли) и метастазирования. Примерами могут служить нулевая стадия рака шейки матки, кожных покровов или слизистых оболочек полости рта.

При второй стадии раковые клетки уже проникают из эпителия через базальные мембраны в подлежащую соединительную ткань, хотя и не распространяются в лимфатические узлы (те же случаи, а также рак молочной, щитовидной и предстательной желез, бронха, желудка, различных отделов головного мозга и некоторые другие). В этих ситуациях помимо опухоли удаляют уже и значительный объём окружающих здоровых тканей, чтобы застраховать больного от рецидива в результате попадания единичных оставшихся в ране раковых клеток за пределы зоны вмешательства.

При третьей стадии раковые клетки уже проникают в местные лимфатические узлы, что заставляет делать массивные иссечения значительной или большей части органа, а иногда и удалять его целиком (экстирпация или полное удаление желудка, почки, молочной и других желез, верхней или нижней челюсти, крупного отдела кишечника, лёгкого и т.п.).

При четвёртой стадии, когда раковые клетки распространены уже по многим лимфатическим узлам или даже органам (метастазы рака толстой кишки в печень, метастазы меланомы в лёгкие, костный и головной мозг), больной считается обречённым и лечение направлено на уменьшение страданий и продление жизни. В отдельных случаях (рак толстой кишки с метастазами в печень) больного ещё можно спасти, удаляя как первичную опухоль, так и метастазы (если они немногочисленны и удалены от крупных кровеносных сосудов). В других ситуациях хирург прибегает к такому вмешательству, как ионизирующие излучения и (или) химиотерапевтические средства.

Если излечение невозможно, идут на облегчение страданий больных, например, путём реканализации просветов кишечника, бронхов или трахеи, сдавливаемых опухолевыми массами. Такой подход (паллиативное

лечение), нередко применяемый в сочетании с химио– и радиотерапией, не только уменьшает мучения больных, но и может продлить их жизнь.

Лазерные операции обычно проводят для ликвидации злокачественных опухолей на ранних стадиях. В некоторых случаях лазерное излучение используют для реканализации просвета полых органов у неизлечимых пациентов, лечения некоторых медленно прогрессирующих новообразований, в частности, рака мочевого пузыря и некоторых опухолей головного мозга, устранения (нередко успешного) метастазов, например, в печени.

Лазеры с успехом используются для лечения многих доброкачественных новообразований (в желудочно-кишечном тракте, на слизистых оболочках полостей рта, носа, гортани, поверхности кожи и ряде других органов).

Существующие в настоящее время в онкологии лазерные установки можно условно разделить на две группы. К первой относятся мощные лазеры на неодиме, рубине, углекислом газе, аргоне, парах металлов и др., которые вызывают в тканях выраженные деструктивные изменения термического характера. Вторая группа объединяет лазеры, генерирующие излучение малой мощности в видимой и ультрафиолетовой областях спектра (гелий–неоновые, гелий–кадмиевые и др.) и не вызывающие в органах и тканях грубых изменений, но существенно изменяющие активность обменных процессов. Излучение этих лазеров оказывает существенное влияние на послеоперационное течение заболевания. Здесь в зависимости от длины волны излучения, его дозы и способов облучения может наблюдаться ускорение или торможение опухолевого роста.

Факторами, приводящими к гибели опухолевых клеток при воздействии лазерного излучения, являются: некроз цитоплазмы злокачественных клеток, разрушение клеточных мембран, изменение синтетических и ферментативных процессов, нарушение кровообращения в опухоли и др.

В основе воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения как импульсного, так и непрерывного действия, вызывающего деструкцию опухолевой ткани, лежит термический фактор. При импульсном воздействии излучения лазера температура на поверхности опухоли повышается до 300°C. Вследствие такого значительного и кратковременного нагревания происходит быстрое закипание и испарение жидких субстанций облучаемых тканей с образованием паров. При этом на ограниченном участке зоны воздействия отмечается повышение внутритканевого давления, что вызывает достаточно сильный динамический эффект, обладающий большой разрушающей силой.

До настоящего времени не существует единого мнения о влиянии мощного импульсного лазерного излучения на диссеминацию опухолевых клеток при облучении им злокачественных новообразований. Так, некоторые исследователи полагают, что ударная волна, возникающая при воздействии мощного импульсного лазерного излучения на опухоль,

может вызвать проникновение опухолевых клеток в окружающие интактные ткани, а также кровеносные и лимфатические сосуды, и тем самым способствовать распространению опухолевого процесса. Однако другие склонны считать, что мощное импульсное излучение не усиливает метастазирование. Лазеры, работающие в непрерывном режиме, лишены указанных недостатков. При их воздействии динамический эффект выражен незначительно. Вследствие этого лазеры непрерывного действия имеют некоторое преимущество перед импульсными лазерами при использовании их в онкологии.

Лазерное лечение злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек может быть осуществлено *различными методами*: испарение, коагуляция, иссечение, возможно комбинированное лечение. При выборе того или иного метода лазерного воздействия необходимо учитывать общее состояние больного, гистологическую структуру, размеры и локализацию опухоли, степень распространенности процесса и инфильтрации окружающих тканей, характер ранее проведенного лечения и т.п.

Использование лазерного излучения при лечении онкологических больных является методом выбора, возможны сочетания нескольких лазерных методов, а также комбинация их с другими методами лечения: рентгенотерапией, химиотерапией, иммунотерапией и т.д. При правильном выборе режима облучения и соблюдении основного онкологического принципа лечения опухолей (облучение всего опухолевого узла с захватом окружающих здоровых тканей) можно добиться значительного прогресса в лечении онкологических заболеваний.

Для оптимального использования свойств лазерного излучения в онкологии необходимо знание некоторых *понятий*. Одним из таких понятий является *режим облучения*, характеризующийся оптимальной энергетической освещённостью ( $H$ , Вт/см<sup>2</sup>), т.е. освещённостью которая необходима для разрушения данного вида опухоли. Энергетическая освещённость определяется по формуле

$$H = \frac{P}{S}, \quad (5-1)$$

где  $P$  – средняя мощность лазерного излучения на объекте (Вт);  $S$  – площадь лазерного пятна на объекте (см<sup>2</sup>).

Следующим важным параметром является *доза облучения* ( $W_{\text{нор}}$ , Дж/см<sup>2</sup>), представляющая собой количество световой энергии, которое необходимо подать на 1 см<sup>2</sup> опухоли для полного её разрушения (при данном режиме облучения) за время облучения  $t$ . Доза облучения определяется по формуле

$$W_{\text{нор}} = H \cdot t, \quad (5-2)$$

где  $t$  – время облучения, т.е. время, в течение которого необходимо облучать опухоль для полного её разрушения (при данном режиме облучения).



В онкологии одним из наиболее важных критериев оценки достоинств инструмента является *абластичность* разрезов, производимых с его помощью. Считают, что источником рецидивов опухолей после их оперативного удаления являются остающиеся в ране опухолевые клетки. Так, например, по данным Ю.Б. Вельямина, проводившего цитологическое исследование смывов с раневой поверхности после радикального удаления злокачественных опухолей различных локализаций (желудок, щитовидная железа, шейка матки, молочная железа), ни один из существующих методов выполнения операции не обеспечивает полную абластику. Так, в смыве из раны после радикальной мастэктомии хирургическим скальпелем раковые клетки были обнаружены у 27% больных. При использовании в качестве режущего инструмента электроножа клетки опухоли были выявлены у 22,7% больных. При цитологическом исследовании смыва из раны, образовавшейся в результате воздействия луча лазера, клеточные элементы отсутствовали, а посев на микрофлору не дал роста. Таким образом, результаты исследования показали, что рана, образованная после воздействия луча лазера, по своим свойствам отличается от обычной хирургической раны.

Преимущество лазерного разреза заключается в следующем: умеренная кровоточивость, асептичность и абластичность раневой поверхности, образование на ней своего рода биологического барьера из коагулированных тканевых масс, препятствующего проникновению содержимого раневой поверхности в окружающие интактные ткани, заживление ран без осложнений, отсутствие побочного действия на организм и противопоказаний, многократность использования.

Лазерное испарение используют в основном при лечении больных без метастазов или с единичными метастазами в регионарных лимфатических узлах. Последние при наличии показаний могут быть удалены хирургическим путём или подвергнуты рентгенотерапии. Большие размеры первичного опухолевого образования не могут считаться строгим противопоказанием к проведению лазерного облучения. С помощью указанного метода можно разрушать опухоли сравнительно больших размеров – до 200 см<sup>2</sup> и более.

В ряде случаев при запущенном раке кожи и слизистых оболочек с помощью лазерного испарения можно добиться разрушения основной массы опухоли, а затем применить другой метод лечения, в том числе и лазерный. Лазерное испарение не занимает много времени и, как свидетельствует опыт его применения, не вызывает каких-либо побочных реакций в организме. Как правило, его проводят амбулаторно. В некоторых случаях возможна госпитализация больных.

При выборе режима облучения, обеспечивающего полную деструкцию злокачественной опухоли, в первую очередь необходимо учитывать объём опухоли. Для выяснения роли термического фактора в возникновении повреждений опухолевой ткани были проведены исследования по измерению температуры в различных слоях опухоли на

оси пучка. Установлено, что при плотности мощности излучения  $\text{CO}_2$  лазера порядка  $1 \text{ Вт/см}^2$  абсолютное значение температуры в опухоли с увеличением глубины изменялось со временем, как показано на рис. 5-1-1.

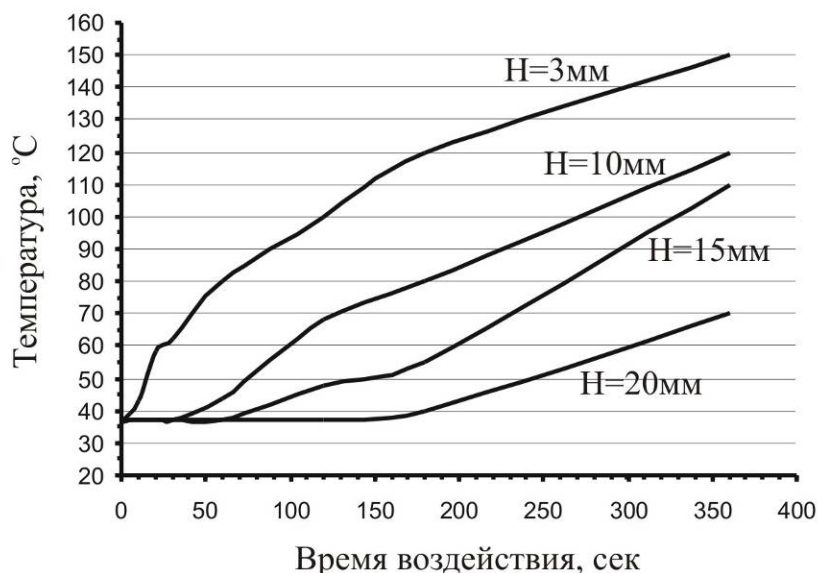


Рис. 5-1-1. Зависимость температуры опухоли от времени воздействия излучения  $\text{CO}_2$  лазера с плотностью энергии порядка  $1 \text{ Вт/см}^2$  при различных глубинах локализации опухоли.

Режим, доза и время облучения для каждого вида опухоли определяются экспериментально. Достаточно часто для облучения опухолей используют непрерывный  $\text{CO}_2$  лазер с длиной волны излучения  $10,6 \text{ мкм}$  (см. таблицу 5-1-1).

Таблица 5-1-1. Время облучения, освещённость и доза, достаточные для обработки опухоли излучением  $\text{CO}_2$  лазера.

| Виды опухолей       | $H, \text{ Вт/см}^2$ | $W_{\text{пор}}, \text{ Дж/см}^2$ | $t, \text{ с}$ |
|---------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------|
| Плоскоклеточный рак | $2,0 \div 2,5$       | $500 \div 600$                    | $200 \div 300$ |
| Пигментная меланома | $1,2 \div 1,5$       | $400 \div 500$                    | $250 \div 450$ |

Облучение опухолей лазерным излучением сопровождается болевыми ощущениями. Наиболее резкие боли в виде жжения и покалывания больные отмечают при облучении подкожных опухолей непрерывным лазерным излучением. Воздействие импульсных лазеров с малой длительностью импульса (до  $1 \text{ мс}$ ) практически безболезненно. В то же время необходимость обезболивания при проведении лазерной терапии совершенно очевидна. Особенно необходима анестезия при повторных облучениях, когда основной массив опухоли разрушен и в зону облучения попадают обнажённые здоровые ткани.

Обширные опухоли, не покрытые кожей, можно облучать и без обезболивания. Однако в подобных случаях всё-таки требуется анестезия при облучении краёв опухоли, когда необходимо захватывать здоровые участки тканей.

Облучение поверхностных опухолей производят под местной новокаиновой анестезией 0,5%-ым раствором новокаина. Однако методика проведения анестезии раствором новокаина при опухолях кожи (в особенности при меланоме) должна отличаться от общепринятой методики местного обезболивания в хирургии. Близкое подведение новокаина к опухоли может привести к диссеминации опухолевых клеток. Исходя из этого, рекомендуется вводить новокаин в окружающие опухоль ткани из двух точек, расположенных на расстоянии порядка 100 мм с проксимальной и дистальной сторон опухоли. В некоторых случаях облучение можно проводить под внутривенным наркозом.

Важной задачей при проведении лазерного вмешательства является защита окружающих опухоль здоровых тканей от воздействия излучения лазера. Для этого вокруг опухоли достаточно часто располагают специальные экраны (кварцевые пластинки, зеркала, металлические трубы, марлевые салфетки, смоченные изотоническим раствором хлористого натрия и т.д.).

Опухоли до 2 см в диаметре, как правило, разрушаются полностью при однократном облучении излучением CO<sub>2</sub> лазера с представленными в таблице 5-1-1 параметрами. При диаметре опухоли более 3 см иногда микроскопически обнаруживаются жизнеспособные опухолевые клетки. В этом случае необходимо повторное облучение. При значительных размерах опухоли (более 4 см) проводится многократное облучение с обязательным перекрытием облучаемых поверхностей опухолевой ткани излучением лазера.

Глубина поражения при однократном воздействии лазерного излучения не превышает 2,0÷2,5 см. Поэтому при большей глубине поражения после отторжения некротических масс проводится повторное облучение с интервалом, не превышающим нескольких дней. Отторжение некротических масс начинается с трёх суток и продолжается иногда 10÷12 суток, а при попадании в зону испарения фасции и апоневроза очищение раны может продолжаться более двух недель.

После отторжения струпа, как правило, появляется сочная грануляционная ткань. Эпителизация раневой поверхности обычно заканчивается в сроки от 10 до 40 дней в зависимости от площади поражения. При медленном заживлении и полной уверенности в отсутствии остаточной опухоли можно проводить пластику по любой из существующих методик.

Гистологический контроль в процессе лечения с помощью лазерного испарения обязателен. Его проводят как до начала лечения, так и непосредственно после каждого сеанса испарения с интервалом в 2÷4 дня.

Таким образом, лазерное испарение является одним из действенных методов воздействия на опухоль.

*Лазерная коагуляция* представляет собой самостоятельный, высокоэффективный метод лечения опухолей. Лазерную коагуляцию широко используют при лечении опухолевых процессов в коже, слизистых оболочек, шейки матки. Её обычно применяют для разрушения небольших по размеру (диаметром менее 3 см) ограниченных злокачественных опухолей кожи, слизистых оболочек, метастазов и др. Лазерная коагуляция является методом выбора при диссеминированной меланоме кожи, рецидивах рака молочной железы, первично–множественных очагах базалиомы, а также множественных опухолевых узлах, количество которых нередко достигает нескольких десятков. В подобных случаях хирургическое иссечение или воздействие ионизирующим излучением такого большого количества узлов неприемлемо, а лазерная коагуляция позволяет полностью разрушить все имеющиеся у больного опухолевые узлы.

Известно, что диссеминаты меланомы кожи быстро растут, захватывая большие участки кожи, изъязвляются и кровоточат. Такие больные обречены. С помощью коагуляции диссеминатов лазерным излучением удаётся не только избавить больных от указанных неприятных осложнений, но и во многих случаях продлить им жизнь.

Лазерную коагуляцию целесообразно применять также при рецидивных опухолях кожи, слизистых оболочек, а также в тех случаях, когда все возможности рентгенотерапии исчерпаны. Кроме того, лазерная коагуляция позволяет воздействовать на опухоли, локализирующиеся в местах, труднодоступных или недоступных для осуществления лечения с помощью других методов: в ушной раковине, наружном слуховом проходе, в углу глаза, на верхних и нижних веках, носогубной складке и др. Существующие в настоящее время системы управления лучом позволяют с большой точностью и радикально выполнить эти вмешательства.

*Методика* лазерной коагуляции такова. Операционное поле обрабатывают спиртом и йодом. Использование только йода затрудняет определение границ патологического процесса. Обработка операционного поля эфиром и другими легковоспламеняющимися веществами недопустима. Обязательное условие при выполнении лазерной коагуляции – разрушение опухоли в пределах здоровых тканей. Для обезболивания окружающие опухоль ткани обрабатывают 0,5% раствором новокаина. С целью защиты здоровых тканей или органов лучше всего использовать салфетки из марли, смоченные изотоническим раствором хлорида натрия. Глаза пациента (особенно в случае выполнения вмешательства на лице) должны быть защищены очками или марлевой салфеткой. После подготовки больного, определения основных параметров излучения и выбора необходимого режима лучом лазера производят круговой разрез кожи и подкожной жировой клетчатки вокруг опухоли в пределах видимо

здоровых тканей. Этот круговой разрез представляет собой своего рода биологический барьер, препятствующий попаданию опухолевых элементов в окружающие здоровые ткани во время коагуляции самой опухоли. Затем всю внутреннюю зону, окаймлённую разрезом, коагулируют от периферии к центру. Глубина коагуляции зависит от характера опухоли и степени инфильтрации ею подлежащих тканей.

Как правило, лазерная коагуляция протекает бескровно. После коагуляции раневую поверхность обрабатывают 5÷10% раствором перманганата калия, а на рану накладывают сухую стерильную наклейку. В дальнейшем смену повязок производят один–два раза в неделю и выполняют обычную хирургическую обработку раны.

В настоящее время наиболее совершенными для применения в онкологической клинике являются лазерные установки типа "Скальпель" и "Ромашка". Указанные аппараты относятся к классу газовых лазеров, генерирующих в инфракрасной области на длине волны 10,6 мкм.

Одной из современных лазерных онкологических методик является *фотодинамическая терапия* (ФДТ). В основе механизмов фотодинамической терапии опухолей лежат однофотонные фотобиохимические процессы. В ряде случаев возбужденная молекула либо принимает участие в химической реакции, либо передаёт своё возбуждение другой молекуле, участвующей в химических превращениях. Иногда наблюдается нелинейная многофотонная фотобиология, которая реализуется при таких интенсивностях лазерного излучения, когда молекула может поглотить более чем один фотон. Таким образом, фотодинамическая терапия представляет собой метод локальной активации светом накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки.

Механизм действия ФДТ представляется следующим образом: молекула фотосенсибилизатора, поглотив квант света, переходит в возбуждённое триплетное состояние и вступает в фотохимические реакции двух типов. При первом типе реакций происходит взаимодействие непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов. Во втором типе реакций происходит взаимодействие возбуждённого фотосенсибилизатора с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который благодаря своему свойству сильного окислителя биомолекул является цитотоксическим для живых клеток.

ФДТ довольно быстро нашла своё место в онкологии и оказалась полезной в лечении больных раком различных стадий и локализаций, а также в целом ряде неопухолевых заболеваний. В настоящее время, когда различными аспектами ФДТ и тесно связанной с ней *флуоресцентной диагностикой* (ФД) занимаются тысячи учёных и практикующих врачей, когда прошли лечение десятки тысяч больных раком, когда открываются

всё новые перспективы для этого метода, большой интерес представляет сама история развития ФДТ.

Ещё в древности египтяне предпринимали попытки применять поглощающие свет растительные препараты для лечения кожных заболеваний. Этими препаратами лечили депигментированные участки кожи (витилиго), которые принимали за проявления проказы. Использовали природные фотосенсибилизаторы (псоралены), содержащиеся в таких растениях, как пастернак, петрушка, зверобой, активирующиеся солнечным светом. После аппликации порошка из этих растений на депигментированные участки кожи и последующего облучения ярким солнечным светом на них появлялась пигментация по типу солнечного загара. В 1550 г. до н.э. фотомедицинские процедуры уже были описаны в Эберском папирусе и священной индийской книге "Atharva Veda". Основными показаниями к фотолечению были беспигментные очаги кожи, расцениваемые как лепрозные.

В соответствии с древней индийской медицинской литературой применение чёрных семян растения "Бейвечи", или "Вейсучайка", сопровождалось экспозицией под прямым солнечным светом. В последующем оно было идентифицировано как *Psoralena corylifolia*. Это растение содержит псоралены (фурокумарины), являющиеся анаэробными фотосенсибилизаторами. Это же растение упоминается как средство для лечения витилиго в буддистской литературе примерно с 200 г. н.э. и в китайских документах периода Сунь 10-го столетия.

В своей знаменитой книге "Mofradat Al Adwiya" (13-е столетие, Египет) Ибн Эль Битар описал лечение депигментированных очагов кожи (витилиго) тинктурой из мёда и порошка семян растения, называемого "Aatrillal" (эйэтриллал), которое в изобилии произрастало в долине реки Нил. Эйэтриллал был идентифицирован как растение, называемое *Ammi majus* (амми большая, или китайский тмин), содержащее различные псоралены. После системного применения смеси из порошка семян *Ammi majus* с мёдом больному рекомендовали сидеть на ярком солнечном свете в течение 1 или 2 ч, чтобы солнечные лучи падали на депигментированную кожу. Солнечный свет способствовал активации псораленов. Фотодинамическая реакция в лейкодерме приводила к образованию пузырей, которое сопровождалось реэпителизацией и репигментацией.

В прошлом столетии в Египте были проведены интенсивные исследования псораленов. Были выделены из растений и химически проанализированы активные ингредиенты. Вскоре после этого главное, наиболее важное соединение – 8-метоксипсорален – было использовано для лечения псориаза. Фотосенсибилизация и фотохимические реакции при использовании псораленов протекали без участия кислорода. Кислородзависимую фотодинамическую реакцию открыл зимой 1897/1898 г. О. Raab – студент фармакологического института (директор – профессор Н. Tarpeiner) Мюнхенского университета при изучении

эффектов света и красителей на парамеции (*Paramecium*). Он заметил, что парамеции активно двигались в растворе красителя – акридинового кислого в темноте или при инкубации под солнечным светом без красителя. Комбинация раствора акридинового красителя и экспозиции под солнечным светом убивала парамеции. Это наблюдение вызвало два главных вопроса: придаёт ли акридиновый краситель свету токсические свойства, например, путём поглощения необходимой для жизни длины волны и превращает ли свет акридиновый краситель в токсическое вещество?

Первая гипотеза была отвергнута после эксперимента, в котором парамеции выживали в обычном растворе, когда свет отдельно пропускаться через раствор акридинового красителя, используемого в качестве светофильтра. Таким образом, акридиновый краситель не превращал свет в токсичное излучение. Тем не менее специфическими свойствами акридинового красителя являются абсорбция и флюоресценция. Абсорбция не сделала свет токсичным, поэтому флюоресценция была расценена как главный повреждающий параметр в механизме гибели. O. Raab предположил, что флюоресцирующие субстраты наподобие акридинового красителя трансформируют энергию света в активную химическую энергию ("living chemical energy"), которая вызывает смерть парамеций. Активная химическая энергия лежит в основе фотодинамической терапии.

Базируясь на новых знаниях по фотодинамике, Н. Tarpeiner и Н. Jesionek в 1903 г. провели первый сеанс ФДТ больному раком кожи, используя в качестве фотосенсибилизатора эозин. В 1905 г. они описали первые результаты лечения шести больных базально–клеточным раком кожи лица местным применением 1% раствора эозина и длительным облучением солнечным или искусственным светом от дуговой лампы. Они добились полной резорбции очагов у четырёх больных с длительностью безрецидивного периода в течение одного года. Тогда же Н. Tarpeiner и А. Jodlbauer ввели термин "фотодинамическое действие" ("photodynamische Wirkung").

Первое сообщение о фототоксичности гематопорфирина сделал W.H. Hausmann в 1908 г. Он установил, что гематопорфирин – это активный сенсibilизатор для парамеций и эритроцитов. Незадолго до 1910 г. он провёл оригинальные эксперименты на белых мышах. Мышам вводили гематопорфирин, а затем облучали солнечным светом. Это приводило к развитию реакций, которые изменялись в зависимости от количества фотосенсибилизатора или от света. W.H. Hausmann предположил, что первичный эффект ФДТ был обусловлен повреждением периферических сосудов.

Впервые действие гематопорфирина на человеческий организм испытал в сенсационном эксперименте на себе самом F. Meyer–Betz. 14 октября 1912 г. он ввёл себе внутривенно 0,2 г гематопорфирина и

продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации, которые продолжались в течение двух месяцев. Последующие исследования подтвердили, что системное применение гематопорфирина вызывает интенсивную фотосенсибилизацию различных тканей, в том числе кожи.

Диагностическое значение основанной на использовании гематопорфирина флюоресценции неопластических тканей подчеркнул А. Policard в 1924 г. Он предположил, что красная флюоресценция, вызываемая ультрафиолетовым светом на экспериментальных саркомах крыс, обусловлена накоплением эндогенного гематопорфирина вследствие вторичного инфицирования гемолитическими бактериями. На другой экспериментальной модели с крысами было показано, что красную флюоресценцию неопластической ткани можно усилить путём введения экзогенного гематопорфирина. Стало очевидным, что накопление гематопорфирина опухолями в большей концентрации, чем нормальными тканями, указывает на возможность нового диагностического и лечебного применения сенсбилизаторов при раке.

В 1948 г. F.H.J. Figge с соавторами продемонстрировал повышенное сродство (т.е. свойство поглощать, накапливать) к порфируну таких тканей с высокой пролиферативной активностью, как неопластическая, эмбриональная и регенеративная. Авторы доказали это на модели экспериментальных животных и высказали мнение о возможности ФДТ рака с использованием порфиринов.

Важным в развитии современной ФДТ явилась разработка фотосенсибилизатора с улучшенными свойствам, а именно: производного гематопорфирина (HrD; сам гематопорфирин представляет собой смесь порфиринов и инертных примесей). Производное гематопорфирина оказалось вдвое более токсичным, чем первоначальный препарат, и оказывало в два раза более высокое фотодинамическое действие. Впервые HrD получил S. Schwartz путём обработки гематопорфирина концентрированной серной и уксусной кислотами и применил в клинике Мейо (США) в 1960 г. для выявления опухолей.

В 1978 г. T.J. Dougherty с соавторами описал полный или частичный эффект ФДТ с HrD 111 из 113 кожных или подкожных очагов злокачественных опухолей человека. Интенсивно пигментированные или большие опухоли требовали больших доз HrD. Избежать повреждения нормальной окружающей кожи удавалось путём снижения доз света или увеличения временного интервала между введением фотосенсибилизатора и световым воздействием. Авторы считали лазерное излучение эффективной альтернативой свету дуговой лампы и использовали для ФДТ перестраиваемый лазер на красителях с аргоновой накачкой и оптоволоком. Главное преимущество лазера, по мнению авторов, состояло не в интенсивности или длине волны, а в возможности использования гибких световодов. Как выяснилось значительно позже, HrD представляет собой неочищенную смесь порфиринов, всё ещё в



значительной степени неактивных или имеющих слабую фотосенсибилизирующую активность. Сам гематопорфирин составляет около 20% этой смеси, продукты его монодегидратации, в том числе гидроксипиррольдегидтеропорфирин – 25%, продукты дидегидратации протопорфирина – 5%. Вторая половина этой смеси состоит из порфиринов, соединённых эфирными связями в комплексы размером от 2 до 8 пиррольных колец. Эти соединения, обуславливающие биологическую активность HpD, можно отделить от других компонентов различными хроматографическими методами.

Препарат, содержащий как минимум 80% этих активных фракций, известен как Фотофрин II (Photofrin II), Porfimer Sodium или Эфир дигематопорфирина (DHE). Этот препарат был разрешён Американским комитетом по пищевым добавкам и лекарствам (FDA – Food and Drug Administration) для клинических испытаний, прошёл третью фазу клинических испытаний при спонсорской поддержке производящими его компаниями Photomedica Inc. (NJ, USA), Quadra Logic Technologies (Vancouver, Canada) и American Cyanamid Lederle Laboratories (NY, USA). Он неплохо зарекомендовал себя в качестве фотосенсибилизатора при ФДТ различных злокачественных новообразований. В настоящее время Фотофрин II является самым распространённым в мире фотосенсибилизатором. При введении в организм экспериментальных животных он накапливается во всех тканях и органах ретикулоэндотелиальной системы (например, в печени, почках, селезенке), а также в опухолевой ткани, хотя и в меньшей концентрации. В опухолевой ткани он задерживается на более длительное время, чем в нормальных тканях. Тем не менее стойкая задержка в коже даже минимальной концентрации фотосенсибилизатора требует от пациентов соблюдения ограниченного светового режима, т.е. предохранения от попадания на кожу яркого света, особенно солнечного, в течение 4÷6 недель, чтобы избежать реакции кожи наподобие солнечного ожога.

Полным аналогом Фотофрина II в России является первый отечественный фотосенсибилизатор Фотогем (Photohem), созданный в Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова под руководством профессора А.Ф. Миронова в 1990 г. Фотогем представляет собой смесь мономерных и олигомерных производных гематопорфирина. Он не имеет запаха, растворим в водных растворах гидроксида натрия, в диметилсульфоксиде и уксусной кислоте; ограниченно растворим в этиловом спирте; практически не растворим в воде, хлороформе и диэтиловом эфире. Фотогем выпускается по оригинальной технологии из дефибринированной крови животных и человека. Электронный спектр раствора Фотогема в смеси диметилсульфоксида с уксусной кислотой и толуолом в соотношении 1:1:1 имеет максимумы поглощения при 396, 504, 570 и 633 нм. При поглощении Фотогем способен переходить в возбуждённое состояние и

затем либо флюоресцировать в красной области спектра, либо вызывать фототоксичные реакции в опухолевой ткани. Указанные свойства позволяют использовать его как для диагностики опухоли, так и для её удаления.

Фотогем выпускается в стерильных флаконах объёмом 50 мл в виде порошка тёмно-бурого цвета массой 260 мг. Для получения рабочего раствора во флакон с препаратом, завёрнутый в светонепроницаемую бумагу, вводится 40 мл стерильного физиологического раствора. Флакон встряхивается и выдерживается 3÷5 мин. для осаждения пены. Необходимая доза рассчитывается, исходя из 0,5% концентрации действующего вещества (т.е. 5 мг в 1 мл раствора Фотогема) и веса тела пациента. Введение препарата производится внутривенно, капельно или струйно при горизонтальном положении больного. Клинические испытания Фотогема впервые были предприняты в феврале 1992 г. и успешно завершены в 1996 г. В настоящее время испытанный в ряде московских НИИ Фотогем разрешён Министерством Здравоохранения России для широкого клинического применения. На сегодняшний день курс ФДТ с этим препаратом прошли более 1500 больных. Выраженный терапевтический эффект получен у 91% пациентов. При этом в 62% случаев наблюдалось полное исчезновение опухолей, а частичная регрессия (уменьшение опухоли более чем в два раза) – в 29% случаев. При ранних формах рака полное излечение наблюдалось у 92% пациентов.

В 1994 г. в России начаты клинические испытания фотосенсибилизатора второго поколения – Фотосенса (Photosense). Препарат разработан в Московском научно-производственном объединении "НИОПИК" под руководством профессора Г.Н. Ворожцова. Фотосенс представляет собой раствор смеси натриевых солей сульфированного фталоцианина алюминия от ди- до тетразамещённого в дистиллированной воде. Раствор прозрачный, интенсивного сине-бирюзового цвета, без запаха. Фотосенс обладает интенсивной полосой поглощения в красной области спектра с максимумом в водном растворе при 675 нм. Вторая (значительно менее интенсивная) полоса поглощения расположена при 350 нм. Фотосенс имеет ряд преимуществ перед фотосенсибилизаторами первого поколения на основе производных гематопорфирина: высокую фотодинамическую активность в красной области спектра, большую прозрачность ткани для излучения используемого лазера и, следовательно, возможность лечить более глубоко расположенные опухоли. Препарат вводят в условиях полутемнённого помещения внутривенно или капельно в однократной дозе 1÷2 мг/кг массы тела пациента с предварительным разведением стерильным изотоническим раствором хлорида натрия в соотношении 1:4 за 24÷48 ч до лазерного облучения опухоли. В течение 6÷10 недель после введения Фотосенса больной должен быть изолирован от яркого солнечного света. Форма

выпуска Фотосенса – 0,2% раствор для инъекций в стеклянных флаконах по 50 мл.

В течение последнего десятилетия в ФДТ злокачественных новообразований большой интерес в качестве фотосенсибилизаторов вызывают тетрапиррольные соединения, в частности, производные ряда хлорофилла. При этом одной из проблем ФДТ по-прежнему остаётся повышение селективности накопления фотосенсибилизатора в опухоли, так как следствием низкой селективности накопления является невысокая эффективность лечения и повышенная чувствительность кожи к дневному свету.

При синтезе тетрапирролов наблюдается тенденция к созданию соединений с заданными свойствами на основании структурно-функциональных свойств. Это применимо, в частности, к конструированию и получению новых фотосенсибилизаторов для ФДТ, характеризующихся повышенной туморотропностью и обладающих высокой цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам после облучения.

В результате анализа большого объёма экспериментальных и клинических материалов можно сформулировать основные требования к оптимальному фотосенсибилизатору (включающие токсические и фармакокинетические, фотофизические и химико-технологические критерии):

- низкая токсичность в терапевтических дозах;
- высокая селективность накопления в тканях злокачественных новообразований и быстрое выведение фотосенсибилизатора из организма;
- сильное поглощение в спектральном диапазоне, где биологические ткани имеют наибольшее пропускание;
- оптимум между величинами квантового выхода флюоресценции и квантового выхода образования синглетного кислорода (интерконверсия);
- высокий квантовый выход образования синглетного кислорода;
- доступность получения или синтеза;
- однородный химический состав;
- хорошая растворимость в воде или в разрешённых для внутривенного введения жидкостях и кровезаменителях;
- стабильность при световом воздействии и хранении.

Одним из основных ограничивающих распространение ФДТ эффектов является низкая глубина проникновения используемого в ФДТ света в биоткань. Современные препараты имеют спектр фотодинамического воздействия с максимумами в области 620÷690 нм. Проницаемость биологических тканей в этом диапазоне незначительна и составляет несколько миллиметров.

Известно, что максимальная проницаемость тканей находится в области 750÷1500 нм и соответствует диапазону генерации эффективных, надёжно работающих и доступных лазеров. Создание и внедрение фотосенсибилизаторов, обеспечивающих эффективную генерацию синглетного кислорода в этой области спектра, могло бы существенно расширить сферу применения ФДТ. В настоящее время проводится направленный поиск таких фотосенсибилизаторов среди производных хлоринов, бактериохлоринов, пурпуринов, бензопорфиринов, тексафиринов, этиопурпуринов, нафтало- и фталоцианинов. При этом особый интерес представляют фотосенсибилизаторы, обладающие способностью не только быстро накапливаться в опухолях, но и с высокой скоростью распадаться.

Впервые водорастворимые производные хлорофилла предложил использовать для медицинских целей E. Snyder (США) в 1942 г. При пероральном или внутривенном применении хлориновых смесей, в основном содержащих хлорин р6, были отмечены: низкая токсичность, антисклеротическое, гипотензивное, противоревматоидное, спазмолитическое и обезболивающее действия. При пероральном применении в дозах 1 г в день в течение 30 дней улучшались показатели биохимии крови, в частности, в 1,5÷2 раза снижался уровень холестерина в крови. Это послужило показанием к использованию водорастворимых хлоринов для профилактики и лечения сердечнососудистых заболеваний, атеросклероза, ревматоидного артрита.

Первое упоминание об использовании производных хлоринового ряда для ФДТ касается производных феофорбида А, которые относятся к хлоринам. Некоторые из них были запатентованы в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для ФДТ в 1984 г. в Японии. В научной литературе об использовании производных хлоринового ряда для ФДТ было заявлено в 1986 г., когда группа авторов из США (J. Bommer, Z. Sveida, B. Burnhem), исходя из оценки перспективности свойств хлорина е6, сообщила о результатах своего поиска фотосенсибилизатора, удовлетворяющего важнейшим требованиям ФДТ, а именно: хорошей туморотропности и интенсивному поглощению в длинноволновой красной области спектра. Выбор был остановлен на моно-L-аспартил хлорине е6 (MACE). Одновременно в США (для японской компании Nippon Petrochemicals Company) J. Bommer и B. Burnhem заявили для патентования ряд функционализированных производных хлорина е6 и бактериофеофорбида А.

В 1994–2001 гг. в России были проведены систематические исследования тетрапиррольных макроциклов хлоринового ряда (производных хлорофилла А) с целью выявления структурно-функциональных закономерностей накопления фотосенсибилизаторов в опухоли, повышения терапевтического отношения и создания на их основе лекарственных субстанций и форм. В

этот же период была разработана технология извлечения из растительного сырья комплекса биологически активных хлоринов, которые содержат в качестве основного компонента хлорин еб. В результате были созданы фотосенсибилизаторы второго поколения – Фотохлорин (Photochlorin) и Фотодитазин (Photoditazine). Препараты представляют собой 0,35% раствор для внутривенного введения и содержат композицию из трёх циклических тетрапирролов хлориновой природы (с гидрированным кольцом D), основной из которых (80÷90%) – хлорин еб.

Фотохлорин и Фотодитазин способны разрушать биологические субстраты после возбуждения светом с длиной волны в диапазоне 654÷670 нм, чему соответствует эффективная глубина проникновения света до 7 мм. Препараты имеют высокую степень фототоксичности, связанную с высоким квантовым выходом синглетного кислорода – одного из основных токсических агентов, образующихся под действием света при проведении ФДТ. Сохраняющаяся при этом способность препаратов флюоресцировать оставляет возможность для люминесцентной диагностики очагов неопластического изменения тканей. Для этого препараты возбуждают в любой из полос 406, 506, 536, 608 или 662 нм и регистрируют интенсивную флюоресценцию при 668 нм.

Для Фотохлорина и Фотодитазина характерны высокая водорастворимость и хорошая стойкость при хранении. Хранение препаратов в темноте при температуре +4÷8°C не меняет их свойств в течение полугода лет.

В результате проведённых биологических испытаний установлено, что хлориновые тетрапиррольные фотосенсибилизаторы обладают интенсивной полосой поглощения в длинноволновой области, оптимальным соотношением флюоресценция/интерконверсия и проявляют на порядок бóльшую световую токсичность, чем большинство фотосенсибилизаторов, при отсутствии темновой токсичности. Общие токсические свойства при введении хлориновых фотосенсибилизаторов в организм оказываются лучше, чем у порфириновых олигомеров или сульфированных фталоцианинов, а скорости выведения препаратов из организма достаточно высоки. Так, например, Фотосенс и Фотогем сохраняются в организме на период более трёх месяцев против двух суток у водорастворимых хлориновых фотосенсибилизаторов.

Свойства Фотохлорина и Фотодитазина позволяют радикально изменить саму технологию ФДТ в онкологической клинике, поскольку можно исключить этап продолжительного стационарного лечения, необходимый при использовании Фотофрина II, Фотогема или Фотосенса, заменив его однодневным стационаром или даже амбулаторным лечением. Оптимальным временем для облучения опухолей лазерным излучением в клинике можно считать трёхчасовую точку (при внутривенном введении).

При ФДТ в клетках происходит очень сложный комплекс изменений. Мишенями фотохимических воздействий являются многие клеточные

структуры: клеточные мембраны, митохондрии, ДНК и микротрубочки. Вслед за световым облучением, при котором, скорее всего, образуются свободные радикалы, в клетках повышается уровень кальция. Одновременно с этим или несколько позже по мере прогрессирования повреждения мембран могут наблюдаться и другие электролитные нарушения. Сублетальное повреждение клеток посредством вовлечения многих сигнальных систем может вызывать апоптоз. Тем не менее *in vivo* важными могут быть и непрямые эффекты, такие, как ишемический некроз вследствие повреждения сосудов.

Эффекты ФДТ можно модулировать, меняя дозу, скорость введения, конъюгируя фотосенсибилизаторы с липопротеинами или липосомами и добавляя химиопрепараты. Многие ещё предстоит изучить. Тем не менее имеются все основания для оптимизма, поскольку уже накопленные знания являются прочной основой для проводимых клинических исследований.

Для фотоактивации гематопорфиринов обычно используется наиболее проникающий в ткани красный свет с длиной волны 630 нм, генерируемый лазером на красителях. Средняя мощность лазерного излучения достигает 3 Вт. Общая доза света в различных случаях варьируется от 20 до 400 Дж/см<sup>2</sup>, а плотность мощности – от 20 до 300 мВт/см<sup>2</sup>.

Кроме лазеров, для ФДТ можно также использовать солнечный свет, лампу со светофильтрами, светодиоды и пр.

Эффективность солнечного излучения является крайне низкой (98% излучения не вызывает необходимого фотоэффекта). В результате возможно формирование ожогов.

Лампы со светофильтрами тоже крайне редко используются в ФДТ из-за низкой эффективности. Дело в том, что подобные устройства требуют применения очень сложной оптики, которая смогла бы обеспечить необходимые мощность и диапазон воздействия (ширина спектра должна быть не более  $\pm 10$  нм). Более того, приборы, основанные на лампах со светофильтрами, из-за своей низкой эффективности требуют водяного охлаждения, что делает весь процесс их использования неудобным для врачей. Процедура подразумевает также использование дорогих специализированных кроватей и кресел для пациентов.

На сегодняшний день в ФДТ достаточно часто применяют приборы, основанные на светодиодах. Светодиоды имеют ширину спектральной линии, превышающую ширину необходимую для селективного воздействия на фотосенсибилизатор. Средняя мощность единичных светодиодов в области 630 нм незначительна (менее 3 Вт), а высокая расходимость излучения не позволяет сфокусировать его до требуемых для хорошей ФДТ 300 мВт/см<sup>2</sup>. Обычно в таких приборах используется большое количество светодиодов, что из-за наличия значительного числа паяных контактов делает их не очень надёжными. Низкая спектральная селективность воздействия светодиодного света на фотосенсибилизатор приводит к тому, что для достижения требуемого терапевтического

эффекта нужно увеличивать количество и среднюю мощность светодиодной матрицы. Это в свою очередь приводит к негативному воздействию на пациента во время сеанса ФДТ: во-первых, тело пациента нагревается, а во-вторых, пациент получает излишнюю дополнительную дозу облучения.

Необходимо отметить, что излучение светодиодов из-за высокой расходимости крайне затруднительно эффективно передать по световодам, хотя профессор О.К. Скобелкин показал, что в 90% операций с применением ФДТ используются сверхтонкие волоконные световоды. Все вышесказанное позволяет констатировать, что в ФДТ излучению лазера достойной альтернативы в настоящее время практически не существует.

Наиболее распространенными источниками света для ФДТ являются лазеры на красителях ( $\lambda=630$  нм) с накачкой аргоновым лазером или лазером на парах меди. В последнее десятилетие всё шире применяются для ФДТ с фотофрином и его аналогами лазеры на парах золота ( $\lambda=627.8$  нм). Представителем лазера на красителях с накачкой энергией аргонового лазера может служить лазерная терапевтическая установка "Innova-200" американской фирмы "Coherent":

- режим работы – непрерывный;
- выходная мощность – до 5 Вт;
- длина волны излучения – 630 нм;
- замена красителя через каждые 1000 часов работы;
- потребляемая мощность от трёхфазной электросети – 30 кВт;
- охлаждение – водяное;
- расход воды для охлаждения – 9,5 л/мин.;
- вес – 250 кг.

В России для ФДТ выпускается перестраиваемый лазер на красителях с накачкой лазером на парах меди "Яхрома-2":

- режим работы – импульсный;
- частота следования лазерных импульсов – 10 кГц;
- выходная мощность – до 3 Вт;
- длина волны излучения – 600...660 нм (в зависимости от применяемого красителя);
- замена красителя через каждые 2÷4 часа работы;
- потребляемая мощность от трёхфазной электросети – 5 кВт;
- охлаждение – водяное;
- расход воды для охлаждения – 2÷4 л/мин.;
- вес – 400 кг.

Большим неудобством является необходимость замены красителей (по мере его обесцвечивания мощность излучения на выходе снижается). В этом отношении неоспоримыми преимуществами обладают диодные лазеры. Они портативны, экономичны, не требуют водяного охлаждения, питаются от однофазной электросети, имеют гарантированный длительный период работы без замены активного элемента. Однако пока

не созданы диодные лазеры необходимой мощности для длины волны 630 нм.

Для доставки света от лазерной установки к опухоли обычно используются кварцевые моноволоконные световоды длиной 1,5÷3 м и диаметром 400÷600 мкм. На дистальном конце таких световодов располагают микронасадки с линзами, с цилиндрическими диффузорами, со сферическими диффузорами, с возможностью бокового отражения и т.п. Световод устанавливается на таком расстоянии от поверхности опухоли, чтобы световое пятно захватывало всю опухоль и часть окружающей ткани (обычно шириной 2÷3 мм). При обширных опухолях и опухолях неправильной формы рекомендуется облучение несколькими полями. Для проведения ФДТ при раке внутренних органов используются серийные эндоскопы, которыми оснащены эндоскопические кабинеты:

- при раке гортани – ларингоскоп, бронхоскоп;
- при раке трахеи и бронхов – бронхоскоп;
- при раке пищевода и желудка – фиброгастроскоп;
- при раке прямой кишки – ректоскоп;
- при раке ободочной кишки – фиброколоноскоп;
- при раке мочевого пузыря – цистоскоп.

Чтобы понять роль ФДТ в лечении злокачественных новообразований, необходимо вначале представить себе стандартные на сегодня подходы к решению этой проблеме. Принято подразделять все варианты онкологического лечения на местные (в ходе которых оказывается воздействие на опухоль в области её первичного возникновения) и системные (при которых проводится терапия диссеминированных форм рака).

Основные виды местной терапии – это хирургическое лечение и радиотерапия. Обычно они направлены на уничтожение первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах. У большого числа больных раком эти виды лечения достаточны сами по себе. Системное лечение обычно подразумевает химиотерапию или какую-либо иную форму иммунотерапии. Основные цели такого лечения – повышение выживаемости и улучшение результатов хирургических вмешательств с одновременным повышением степени контроля за местными проявлениями опухоли. ФДТ является исключительно местной терапией.

Для полноты понимания причин применения того или иного лечения необходимо также представлять стадийность развития и биологию рака, которые могут серьёзно отличаться при различных формах заболевания (как, например, при раке молочной железы и раке лёгких). Систематизирование пациентов по стадиям заболевания позволяет выделить прогностические группы. При этом также отражается и биология конкретных форм рака. Знание стадийности и биологии рака позволяет онкологу выбрать необходимые методы лечения, а исследователю оценить, может ли новый метод повлиять на ход болезни.



За несколько прошедших десятилетий терапия большинства форм рака претерпела существенные изменения. Одним из относительно недавних концептуальных нововведений стало понимание необходимости сочетания местной и системной терапии. Для многих местное лечение по-прежнему остаётся основным. Тем не менее сознание того, что нераспознанные микрометастазы представляют основную клиническую проблему, сокращая выживаемость, привело к разработке системной терапии как вспомогательной (дополнительной, адъювантной) по отношению к местной. В настоящее время химиотерапия вошла в число стандартных клинических подходов к лечению онкологических заболеваний.

Можно с уверенностью сказать, что ФДТ не будет применяться при всех формах рака. В некоторых клинических случаях поверхностного воздействия ФДТ вполне достаточно, в других – нет. Скорее всего, ФДТ будет применяться там, где имеющиеся на сегодня методы лечения не дают удовлетворительных результатов или ведут к высокой смертности.

ФДТ воздействует на первичные и, вероятно, на местно-распространённые опухоли. Целью применения такого лечения будет улучшение контроля над местными симптомами опухоли и снижение смертности по сравнению с хирургическими вмешательствами и радиотерапией. Каковы же тогда преимущества и недостатки ФДТ применительно к этим методам лечения?

ФДТ оказывает поверхностный (не более 10 мм) эффект. При условии равномерного распределения фотосенсибилизатора и кислорода в ткани-мишени (в чём нельзя быть, кстати, полностью уверенным) объём поражения этой ткани при ФДТ зависит от глубины проникновения света. Для большинства комбинаций фотосенсибилизаторов эта величина лежит в диапазоне от нескольких миллиметров до одного сантиметра. Такая поверхностность воздействия может в зависимости от клинической ситуации рассматриваться и как преимущество, и как недостаток по сравнению с хирургическим вмешательством и радиотерапией.

Малая глубина проникновения будет ограничивать применение ФДТ. В то же время с помощью ФДТ можно эффективно лечить такие поверхностные заболевания, как рак *in situ* или дисплазия слизистой. Аналогичным образом можно лечить и микроскопические остаточные проявления опухоли после резекции.

Создаётся впечатление, что применение ФДТ с наружным облучением опухоли светом не будет эффективно при больших местно-распространённых опухолях. В последнем случае преимущества ФДТ перед хирургическим вмешательством и радиотерапией будут незначительны. Поверхностность эффектов ФДТ может расцениваться как преимущество при сравнении с хирургическим вмешательством и радиотерапией с точки зрения тяжести вмешательства. Во многих случаях полное оперативное удаление злокачественной опухоли ведёт к

существенной смертности. Несомненно, что ФДТ могла бы использоваться вместо хирургического вмешательства или, как адъювантная терапия, позволяющая уменьшить объём последующей операции. Хорошей иллюстрацией этой точки зрения является лечение предракового заболевания пищевода. При этой патологии развивается выраженная дисплазия пищевода, в дальнейшем перерождающаяся в аденокарциному. ФДТ потенциально может позволить полностью излечивать это заболевание, сделав ненужной обширную хирургическую операцию.

Поверхностность воздействия ФДТ также выигрывает по сравнению с радиотерапией, если принять во внимание побочные эффекты. При облучении обширных поверхностей, как, например, плевра или брюшина, ФДТ оказывается предпочтительнее в силу меньшего повреждения здоровых подлежащих тканей. В качестве примера можно взять заболевания плевральной полости. При наружной радиотерапии поле облучения захватывает всю половину грудной клетки, а доза радиации ограничена вероятным необратимым повреждением тканей лёгкого, которые разрушаются даже при обычных лечебных дозировках. Теоретически ФДТ идеальна для лечения заболеваний плевры, поскольку цитотоксический эффект будет проявляться только в самой плевре и нескольких миллиметрах подлежащих тканей лёгкого или грудной стенки.

В поверхностности цитотоксических эффектов ФДТ конечно же имеются и недостатки. Так, при многих массивных или глубоколежащих опухолях поверхностное облучение светом будет недостаточным для воздействия на всю толщу новообразования. Здесь в качестве варианта лечения следует рассматривать комбинацию ФДТ и хирургического вмешательства или интерстициальную доставку света. Во многих таких случаях следует признать большую эффективность хирургического вмешательства и/или радиотерапии.

Другим вариантом патологии, при котором ФДТ не будет оптимальным подходом, является лечение метастазов в регионарных лимфатических узлах. При многих формах рака, особенно при локализации в области головы и шеи, стандартными стали удаление регионарных лимфатических узлов и/или радиотерапия. Ограниченная глубина проникновения света при ФДТ может стать препятствием при использовании этого метода для лечения резидуальных поражений лимфатических узлов. Решением проблемы могут стать комбинированное использование ФДТ и других методов лечения, а также поиск новых фотосенсибилизаторов, вызывающих биологические эффекты на большей глубине.

Потенциальной специфичности ФДТ в отношении опухоли (и меньшего повреждения нормальных тканей) можно достичь за счёт как накопления/задержки фотосенсибилизатора, так и ограничения области новообразования, облучаемой светом. Этот вариант усиления терапевтического эффекта даёт ФДТ серьёзные преимущества перед другими методами лечения. Тем не менее пока не совсем ясно, будет ли (а

если будет, то в какой степени) эта специфичность воздействия использована в клинической практике. Терапевтический потенциал ФДТ можно будет использовать гораздо полнее при повышении специфичности фотосенсибилизаторов и при улучшении методик доставки света к поверхностям со сложной геометрией.

ФДТ как метод лечения находится на стадии становления. На сегодня имеется ряд показаний к её применению в клинике. Диспластические предопухолевые состояния или неинвазивные формы рака нередко возникают на слизистых дыхательного, пищеварительного и мочевыделительного трактов. Хотя биологические аспекты предраковых состояний ясны не до конца, в общем виде это поверхностно расположенные образования с высоким риском перерождения в инвазивную форму рака. В качестве примеров можно привести дисплазию слизистой полости рта, дисплазия или рак *in situ* лёгких и рак *in situ* мочевого пузыря. Для разработки более эффективных вариантов лечения при данных заболеваниях имеется несколько причин. Во-первых, излечение на стадии предопухолевого состояния, то есть неинвазивного процесса, позволяет избежать метастазирования, остающегося ведущей причиной смертности у больных раком. Во-вторых, наиболее вероятно, что лечение предопухолевого состояния обойдётся дешевле как с точки зрения финансовых затрат, так и с точки зрения человеческих жизней, чем терапия солидного инвазивного новообразования. В-третьих, имеющиеся на сегодня варианты терапии многих из этих заболеваний не дают удовлетворительного результата или связаны с тяжёлыми побочными эффектами.

Хирургические вмешательства при перечисленных состояниях требуют общей анестезии и сопровождаются серьёзными осложнениями, включая функциональные расстройства и уродства. Иногда при раке *in situ* можно использовать лучевую терапию, но острые и хронические осложнения не позволяют сделать этот вариант лечения рутинным. Обычно радиотерапию можно применить только один раз, а рецидивы заболевания в других местах слизистой являются правилом. Химиотерапия (и особенно ретиноидами) оказалась эффективной в предотвращении опухолевой трансформации у больных с дисплазиями в области головы и шеи. В то же время ретиноиды применяются длительно, что нередко ведёт к побочным эффектам.

ФДТ кажется потенциально привлекательным методом лечения при дисплазии слизистых и раке *in situ*. Эти заболевания возникают в слизистой и имеют большую площадь поражения. Помимо участков с доказанной дисплазией или раком, изменённые клетки могут встречаться и в других удалённых от первичного заболевания областях слизистой.

Теоретическим преимуществом ФДТ является возможность широкого поверхностного воздействия. Более того, в принципе ФДТ в отличие от хирургического вмешательства или лучевой терапии может применяться и повторно.

Так, имеются сообщения об успешном лечении эзофагита Барретта (Barren's eosophagus), дисплазии слизистой полости рта и рака *in situ* мочевого пузыря. Опухоли, возникающие или метастазирующие в серозные оболочки, включают карциноматоз брюшины, злокачественную мезотелиому и другие злокачественные заболевания плевры. Эта разнородная группа заболеваний с различной биологией развития и подходом к лечению. Чаще всего такие формы первичного или метастатического рака инкурабельны в силу обширности поражения. Крупные образования можно удалить хирургически, но удаление микроскопических очагов маловероятно. Местные рецидивы, или скорее персистенция, наиболее частая причина неудач при попытках хирургического вмешательства при карциноматозе брюшины, мезотелиоме или метастатических поражениях плевры. Выбор адекватной схемы лучевой терапии крайне затруднён из-за невысокой лучевой толерантности здоровых тканей, делающей невозможным применение терапевтической дозы облучения.

Теоретически ФДТ является идеальной терапией при поверхностных злокачественных поражениях серозных оболочек. При лечении микроскопических поражений возможно совместное применение ФДТ и хирургических методов. Ограниченная глубина цитотоксических эффектов предотвращает тяжёлое поражение подлежащих органов.

Рак яичников – это достаточно иллюстративный пример потенциальных возможностей ФДТ в лечении поверхностных злокачественных новообразований. У больных с далеко зашедшим раком яичников обычно наблюдается диссеминированное поражение брюшины. Метастазы за пределами брюшной полости, как правило, появляются на очень поздних стадиях. Вслед за ремиссией, индуцированной химиопрепаратами, следует предсказуемый рецидив заболевания. Стандартное лечение – хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией. Концептуально это идеальное заболевание для оценки ФДТ, поскольку поражение часто ограничивается поверхностью брюшины.

Тем не менее при некоторых заболеваниях, сопровождающихся поражением брюшины, абсолютно очевидно, что причиной неудачи лечения становятся метастазы в регионарные лимфатические узлы, печень и органы за пределами брюшной полости. Следовательно, для эффективного лечения, учитывающего биологию развития рака, требуется применять ФДТ в комбинации с хирургическим лечением и химиотерапией. В случае рака яичников оперативное вмешательство в сочетании с химиотерапией, вероятно, останется стандартным вариантом начала лечения. При этом ФДТ будет играть заметную роль у больных с высоким риском остаточных микроскопических метастатических поражений. Аналогично у пациентов с новообразованиями органов желудочно–кишечного тракта, сопровождающимися карциноматозом

брюшины, ведущей терапией останется химиотерапия, что будет вызвано высоким риском метастатического поражения печени и органов забрюшинного пространства. Но при этом карциноматоз брюшины устранить только с помощью химиотерапии не представляется возможным, а совместное применение химиотерапии и ФДТ даст существенные результаты.

Лечение злокачественной мезотелиомы – ещё один пример эффективного применения ФДТ при лечении злокачественных поражений слизистых. Хирургическое удаление первичной опухоли при злокачественной мезотелиоме плевры сопряжено с высоким риском местных рецидивов. Применение ФДТ может позволить эффективно уничтожить отдельные оставшиеся раковые клетки, что приведёт к существенному улучшению результатов лечения. Более того, использование ФДТ сделает возможным ограничиться плеврэктомией вместо экстраплевральной пневмонэктомии, снизив число послеоперационных осложнений и смертность.

Ещё одной сферой, где представляется разумным оценить пользу от применения ФДТ, является местная терапия после хирургического удаления опухоли. Известно, что во многих случаях после резекции солидных образований остаются микроскопические очаги рака, которые могут привести к развитию рецидива или даже метастазов. В зависимости от формы рака и его локализации часто для снижения риска местного рецидива в послеоперационном периоде применяется лучевая терапия. Доза облучения ограничена толерантностью здоровых тканей, и в большинстве случаев возможен лишь один курс терапии. ФДТ может сыграть здесь роль (особенно при локализациях, чреватых высоким риском местных рецидивов и тяжёлыми осложнениями лучевой терапии) адьювантного местного лечения. Вероятными областями применения и заболеваниями являются: брюшная полость после удаления злокачественных новообразований желудочно–кишечного тракта; саркомы, поражающие кишечник и имеющие небольшие размеры; злокачественные глиомы; состояния после радикальной простатэктомии. Теоретически идеально применять ФДТ в ходе хирургического вмешательства, поскольку максимальная открытость позволит эффективно доставить свет к тканям с высоким риском рецидива, а также адекватно оценить дозу светового облучения.

Первым применением ФДТ, одобренным FDA в США, стало паллиативное лечение обструктивного рака пищевода. В ходе рандомизированных клинических испытаний была доказана эффективность ФДТ при терапии обструктивного рака как пищевода, так и бронхиального дерева. Тем не менее трудно поверить, что это применение ФДТ приведёт к серьёзным изменениям в онкологической помощи. Поверхностность цитотоксических эффектов ограничивает терапевтическое воздействие на большие, обтурирующие просвет опухоли, что делает лечение лишь временным и паллиативным.

Вместе с тем преимущества ФДТ перед наружным лучевым воздействием или брахитерапией пока не очень очевидны. Для устранения основного препятствия на пути внедрения ФДТ в качестве паллиативного лечения остаётся доказать, что она столь же эффективна и ведёт к меньшему числу осложнений, чем при стандартных методах лечения. Это важно, поскольку основная цель паллиативного лечения – уменьшить симптоматику заболевания, а не вызвать дополнительные осложнения.

Существуют технологии для интерстициального лечения солидных злокачественных новообразований. В качестве примера можно привести злокачественные глиомы и рак простаты. Теоретически возможно видоизменить эти методики так, чтобы доставлять свет к глубокорасположенным опухолям. Эти исследования только начинаются, и основная сложность чисто техническая, а именно: ограничена возможность дозиметрии света, доставляемого интерстициально. Тем не менее это преодолемое препятствие. Хороший пример – лечение местно–распространённого рака простаты. Так, после радикальной простатэктомии или лучевой терапии признаки прогрессии заболевания отсутствуют примерно у 70% пациентов. В то же время эти методы лечения имеют ряд серьёзных осложнений, включая импотенцию, недержание мочи и травмы прямой кишки.

Огромный интерес представляет здесь разработка методики минимально инвазивной ФДТ, сопровождающейся ограниченным поражением окружающих тканей. Для внедрения радиоактивных источников в ткани простаты разработаны приспособления, которые могут быть адаптированы для доставки оптических волокон и света. Интерстициальная доставка света также может быть разработана и для других органов, включая лёгкие, поджелудочную железу и головной мозг.

Поражения кожи и слизистых (глотка, гортань, мочевого пузыря и т.п.) изначально были областью применения ФДТ. Эти локализации по–прежнему остаются приоритетными в силу простоты доставки света. Тем не менее возможности терапии были серьёзно ограничены из–за высокого риска тяжёлых форм кожной светочувствительности, развивавшейся после назначения фотосенсибилизатора первого поколения – производного гематопорфирина (HrD). Таким образом, ФДТ в большинстве случаев заключалась в однократном назначении HrD с последующим однократным и двукратным облучением. Некоторые фотосенсибилизаторы второго поколения, использованные в недавних клинических испытаниях, вызывают существенно менее длительную кожную фотосенсибилизацию, чем при применении HrD. Помимо большей длины волны в области пика поглощения, избирательности накопления и более глубокого проникновения в ткани, более быстрое выведение из организма фотосенсибилизаторов второго поколения позволяет применять ФДТ еженедельно или раз в две недели. Это может привести к более широкому использованию этого варианта лечения при

поражениях кожи и слизистых, ведь до сих пор специалистов поражала эффективность даже однократного применения ФДТ.

Роль ФДТ в терапии рака меняется. На сегодня ФДТ одобрена как метод паллиативной терапии таких далеко зашедших форм рака, как обструктивное поражение пищевода или бронхов. Будущее ФДТ, очевидно, заключается в применении её в тех клинических ситуациях, где наилучшим образом можно использовать сильные стороны этой терапии. К числу таких ситуаций относятся предраковые заболевания или рак *in situ*, злокачественные поражения серозных оболочек, адьювантная терапия при хирургических вмешательствах и интерстициальное лечение глубоко расположенных опухолей. Крайне необходимы методики адекватной дозиметрии света и фотосенсибилизаторов, что позволило бы более тщательно разрабатывать методики лечения рака с помощью ФДТ.

В 1993 г. в Канаде Комитет по здравоохранению одобрил применение ФДТ с использованием Фотофрина при лечении рецидивного поверхностного рака мочевого пузыря. В Нидерландах лицензирована терапия рака лёгких и пищевода с применением Фотофрина. Впервые в мире в Японии в октябре 1994 года было выдано правительственное одобрение, а в апреле 1996 года ФДТ была официально разрешена при лечении рака лёгкого, пищевода желудка и шейки матки. В нескольких странах были также законодательно утверждены регламентирующие документы по разным аспектам применения ФДТ. Наиболее перспективной представляется терапия опухолей малой толщины, что обусловлено их локализацией. Например, при поражениях кожи или ранних стадиях рака дыхательного, пищеварительного, мочевыделительного трактов и половой системы. Другой вероятной областью применения ФДТ является её совместное использование с хирургическим вмешательством или химиотерапией при мезотелиоме плевры или карциноматозе брюшины. Новейшие разработки указывают на возможность применения ФДТ в качестве предоперационной подготовки при распространённых формах бронхогенного рака, эзофагите Барретта, а также при пересадке красного костного мозга.

В настоящее время рассматривается возможность применения ФДТ при инфекционных и неонкологических заболеваниях. Проблема инфекционных заболеваний остаётся одной из главных во многих областях медицины. Сегодня наиболее агрессивными и устойчивыми к антибактериальным препаратам являются такие широко распространённые патогены, как *E. coli*, *S. aureus*, стрептококки. При тяжёлой форме инфекции – *sepsis* – наиболее часто встречающимися патогенными микроорганизмами являются стафилококки, грибы, энтерококки. Устойчивость возбудителей к антибиотикам и необходимость проведения системного лечения создают множество вторичных проблем. Одна из таких проблем – проблема системной токсичности антибактериальных препаратов. Она может быть рассмотрена с точки зрения "волшебной пули", гипотетически представляющей антимикробное средство, целевым

образом доставляемое в очаг поражения и взаимодействующее только с возбудителем инфекционного заболевания, но не с тканями и клетками организма–хозяина. В данном контексте таким средством представляется ФДТ.

В начале XX века идею "волшебной пули" высказал Р. Erlikh, предположив, что инкубация бактерий с красителем метиленовым голубым должна вызывать их гибель при световом воздействии. В настоящее время *антимикробная фотодинамическая терапия* (АФДТ) использует опыт, накопленный при ФДТ опухолей. Локальное распределение фотосенсибилизатора, локальное световое воздействие, применение световолоконной оптики и эндоскопической техники позволяют в некоторых случаях получать хороший клинический эффект.

До сих пор наиболее активно изучаемой областью АФДТ являются исследования *in vitro* межклеточного взаимодействия активизированного фотосенсибилизатора и возбудителя инфекционного заболевания. Рассмотрены практически все фотосенсибилизаторы и красители, все источники света и большинство возбудителей инфекционных заболеваний. Так, Z. Malik с соавторами в ставшем классическим обзоре сообщил о бактерицидном действии ФДТ на *Micoplasma hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *E. coli*, *S. aureus*, грамотрицательные микроорганизмы и дрожжевые грибки.

В 1990 г. появилось сообщение о том, что выделенные из мёртвой ткани *Helicobacter pylori* после инкубации с сульфированным фталоцианином алюминия были успешно убиты излучением лазера с длиной волны 675 нм при дозе 1,5 Дж/см<sup>2</sup>. Отметим, что повреждающего действия на слизистую оболочку такая доза не оказала. Вопросы фотодинамической инактивации *Helicobacter pylori* и её эффективность по сравнению с классической эрадикационной терапией были рассмотрены в 1992 г. на 57–ом конгрессе Американской школы гастроэнтерологии. Причём, несмотря на отсутствие широкомасштабного клинического эксперимента, предпочтение явно было отдано фотодинамической инактивации.

Продолжается вестись поиск повышения эффективности антибактериальной терапии с использованием стандартных коммерческих антибактериальных препаратов и лекарственных средств путём изменения их фотохимических свойств воздействием когерентного и некогерентного излучения различного диапазона. Так, Р. Bilski с соавторами показал, что эндогенный витамин В6 (пиридоксин) в сочетании с нелазерным излучением УФ–диапазона (400÷550 нм) оказывает выраженный токсический эффект на грибы семейства *Cercospora in vitro*. Антибактериальные препараты группы флуорхинолонов (офлоксацин, ломефлоксацин), разрешённые к клиническому применению во многих странах, способны при УФ облучении генерировать активные формы кислорода, чем и объясняется их кожная фототоксичность при воздействии солнца.



Бактерицидное и бактериостатическое воздействие АФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется посредством генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов фотосенсибилизаторами, находящимися вне- и внутриклеточно, с последующим развитием каскада фототоксических реакций. Так, J. Schneider с соавторами показал, что АФДТ с метиленовым синим и облучением широкополосным белым светом (400÷700 нм) при дозе 10 Дж/см<sup>2</sup> вызывает инактивацию РНК Qb-бактериофага *in vitro* посредством её "сшивки" с плазматическими протеинами.

Отмечаемая в некоторых случаях задержка роста бактериальной культуры *in vitro* при проведении АФДТ вызывается оксидантным стрессом, что тоже может оказаться полезным при клиническом применении. Способность бактериальной клетки *in vitro* выживать после оксидантного стресса зависит от активности её супероксиддисмутазы, как в случае со штаммами, или от количества и активности её белков теплового шока, как в случае с микобактериями, в условиях оксидантного стресса продуцирующими два типа белков теплового шока – HSP-70 и HSP-90. В этой связи представляет интерес комбинированное воздействие АФДТ на микобактерии туберкулеза *in vitro* с сульфированным фталоцианином алюминия и лазерного излучения с длиной волны 675 нм при дозе 20 Дж/см<sup>2</sup>. Для исследования были использованы жизнеспособные культуры *M. tuberculosis*. Динамику роста культур оценивали по количеству и величине колоний каждые 10 дней в течение 60 дней. На 7-ой день культуры подвергли воздействию ФДТ. Результатом явилась отчётливая задержка роста колоний микобактерий. В контрольной группе (только фотосенсибилизатор и только лазерное воздействие) задержки роста колоний не наблюдалось.

Клинический эффект ФДТ в лечении вазотрофических нарушений при хронической венозной недостаточности нижних конечностей с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда еб и лазерного полупроводникового аппарата "Кристалл 2000" (660 нм; 3 Вт) достигнут на кафедре госпитальной хирургии Самарского государственного медицинского университета с участием профессоров Б. Жукова и С. Мусиенко. Фотохлорин использовали в виде аппликаций на язвенную поверхность за 2 часа до проведения сеанса ФДТ в дозе 0,5 мл/см<sup>2</sup>. Лазерное воздействие осуществляли дистанционно с помощью кварцевых световодов. Параметры ФДТ (доза излучения, время экспозиции, количество процедур) подбирались индивидуально с учётом конкретных адаптационных характеристик пациента, сроков возникновения заболевания, размеров язвы, вида микрофлоры и показателей бактериальной обсеменённости, а также фазы раневого процесса. Анализ результатов проводился на основе данных клинических исследований, иммунологического статуса, исследований микроциркуляторного русла, морфологических, планиметрических, микробиологических,

патофизиологических методов обследования, исследования уровня перекисного окисления липидов. Были сделаны выводы о выраженном антибактериальном эффекте ФДТ, ускорении некролитической фазы раневого процесса, появлении активного грануляционного процесса и, в конечном итоге, ускорении в 1,5÷2 раза сроков предоперационной подготовки больных к аутодермотопластике.

Таким образом, на данный момент фотодинамическая терапия с успехом используется в России, разрабатываются новые фотосенсибилизаторы и источники света для ФДТ и флюоресцентной диагностики опухолей.

На основе имеющихся данных можно сформулировать общие показания для ФДТ:

1. При начальных формах первичного рака и при ранних рецидивах ФДТ по радикальной программе показана больным с тяжёлой сопутствующей патологией и выраженными возрастными изменениями, когда традиционные методы лечения (хирургическая операция, лучевая терапия) противопоказаны.
2. При далеко зашедших опухолевых процессах трубчатых органов (пищевод, кардиальный отдел желудка, трахея, главные, промежуточные и долевые бронхи, прямая кишка) ФДТ показана с целью реканализации как паллиативное лечебное мероприятие.
3. При запущенных опухолях с распадом, при внутрикожных метастазах ФДТ применяется с целью гемостаза и уменьшения объёма опухолевой ткани в плане комбинированного лечения с лучевой и химиотерапией.

Противопоказания к фотодинамической терапии:

1. Абсолютные противопоказания: сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточности, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия.
2. Относительные противопоказания: аллергические заболевания, отдалённые и регионарные метастазы. При анализе статуса больного в отношении показаний и противопоказаний к ФДТ лучшим критерием является индивидуальный подход с комплексной оценкой самого опухолевого процесса, возможностей риска традиционных методов лечения, тяжести сопутствующих заболеваний и возможных осложнений.

Таким образом, использование лазеров в онкологии имеет определённые преимущества по сравнению с обычными хирургическими вмешательствами. Отсутствие прямого контакта с оперируемыми тканями исключает имплантационное метастазирование. Хороший гомеостаз и облитерация сосудов вследствие коагуляции предотвращает распространение злокачественных образований. Дополнительное преимущество обеспечивает фотодинамическая терапия, благодаря которой возможно исключить повреждение здоровой ткани.

## 5.2. Лазерные технологии в сосудистой хирургии

Сердечно–сосудистые заболевания распространены чрезвычайно широко и являются одной из основных причин смертности. Основной патологией является атеросклероз – хроническое заболевание, состоящее в изменении интимы артерий, обусловленном отложением в ней липидов, формированием липидных бляшек, развитием соединительной ткани, что приводит к уплотнению, неравномерному сужению просвета сосудов и нарушению кровотока. В результате ухудшения кровоснабжения в органах развиваются дистрофические и склеротические процессы.

Типы и размеры кровеносных сосудов человека в различных отделах системы кровообращения весьма разнообразны. Различают *артерии* и *вены*.

Артерии по внутреннему диаметру подразделяются на три группы: крупные с внутренним диаметром  $8\div 26$  мм и толщиной стенки  $0,4\div 2,5$  мм, средние с внутренним диаметров  $4\div 8$  мм и толщиной стенки  $0,28\div 0,45$  мм и мелкие с внутренним диаметром  $1,5\div 4$  мм и толщиной стенки  $0,15\div 0,35$  мм.

По распределению в средней оболочке артерии эластических волокон и гладкомышечных клеток артерии подразделяются на три типа: эластические со значительным развитием эластических окончатых мембран и эластических волокон в средней оболочке; мышечно–эластические, содержащие в средней оболочке примерно равные количества гладкомышечных клеток и эластических волокон; мышечного типа, в средней оболочке которых преобладают гладкомышечные клетки.

К артериям эластического типа относятся аорта и легочная артерия, в которых гемодинамические условия характеризуются высоким давлением крови ( $120\div 130$  мм рт. ст.) и большой скоростью кровотока (около  $0,5$  м/с), что требует от сосуда значительной упругости и эластичности. К артериям мышечно–эластического типа относятся такие артерии, как сонная и подключичная. К артериям мышечного типа относится большинство внутриорганных артерий, бедренная артерия и другие. Общие закономерности строения стенки вен, как и артерий, связаны с гемодинамическими условиями. Низкое давление, которое в дистальных отделах не превышает  $10$  мм рт. ст., а на уровне сердца  $3\div 6$  мм рт. ст., незначительная скорость кровотока ( $0,01\div 0,03$  м/с) определяют слабое развитие эластических волокон в стенках вен.

Развитие гладких мышечных клеток в стенке вен зависит от направления кровотока к сердцу под действием сил гидростатического давления крови или силы тяжести крови. Необходимость преодоления сил гидростатического давления крови проявляется в развитии мышечных слоёв в венах, расположенных ниже уровня сердца. Но, как и в артериях, мышечный слой в венах имеет назначение поддерживать необходимое внутрисосудистое кровяное давление. Важным фактором, определяющим

структурное отличие стенки вены, является то обстоятельство, что вены лишены активной гемодинамической функции, заключающейся в кумуляции энергии сердечного толчка, чему служат мощные стенки артерии.

Строение стенок кровеносных сосудов зависит от гемодинамических условий (кровяного давления, скорости кровотока) и выполняемой данным сосудом функции. Стенка артерии (см. рис. 5-2-1) состоит из трёх оболочек: внутренней (tunica intima), средней (tunica media) и наружной (tunica externa).

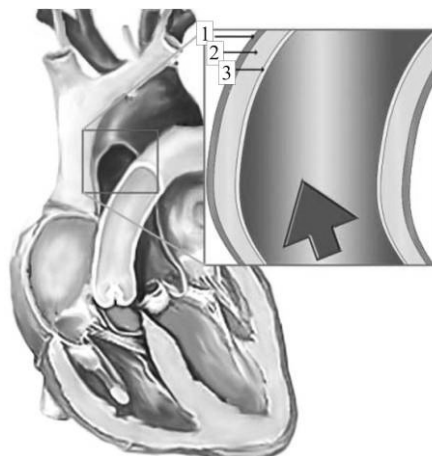


Рис. 5-2-1. Строение артерии (1 – tunica externa, 2 – tunica media, 3 – tunica intima).

В состав внутренней оболочки артерии входят три слоя: эндотелий с базальной мембраной, подэндотелий и внутренняя эластическая мембрана. Эндотелиальный слой образован эндотелиальными клетками, препятствующими тромбообразованию. Средняя оболочка артерии состоит из нескольких слоёв гладких мышечных клеток, расположенных концентрически. В средней оболочке артерии содержится наибольшее количество эластических и коллагеновых волокон. Наружная оболочка состоит из наружной эластической мембраны и рыхлой волокнистой соединительной ткани. В ней содержатся снабжающие стенку артерии кровеносные сосуды (артерии и вены) и нервы.

Стенки артерий и вен примерно на 70% состоят из воды, которая не является упругим материалом и проявляет упругие свойства только при всестороннем сжатии. Упругие свойства стенок сосуда как целого определяются волокнами трёх типов: эластическими, коллагеновыми и гладкомышечными.

Эластин является резиноподобным материалом, модуль Юнга которого равен примерно  $3 \times 10^5 \text{ Н/м}^2$ . Коллаген гораздо более жёсткий, чем эластин, его модуль Юнга равен  $10^8 \text{ Н/м}^2$ . Предел прочности при растяжении эластина составляет менее 5% от аналогичного показателя коллагена. Считают, что резкое увеличение жёсткости стенок кровеносного сосуда при растяжении связано с различием в организации

входящих в их состав волокон коллагена и эластина. При малых деформациях большая часть волокон коллагена расслаблена и не вытянута по прямой; всё напряжение при этом создаётся волокнами эластина. С увеличением деформации волокна коллагена выпрямляются и всё в большей мере участвуют в создании напряжения. Так как они гораздо более жёсткие, чем волокна эластина, то и вся стенка становится более жёсткой. Поведение кровеносного сосуда как целого определяется не только упругими свойствами его составляющих, но и геометрическими параметрами. Наиболее важными величинами является внутренний диаметр сосуда  $d$  и толщина стенки  $\delta$ . Основные механические свойства артерии представлены в таблице 5-2-1.

Таблица 5-2-1. Механические свойства стенки бедренной артерии.

| Тип артерии               | Удлинение |      | Предел прочности, МПа |      | Модуль упругости, МПа при $\sigma=0,5$ МПа |      |
|---------------------------|-----------|------|-----------------------|------|--|------|
|                           |           |      | 1,3                   | 1,04 | 1,1  | 1,42 |
| Без поражения             | 1,57      | 1,44 | 1,3                   | 1,04 | 1,1  | 1,42 |
| Поражённая (1 и 2 стадии) | 1,45      | 1,41 | 1,05                  | 0,95 | 1,3  | 1,47 |
| Поражённая (3 и 4 стадии) | 1,42      | 1,33 | 0,83                  | 0,73 | 1,39                                       | 1,78 |

Существуют несколько теорий атерогенеза – возникновения *атеросклероза*. В первых научных работах атерогенез рассматривался как результат нарушения обмена холестерина. Предполагалось, что увеличение поступления холестерина с пищей приводит к его накоплению в тканях сосудистой стенки и развитию атеросклеротических изменений. И в самом деле, диета с повышенным содержанием холестерина вызывала у экспериментальных животных развитие атеросклероза. Поэтому гиперхолестеринемия, то есть повышенное содержание холестерина в крови, стала считаться одним из факторов риска развития атеросклероза у человека. Но уже в 20÷30–е годы учёным стало ясно, что это не совсем так. Оказалось, что за атерогенез ответственен не вообще холестерин, а только холестерин крови. Более того – во многих случаях атеросклероз может развиваться без гиперхолестеринемии, и, наоборот, гиперхолестеринемия может не вызывать атеросклероза. Поэтому объяснить развитие атеросклеротических изменений только лишь нарушением холестеринового обмена нельзя.

В 40÷50–е годы учёные обратили внимание на молекулы – переносчики холестерина. Холестерин, как и большинство других липидов, нерастворим в плазме крови. Поэтому в организме липиды переносятся белково–липидными комплексами – липопротеинами (липидная теория).

*Липопротеины* (ЛП) – это мельчайшие жиросодержащие частички типа шариков, заключённых в оболочку. Снаружи оболочка по своей

природе гидрофильна, то есть легко смачивается водой. В неё встроены белковые молекулы, называемые апобелками. Внутренняя же сторона оболочки, наоборот, гидрофобна, то есть не смачивается водой. Она окружает липидную (жироподобную) часть липопротеина, в которую включаются переносимые липиды и в их числе холестерин. Постепенно в науке сформировалось представление о том, что нарушение метаболизма переносчиков холестерина липопротеинов – повышение их содержания в плазме крови – вызывает развитие атеросклероза. Однако оказалось, что, хотя высокая концентрация ЛП и может привести к атеросклерозу, прямой связи между степенью атеросклероза и содержанием ЛП в крови всё же нет.

В 60–е годы было обнаружено, что ЛП неоднородны по плотности, видам апобелков, липидному составу, а также и по влиянию на развитие атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах. В наибольшей степени атерогенны ЛП низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности. ЛП высокой плотности, напротив, предотвращают атеросклероз, что подтвердили не только эксперименты на животных, но и многочисленные клинические данные. Это звучит убедительно, поскольку ЛП низкой и очень низкой плотности переносят липиды в периферические ткани – при их избыточном содержании в плазме крови вероятность развития атеросклероза резко увеличивается.

Наоборот, ЛП высокой плотности (ЛПВП) переносят липиды из тканей в печень, тем самым, препятствуя атерогенезу. Казалось бы, причина развития атеросклероза наконец–то найдена. Несмотря на это, в современной науке появились и другие, не менее обоснованные теории атерогенеза.

Ещё на заре изучения причин развития атеросклероза, в начале XX века, обнаружили, что повреждение стенки кровеносного сосуда является одной из наиболее вероятных предпосылок для образования атеросклеротической бляшки. А ведь стенка сосуда может стать мишенью воздействия микроорганизмов (паразитарная концепция). Поэтому легко предположить, что одним из следствий тяжёлых инфекций, сопровождающихся попаданием микробов в кровь, будет атеросклероз. Но оказалось, что микроорганизмы могут вызывать образование отложений на стенках сосудов и без других симптомов инфекционного заболевания.

В 1978 году группа американских учёных обнаружила, что индуцировать образование атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных можно, заразив их цитомегаловирусом. Причём содержание холестерина в крови (а экспериментальные животные были разделены на несколько групп, получавших с пищей разное количество холестерина) в этом случае не влияет на тяжесть атеросклероза. Аналогичные результаты были получены и для других вирусов. Но настоящий переворот в представлениях об атерогенезе произвело обнаружение в атеросклеротических бляшках возбудителей

бактериальной пневмонии – *Chlamydia pneumoniae*. Автором этого открытия можно считать доктора из университета штата Юта в США Джозефа Мухлештейна, опубликовавшего результаты своих сенсационных исследований в журнале Американского колледжа кардиологии. Он обнаружил в коронарных артериях у 80% больных атеросклерозом хламидии. В то же время у здоровых людей хламидии в сосудах встречаются только в 4% случаев. Эта работа стала началом паразитарной теории атерогенеза. Результаты доктора Мухлештейна были подтверждены целым рядом исследователей. Следовательно, оптимальным лекарством против атеросклероза могут стать простые антибиотики, а не лекарства, снижающие уровень холестерина в крови.

Но *паразитарная* и *липидная* концепции возникновения и развития атеросклероза охватывают далеко не все современные теории атерогенеза. Среди наиболее важных теорий можно упомянуть *нервно–метаболическую*, рассматривающую атеросклероз как следствие нарушения нервно–эндокринного контроля состояния кровеносных сосудов. Её разновидностью является *эмоционально–стрессовая*, по которой причина таких нарушений заключается в стрессовых воздействиях. С обеими вышеуказанными теориями связана так называемая *простациклиновая гипотеза*, предполагающая, что атеросклероз развивается вследствие нарушения механизма синтеза простагландина I<sub>2</sub> (простациклина), обеспечивающего расширение кровеносных сосудов и снижение проницаемости клеток, выстилающих их внутреннюю стенку. Существует также так называемая *тромбогенная теория*. Она рассматривает в качестве причины атерогенеза локальное нарушение свертываемости крови, вызывающее местный тромбоз с последующим формированием атеросклеротической бляшки. С ней связана теория "response–to–injury" ("ответ на повреждение"), созданная в 1970–х годах. Согласно этой теории, атеросклероз возникает вследствие локальных повреждений клеток внутренней поверхности сосуда, причина которых неизвестна. К повреждённой сосудистой стенке начинают прилипать тромбоциты. Это, в свою очередь, может вызывать местный тромбоз. Кроме того, при формировании тромба тромбоциты выбрасывают в плазму крови вещества, вызывающие развитие всего комплекса изменений стенки сосуда, характерных для атеросклероза.

Можно также упомянуть и теорию, которая рассматривает атеросклероз как следствие старческого изменения артериальной стенки (геронтологическая теория). Итак, теорий атерогенеза – множество (!). В подобных случаях в медицинской литературе такое заболевание называют *полиэтиологическим*. Это означает, что его возникновение зависит от множества различных факторов.

После возникновения стадии формирования атеросклеротической бляшки достаточно хорошо изучены. Причиной формирования бляшки является воспаление в интиме, которое вызывает местную реакцию с

проникновением в интиму гладкомышечных клеток из меди, с лейкоцитарной инфильтрацией, захватом ЛПНП клетками соединительной ткани с последующим их разрушением и выбросом ферментов, которые "подтачивают" эндотелий изнутри, со стороны интимы. Разрастающиеся гладкомышечные клетки, клетки соединительной ткани, сами липиды (образуется (+) ткань) отталкивают эндотелий в просвет сосуда, так как наружная стенка артерии значительно крепче внутренней. Поначалу образуется "бугорок", который через некоторое время приобретает вид атеросклеротической бляшки. Эндотелий на бляшке называют "кепкой", а зону по периметру "кепки" – "воротником" (см. рис. 5-2-2).



Рис. 5-2-2. Атеросклеротическая бляшка. "Мягкая" атеросклеротическая бляшка здесь ещё в начале процесса дестабилизации. Фиброзная капсула не воспалена и не подточена ферментами.

Поначалу сосуд–мишень с бляшкой ничем себя не проявляет до того времени, пока бляшка не перекроет примерно 75% просвета сосуда. Затем появляется симптоматика со стороны органа или тканей, которые питаются данным больным сосудом.

Со временем "кепка" начинает разрушаться. Наступает момент, когда появляется дефект в эндотелии – обнажаются подэндотелиальные структуры. Разрыв в "кепке" (диссекция) мгновенно закрывается тромбоцитами, начинается цепная реакция образования агрегата клеток.

Параллельно этому запускается каскад свёртывания крови и тромбоциты "армируются" фибрином – образуется тромб (рис. 5-2-3).



Рис. 5-2-3. Варианты образования тромба при диссекции (разрыве) атеросклеротической бляшки.

Возможны варианты расположения тромба, а именно: он может перекрыть просвет сосуда; может расположиться внутри дефекта, в самой бляшке; может частично выступать в просвет сосуда и ещё более перекрывать кровоток. На ранних стадиях образования сгустка–тромба он



рыхлый и струёй крови его части могут отрываться и "путешествовать" к отдалённым участкам сосуда, блокируя более узкие места. Мигрирующий сгусток называется *тромбэмбол*.

Если описанный процесс с перекрытием кровотока происходит в сосудах сердца – развиваются инфаркт миокарда; если в сосудах питающих головной мозг – инсульт; в сосудах нижних конечностей приведёт к гангрене конечности; в сосудах кишечника – к некрозу кишечника и перитониту. Закупорка центральной артерии сетчатки приведёт к слепоте и т.д.

Места образования бляшек, обычно у устьев или в местах деления артерий, т.е. там, где силы гемодинамики наиболее значительны, и есть феномен завихрения крови. При патологоанатомических вскрытиях, почти всегда обнаруживаются бляшки у бифуркации аорты, затем (по частоте) идут сосуды сердца и головного мозга. По мере жизни человека стабильные бляшки прорастают соединительной тканью и пропитываются кальцием, что вызывает уплотнению артерий. А это ведёт к повышению верхнего (систолического) давления.

Методы диагностики атеросклероза подразделяют на *неинвазивные* (доплеровское УЗИ, томография (компьютерная, магнитно–резонансная, которая позволяет визуализировать сосуды)) и *инвазивные* (модификации ангиографии).

В современном мире существует достаточно много *методов борьбы* с атеросклерозом: медикаментозный (нитраты, β–блокаторы, верапамил, дилтиазем, станины, никотиновая кислота, фибраты, аспирин и т.д.), диета, хирургический (аортокоронарное шунтирование, лазерная перфорация, транслюминальная ангиопластика со стентированием).

*Аортокоронарное шунтирование* предполагает применение аппарата искусственного кровообращения, т.е. остановку сердца на время операции. Как видно из названия, аорта соединяется с коронарными артериями, в обход суженных участков, *шунтами*, для которых используются периферические вены или артерии того же больного.

*Транслюминальная (чрескожная) ангиопластика* со стентированием – операция без разреза. Пункцируется крупная артерия и по просвету аорты к сердцу проводятся специальные направляющие и баллонные катетеры. Катетер с баллончиком устанавливается в суженном месте. Затем баллончик раздувается высоким давлением (12 атм.) до заранее рассчитанного размера. Атеросклеротическая бляшка раздавливается, затем в это место устанавливается стент – проволочная пружинка–каркас. Стент удерживает сосуд в расширенном состоянии. Для разрушения атеросклеротической бляшки возможно использование лазерного излучения – лазерная ангиопластика. Обратим внимание на *оптические свойства* сосудов.

Как видно из зависимости, представленной на рис. 5-2-4, спектры поглощения слоёв аорты изучены в основном в диапазоне от 200÷1400 нм.

В диапазоне 400÷600 нм поглощение обусловлено наличием в стенках сосудов гемоглобина. В диапазоне между длинами волн 600÷1300 нм коэффициент поглощения сосудов близок к  $0,1 \text{ см}^{-1}$ . Самым оптическим плотным слоем аорты является адвенция, затем интима и менее плотным слоем – медиа (см. таблицу 5-2-2). Для *tunica intima* характерны пики поглощения на длинах волн: 413 нм, 542 нм и 580 нм. В свою очередь для *tunica media* это 407 нм, 538 нм и 579 нм, а для *tunica externa* – 411 нм, 540 нм, 577 нм и 698 нм.

Коэффициент поглощения света тканями сосуда возрастает в диапазоне от 800 нм и далее. Это обусловлено тем, что в этой области поглощение обусловлено водой, из которой на 70÷80% состоят ткани сосуда.

В диапазоне 200÷600 нм (см. рис. 5-2-5.) спектральная зависимость нормального сосуда и сосуда с патологией (атеросклеротическая бляшка) различаются. Основные пики поглощения наблюдаются на двух длинах волн 224 и 280 нм. Для кривой, которая соответствует нормальной стенке аорты, коэффициент поглощения понижается после достижения второго максимума, который соответствует длине волны 280 нм. Кривая, которая соответствует атеросклеротической аорте, коэффициент поглощения уменьшается быстрее, но формирует максимум на той же длине волны. Возрастание и уменьшение кривых поглощений почти идентичны. Следовательно, коэффициент поглощения у сосуда с патологией ниже, чем у сосуда без патологии. Эта зависимость объясняется тем, что структура сосуда с патологией более плотная, нежели у здорового сосуда.

Более плотная структура объясняется в первую очередь строением бляшки, а именно тем, что в её состав включены комплексы липопротеинов, связанных гладкомышечными клетками. Заметим, что основные пики поглощения самой атеросклеротической бляшки близка спектрам поглощения липопротеинов.

Хирургическое восстановление или реконструкция суженных или полностью заблокированных артерий (реже вен) в теле человека называется *ангиопластикой* (angioplasty). При чрескожной внутрипросветной ангиопластике (percutaneous transluminal angioplasty РТА balloon angioplasty) надутый баллончик, закреплённый на конце гибкого катетера, вводится в просвет поражённой артерии под рентгенологическим контролем (см. рис. 5-2-6.).

Так как баллон не является плоским, просвет между стенками артерии увеличивается, разрывая её внутреннюю оболочку (тем самым уменьшается вероятность повторного стеноза этой артерии). Чаще всего чрескожная внутрипросветная ангиопластика выполняется на коронарных, подвздошных, бедренных и подколенных артериях.

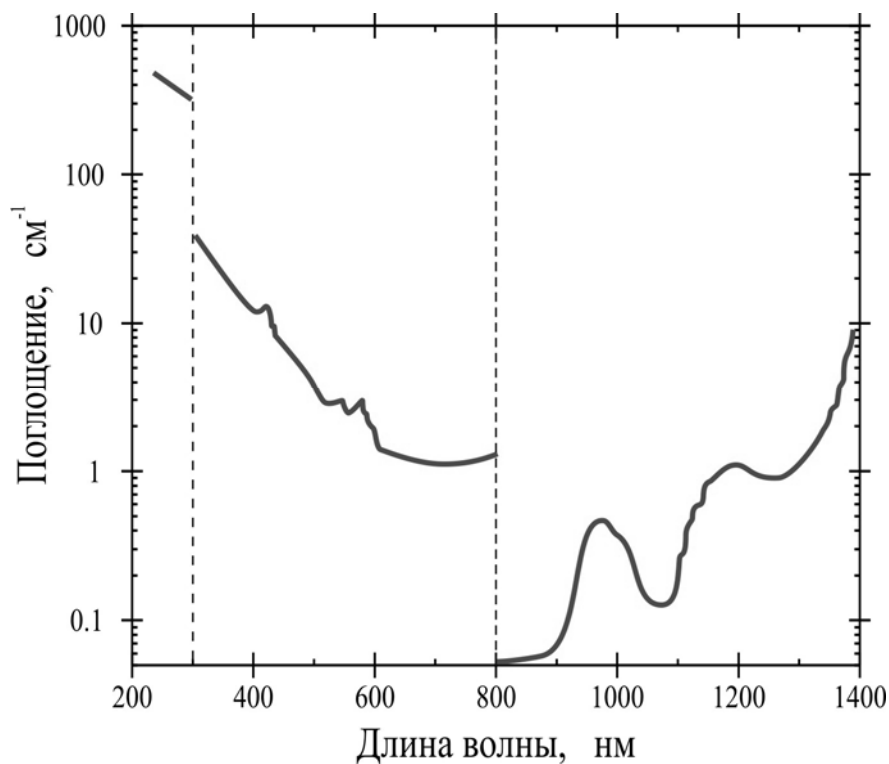


Рис. 5-2-4. Спектр поглощения сосуда в диапазоне длин волн 200÷1400 нм.

Таблица 5-2-2. Поглощение света структурами сосуда.

| Оболочка аорты        | Длина волны, нм | Коэффициент поглощения, см <sup>-1</sup> |
|-----------------------|-----------------|--|
| <i>tunica intima</i>  | 476             | 14,8                                     |
|                       | 580             | 8,9                                      |
|                       | 600             | 4,0                                      |
|                       | 633             | 3,6                                      |
|                       | 1064            | 2,3                                      |
| <i>tunica media</i>   | 476             | 7,3                                      |
|                       | 580             | 4,8                                      |
|                       | 600             | 2,5                                      |
|                       | 633             | 2,3                                      |
|                       | 1064            | 1,0                                      |
| <i>tunica externa</i> | 476             | 18,1                                     |
|                       | 580             | 11,3                                     |
|                       | 600             | 6,1                                      |
|                       | 633             | 5,8                                      |
|                       | 1064            | 2,0                                      |

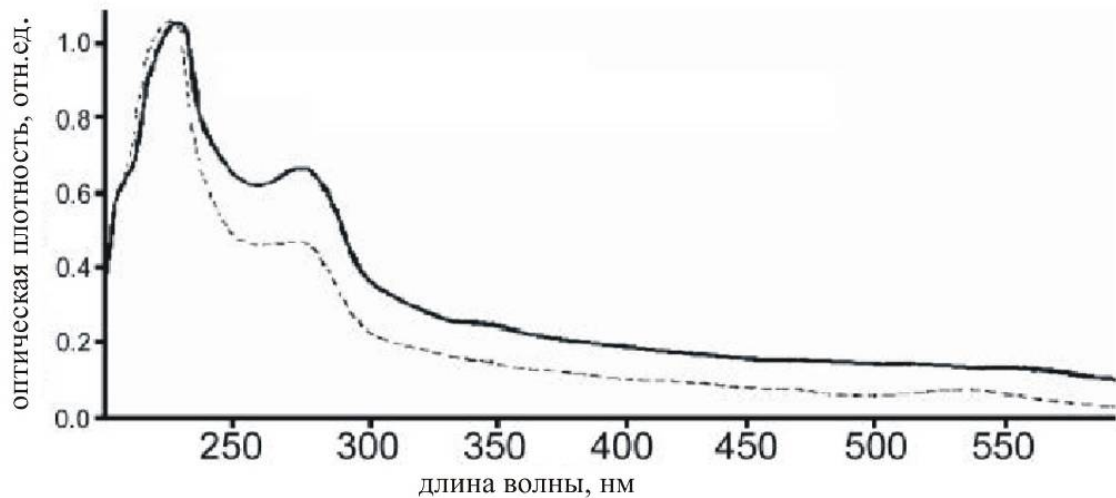


Рис.5-2-5. Спектры поглощения сосуда без патологии и с патологией (атеросклеротическая бляшка) в диапазоне длин волн 200-600нм. Сосуд без патологии (линия сплошная), с патологией (пунктирная).

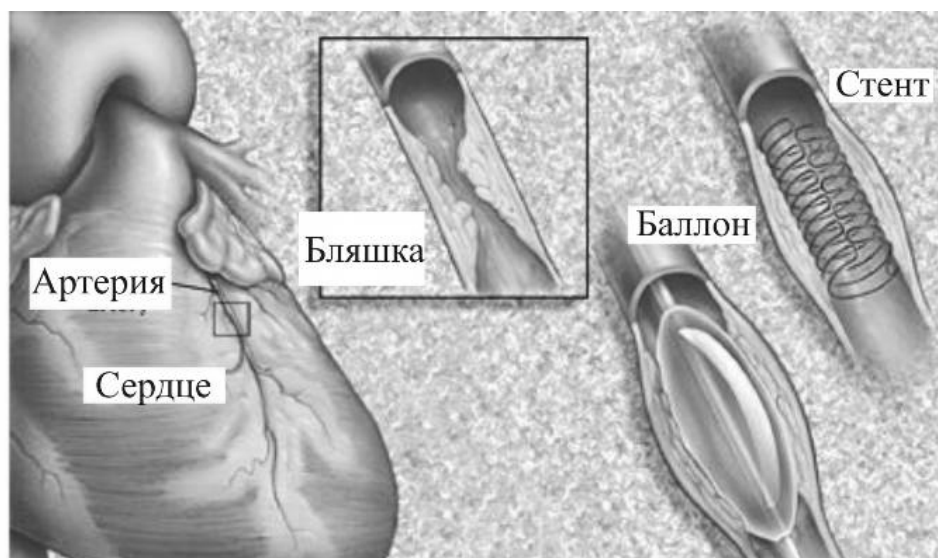


Рис. 5-2-6. Стент и баллонная ангиопластика.

*Лазерная ангиопластика* разрабатывалась в начале 1980–х годов как самостоятельная технология (как альтернатива баллонной ангиопластике, шунтированию, механической хирургии и т.д.). В настоящее время лазерная ангиопластика редко используется самостоятельно. Как правило, она применяется в сочетании с баллонной. В том случае, если бляшки полностью заблокировали артерию, лазерное излучение используется для разрушения бляшки до размеров, при которых становится возможным применение баллонной ангиопластики.

Для успешного проведения лазерной ангиопластики необходимо правильно выбрать длину волны и мощность лазера. Лазер должен удалять бляшки, не повреждая клетки крови или ткани сосудов. Существуют три различных метода лазерной ангиопластики: термический, фототермический и абляция.

При *термической лазерной ангиопластике* излучение аргонового или неодимового лазера используется для нагревания биосовместимого металлического наконечника, присоединённого к оптоволоконному волновому проводнику. Температура металлического наконечника достигает +400°C. Хирург направляет зонд через препятствие (бляшку), создавая в нём маленькое отверстие для тока крови. Этот метод используется достаточно редко, так как может вызвать термическое разрушение окружающих бляшку здоровых тканей, например, карбонизацию и некроз стенок сосуда.

*Фототермический метод* предполагает непосредственный нагрев бляшки излучением неодимового лазера. Этот метод более продуктивен и безопасен, чем термический метод, но тем не менее всё ещё может повредить стенки сосудов.

*Абляция* предполагает использование эксимерного, гольмиевого или эрбиевого лазера. К числу наиболее распространённых следует отнести ХеСl лазер с длиной волны 308 нм.

В работах Мельченко С.В. и др. ("Квантовая электроника", 24, № 10, 1997) и Oraevsky A.A. и др. ("Lasers in surgery and Medicine" 12, 585, 1990.) проводятся подробные морфологические исследования кратеров, образованных в аорте *in vitro* с атеросклеротическим повреждением второй стадии лазерным излучением различного спектрального состава и различной интенсивностью (см. таблицу 5-2-3).

Видно, что при использовании первой гармоники YAG: Nd лазера величина глубины кратера достаточно велика при относительно невысокой удельной энергии испарения. Это связано, с одной стороны, с большой прозрачностью ткани в области длины волны 1,064 мкм, а с другой, – с высокой интенсивностью падающего излучения. Этот режим испарения можно охарактеризовать как режим теплового взрыва с быстрым выносом вещества из зоны лазерного воздействия.

Достаточно большую глубину проникновения имеет и лазерное излучение с длиной волны 0,532 мкм (YAG: Nd (2w)). Однако

интенсивность света, которая достигается на облучаемой поверхности ткани, в 2,5 раза меньше, чем в режиме облучения первой гармоникой, поэтому кратер остаётся достаточно большим, но удельная энергия испарения значительно выше, чем в случае YAG: Nd лазера.

Очень разные результаты получаются при использовании ХеСІ лазера. Скорость роста кратеров и удельная энергия испарения в этих экспериментах сильно зависят от энергии лазерного излучения, диаметра лазерного пятна и длительности лазерного импульса. Нетрудно заметить, что все три указанных выше параметра могут быть сведены к одному – к интенсивности лазерного излучения. На рис. 5-2-7а представлена зависимость глубины кратера от интенсивности падающего излучения, а на рис. 5-2-7б – соответствующая зависимость удельной энергии испарения. Отметим, что максимальная глубина формируемого за один импульс ХеСІ лазера отверстия при интенсивности порядка  $800 \text{ МВт/см}^2$  и выше близка к 60 мкм.

Видно, что ткань испаряется тем легче, чем больше интенсивность лазерного луча на поверхности или, другими словами, чем больше энергия лазерного излучения, чем меньше длительность импульса и чем меньше диаметр пятна фокусировки. Однако при интенсивности порядка  $600 \text{ МВт/см}^2$  картина изменяется: глубина кратера практически перестаёт увеличиваться, а удельная энергия испарения начинает заметно возрастать. Одновременно регистрируется свечение на облучаемой поверхности. Это свечение может быть плазмой, экранирующей лазерный пучок от облучаемой поверхности.

Таким образом, с точки зрения скорости роста кратера и удельной энергии испарения ткани (эти два параметра характеризуют эффективность лазерного воздействия на ткань) ключевыми параметрами являются длина волны и интенсивность лазерного излучения. Если первый параметр естественным образом связан с оптическими характеристиками облучаемого вещества, то влияние второго параметра менее очевидно. Этот эффект следует рассматривать с точки зрения механизмов превращения поглощённой энергии света в веществе. Сразу следует заметить, что вода в исследуемой спектральной области поглощает слабо, поэтому основная доля поглощённой энергии приходится на липидно–белковые комплексы, которые накапливаются в бляшке. Релаксационные процессы, происходящие после поглощения лазерной энергии указанными комплексами, могут приводить либо к быстрому разогреву ткани и её взрывному испарению (термический механизм воздействия лазера), либо к фотодиссоционной модификации молекулярной структуры с изменением термодинамических свойств вещества. Следует также подчеркнуть, что в большинстве экспериментов удельная энергия испарения ткани была значительно выше, чем удельная энергия испарения воды ( $2,7 \text{ кДж/см}^3$ ).

Таблица 5-2-3. Удельная энергия испарения ткани  $E_{sp}$  и глубина кратера  $h$  при различных параметрах лазерного излучения.

| Лазер        | $\lambda$ , мкм | $E_p$ , мДж | $t$ , нс | $\varnothing$ , мм | $E_{sp}$ , кДж/см <sup>3</sup> | $h$ , мкм |
|--------------|-----------------|-------------|----------|--------------------|--------------------------------|-----------|
| YAG: Nd      | 1,064           | 120         | 10       | 0,3±0,1            | 20,4±1,3                       | 54±3      |
| YAG: Nd (2w) | 0,532           | 50          | 10       | 0,3±0,1            | 47±5                           | 34±3      |
| XeCl         | 0,308           | 60          | 60       | 1±0,1              | 38±5                           | 12±2      |
|              |                 | 150         | 60       | 1±0,1              | 24±4                           | 20±2      |
|              |                 | 250         | 60       | 1±0,1              | 12±3                           | 48±5      |
|              |                 | 30          | 60       | 0,5±0,1            | 4±1                            | 52±4      |
|              |                 | 150         | 60       | 0,5±0,1            | 32±3                           | 60±3      |
|              |                 | 300         | 60       | 0,5±0,1            | 33±4                           | 65±4      |
|              |                 | 70          | 200      | 1±0,1              | 26±3                           | 14±2      |
|              |                 | 150         | 200      | 1±0,1              | 28±2                           | 14±2      |
| XeCl + ВКР   | 0,308           | 60          | 60       | 1±0,1              | 20±4                           | 22±2      |
|              | 0,353           |             |          |                    |                                |           |
|              | 0,414           |             |          |                    |                                |           |

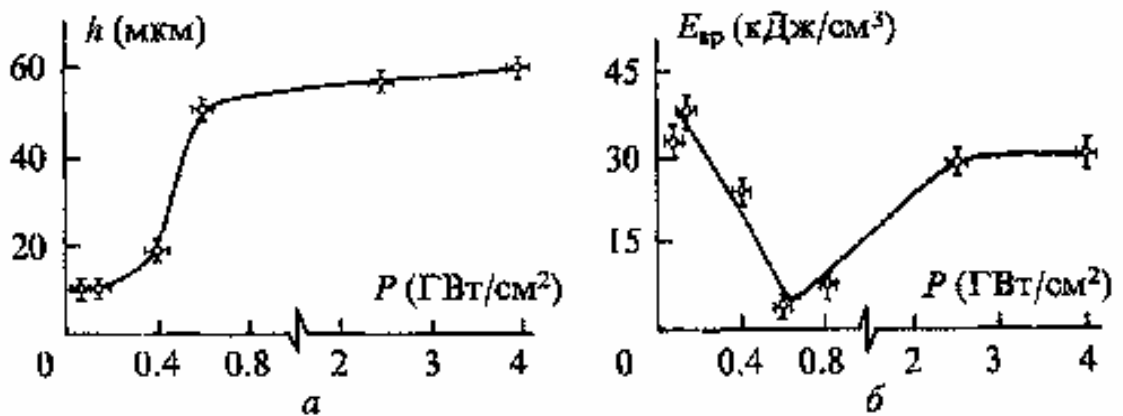


Рис. 5-2-7. Зависимость глубины кратера в атеросклеротической бляшке за импульс ХеСl лазера (а) и удельной энергии испарения ткани (б) от интенсивности лазерного излучения на поверхности.

Лишь при облучении УФ светом удаётся найти режим, при котором удельная энергия испарения ткани близка к указанному выше значению ( $4 \text{ кДж/см}^3$ ). Логично предположить, что именно в этом режиме максимальная доля поглощённой лазерной энергии трансформируется по фотодиссоционному каналу.

Эксперименты с излучением свободной генерации YAG: Nd лазера с длиной волны  $1,44 \text{ мкм}$  показали, что при плотности мощности этого излучения  $0,8 \text{ МВт/см}^2$  скорость формирования отверстия в стенке патологически изменённой аорты человека *in vitro* составляет величину порядка  $200 \text{ мкм/имп.}$ , что в свою очередь намного выше, чем показатели ХеС1 на длине волны  $308 \text{ нм}$  (мощность импульса в  $800 \text{ МВт/см}^2$  и скорость  $60 \text{ мкм/имп.}$ ).

Рассмотрим более детально ход операции при лазерной ангиопластике. В ходе процедуры по артериям проводится лазерный катетер до места сужения соответствующего коронарного сосуда. Затем по инструментальному каналу продвигается зонд, который осторожно проталкивается через сужение в сосуде. Вслед за этим по зонду со скоростью  $0,5 \div 1 \text{ мм/с}$  начинают продвигать катетер, по которому с экспозициями по  $3 \div 5 \text{ с}$  подают лазерную энергию, необходимую для разрушения атеросклеротической бляшки, сужающей просвет сосуда.

Катетер могут продвигать непрерывно или импульсно. В последнем случае после каждых  $10 \div 12$  импульсов его отводят назад. Подобная тактика (pulse and retreat) обеспечивает систематическое восстановление кровотока в ходе процедуры и способствует меньшему повреждению ткани миокарда по сравнению с операцией–прототипом, в ходе которой ткань подвергается непрерывной гипоксии в течение всего периода лазерной реканализации сосуда.

Затем лазерный катетер с зондом извлекают и на его место устанавливают баллонный катетер, с помощью которого сформированный лазерным излучением просвет в сосуде ещё более расширяют, а поверхность его разрыхлённой предыдущим инструментом стенки при этом уплотняется.

При использовании эксимерного лазерного излучения оптимальными для разрушения бляшки параметрами следует считать следующие: плотность энергии  $30 \div 100 \text{ Дж/см}^2$ , длительность импульса  $100 \div 200 \text{ нс}$ , частота следования лазерных импульсов  $20 \div 100 \text{ Гц}$ . При использовании гольмиевого лазера ( $\lambda = 2,12 \text{ мкм}$ ): плотность энергии  $500 \div 1000 \text{ Дж/см}^2$ , длительность импульса  $200 \div 300 \text{ мкс}$ , частота следования лазерных импульсов  $5 \div 10 \text{ Гц}$ .

Достаточно перспективным является здесь излучение эрбиевого лазера ( $\lambda = 2,94 \text{ мкм}$ ), которое способно более эффективно чем излучение эксимерного или гольмиевого лазеров разрушать ткани аорты, но при этом ударные волны, сопровождающие этот процесс, менее разрушительны.



Однако прогресс в области использования излучения эрбиевого лазера сдерживается отсутствием надёжных оптических волокон для его транспортировки.

Клинический успех операции лазерной ангиопластики довольно высок, что однако не исключает осложнений. К ранним послеоперационным осложнениям относятся перфорация сосуда с тампонадой сердца, резкое перекрытие просвета артерии (окклюзия) из-за его закупорки отслоившейся в ходе операции повреждённой катетерами тканью, спазм сосуда или инфаркт участка миокарда, питаемого данной артерией.

При перфорации обычно необходима срочная открытая операция на сердце. Окклюзия и вызванный ею инфаркт могут быть преодолены повторной лазерной процедурой, в любом случае необходима адекватная интенсивная терапия с помощью сильно и быстро действующих препаратов. Наиболее частым и вместе с тем труднопреодолимым осложнением лазерной ангиопластики считается повторный стеноз (рестеноз) коронарной артерии, который часто даёт и клинические проявления. Этот дефект не является следствием именно лазерного воздействия, так как при баллонной ангиопластике эти показатели могут быть даже выше из-за менее эффективного расширения сосуда в ходе операции. Причинами рестеноза являются образование тромба на обработанной поверхности сосуда, а также пролиферация элементов и утолщение интимы и мышечной оболочки артерии. Противодействию прогрессированию стеноза следует начинать уже в момент операции, делая всё возможное для минимальной травматизации ткани (многожильные катетеры, в том числе и с эксцентрически излучающим торцом, минимально возможная подача энергии на объект, исключение чрезмерного по объёму повреждения путём оперативного спектроскопического контроля состава облучаемой ткани, освещение места операции низкоинтенсивным когерентным или некогерентным излучениями в видимой области спектра и т.д.).

Перспективными, хотя ещё и далёкими от клинического воплощения, следует считать положительные результаты экспериментов с введением сразу же после процедуры ангиопластики гепарина (антикоагулянта) с его фиксацией к поверхности сосуда излучением неодимового лазера, что препятствовало бы формированию тромба по месту операции, "посев" с этой же целью по месту вмешательства культивированных эндотелиальных клеток, а также облучение места операции когерентным (He-Ne лазер,  $\lambda=632$  нм) или некогерентным (ксеноновая лампа,  $\lambda_{\text{макс.}}=594$  нм) светом, что подавляло бы пролиферацию гладкомышечных клеток. Показано, что в случае рестеноза процедура лазерной ангиопластики может быть с успехом повторена.

Следует отметить, что хотя для ангиопластики коронарных сосудов чаще применяют импульсные лазеры – эксимерный и гольмиевый – всё

ещё не оставлены попытки использовать с этой целью и непрерывно излучающие лазеры, причём в виде контактных, а не только дистанционных (баллонных) инструментов. В частности, было экспериментально установлено, что воздействие излучения непрерывного YAG: Nd лазера с  $\lambda=1,44$  мкм (это излучение примерно в 35 раз сильнее поглощается в воде по сравнению с традиционной для YAG: Nd лазера  $\lambda=1,064$  мкм) на ткани артерии, достоверно реже вызывает расслоение стенки артерии, её разрыв и интраоперационное тромбирование, а также в меньшей степени провоцирует развитие рестеноза.

Лазерную ангиопластику можно проводить не только для профилактики инфаркта миокарда, но и непосредственно после того, как он был диагностирован. Для этого больному в срочном порядке сначала вводят одножильный световод, торец которого нацеливают на тромб, а затем последний разрушают излучением импульсного лазера на красителе ( $\lambda=480$  нм). После этого световод извлекают, заменяют лазерным многожильным катетером, а далее проводят стандартную процедуру с использованием эксимерного лазера.

Лазерную ангиопластику выполняют также при окклюзии или стенозе артерий нижних конечностей. При этом длина закупоренного участка артерии может превышать четверть метра при полном отсутствии проходимости в ходе зондирования. Для таких операций вначале используют одножильное волокно (лучше с сапфировым наконечником, охлаждаемым током физиологического раствора), а в качестве источника излучения – непрерывный аргоновый лазер. При этом волокно осторожно проталкивают сначала при невысокой мощности (1 Вт), которую затем постепенно увеличивают десятикратно. Для снижения уровня термических повреждений подачу энергии осуществляют прерывисто (1 с – излучение, 1 с – пауза). После прохождения всего сосуда по нему проводят зонд, а затем выполняют баллонную ангиопластику (без лазера).

При недостаточности кровоснабжения крупных участков миокарда, вызванного поражением мелких, недоступных для зондирования артерий, в настоящее время на открытом сердце иногда производят операцию, называемую *трансмокардиальной реваскуляризацией*. С этой целью на поражённом участке формируют многочисленные сквозные отверстия, наружные кровотечения из которых прекращаются через несколько минут после плотной фиксации тампоном. В то же время внутренние отверстия, продолжая сообщаться с полостью желудочка, дают начало новым сосудам, которые, сливаясь с имеющейся капиллярной сетью, существенно улучшают кровоснабжение органа. Для этой операции используют CO<sub>2</sub> лазер.

Специального внимания заслуживает антиаритмическая лазерная терапия сердца, нацеленная на ликвидацию в миокарде очагов, которые генерируют патологические импульсы. В таких случаях после электрофизиологической локализации очагов их облучают лазерным

излучением (CO<sub>2</sub>, YAG: Nd или Ar). Такие манипуляции проводят на открытом сердце, хотя уже имеются экспериментальные попытки подведения лазерной энергии для локальной коагуляции аритмогенных участков миокарда через катетерные системы.

### 5.3. Лазерная низкоинтенсивная терапия и биостимуляция.

На рубеже XIX и XX веков в медицине происходило бурное развитие нового метода лечения – *фототерапии* (или светолечения), а именно: лечение с использованием узких спектров видимой области света (фотохромотерапии). Ранее светолечение применялось на протяжении столетий для лечения различных заболеваний. До изобретения электричества применялся солнечный свет, пропущенный через различные фильтры. Наиболее действенной считалась красная область света. При помощи красного света лечили оспенную лихорадку, рожистое воспаление, трофические нарушения ещё в начале прошлого столетия. Предполагалось, что красный свет повышает устойчивость организма к инфекции. Для лечения особенно тяжелых инфекционных больных организовались специальные палаты, в которых окна драпировались плотным красным шелком и не допускались посторонние источники света.

В 1889 году датский врач–исследователь Нильс Финзен (1860–1904 гг.) изобрёл аппарат, разработал принципы и методику фототерапии.

Методика Финзена с успехом прошла клинические испытания. Им же был организован институт светолечения и клиника для больных – Финзеновский медицинский Институт Света (Copenhagen).

Принципы, сформулированные Н. Финзеном, звучат чрезвычайно современно: различные спектры светового излучения оказывают различное терапевтическое действие. Наиболее эффективны области красного и синего света: "красный лечит всё хроническое, синий – всё острое".

Эффективность фототерапии зависит от качества фильтрации света (т.е. от спектральной плотности световой энергии). Лечение необходимо проводить в затемнённом помещении при отсутствии посторонних источников света. Аппарат Финзена представлял собой устройство с ярким источником света – дуговой лампой, системой линз для фокусировки луча и рубиновым фильтром для фильтрации света. Таким образом, излучаемый спектр находился в пределах  $0,64 \div 0,68$  мкм с предполагаемой мощностью излучения около  $5 \div 10$  мВт. Н. Финзен настаивал на применении именно рубинового фильтра, подчеркивая, что использование фильтра из крашеного стекла существенно снизит терапевтическую эффективность.

Показания к хромотерапии по Финзену были достаточно широки: от оспенной лихорадки до лечения трофических нарушений и заболеваний опорно–двигательного аппарата дистрофического и воспалительного характера. Клинический эффект лечения "чистым красным светом" объяснялся просто: повышение сопротивляемости организма. Синий свет, полученный в результате фильтрации через кобальтовое стекло, применялся при травмах мягких тканей в остром периоде и способствовал уменьшению посттравматического отека и кровоизлияний.

Работы Н. Финзена получили признание учёного мира того времени, и в 1903 году он был удостоен Нобелевской премии в области медицины.

Метод Финзена нашёл своих последователей и в России, где практически во всех крупных городах были организованы лечебные кабинеты. Судя по научным дискуссиям в медицинских журналах того времени, эффективность метода была достаточно высока. Как это нередко бывает в медицине, практический опыт и эмпирические знания намного опередили научное объяснение.

Однако метод фотохромотерапии был всё-таки на время забыт. В дальнейшем появление работ американских радиобиологов в области фотореактивации объясняющих эффект фототерапии, а главное, изобретение лазеров явилось предпосылкой к продолжению работ в области фототерапии в ее новом качестве – *лазеротерапии*.

Установлено, что наибольший биологический эффект оказывает лазерное излучение красной области видимого спектра, а наиболее подходящими источниками света для стимуляции биологических процессов являются гелий–неоновые лазеры.

подавляющее большинство работ по клиническому применению низкоэнергетического лазерного излучения выполнено в нашей стране, являющейся пионером этого направления исследований. Публикации отечественных учёных, в которых сообщается о благоприятных результатах применения гелий–неонового лазера в хирургии, ортопедии, стоматологии, гинекологии и др., исчисляются сотнями, и уже имеются монографии, в которых обобщены данные по отдельным областям медицины. Серия исследований проведена в Венгрии, появились первые сообщения о клинических результатах, полученных в Италии, Германии и др. В связи с многочисленностью клинических данных, не позволяющих сомневаться в реальности феномена биостимуляции, возникла необходимость установить процессы, лежащие в его основе, которые до последнего времени оставались практически неизвестными.

В 70-х годах были сделаны попытки объяснить явление лазерной биостимуляции особыми свойствами ("биополе", "биоплазма"), которые якобы присущи живым организмам и придают специфическим характеристикам лазерного излучения биологическую значимость. Отсутствие в этих построениях фактического обоснования и произвольность сделанных допущений не позволяли с ними согласиться, и, следовательно, вопрос оставался открытым.

В 1979 году было выдвинуто предположение, что биологические эффекты низкоэнергетического лазерного излучения связаны с естественными процессами световой регуляции, наблюдающимися у животных. Молекулярная основа начальных этапов таких процессов лучше изучена у растений, для которых установлены не только сам факт фоторегуляции, но и химическая природа одного из первичных акцепторов света – фитохрома. Этот хромопротеид существует в двух формах, одна из

которых поглощает свет вблизи 660 нм, а другая – 730 нм. Вследствие взаимопревращения этих форм при освещении меняется их количественное соотношение, что является пусковым механизмом в цепи процессов, приводящих в конечном счёте к прорастанию семян, образованию почек, зацветанию растений и другим формообразовательным эффектам. Хотя не вызывает сомнения тот факт, что и у животных в основе таких явлений, как цикличность полового размножения или приуроченность ряда приспособительных реакций (линька и спячка млекопитающих, перелёты птиц) к определённым периодам года, лежат фоторегуляторные процессы.

В 1982 году венгерским хирургом Е. Местером была выдвинута гипотеза, в которой была предпринята попытка объяснить биостимуляционную активность лазерного излучения исключительно его поляризованностью: благодаря поляризации излучения оно способно реагировать с полярными молекулами липидов в двойном липидном слое цитоплазматической мембраны, что и запускает цепь изменений в клетке. Согласно предложенной модели, стимулирующий эффект не должен зависеть от длины волны излучения. Однако экспериментальные данные этого не подтверждают.

Последующие исследования позволили выявить у разных клеток человека и животных наличие высокой световой чувствительности, даже значительно большей, чем можно было ожидать на основании клинических результатов лазерной биостимуляционной терапии. Эта чувствительность не была обусловлена когерентностью и поляризацией света и не ограничивалась красной областью спектра: наряду с максимумом в этой области имелись два других – в фиолетовом и зелёном участках спектра.

Используя иной методический подход (определение интенсивности синтеза ДНК в клетках культуры HeLa по включению меченого тимидина), Т.И. Кару и соавт. (1982, 1983) также показали, что эффект биостимуляции не связан с когерентностью и поляризацией света.

С момента первых публикаций по лазерной терапии возникают дискуссии о специфичности биологического влияния низкоинтенсивного излучения лазеров.

В настоящее время существуют две основные конкурирующие теории. Первая, наиболее популярная, рассматривает лазерное излучение как один из факторов активации неспецифической резистентности организма, который следует объяснять исходя из точки зрения целостности организма. Вторая теория основана на идее влияния "специфического" монохроматического света на некие особые системы фоторегуляции, существующие для опосредованного регуляторного действия солнечного света на организм животных, т.е. предполагают наличие фотоакцепторов.

Светоакцептором в гипотетической системе фоторегуляции животных клеток служит какое-то соединение из группы порфиринов, являющихся, как известно, составной частью многих важных биохимических

компонентов организма животных – гемоглобина, цитохромов, ряда ферментов и др.

В 1978 году С.М. Зубкова высказала предположение, что биостимулирующее действие излучения гелий–неонового лазера связано с его поглощением порфиринсодержащим ферментом каталазой, имеющим максимум светоабсорбции порядка 628 нм. На основании этой теории параметры лазерного излучения во многом определяют ответную реакцию организма.

Выбор длины волны оптического (лазерного) излучения для биостимуляции или низкоинтенсивной терапии в той или иной степени может быть обоснован поглощением излучения кровью. Спектр поглощения насыщенной кислородом ( $\text{HbO}_2$ ) и ненасыщенной кислородом ( $\text{Hb}$ ) крови представлен на рис. 5-3-1.

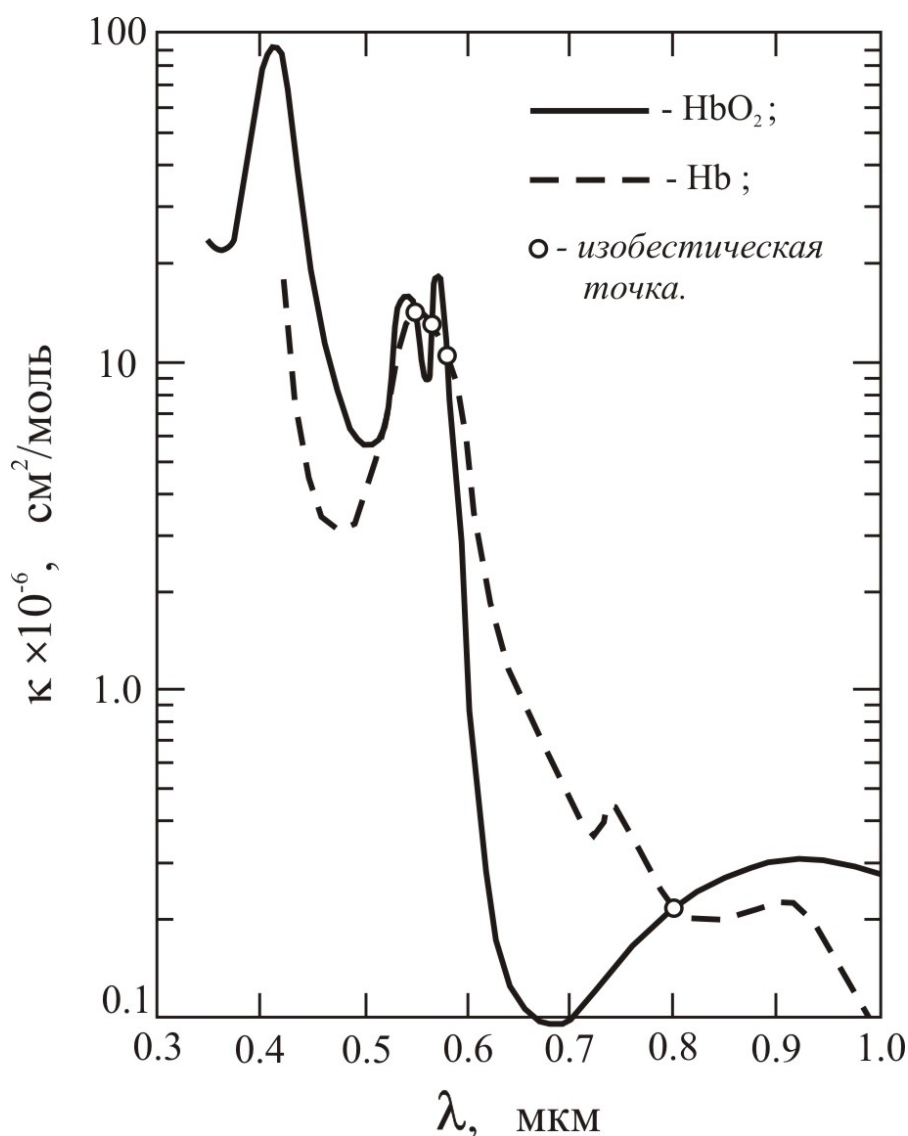


Рис. 5-3-1. Спектр поглощения крови (насыщенной кислородом ( $\text{HbO}_2$ ) и ненасыщенной кислородом ( $\text{Hb}$ )).

Если интересует воздействие на ткани и органы, расположенные достаточно глубоко (в области дермиса и т.д.), то оптимальной может

быть область длин волн  $0,6\div 0,7$  мкм. Если интересует воздействие на приповерхностные слои кожи (эпидермис и т.д.) или воздействовать на приповерхностные слои открытых органов, то целесообразно использовать длины волн меньше  $0,6$  мкм.

Итак, при воздействии лазера на ткани возникают фотофизические и фотохимические реакции, связанные с поглощением световой энергии тканями и нарушением слабых молекулярных связей, а также происходят восприятие и перенос эффекта лазерного излучения жидкими средами организма. Наличие в биологических тканях специфических фотоакцепторов, в частности гемоглобина, порфиринов, циклических нуклеотидов, железо- и медьсодержащих ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза), ферментов окислительно-восстановительного цикла (цитохромы, пигменты и другие вещества), усиливает восприимчивость биологических тканей к лазерному излучению.

Фотоактивация в организме человека происходит многоступенчато: поглощение квантов света, первичный фотофизический и фотохимический акт, промежуточные стадии, включающие образование в тканях фотосенсибилизированных продуктов или перенос энергии на мембранных компонентах клеток, образование в тканях физиологически активных соединений, нейрогуморальные реакции, конечный фотобиологический эффект.

Лазерное излучение вызывает: стимуляцию синтеза коллагена; повышение энергизации митохондрий; усиленное образование АТФ; увеличение активности дыхательных ферментов (каталазы, цитохромоксидазы); активацию метаболизма клеток и повышение их функциональной активности; стимуляцию репаративных процессов; противовоспалительное действие; активизацию микроциркуляции крови и повышение уровня трофического обеспечения тканей; анальгезирующее действие; усиление реакций клеточного и гуморального звена иммунитета, нормализацию неспецифической иммунной защиты, коррекцию иммунного статуса; рефлексогенное действие на функциональную активность различных органов и систем; десенсибилизирующее действие; гипохолестеринемический эффект; бактерицидный и бактериостатический эффект; дезинтоксикационный эффект за счёт конформационных изменений белковых и иммунных структур; повышение парциального давления кислорода и интенсификацию окислительно-восстановительных процессов; активацию антиоксидантной системы и повышение устойчивости мембран к продуктам перекисного окисления липидов.

Эффект воздействия лазерного излучения на ткани зависит от его параметров: длины волны, которая определяет глубину проникновения в ткани и степень отражения излучения от поверхности, мощности излучения и времени воздействия. В лазеротерапии используют световые потоки низкой интенсивности не более  $100$  мВт/см<sup>2</sup>. Данное воздействие



называют низкоинтенсивным (НИЛИ), в англоязычной литературе – LLLT (Low Level Laser Therapy), как было предложено Т. Ohshiro и G. Calderhead в 1988 году [7].

Специфическое действие лазерного излучения определяется воздействием на определенное звено патогенеза, после чего запускаются генетически обусловленные процессы выздоровления (саногенез). Реализация его осуществляется, прежде всего, на клеточном, тканевом, регионарном уровнях.

На уровне тканей и органов было показано, что действие низкоэнергетического лазерного излучения проявляется в стимуляции изменений рецепторной чувствительности, укорочении фазы воспаления, увеличении потребления тканями кислорода, улучшении микроциркуляции крови, активации транспорта веществ через сосудистые стенки.

Результирующий фотобиологический эффект действия лазерного излучения на организм в целом выражается в противовоспалительной, регенеративной, иммунокорректирующей и бактериостатической реакциях, в улучшении региональной микроциркуляции в тканях и органах, нормализации липидного обмена.

Степень проявления того или иного эффекта зависит от длины волны излучения, плотности мощности и дозы воздействия. Экспериментальные и клинические исследования позволили определить *пределы* возможных изменений параметров воздействия для обеспечения биостимулирующего эффекта:

- по плотности мощности –  $0,1 \div 100$  мВт/см<sup>2</sup>;
- по плотности энергии –  $1,0 \div 10$  Дж/см<sup>2</sup>;
- длина волны излучения – 337, 404, 415, 441, 500, 570, 620, 632, 680, 760, 830, 890, 1064 и 1260 нм.

Итоговый результат фотобиологического процесса, заключающийся в кратко– или долговременной адаптации организма, – это ответ биологического объекта на лазерное воздействие на клеточном и тканевом уровне, причём само воздействие играет роль триггера, запускающего всю цепь преобразований в биообъекте. Поэтому вторичные проявления и конечные результаты, выражающиеся в реакции организма многообразны, хотя первичные фотоакцепторные акты достаточно просты и немногочисленны.

Лазерное излучение при определённых его параметрах может выступать и в качестве раздражителя, вызывающего неспецифическую реакцию адаптации. В этом случае его реализация осуществляется опосредованно через центральные механизмы регуляции.

Механизм реализации терапевтического эффекта низкоэнергетического лазерного света и его специфичность представляются как воздействие на дегенеративно–дистрофический процесс на клеточном, тканевом и системном уровнях:

1. На клеточном уровне реализована уникальная способность лазерного света восстанавливать генетический и мембранный аппарат клетки, ферменты антиперекисной защиты и снижать интенсивность перекисного окисления липидов, обеспечивая антиоксидантное и протекторное действие.
2. На уровне возбудимых тканей (мышечная, нервная) реализован эффект лазерного света, инициированный на клеточном уровне – антипарабиотическое действие, в результате которого очаг альтерации выводился из экзальтационной фазы парабиоза, повышался порог возбудимости, создавалось состояние "оперативного покоя", активизировалась симпатическая регуляция, усиливались обменные процессы, проявлялся анальгетический эффект.
3. На организменном и системном уровнях проявлялся симпатолитический эффект: снижалась амплитуда температурной реакции, уменьшался дефицит температурной адаптации, повышался термоболовой порог; отмечалось нормализующее действие на реологические свойства крови и её антисвёртывающую систему, на капиллярный кровоток и другие компоненты системы микроциркуляции. Воздействие на иммунную систему приводило к иммуномодулирующему эффекту, снижалась боль, улучшалась функция конечности. На примере лазеротерапии хронических болевых синдромов показана возможность ликвидации гиперактивной детерминантной структуры – генератора патологически усиленного возбуждения, что вело за собой исчезновение вызванного ею синдрома.

Определение адекватных показаний к проведению лечения излучением низкоэнергетического лазера, наряду с соблюдением методики лазеротерапии, является определяющим для достижения максимального положительного результата.

Лазеротерапия может быть использована:

- как основной метод лечения;
- как фактор, повышающий эффективность других методов лечения (эффект суммирования положительного влияния);
- как фактор, повышающий резистентность на тканевом и организменном уровнях и уменьшающий риск осложнений при применении кортикостероидов или инвазивных манипуляций на опорно–двигательном аппарате (блокады, пункции суставов и костей) – протекторное действие лазеротерапии МКС.

В настоящее время для лечения ортопедо–травматологических больных в подавляющем большинстве случаев применяют низкоэнергетическое лазерное излучение в красном и ближнем инфракрасном диапазоне света: излучение гелий–неоновых лазеров (длина волны 0,63 мкм) и полупроводниковых (длина волны 0,81 мкм).

Методики лазеротерапии разделяются на методики наружного облучения, методику внутривенного облучения крови, методику

внутрикостного облучения, методику внутрисуставного облучения и методики сочетанной лазеротерапии.

Наружное облучение проводится с применением лазерного света в красном или инфракрасном диапазоне в зависимости от течения заболевания. Перед сеансом лазеротерапии предполагаемые зоны облучения обезжиривают 70% раствором этилового спирта, проводят туалет раневой поверхности.

Независимо от области облучения и заболевания число сеансов лазеротерапии составляет 10÷15, которые проводятся по возможности ежедневно.

Методика наружной лазеротерапии зависит от характера заболевания и определяется топографией облучаемых зон, плотностью потока мощности воздействия, экспозиционной дозой в минутах с учётом особенностей отдельных патологических процессов.

Методика сочетанной лазеротерапии применяется у больных с тяжёлыми формами поражения крупных суставов конечностей, с выраженным болевым синдромом и нарушениями функции мышц, у больных пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной системы. Введение кортикостероидов и инвазивных манипуляций на суставах на фоне применения МКС лазера у больных с нарушением функции центральной и периферической гемодинамики и изменениями углеводного обмена не приводило к обострению сопутствующей патологии: гиперкоагуляции и ишемическим нарушениям. Это позволило существенно расширить показания к активной тактике лечения больных и повысить эффективность амбулаторной помощи. Длительность лечения составляет от 1,5 до 2-х месяцев. Используются плотность потока мощности 100 мВт/см<sup>2</sup>, длительность сеанса 15÷20 мин., число сеансов от 10 до 15 с интервалами через 1÷2 дня.

Инвазивные методы лазеротерапии проводятся в условиях процедурной, манипуляционной, операционной с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Внутривенное облучение крови желательно проводить под контролем капилляроскопии и термометрии. Положительными признаками лазеротерапии являются: снижение температуры кожи на поражённом сегменте конечности (при достаточном магистральном кровотоке), прекращение функционирования шунтов, восстановление нормального капиллярного кровотока.

Превышение экспозиционной дозы приводит к прекращению положительной динамики микроциркуляции и резкому ухудшению капиллярного кровотока.

Методика внутривенного облучения крови заключается в проведении венепункции, проведении через просвет иглы световода (после чего пункционную иглу желательно извлечь из просвета вены) и проведении облучения крови МКС гелий-неонового лазера с мощностью лазерного света на рабочем конце световода 5÷10 мВт в течение

10÷15 мин. (желательно индивидуальное определение экспозиционной дозы). Сеансы облучения повторяются 2 раза в неделю общим числом 5÷6.

При лечении септических состояний облучение проводится ежедневно с проведением световода через подключичный катетер.

Методика внутрикостного облучения заключается:

- в пункции кортикального слоя кости иглой Дюфо (после предварительной анестезии кожи, подкожных тканей и надкостницы);
- в формировании канала в губчатой кости спицей Киршнера через просвет иглы;
- в проведении в образованный канал световода;
- в облучении губчатого вещества кости МКС гелий–неонового лазера с мощностью на рабочем конце 5÷10 мВт. в течение 10 мин. Сеансы облучения проводятся 1÷2 раза в неделю общим числом 4÷6.

Техника костномозговой пункции заключается в проведении анестезии мягких тканей до кости 5÷15 мл 0,5% раствора новокаина, после чего игла для внутрикостной анестезии вводится или вбивается в избранное место. Места введения иглы определяются характером заболевания.

Методика внутрисуставного облучения заключается в пункции сустава тонкой иглой, через которую суставная полость заполняется кислородом. Отдельным доступом производится пункция сустава иглой с широким просветом, через который проводится световод, подключённый к лазерному аппарату. Под контролем светящегося через кожу пятна световод подводят к поражённому участку сустава (верхний заворот, в область крыловидных связок) и проводят облучение каждого отдела сустава в течение 3÷5 мин. За один сеанс проводится облучение 2÷5 участков. Облучение проводят МКС гелий–неонового лазера с мощностью излучения на рабочем конце световода 5÷10 мВт. Процедуру повторяют через 3÷4 дня. Общее число сеансов 4÷6.

Методика акупунктурного облучения заключается в воздействии лазерным лучом на биологически активные точки. При этом лечебный эффект опосредуется через рефлекторные влияния на органы–мишени. Методика считается одной из перспективных.

В медицинской практике следует учитывать поверхностную плотность энергии  $H_{\Sigma}$  (доза, экспозиция, количество облучения), обычно выражаемую в Дж/см<sup>2</sup>. Для оценки воздействия излучения на площадь объекта используется величина, называемая поверхностной плотностью облучения  $E_{\Sigma}$  (энергетическая освещённость, плотность мощности излучения), измеряемая в Вт/м<sup>2</sup> или мВт/см<sup>2</sup>. Для определения указанных параметров необходимо знать энергию (Дж) или мощность  $\Phi_{\Sigma}$  (или поток излучения, Вт). Эти физические характеристики всегда указываются в паспортных данных каждой выпускаемой установки. Доза облучения связана с площадью облучаемой поверхности  $S$  (см<sup>2</sup>).

В большинстве опубликованных работ по медицинской лазерологии как основной параметр указывается плотность мощности излучения в мВт/см<sup>2</sup>. В последние годы для характеристики дозы лазерного излучения стали чаще пользоваться *энергетической экспозицией*.

Диапазон стимулирующих доз лазерного низкоэнергетического излучения определён в пределах от 3 до 9 Дж/см<sup>2</sup>, что подтверждено результатами комплексных морфологических исследований. Указанная вариабельность стимулирующих доз может быть объяснена не только физическими свойствами лазерного луча (длина волны, когерентность, поляризация и т.д.), но и биофизическими свойствами самого облучаемого объекта (структура тканей, химический состав, оптическая плотность и т.д.). Здесь весьма необходимо изучение оптических коэффициентов биологических тканей.

Отрабатываются и сами методики лазерной, магнитолазерной терапии. Так, в последних экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях было доказано, что лечебная эффективность магнитолазерной терапии значительно повышается, если во время сеанса излучение подаётся с интервалами, прерывая воздействие через каждую минуту на 2÷3 с. С медико–биологической точки зрения это может быть объяснено определённым влиянием на адаптационную способность биологических тканей.

Весьма перспективными в медицине для биостимуляции оказались полупроводниковые и He–Ne лазеры.

Начало применению в медицине полупроводниковых лазеров на арсениде галлия положили комплексные разработки, проведённые в Институте медицинской промышленности (С.П. Калинин, Б.А. Разыгрин, Л.Ш. Розенблат, А.К. Полонский), когда в 1986 году была выпущена первая партия аппаратов для магнитолазерной терапии (АМЛТ). Этот аппарат с успехом был применён в комплексном лечении инфицированных ран, трофических язв, хронических заболеваний костей и суставов, а также заболеваний периферической нервной системы. В 1989 году была выпущена вторая модель АМЛТ, сконструированная с учётом медико–технических рекомендаций. В 1991 году на основе АМЛТ был создан новый магнитолазерный двухканальный аппарат "МЛАДА": длина волны излучения 0,83 мкм, суммарная мощность непрерывного лазерного излучения 30 мВт. Начат серийный выпуск этого аппарата.

Весьма эффективным оказалось использование в лечебной практике низкоэнергетического лазерного излучения в импульсном режиме. Отечественный лазерный терапевтический аппарат "Узор" широко применяют в клинической практике. Длина волны излучения этого аппарата 0,89 мкм, частота повторения импульсов дискретная – от 80 до 300 Гц. В приборе имеется специальная насадка для проведения сеансов магнитолазерной терапии.

В хирургической практике для лазерной рефлексотерапии используют портативный полупроводниковый прибор "Колокольчик" также на арсениде галлия. Он был применён также при лечении послеоперационных нарушений функции кишечника и мочевыводящих путей. Хорошие и удовлетворительные результаты были получены у 88% больных, причём интересно, что лучшие результаты были у пациентов, не получавших наркотических средств и анальгетиков, и у некурящих.

Использование модулированного лазерного излучения полупроводниковых лазеров в терапевтических целях имеет большие перспективы и требует дальнейших экспериментально–клинических исследований.

В настоящее время серийно выпускают физиотерапевтическую установку УЛФ–01 "Ягода" на основе He–Ne лазера. Основными её узлами являются: излучатель He–Ne лазера ЛГИ–106 с оптической насадкой, закреплённый на вертикальной стойке; блок питания и блок управления. Длина волны излучения составляет 0,63 мкм, мощность излучения – не менее 12 мВт, пределы регулирования диаметра лазерного пучка на облучаемой поверхности – от 5 до 300 мм.

Плотность мощности излучения на рабочих расстояниях можно регулировать посредством изменения диаметра лазерного пучка на облучаемой поверхности от 0,1 до 800 мВт/см<sup>2</sup>. Оптическая насадка служит для формирования и изменения направления лазерного излучения. На выходе манипулятора имеется трансфокатор для варьирования диаметра пятна излучения от 2 до 150 мм на расстоянии 1 м от манипулятора. Для подведения излучения к точкам объекта применяют гибкие волоконные кварцевые световоды.

Для передачи лазерного излучения используют кварцевый световод (внешний диаметр 1 мм) со светопроводящей жилой диаметром 400 мкм в полимерной оболочке. При лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки световод вводят в инструментальный канал гастроэндоскопа для терапевтического облучения язвенных образований.

Имеющиеся теоретические посылки, а также накопленный богатый клинический опыт позволили сформулировать перечень основных последствий НИЛИ, которые и определяют *показания* к лазерной терапии:

- общий биостимулирующий эффект, повышение тонуса, резистентности к стрессовым воздействиям;
- усиление биоэнергетических процессов, нейтрализация катаболических сдвигов, проявлений послестрессовой анергии и т.п.;
- нормализация деятельности систем, участвующих в адаптивных процессах (нервной, иммунной, эндокринной и др.);
- улучшение процессов генерации и рецепции информации, обеспечивающей согласованное функционирование клеточных сообществ (миокарда, центров ЦНС и др.);

- устранение ишемических сдвигов и их последствий за счёт активации общей и микроциркуляторной гемодинамики, усиления газотранспортной функции крови, поддержки антиагрегационных механизмов, профилактики сладжа и т.д.;
- стимуляция репаративных процессов, заживления хронических язв и других проявлений нарушенной трофики;
- повышение эффективности ответа на фармакологические средства стимулирующего характера;
- прямое и опосредованное усиление действия других физических факторов, способных купировать токсикозы по принципу эфферентной терапии.

Эти и многие оставшиеся "за кадром" особенности НИЛИ делают данный лечебный приём достаточно универсальным, т.е. весьма перспективным для подавляющего большинства медицинских специальностей.

Основные показания:

- заболевания центральной нервной системы (острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, травмы головного и спинного мозга);
- патология надсегментарного отдела вегетативной нервной системы;
- психоэмоциональные расстройства;
- токсикомании (табакокурение, алкоголизм);
- заболевания периферической нервной системы (невропатии, плексопатии, полиневропатии, вертеброгенные синдромы);
- заболевания органов дыхания (хронический бронхит, хроническая пневмония, бронхиальная астма);
- заболевания сердечно–сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, облитерирующий эндартериит);
- заболевания желудочно–кишечного тракта (хронический гастрит с повышенной или нормальной секрецией, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит);
- заболевания кожи (нейродермит, псориаз, экзема);
- заболевания ЛОР–органов (хронические тонзиллит, фарингит, ларингит, отит, синусит, ринит).

Наибольший эффект от назначения лазерной терапии достигается при лечении хронических, вялотекущих заболеваний, в патогенезе которых ведущее значение принадлежит воспалению, дисфункциям иммунной системы, нейротрофическим нарушениям в тканях и органах. Нецелесообразно применение для получения симптоматических рефлекторных эффектов, а именно: купирования острейшего болевого синдрома, приступа бронхиальной астмы, вегетативно–сосудистого пароксизма и т.п.

Основные противопоказания:

- новообразования (независимо от локализации и характера);

- злокачественные заболевания крови;
- беременность;
- геморрагические синдромы;
- заболевания органов и систем в стадии декомпенсации;
- наличие или потенциальная угроза кровотечения;
- острые воспалительные (и особенно воспалительно–деструктивные процессы);
- активные формы онкологических заболеваний;
- фотодерматозы и другие виды патологических реакций на фотовоздействия;
- некоторые формы гематологических заболеваний.

Основываясь на результатах экспериментальных исследований и клинических наблюдений, можно показать, что при лазерной низкоинтенсивной терапии экспозиция одной процедуры лазерного воздействия (при использовании полупроводниковых ИК лазеров) не должна превышать 5÷8 мин. при плотности мощности излучения порядка 4÷5 мВт/см<sup>2</sup>. Всего на курс лечения обычно требуется 10÷12 сеансов. При недостаточном клиническом эффекте через 7÷10 дней целесообразно провести повторный курс лазерной терапии. Это лишь общая схема проведения лазерной терапии. Естественно, она может быть изменена, что зависит от многих факторов: характера течения заболевания, локализации и стадии развития патологического процесса, индивидуальных особенностей больного и т.д. Так, например, установлено, что при хирургической патологии наиболее выраженный стимулирующий эффект отмечается с 3–го по 10–й день воздействия лазерным излучением, а затем происходит постепенное снижение эффекта лечебного воздействия.

В настоящее время наибольшее распространение получили гелий–неоновые лазеры. Однако, несмотря на их широкое применение в клинической практике, многие вопросы, связанные с их использованием, пока не до конца решены. Это касается определения наиболее эффективной в лечебном отношении экспозиции воздействия на очаг патологии с учётом используемой плотности мощности излучения. Установлено, что указанные параметры не могут быть стабильными при проведении лазерной терапии различных по этиологии и патогенезу заболеваний. Так, например, при использовании излучения гелий–неонового лазера (длина волны 0,632 мкм) в травматологии выраженный терапевтический эффект был получен при двадцатиминутной экспозиции и плотности мощности излучения 100÷300 мВт/см<sup>2</sup>.

Использование при лазерной терапии различных длин волн излучения повышает лечебный эффект. Так, комбинированное использование гелий–неонового, гелий–кадмиевого и ультрафиолетового лазерного излучения оказалось эффективным в комплексном лечении многих заболеваний и травм.



Применение лазерной терапии в сочетании с другими видами физиотерапевтического воздействия также повышает эффективность лечения. Так, например, совместное использование ультразвуковой и лазерной терапии оказалось весьма перспективным при лечении гнойных ран.

В эксперименте и клинике изучен положительный эффект воздействия постоянного и переменного магнитного поля на ферментативную активность и регенеративные процессы в ране. Достоверно установлено, что под воздействием магнитных полей в живых тканях происходит определенная переориентация электростатических зарядов в молекулах и средах, способствующая изменению течения биохимических реакций и активности ферментативных систем. Всё это послужило основанием для изучения совместного воздействия на патологический очаг низкоинтенсивным лазерным излучением и постоянным магнитным полем (магнитолазерная терапия). В экспериментах и клинике было доказано, что противовоспалительное действие низкоинтенсивного лазерного излучения и постоянного магнитного поля более выражено, чем при раздельном или последовательном применении указанных физических факторов. При этом оказалось возможным и целесообразным уменьшить экспозицию воздействия на патологический очаг по сравнению с продолжительностью воздействия при использовании только одного лазерного излучения.

Довольно распространённой является магнитолазерная терапия. На патологический очаг (рана, трофическая язва, область перелома кости, воспалительный инфильтрат и т.п.) накладываются кольцевые ферритовые магниты (напряжённость магнитного поля порядка  $30 \div 45$  мТ, но не более 100 мТ) и одновременно проводят облучение низкоинтенсивным лазерным излучением при плотности мощности излучения от  $4,5 \div 5$  до  $20 \div 30$  мВт/см<sup>2</sup>, что зависит от степени выраженности и характера течения патологического процесса. Экспозиция воздействия указанных физических факторов  $3 \div 5$  мин. Курс лечения обычно состоит из  $8 \div 10$  процедур (но не более 12). При недостаточной клинической эффективности первого курса магнитолазерной терапии через  $7 \div 10$  дней следует провести повторный курс лечения. Пользуясь указанной методикой, удаётся добиться положительных результатов при лечении долго незаживающих трофических язв и инфицированных ран даже в тех случаях, когда одна лазерная терапия оказывается малоэффективной.

В настоящее время большое распространение приобрели функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, а именно: синдром раздражённой толстой кишки, гастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, которые приводят к воспалительным изменениям слизистой пищевода, желудка, толстой кишки и могут стать объяснением болям, обусловленным не органическими, а функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Для лазерной стимуляции моторики желудка и кишечника в настоящее время используется в основном акупунктурный метод –

лазерное воздействие на биологически активные точки. Для лазерной стимуляции моторики кишечника задействуются следующие параметры ИК излучения: длина волны  $0,85 \div 1,3$  мкм, мощность непрерывного излучения порядка  $0,35 \div 0,4$  мВт. Так, парез кишечника разрешается через  $18 \div 24$  ч после  $1 \div 2$  сеансов лазерной стимуляции. Статистическая эффективность метода 90%.

Широко распространено применение эндоскопической лазеротерапии в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с сахарным диабетом (СД).

Так, длительно рубцующиеся и часто рецидивирующие гастродуоденальные язвы нередко наблюдаются у больных, страдающих сопутствующими заболеваниями, среди которых особо выделяются ИБС и СД. Очень часто язвенная болезнь в сочетании с этими заболеваниями оказывается резистентной к традиционной противоязвенной и медикаментозной терапии. Тогда в качестве альтернативного метода лечения можно использовать лазерную терапию.

Проведено лечение 182 больных (114 мужчин и 68 женщин): с язвенной болезнью (ЯБ) 78 человек, ЯБ в сочетании с ИБС – 59 человек, ЯБ в сочетании с СД – 47 человек. Лазерное облучение язв осуществляли с помощью терапевтических аппаратов "Атолл" и "Вита-01". Технические характеристики этих аппаратов следующие:

- "Атолл". Гелий–неоновый лазер; длина волны 0,63 мкм; мощность 16 мВт; время воздействия на область язвы 3 мин.; частота и количество проведения процедур: через день,  $4 \div 10$ ;
- "Вита-01". Арсенид–галиевый лазер; длина волны 0,82 мкм; мощность 35 мВт; время воздействия на область язвы 1,5 мин.; частота и количество проведения процедур: через день,  $2 \div 4$ .

Лечение лазером осуществляли местно на область дефекта, проводя световод через биопсийный канал эндоскопа. Световод располагали на расстоянии  $2 \div 4$  см от язвы. На фоне применения лазера продолжали осуществлять медикаментозное лечение. В зависимости от методов лечения были выделены три группы. В 1–й группе (92 человека) на фоне противоязвенной медикаментозной терапии использовали гелий–неоновый лазер, во 2–й группе (36 человека) также на фоне медикаментозного лечения арсенид–галиевый лазер; пациенты 3–й группы (54 человека) составили группу контроля. Экспериментально показано, что при лазерной терапии длительность рубцевания язвы сокращается примерно в два раза. Если же сравнивать лечебную эффективность разных типов аппаратов: сроки заживления примерно одинаковы при лечении ЯБ, сочетанной с СД; а в случае ЯБ и ЯБ, сопровождающей ИБС, при использовании аппарата "Вита-01" рубцевание происходило несколько раньше, чем при использовании аппарата "Атолл".

Эндоскопическое использование гелий–неонового и арсенид–галиевого лазеров позволяет быстро купировать клинические проявления заболевания, добиваться рубцевания язвенного дефекта в кратчайшие сроки, максимально продлить длительность клинической ремиссии заболевания.

Интересна методика лазеропунктуры. Точки воздействия определяются исходя из принятых в рефлексотерапии принципов для каждой нозологической формы. Особенностью является больший приоритет сегментарных и локальных точек, расположенных в проекции очагов поражения. Запрещается облучать рефлекторные зоны в области пигментных пятен, невусов, ангиом и т.п. Лазерное облучение точек акупунктуры осуществляется как в непрерывном, так и в импульсном режиме излучения. Общая доза облучения всех зон на один сеанс не выше 25 Дж.

При частотной модуляции лазерного излучения учитывают, что низкие частоты (1÷30 Гц) оказывает тонизирующий эффект, а высокие (80÷150 Гц) – седативный. В каждом конкретном случае доза строго индивидуализируется. Например, для достижения одинакового эффекта на более светлые участки кожи нужно увеличить дозу, на тёмные – уменьшить.

Распространёнными являются методы внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК). Как следует из названия, здесь речь идёт о непосредственном проведении световода в просвет кровеносного сосуда, естественно, достаточно крупного калибра. Это очевидный недостаток метода, хотя его негативные следствия нетрудно минимизировать, применяя надёжные и безопасные инструменты, а также совмещая с другими внутрисосудистыми лечебными процедурами. Преимуществ же у этих методов гораздо больше. Прежде всего, они обеспечивают наивысшую степень точности дозирования НИЛИ, ибо доля потерь на отражение здесь минимальна. Во–вторых, как указывалось выше, такой путь доставки фотоинформации физиологически (эволюционно) наиболее оптимален для организма. Реализация этой информации происходит в самые короткие сроки, а потому общий эффект наступает быстрее, да и контролировать его проще.

Отметим, что мощность света при непосредственном воздействии на кровь не может быть больше 4÷5 мВт, т.к. за этими пределами располагается зона деструкции форменных элементов крови и гемолиз. Этому есть и соответствующие физические аргументы, поскольку при употреблении тонких световодов плотность мощности на их конце соответственно возрастает. Так, например, при диаметре волокна 300 мкм и мощности 1 мВт плотность достигает 1,4 Вт/см<sup>2</sup>.

При ВЛОК статистически достоверные сдвиги касаются таких показателей, как вязкость крови, концентрация лейкоцитов, особенно их лимфоцитарного звена, а также некоторых метаболитов, отражающих

состояние липидного обмена. Интерпретировать такие сдвиги несложно. О закономерном изменении реологических свойств крови речь уже шла. Снижение концентраций лейкоцитов парадоксально лишь на первый взгляд. На фоне исходного лейкоцитоза, связанного с наличием заболеваний, тенденция к нормализации количества циркулирующих клеток – факт положительный. Об их функциональной активации при этом говорят изменения в представительстве лимфоцитарных клеток. Что касается уровня холестерина и липопротеидов, то здесь, как оказалось, их мобилизация происходит в основном за счёт распада липопротеидных комплексов и повышения реактогенности при постановке тестов.

### **Список рекомендованной литературы к п. 1–4**

1. Карлов Н.В. Лекции по квантовой электронике. Москва: Мир, 1990. 200 с.
2. Справочник по лазерам / Под ред. А.М. Прохорова. Москва: Советское радио, 1978. 2 т.
3. Звелто О. Принципы лазеров. Москва: Мир, 1984. 200 с.
4. Boiko S.A., Popov A.I. Atmospheric Optics. 1988. 1/119.
5. Eberhardt J.E. Appl.Opt. 1988. 27. P. 879.
6. Ready J.F. Industrial applications of lasers. M.: Mir, 1981.
7. Borisov V.M. Instruments & Experimental Techniques. 1988. N 4 – 157.
8. Конов В.И., Прохоров А.М. Бюллетень АН СССР. Серия физическая. 1990. 54. С. 1935.
9. Грибковский В.П. Полупроводниковые лазеры. Минск: Университет, 1988.
10. Artushenko V.G., Kalaidzhan K.I., Mirakyan M.M. Academy of Science of the USSR Bulletin. Physical Series. 1990. 54. P. 1881.
11. Berikashvili V.Sh., Gnatuk L.M., Firsov V.M. Electronics Industry. 1989. N 3, P. 21.
12. Quantum Electronics / Artushenko V.G., Bubnov M.M., Vartapetov S.K. et al. 1988. 15. P 1067.
13. Artushenko V.G., Blinov L.M., Volodko V.V. Academy of Science of the USSR Bulletin. Physical Series, 1990. 54. P. 1540.
14. Optics and Spectroscopy / Kasymdzhanov M.A., Kurbanov S.S., Serebryanskay L.M., Tatarkovsky G.Kh. 1989. 67. P. 721.
15. Technical Physics Letters / Dianov E.M., Konov B.I., Pashinin V.P., et al. 1988. 14. P. 1444.
16. Fiber Optics Problems / ed. E.M. Dianov // General Physics Institute Proceedings. M.: Nauka, 1988.
17. Тучин В.В. Лазерная и Волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: изд-во Саратов. ун-та, 1998.
18. Тучин В.В. Оптика биотканей: основы лазерной диагностики и дозиметрии. Саратов: изд-во СГУ, 1997.
19. Лазерная диагностика в биологии и медицине // Гл. ред. физ.-мат. лит. М.: Наука, 1989. 240 с.

### **Список рекомендованной литературы к п. 5.1**

1. Лазеры в клинической медицине (руководство для врачей) / Под ред. С.Д. Плетнёва. М: Медицина, 1996.
2. Лазеры в онкологии // Сборник научных трудов. Ташкент, 1987.
3. Неворотин А.И. Лазеры в хирургии. СпецЛит, 2002.
4. Плетнёв С.Д., Девятков И.Д. Газовые лазеры в экспериментальной и клинической онкологии. Москва: Медицина, 1978.

5. Беляев В.П., Фёдоров Б.Ф, Малышев. Лазеры в клинической медицине. М.: Медицина, 1996.
6. Лазарев И.Р. Лазеры в онкологии. Киев: Здоров'я, 1977.
7. Странадко Е.Ф. Экспериментально-клиническая разработка метода лазерной фотодинамической терапии злокачественных опухолей с использованием отечественных фотосенсибилизаторов первого и второго поколения // Лазер маркет. 1994. № 11–12.
8. Гримблатов В.М. Современная аппаратура и проблемы низкоинтенсивной лазерной терапии // Применение лазеров в биологии и медицине (сборник). Киев, 1996.
9. Инюшин В.М. Лазерный свет и живой организм. Алма-Ата: Казахстан, 1970.
10. Инюшин В.М., Чекуров П.Р. Биостимуляция лучом лазера и биоплазма. Алма-Ата: Казахстан, 1975.
11. Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию. СПб.: СпецЛит, 2000.

#### **Список рекомендованной литературы к п. 5.2**

1. Андреев Е.П. Понятие об ИБС – ишемической болезни сердца. Липецк: Популярная кардиология, 2001г.
2. Мощный импульсно периодический ИАГ:Nd-лазер с  $\lambda = 1444$  нм / Батище С.А., Кузьмук А.А., Малевич Н.А., Татур Г.А. // Квантовая Электроника. 2000. 30, №8(2000). С. 673 – 675.
3. Беляев В.П. Лазеры в клинической медицине. Москва: Медицина, 1996.
4. Сравнительная характеристика дуплексного сканирования и рентгеноконтрастной ангиографии в диагностике облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Дадвани С.А., Тернова С.К., Артюхина Е.Г. и др. Москва: Московская медицинская академия им. Сеченова И.М., 1998.
5. Дзизинский А.В. Атеросклероз: этология, патогенез, лечение. Иркутск: Иркутский университет, 1997.
6. Евдокимов В.Г. Избранные лекции по внутренним болезням: Атеросклероз, Стенокардия, Инфаркт миокарда / под ред. Празднова А.С. // Медицинский вестник. 1998. № 12 (67)б.
7. Звелто О. Принципы лазеров. М.: Мир, 1990. С. 331 – 335.
8. Каро К. Механика кровообращения.
9. Кочубей В.И. Методы спектральных исследований крови и костного мозга. Саратов: СГУ, 2000.
10. Махнач М.М. Механическая модель эластино-коллагенового элемента адвенции стенки кровеносного сосуда. Математическая морфология. 1996.
11. Воздействие лазерного излучения на участки атеросклеротически изменённой стенки аорты / Мельченко С.В., Мельченко Е.Д., Макагон М.М. и др. // Квантовая электроника. 1997. 24, № 10(1997). С. 952 – 954.
12. Мясников А.А. Атеросклероз. 1965. № 2.

13. Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию. СПб.: СпецЛит, 2000.
14. Неворотин А.И., Куль М.М. Поиск оптимальных подходов для оценки хирургического лазера. Лазерная биофизика и новые применения лазеров в медицине // Мат. докл. II всесоюзного семинара. Тарту – Кяэрику: изд-во Тартуского университета ЭССР, 1990. С. 201 – 209.
15. Никулин А.А., Петров В.К. Кровеносные сосуды. Тула: Приокское книжное изд-во, 1981.
16. Петренко Ю.В. Атеросклероз // Наука и жизнь. 1993г.
17. Тучин В.В. Лазерная и Волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: изд-во Саратов. ун-та, 1998г.
18. Тучин В.В. Оптика биотканей: основы лазерной диагностики и дозиметрии. Саратов: изд-во СГУ, 1997.
20. Чазов Е.Л. Нервная система и сердечно сосудистые заболевания. 1973. № 12.
21. Near-Infrared Imaging and Spectroscopy in Stroke Research: Lipoprotein Distribution and Disease / Dempsey R.J., Cassis L.A., Davis D.G., Lodder R.A.
22. Oraevsky A.A., Jackuse S.L., Pettit G.H. Lasers in surgery and Medicine. 1990. 12. С. 585.
23. Reduced  $\beta$ -strand content in apoprotein B-100 in smaller and denser low-density lipoprotein subclasses as probed by Fourier-transform infrared spectroscopy / Tanfani Fabio, Galeazi Tiziana, Curatola Giovanna et al. // Biochem journal. 1997. 322. P. 765 – 769.

### Список рекомендованной литературы к п. 5.3

1. Лазеры в клинической медицине (руководство для врачей) / Под ред. С.Д. Плетнёва. М.: Медицина, 1981. 400 с.
2. Лазерная диагностика в биологии и медицине // Гл. ред. физ.-мат. лит. М.: Наука, 1989. 240 с.
3. Лазеры в медицине. Теоретические и практические основы. Рекомендации к практическим занятиям по изучению и использованию лазерных систем в медицине // Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998.
4. Медицинская лазерология // Баллюзек Ф.В., Баллюзек М.Ф. и др. СПб.: НПО "Мир и семья-95", ООО "Интерлайн", 2000. 168 с.
5. Дунаев А.В, Евстигнеев А.Р., Шалобаев Е.В. Лазерные терапевтические устройства (учебное пособие) / Под ред. К.В. Подмастерьева. Орел: Орел ГТУ, 2005. 143 с.
6. Инюшин В.М. Лазерный свет и живой организм. Алма-Ата, 1970. 46 с.
7. Москвин С.В. Современные источники излучения и аппаратура для низкоинтенсивной лазерной терапии // Техника. М.
8. Фёдоров Б.Ф. Лазеры. Основы устройства и применение. М.: ДОСААФ, 1988. С. 190 – 195.

9. Грибковский В.П. Полупроводниковые лазеры. М.: Университетское изд-во, 1988. 304 с.
10. Гримблатов В.М. Современная аппаратура и проблемы низкоинтенсивной лазерной терапии // Применение лазеров в биологии и медицине (сборник). Киев, 1996. С. 123 – 127.
11. Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия заболеваний суставов. М: ТОО "Фирма Техника", 1996. 25 с.
12. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии. М.: Респект, 1992. 123 с.
13. Берглезов М.А., Вялько В.В. Угнивенко В.И. Применение монохроматического красного света в травматологии и ортопедии // Ортопедия, травматология и протезирование. 1990. № 6. С. 52 – 61; № 7. С. 67 – 68.
14. Привалов В.Е. Лазеры в медицине и биологии. СПбБГТУ, 1995.
15. Неменов М.И. Полупроводниковые лазеры в медицине // Физико–технический факультет СПГТУ и Лазерный центр СПМГУ им. И.П. Павлова. СПб.
16. Исимару А. Распространение и рассеяние света в случайно-неоднородных средах. М.: Мир, 1981. Т 1/Т2. 281 с.



В 2007 году СПбГУ ИТМО стал победителем конкурса инновационных образовательных программ вузов России на 2007–2008 годы. Реализация инновационной образовательной программы «Инновационная система подготовки специалистов нового поколения в области информационных и оптических технологий» позволит выйти на качественно новый уровень подготовки выпускников и удовлетворить возрастающий спрос на специалистов в информационной, оптической и других высокотехнологичных отраслях экономики.

---

## **КАФЕДРА ЛАЗЕРНОЙ ТЕХНИКИ И БИМЕДИЦИНСКОЙ ОПТИКИ**

Кафедра лазерной техники и биомедицинской оптики (первоначально – кафедра квантовой радиоэлектроники, затем в 1972 г. кафедра квантовой электроники и в 1993 г. – кафедра квантовой электроники и биомедицинской оптики) организована в 1963 году, всего через три года после создания первого лазера. Кафедра первой в России начала подготовку и выпуск специалистов по новому направлению в науке и технике – квантовой электронике, лазерной физике и технике.

Организовал и долгие годы (до 1987 года) возглавлял кафедру заслуженный деятель науки и техники РСФСР, доктор технических наук, профессор Крылов К.И. С 1987 г. по 1997 г. кафедру возглавлял её выпускник – д.т.н., профессор Альтшулер Г.Б., а с 1997 г. заведующим кафедрой становится д.т.н., профессор Храмов В.Ю.

Первыми сотрудниками кафедры были Прокопенко В.Т. (ныне д.т.н., профессор, заведующий кафедрой твердотельной оптоэлектроники), к.ф–м.н., доцент Тер–Погосян А.С., ассистент Шарлай С.Ф., с.н.с. Шабанов В.И., а затем к.т.н., доцент Фунтов Н.М. и ассистент Митрофанов А.С. (ныне к.т.н., профессор, заместитель декана инженерно–физического факультета).

С самого начала создания кафедры серьёзное внимание было уделено фундаментальной подготовке в области математики и физики, физическому эксперименту, учебно–исследовательской работе студентов. В кратчайшие сроки была создана проблемная научно–исследовательская лаборатория, а затем и отраслевая лаборатория, что значительно расширило круг проводимых научных исследований и обеспечило их

высокий научный уровень. Основными научными направлениями кафедры стали оптика лазеров, силовая и нелинейная оптика, радиооптика, неразрушающий контроль материалов и изделий, биомедицинская оптика.

Интенсивные исследования последних лет по применению лазеров в медицине дали кафедре новое название "Кафедра лазерной техники и биомедицинской оптики".

За время существования кафедры подготовлено около полутора тысяч специалистов, свыше 50 выпускников и сотрудников кафедры защитили докторские диссертации и более 20 имеют учёное звание профессора. Наиболее известные выпускники: Альтшулер Г.Б. – д.т.н. профессор СПбГУ ИТМО; Карасёв В.Б. – к.т.н., профессор, проректор СПбГУ ИТМО; Храмов В.Ю. – д.т.н., профессор, заведующий кафедрой квантовой электроники и биомедицинской оптики; Прокопенко В.Т. – д.т.н., профессор, заведующий кафедрой твердотельной оптоэлектроники; Балашин Ю.А. – д.т.н., профессор СПбГУ ИТМО; Яськов А.Д. – д.т.н., профессор СПбГУ ИТМО; Шляхтенко Н.В. – заместитель директора ФГУП "НИИКИ ОЭП" (г. Сосновый Бор); Ушаков С.А. – главный технолог ЛЗОС (г. Лыткарино); Никоноров Н.В. – д.ф.–м.н., профессор; Горелик С.Л. – д.т.н., профессор, начальник отделения НИИ телевидения; Алиев А.С. – д.т.н., профессор Государственного Дагестанского университета; Романов В.Г. – начальник НИЧ ИТМО; Козлов С.А. – д.ф.–м.н., профессор СПбГУ ИТМО, декан факультета фотоники и оптоинформатики; Колесников Ю.Л. – д.ф.–м.н., профессор, проректор СПбГУ ИТМО; Стафеев С.К. – д.т.н., профессор, декан естественнонаучного факультета СПбГУ ИТМО, заведующий кафедрой физики; Митрофанов А.С. – к.т.н., профессор СПбГУ ИТМО; Дубнищев Ю.Н. – д.т.н., заведующий кафедрой НГТУ, заведующий лабораторией оптических методов исследования потоков института теплофизики СО РАН; Студеникин Л.М. – заместитель проректора СПбГУ ИТМО по научной работе; Шилов В.Б. – д.т.н., начальник отдела НПК "ГОИ им. С.И. Вавилова", Тарлыков В.А. – д.т.н., профессор СПбГУ ИТМО и другие.

При кафедре создан и функционирует с 1994 г. учебно–научно–производственный "Лазерный центр" ИТМО. Проводятся совместные исследования и выполняются различные проекты с такими странами, как США, Франция, Австрия, Австралия, Болгария, Германия, Китай, Корея.

На базе Научно–исследовательского института лазерной физики (НИИ ЛФ) создан филиал кафедры – заведующий филиалом кафедры квантовой электроники и биомедицинской оптики д.ф.–м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ Мак А.А., научный руководитель "НИИ Лазерной физики". К научной работе и учебному процессу привлекаются ведущие специалисты института – д.ф.–м.н., профессор Розанов Н.Н.;

к.ф–м.н., доцент Сомс Л.Н.; д.ф–м.н., профессор, заведующий лабораторией ФГУП НПК "ГОИ им. С.И. Вавилова" Яшин В.Е., к.ф–м.н., доцент Купренюк В.И. и другие. Совместно кафедра ЛТБМО СПбГУ ИТМО и филиал кафедры создали научно–педагогическую школу "Оптика лазеров".

Занятия по основам биомедицинской оптики на кафедре ЛТБМО проводят ведущие специалисты Санкт–Петербургского Государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова: д.б.н., профессор Михайлова И.А.; д.м.н., профессор Томсон В.И.; к.б.н., доцент Александрова Л.А. В проведении занятий участвуют также ведущие специалисты кафедры ЛТБМО и других медицинских учреждений.

Кафедра активно участвует в выполнении инновационной образовательной программы Университета "Инновационная система подготовки специалистов нового поколения в области информационных и оптических технологий" по научно–образовательному направлению "Лазерные технологии и системы". В рамках данного направления разработана инновационная магистерская программа "Лазерные биомедицинские технологии", на которую в 2008 г. осуществлён первый набор магистрантов.

Кафедра готовит выпускников по специальности 200201 – "Лазерная техника и лазерные технологии", а также осуществляет подготовку бакалавров и магистров по направлениям 140400 – "Техническая физика" и 200200 – "Опготехника", кандидатов и докторов наук по специальностям 05.11.07 – "Оптические и оптико–электронные приборы", 05.11.27 – "Квантовая электроника" и 01.04.05 – "Оптика".

***Андрей Вячеславович Беликов, Алексей Владимирович Скрипник***  
***Лазерные биомедицинские технологии (часть 1). Учебное пособие.***

Компьютерный набор и вёрстка

А.В. Беликов, А.В. Скрипник

Дизайн обложки

А.В. Скрипник

Редакционно–издательский отдел СПбГУ ИТМО

Зав. отделом

Н.Ф. Гусарова

Лицензия ИД № 00408 от 05.11.99.

Подписано в печать 16.10.2008 г.

Отпечатано на ризографе. Заказ № 1242. Тираж 100 экз.