А.М. Лысенкова, И.С. Манак, В.Н. Чалов

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ БЛИЖНЕГО ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА С ТКАНЯМИ ГЛАЗНОГО ДНА

Лазерное излучение (ЛИ) обладает рядом свойств, которые делают его незаменимым инструментом для применения в медицине и, в частности, в офтальмологии, где оно наиболее широко используется по сравнению с другими областями медицины.

Благодаря малой расходимости луча и высокой монохроматичности, а также возможности точного дозирования мощности излучения, лазерный луч можно сфокусировать на площадке строго определенного размера и избирательно воздействовать на патологически измененные ткани, сводя к минимуму нежелательные повреждения здоровых участков. В последние годы появилось много работ, описывающих применение ЛИ в офтальмологии, но эти работы были в основном посвящены клиническому использованию лазеров, и в них практически не освещены вопросы, связанные с процессами взаимодействия ЛИ с тканями глаза [1-7]. Спектр применения лазеров в офтальмологии чрезвычайно широк: они применяются для приваривания отслоившейся сетчатки, уничтожения злокачественных опухолей, лечения диабетической ретинопатии и глаукомы. В настоящее время наиболее часто используются YAG:Nd^{3+}, гелий-неоновый, CO_2, аргоновый лазеры, лазеры на неодимовом стекле. Лазеры на красителях большого распространения не получили в связи с низкими эксплуатационными характеристиками, хотя возможность перестройки частоты делает их весьма привлекательными для использования в научных исследованиях при изучении взаимодействия ЛИ с биологическими тканями.

Большой интерес представляют полупроводниковые лазеры (ППЛ), работающие в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне. Участок (0.7-0.9 мкм) интересен тем, что оптические среды глаза в этой области практически прозрачны, в то время как коэффициент поглощения излучения тканями глазного дна изменяется в зависимости от длины волны от единиц до нескольких сотен обратных сантиметров. До недавнего времени в распоряжении разработчиков медицинской аппаратуры не было мощных лазеров, работающих в этом диапазоне, но в результате развития полупроводниковой лазерной техники появились ППЛ, обладающие характеристиками, позволяющими использовать их не только в физиотерапевтических целях, но и для создания на их базе офтальмокоагуляторов. Это обстоятельство, наряду с другими достоинствами ППЛ (экономичностью, возможностью перестройки частоты излучения и легкостью сопряжения со световодами, что

особенно важно, когда подвод излучения через оптические среды глаза затруднен или невозможен), привлекло к ним пристальное внимание разработчиков офтальмологической аппаратуры [8,9].

Остро стоит вопрос о создании математических моделей взаимодействия ЛИ БИК диапазона с тканями глазного дна, позволяющих точно рассчитать дозы и параметры ЛИ при лечении глазных болезней. Большой объем полученных экспериментальных данных и заинтересованность в их практическом использовании стимулировали разработку теоретических моделей с целью выяснения физических закономерностей радиационного нагрева тканей, определяющих зависимость выраженности термических эффектов от условий воздействия. Модели термического воздействия ЛИ на глазные ткани, пригодные для применения в клинической практике, существуют, хотя их точность оставляет желать лучшего. Модели для описания взаимодействия низкоинтенсивного ЛИ с биологическими тканями предстоит еще создать в связи с малой изученностью его механизмов.

1.Взаимодействие лазерного излучения с тканями глаза

1.1. Пропускание лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона тканями глаза

Особенности распространения ЛИ в тканях глаза достаточно подробно описаны в работах [10-15]. Большая часть данных получена на свежеэнуклеированных (только что извлеченных) глазах животных и человека. Исследовалась спектральная зависимость прозрачности преломляющих сред от роговицы до сетчатки, а также коэффициенты отражения от поверхности пигментного эпителия (ПЭ) и поглощения излучения при распространении в ПЭ и сосудистой оболочке (СО). Результаты измерения поглощения и отражения света от ПЭ и СО в зависимости от длины волны представлены на рис.1,2. Анализируя эти графические зависимости, можно заметить, что в области 0.6-0.95 мкм оптические среды глаза практически прозрачны, в то время как в тканях глазного дна (сетчатке (СТЧ), ПЭ, СО) энергия излучения поглощается почти полностью, причем величина коэффициента поглощения тканей глазного дна (ГД) изменяется от десятков до нескольких сотен обратных сантиметров, то есть практически на порядок. Используя это свойство, можно, варьируя длину ЛИ в пределах БИК диапазона изменять эффект воздействия от поверхностного (в коротковолновой области) до объемного (в более длинноволновой) при минимальных потерях энергии в оптических средах глаза, что и делает БИК диапазон весьма привлекательным для использования в офтальмологии. Кроме того, использование инфракрасного ЛИ обеспечивает возможность простой защиты органов зрения и безопасные условия наблюдения для медицинского персонала, исключает ослепление пациента в ходе лечения внутриглазных болезней [16]. Излучение с длиной волны более 0.9 мкм интенсивно поглощается со-

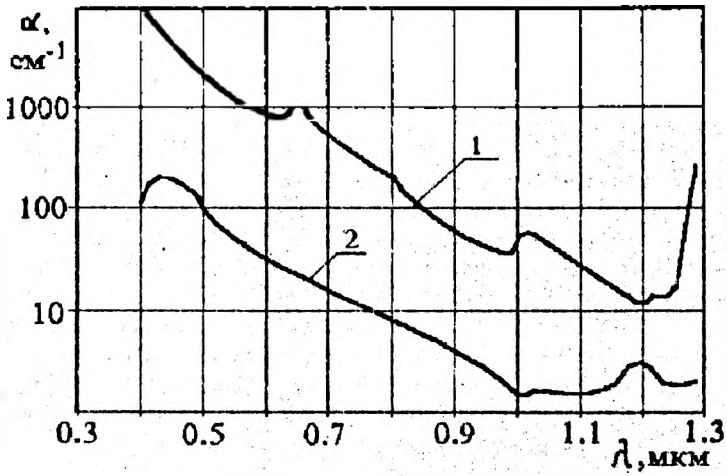

Рис. 1 Спектральные зависимости коэффициента ослабления потока световой энергии ПЭ (1) и СО (2)

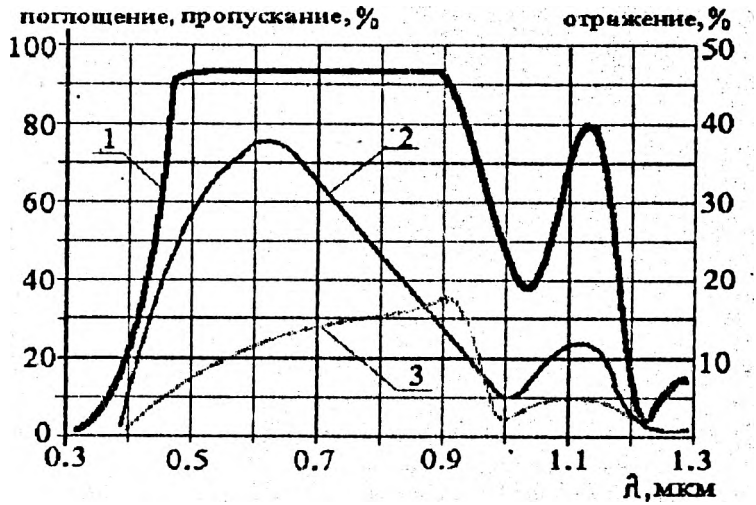

Рис.2 Зависимость оптических характеристик сред и тканей человеческого глаза от длины волны падающего света; 1-пропускание оптических сред ; 2-суммарное поглощение ПЭ и СО; 3-отражение от ПЭ

держащейся в оптических средах глаза водой, причем максимум поглощения приходится на длину волны $\lambda \approx 1$мкм. В интервале 1.1-1.4мкм подвод оптического излучения к тканям глазного дна еще возможен, но для более длинноволнового излучения хрусталик и стекловидное тело практически непрозрачны. Применение ЛИ с длиной волны, большей 1 мкм, может привести к нежелательному нагреву стекловидного тела и хрусталика и, как следствие, к осложнениям в виде их помутнения [17]. Излучение видимого диапазона полностью поглощается пигментным эпителием, что сужает область его применения, так как это затрудняет нагрев более глубоко расположенных тканей (сосудистой оболочки, склеры), что необходимо, например, при коагуляции злокачественных опухолей. Излучение ультрафиолетового (УФ) диапазона полностью поглощается роговицей и хрусталиком, поэтому подвод его к тканям глазного дна через оптические среды вообще невозможен. Применение УФ излучения для лечения заболеваний ГД возможно только при использовании световодов.

1.2. Распределение интенсивности лазерного излучения на сетчатке

При использовании ЛИ для коагуляции тканей глаза его необходимо сфокусировать в пятно малых размеров (порядка 10-100 мкм), причем требуемая плотность мощности при этом может изменяться от 10^8 до 10^{10} Вт/см^2 [6]. Для количественной оценки воздействия ЛИ на ткани необходимо знать распределение энергии в световом пятне. Даже в случае идеальной волны, выходящей из круглого отверстия, изображение в фокальной плоскости не является точкой, а состоит из яркого центрального пятна, окруженного темными и светлыми полосами (кольцами Эйри). Глаз можно рассматривать как **оптическую систему (ОС)**, фокусирующую световой поток на сетчатке и имеющую диафрагму - зрачок. В такой системе неизбежно появление оптических аберраций, которые приводят к усложнению картины распределения энергии ЛИ на глазном дне и в оптических средах. В работах [18-19] получены распределения интенсивности в фокальной плоскости лазерных пучков, сфокусированных простыми линзами с различной первичной сферической аберрацией. Согласно полученным результатам, в сечении пучка в области фокуса можно наблюдать увеличение неравномерности трехмерного распределения интенсивности по мере возрастания аберрации линзы. При этом изменяются величина и положение главного дифракционного максимума и появляются дополнительные максимумы и минимумы как вдоль оптической оси, так и вне ее, расстояние между которыми может достигать довольно больших значений (нескольких миллиметров). Способ расчета распределения ОИ на сетчатке, предложенный в [20], позволяет изучить распределение ЛИ на сетчатке при облучении глаза гауссовскими пучками. Для учета неидеальности ОС, аберраций, рассеяния, френелевских потерь, дифракции на зрачке и других факторов, влияющих на свойства оптической системы, использован метод частотно-контрастных характеристик.

Упрощенная оптическая схема для расчета распределения интенсивности ЛИ на сетчатке глаза представлена на рис.3. Нормированное по амплитуде распределение интенсивности ЛИ на сетчатке дается выражением [21]:

$$\Phi = \frac{I(r)}{I(r_0)} = \frac{\int_0^\infty F_1(\nu) F_2(\nu) J_0(2\pi r \nu) \nu d\nu}{\int_0^\infty F_1(\nu) F_2(\nu) \nu d\nu}. \qquad (1)$$

Здесь

$$F_1(\nu) = exp\left(-\frac{\pi^2 \omega_0^2}{2}\nu^2\right), \qquad (2)$$

$$F_2 = \frac{exp\left(-a\left(\frac{2\pi f}{n}\nu\right)^{0.9}\right)}{exp\left(-\left(\frac{1.35\cdot 10^{-2}\lambda}{d_{зр}(n-1)}\nu\right)^2\right)}, \qquad (3)$$

$I(r)$-интенсивность излучения в точке с координатой r; $I(r_0)$-интенсивность излучения в центре светового пятна; n-показатель преломления внутриглазной среды; $J_0(2\pi r \nu)$-функция Бесселя первого рода нулевого порядка; ω_0-расчетная полуширина распределения интенсивности по сетчатке по уровню $exp(-2)$; $d_{зр}$-диаметр зрачка (м); λ-длина волны ЛИ (м); ν-пространственная частота.

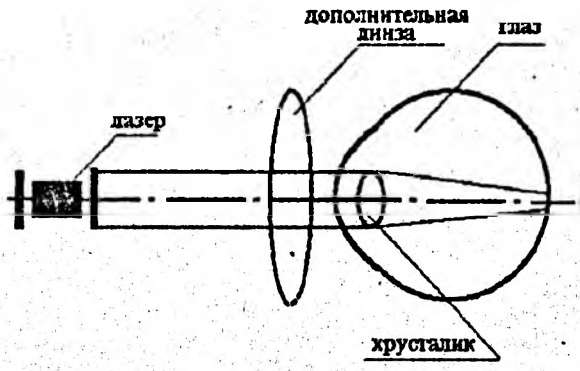

Рис.3. Идеализированная оптическая схема для расчета распределения интенсивности ЛИ на сетчатке

Для идеализированной ОС глаза:

$$a = exp(-0.233 \cdot 10^5 d_{зр}^2 + 0.368 \cdot 10^3 d_{зр} - 8472), \quad (4)$$

$$f = n / R_{гп}(n-1), \quad (5)$$

где $R_{гп}$-радиус передней поверхности глаза (м).

Зависимость показателя преломления n в соответствии с данными о хроматических аберрациях ОС глаза определяется зависимостью:

$$n(\lambda) = 11.2977 + 0.038(\lambda \cdot 10^6 + 0.4782). \quad (6)$$

Результаты, полученные авторами работы [21], хорошо согласуются с экспериментальными данными. Учет аберрационных характеристик фокусирующих систем позволяет избежать нежелательных повреждений тканей, окружающих очаг коагуляции, что особенно важно в офтальмологии, где эти ткани имеют небольшие толщины.

1.3.Механизмы взаимодействия ЛИ с тканями глазного дна

Механизмы взаимодействия ЛИ с биотканями условно можно разделить на следующие [22]: термическое действие ЛИ; действие вследствие механических эффектов; биостимулирующее действие низкоинтенсивного ЛИ; другие виды воздействия.

1.3.1.Термическое действие ЛИ на ткани глаза

В основе термического действия ЛИ на ткани глаза лежат эффекты, связанные с повышением температуры ткани, происходящие вследствие поглощения оптического излучения и перехода энергии электромагнитного поля в тепловую. При превышении температурой критического значения происходит денатурация (разрушение внутренней структуры белковых молекул) и коагуляция (слипание, склеивание молекул) белка. Для различных белков пороговые температуры лежат в интервале 40-50°С. К настоящему времени эти механизмы изучены достаточно хорошо, что объясняется широким использованием мощных лазеров в медицине. По этому вопросу накоплено большое количество экспериментальных данных. Основными областями применения лазеров БИК диапазона является лечение злокачественных опухолей, диабетической ретинопатии и неоваскулярных мембран. Об успешной клинической апробации лазера БИК для лечения злокачественных опухолей глаза сообщают авторы работы [23]. Ими использовался YAG:Nd^{+3} лазер с длиной волны излучения 1.06 мкм. Отмечено, что использование лазера позволяет сочетать радикальность и щадящий характер вмешательства [24]. Для коагуляции опухолей использовались одиночные импульсы длительностью 600мкс с энергией 1.5-5 Дж, а также применялся режим с длительностью импульса 150-600 мкс, частотой повторения 10-35Гц и энергией 260 мДж для удаления опухолей с диаметром до 12 мм и выстоянием до 5мм. Во всех случаях получены положительные результаты:

опухоли разрушались полностью. Изменений в оптических средах глаза замечено не было, хотя наибольшая средняя мощность излучения достигала 8 Вт при световом диаметре 5 мм в плоскости роговицы.

Тепловые повреждения биологических тканей характеризуются скоростью протекания биохимических реакций [25,26]Особенностью химических реакций в биологических тканях является то, что небольшие изменения температуры облучаемой ткани могут приводить к существенным изменениям скорости реакции. Исследованию зависимости скорости коагуляции белков от температуры посвящена работа [27]. Рассматривалась двухслойная модель биологической ткани, нагреваемой лазерным лучом. Полученные распределения температуры и концентрации коагулированных молекул от температуры приведены на рис.4. Анализируя эти зависимости, можно заметить, что кривая коагуляции значительно круче температурной кривой. При изменении температуры всего на 10% скорость реакции увеличивается на порядок. Авторы работы отмечают, что экспоненциальная зависимость скорости коагуляции от температуры требует осторожности в процессе лазерного облучения, так как при отклонении энергии излучения от расчетного значения (например, энергия неравномерно распределена по сечению лазерного пучка или в результате дифракции на зрачке) результат становится непредсказуемым.

Условно математические модели взаимодействия ЛИ с тканями глазного дна можно разделить на аналитические и численные [15]. Аналитические модели представлены в работах [28-31]. В работе [28] рассматривалась бесконечная однородная по тепловым параметрам среда, облучаемая гауссовским лазерным пучком, имеющая в начальный момент времени постоянную температуру. Если в начальный момент времени t=0 объемная мощность тепловыделения $q(x',y',z',t')$ в точке с координатами (x',y',z',t') равна 0, то прирост температуры ΔT по истечении времени t в любой точке с координатами (x,y,z) выражается зависимостью[29]:

$$\Delta T(x,y,z,t) = b\int_0^t \iiint_{-\infty}^{\infty} \frac{q(x',y',z',t')\exp\left(-(x-x')^2+(y-y')^2+(z-z')^2\right)}{4(t-t')^2}\,dx'dy'dz'dt', \qquad (7)$$

Функция генерации тепла в цилиндрических координатах имеет вид:

$$q(r',z') = \frac{\alpha P}{\pi R^2}\exp\left[-\alpha\left(z'+\frac{d}{2}\right)-\left(\frac{r'}{R}\right)^2\right]^2, \qquad (8)$$

$-d/2 \le z \le d/2$; $q(r',z')=0$ при $|z'| > d/2$.

Здесь b -коэффициент, характеризующий тепловые свойства биологической ткани; R-радиус пятна излучения, на котором мощность падает в e раз от

максимального значения; d-размер рассматриваемой области; α-коэффициент поглощения; r', z'-радиальные координаты рассматриваемой точки; P-мощность падающего излучения, $l=\chi/(c\rho)$, где χ -теплопроводность; ρ-плотность; c-теплоемкость.

Толщина ткани глазного дна принята равной 4 мкм для скопления меланина в передней части пигментного эпителия и 30 мкм для сосудистой оболочки [30]. Для ПЭ и СО коэффициенты теплопроводности и теплоемкости принимались равными соответствующим параметрам воды. Коэффициенты поглощения для этих слоев равны 1300 и 400 см$^{-1}$ соответственно. Так как рассматривались достаточно малые времена экспозиции (10^{-1}-10^{-4} с), то тепловые и оптические параметры ткани приняты постоянными. При малых временах экспозиции (10-100 нс) теплопроводностью можно пренебречь, и решение для одного слоя принимает вид:

$$\Delta T(r,z,t) = \frac{\alpha P t l}{k \pi R^2} exp\left[-\alpha\left(z+\frac{d}{2}\right)-\left(\frac{r}{R}\right)^2\right]. \qquad (9)$$

Мощность P_2, падающая на СО, связана с мощностью P_1, падающей на ПЭ, соотношением:

$$P_2=P_1 exp(-\alpha_1 d_1), \qquad (10)$$

где α_1-коэффициент поглощения ПЭ; d_1 -толщина ПЭ.

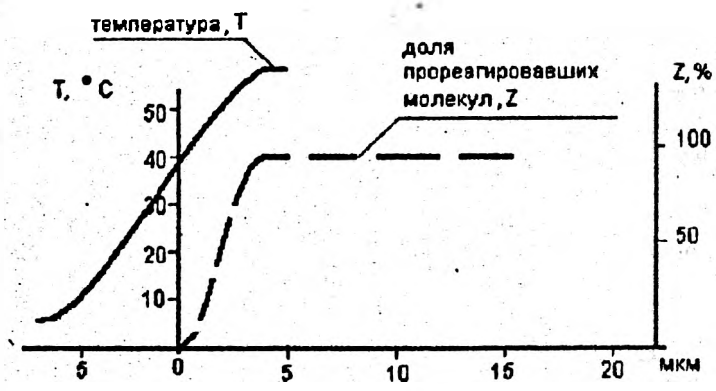

Рис.4 Распределение температуры и концентрации денатурированных молекул белка в двухслойной модели биологической ткани

По формулам (9) и (10) сравнительно легко оценить повышение температуры в тканях глазного дна. Вообще говоря, полученные аналитичес-

ким методом решения не отличаются высокой точностью, они не учитывают многие факторы и лишь помогают качественно описать процессы, происходящие в тканях глазного дна. С практической точки зрения намного интереснее численные модели взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями.

Интересна работа [31], в которой уравнение теплопроводности решено в безразмерных переменных. Безразмерные переменные в работе вводились следующим образом: $\Omega=kT/\alpha P_0\sigma^2$-температура ($k$-постоянная Больцмана; T-температура; P_0-мощность излучения в центре светового пятна, σ-стандартная девиация гауссовского распределения интенсивности по пятну); $\tau=kt/\rho c\sigma^2$ -безразмерное время; $\zeta=\alpha z$-безразмерная аксиальная координата; $\eta=r/\sigma$-безразмерная радиальная координата.

Тогда уравнение теплопроводности для одного слоя преобразуется к виду:

$$\frac{d\Omega}{d\tau}=\tau(\eta\zeta)+\left(\frac{d^2\Omega}{d\eta^2}+\frac{1}{\eta}\frac{d\Omega}{d\eta}+(\alpha\sigma)^2\frac{d^2\Omega}{d\zeta^2}\right). \qquad (11)$$

Решение того уравнения, полученное методом конечных разностей, позволяет определить температурные поля в большом диапазоне параметров. Легко оценить влияние каждого параметра на это решение, что облегчает оптимизацию размеров пятна, средней мощности, формы импульса и длины волны излучения при практическом применении лазера. Модели взаимодействия ЛИ с большой частотой следования импульсов рассматриваются в работах [32-34]. Надо отметить, что для импульсов длительностью порядка микро- и наносекунд необходимо учитывать деструктивное действие возникающих в тканях акустических волн.

Одним из первых модельных исследований взаимодействия ЛИ с биотканями можно считать работу [35] и экспериментальную работу [36]. Модель представляла собой прямоугольный параллелепипед, однородно поглощающий все падающее на него излучение. Теплофизические параметры принимались равными параметрам воды. Уравнение теплопроводности решалось численными методами. Решение имело вид:

$$\Delta T=F\varphi(t,A,B)=\frac{Q}{t}\varphi(t,A,B), \qquad (12)$$

где F-поток светового излучения; Q-плотность энергии на облучаемой площадке; $\varphi(t,A,B)$-функция, учитывающая зависимость температуры от длительности облучения t и размеров (A,B) облучаемого участка.

В работах [37,38] предполагалось однородное распределение светопоглощающих центров (гранул пигмента) в ПЭ и СО, поэтому убывание интенсивности света и тепловыделение в пределах этих слоев происходит по экспоненциальному закону с коэффициентами поглощения α_1, α_2 соответственно. Диаметр светопоглощающих цилиндрических слоев выбирался

равным диаметру светового пятна на сетчатке. Эта модель получила название "модель Хэма-Кларка" и полученные распределения поглощенной энергии приведены на рис.5.

Расчет стационарного нагрева (определение установившейся температуры при достаточно длительной экспозиции) проводился с помощью уравнения теплопроводности при нулевых начальных условиях:

$$\nabla^2 = -T(r,\Theta,z)\chi^{-1}, \qquad (13)$$

где $T=T_0 e^{-\alpha z}$; T_0-температура над поверхностью глазного дна; ∇^2-оператор Лапласа; r, Θ, z -цилиндрические координаты.

Более полные данные о пространственно-временных характеристиках радиационного нагрева в моделях Хэма-Кларка и спектральной зависимости этих процессов получены в работе [39]. Температурное распределение исследовалось решением дифференциального уравнения теплопроводности.

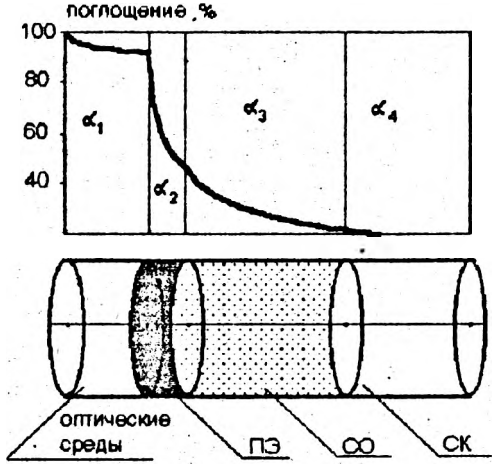

Рис.5. Распределение поглощенной энергии в тканях глаза согласно модели Хэма-Кларка

Наиболее полно вопросы взаимодействия лазерного излучения с тканями глазного дна рассмотрены в работе [20]. В ней в начале вычислялось распределение интенсивности ЛИ на сетчатке, а затем по полученным результатам рассчитывалось нестационарное температурное поле в тканях глаза с помощью дифференциального уравнения:

$$\rho(z)c_p(z)\left(\frac{\partial T}{\partial t}+W_r\frac{\partial T}{\partial r}\right)=\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left[\chi(z)r\frac{\partial T}{\partial r}\right]+\frac{\partial}{\partial z}\left[\chi(z)\frac{\partial T}{\partial z}\right]+N(t)q(r,z), \qquad (14)$$

где $T=T(r,z,t)$; $0\le r\le r_1$; $0\le z\le z_4$; $t>0$; $T(r,z,0)=0$; $T(r_1,z,t)=0$;

$$\frac{\partial T(0,z,t)}{\partial r}=\frac{\partial T(r,0,t)}{\partial z}=\frac{\partial T(r,z_4,t)}{\partial z}=0;$$

$N(t)$-временная зависимость интенсивности поглощаемого излучения; W_r-радиальная скорость тока крови в СО.

Затем по найденному полю температур находилось распределение относительной концентрации молекул денатурированного белка. Изменение концентрации молекул белка, не претерпевших изменений в результате нагрева, описывается уравнениями, аналогичными [25].

При облучении излучением YAG:Nd^{3+} лазера с длиной волны 1.064 мкм получено трехмерное распределение концентрации неденатурированных молекул белка в тканях глазного дна для любого момента времени. Границы очага лазерокоагуляции для различных превышений энергии излучения над пороговым значением приведены на рис.6. Авторы приходят к выводу, что целенаправленным изменением параметров ЛИ можно управлять локализацией и формой очага лазерокоагуляции. Предложенная модель использована при лечении больных неоваскулярными субретинальными мембранами. Отмечено, что благодаря точной дозировке облучения не наблюдалось г обочных эффектов (снижения остроты зрения, кровоизлияний).

В [40] определены пороги хориоретинального повреждения глаз при воздействии ЛИ в ближней инфракрасной и видимой областях спектра на 40 длинах волн в диапазоне 0.536-1.064 мкм. Использовались четыре типа лазеров: рубиновый, неодимовый, лазер на александрите, лазер на красителе с оптической накачкой. Эти данные могут быть полезны для оценки точности математических моделей и границ их применимости.

Тепловые параметры глазных тканей, знание которых необходимо при моделировании взаимодействия ЛИ с тканями глаза, представлены в табл.1 [41-43].

Оригинальная модель взаимодействия ЛИ с тканями ГД предложена в работе [44]. Для расчета температурных полей и определения границ зон некроза ткани используется метод Монте-Карло. Выбор метода решения авторы обосновывают следующими причинами [45]:

1. Уравнение теплопроводности не учитывает рассеивающих свойств среды;
2. При решении уравнения теплопроводности необходимо моделировать тепловые источники. Это легко сделать для тканей с высоким коэффициентом поглощения (порядка 1000 $см^{-1}$), но если коэффициент поглощения значительно меньше, то возникает проблема с созданием модели, корректно описывающей поглощение ЛИ в объеме ткани;
3. Численное решение отличается низкой точностью.

Расчет основан на учете вероятностного характера процессов рассеяния и поглощения фотонов в среде, поэтому предполагаемая методика позволяет моделировать параметры ЛИ (расходимость, поперечное распреде-

Таблица 1

Параметры глазных тканей

Ткань глаза	Толщина ткани, мм	Теплопроводность, кал.°С/(с•см)	Плотность, г/см³	Теплоемкость кал./(°С•г)
Стекловидное тело	17	0.0011	1.02	0.96
Сетчатка (фоторецепторный слой)	0.2	0.0011	1.04	0.85
Пигментный эпителий	0.01	0.0015	1.17	0.74
Сосудистая оболочка	0.1	0.0019	1.17	0.87
Склера	1	0.0024	1.10	0.76

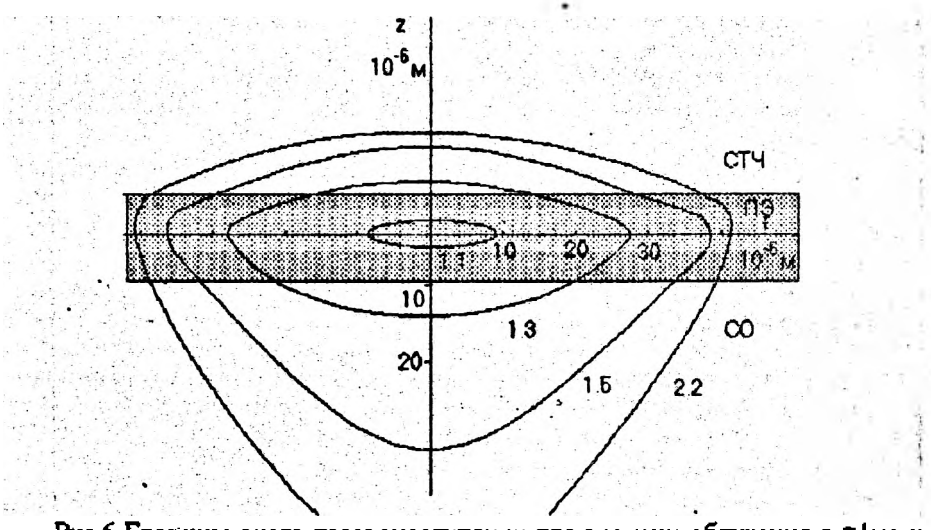

Рис.6 Границы очага лазерокоагуляции для времени облучения τ = 1мс и диаметра облученной зоны сетчатки ≈100 мкм для различных превышений энергии излучения E над пороговым значением энергии $E_{пор}$. Цифры у кривых - отношение $E/E_{пор}$

ление интенсивности, длительность импульса), а также рассеивание и поглощение излучения биотканью, при этом получается более точная картина распределения ЛИ в среде. В модели [45] теплопроводность ткани не учитывалась, так как рассматривались импульсы длительностью менее 2 мс. Метод Монте-Карло базируется на представлении лазерного импульса как потока большого числа фотонов. Изначально задается диаметр лазерного пучка, в пределах которого для каждого фотона случайно выбирается координата попадания в среду. Рассматриваемая область делится на элементарные объемы, в каждом из которых происходит акт поглощения, то есть определенная часть энергии поглощается и суммируется с уже накопленной энергией в рассматриваемом объеме. В нем также происходит акт рассеяния, то есть фотону присваивается новое направление движения с учетом коэффициента рассеяния среды. В этом же элементарном объеме случайным образом, но с учетом коэффициента поглощения и рассеяния выбирается новая длина свободного пробега фотона. Этот процесс длится, пока энергия фотона не становится ниже предельной или пока фотон не выйдет за границы рассматриваемой области. Далее подсчитывается поглощенная в каждом объеме энергия и, считая, что вся поглощенная энергия перешла в тепловую, подсчитывается температура каждого элементарного объема. В публикации приводятся результаты вычислений для трех различных коэффициентов рассеяния 300, 30, 3 см$^{-1}$ при одинаковом коэффициенте поглощения, равном 30 см$^{-1}$ для длины волны излучения 577 нм, плотности энергии импульса 5 Дж/см^2. Авторы приходят к выводу о необходимости учета не только коэффициента поглощения, но и коэффициента рассеяния при моделировании распределения ЛИ в биологических тканях. К сожалению, не сообщается, каковы начальные и граничные условия, а в случае применения метода Монте-Карло эта задача представляет немалый интерес.

1.3.2 Повреждения глаз вследствие механических эффектов

При поглощении биотканями большой энергии импульсного или модулированного ЛИ за короткий промежуток времени происходит быстрый нагрев содержащейся в них воды со взрывообразным испарением [22]. Наибольший вклад в повреждения глаз вносят следующие процессы:

1) давление отдачи вследствие извержения частиц ткани с поверхности облучаемого объекта;
2) тепловое объемное расширение, приводящее к локальному расширению ткани в месте облучения и возникновению акустических волн;
3) внутреннее парообразование, которое приводит к образованию внутри тканей полостей, заполненных паром, в результате чего создаются дополнительные механическое напряжения в тканях.

Вообще говоря, актуальной задачей является такой подбор параметров ЛИ, при которых перечисленные эффекты не приводят к повреждениям органов. Особенно это требование важно для тканей глазного дна, где

толщины отдельных слоев измеряются микрометрами, и возникновение, например, пузырька пара может привести к серьезной травме глаза и, как следствие, к ухудшению зрения и даже к слепоте. Но, с другой стороны, интересным эффектом является возникновение в тканях акустических волн в результате облучения импульсным или модулированным излучением [17].

1.3.3 Другие эффекты воздействия ЛИ на ткани глаза

К таким эффектам можно отнести воздействие на биоткани электрического поля высокой напряженности, многофотонное поглощение, фотохимические реакции, генерацию второй гармоники, другие нелинейные явления (изменение оптических свойств тканей, возникновение тепловых линз в среде) [22]. Оптический пробой применительно к биотканям малоизучен, но можно отметить, что этот эффект наблюдается при таких плотностях мощности излучения, когда основную роль играют термические эффекты. Оптический пробой, пожалуй, представляется малоинтересным эффектом с точки зрения практического применения. В литературе имеются упоминания об эффекте многофотонного поглощения. Так, в работе [46] обсуждаются результаты экспериментов по восприятию ИК излучения, в которых человеческий глаз облучался ИК импульсом, а наблюдатель воспринимал это излучение как зеленое или желтое. Эффект может быть обусловлен генерацией второй гармоники в роговице, хрусталике и сетчатке. Гипотеза позволяет объяснить экспериментальные результаты по ощущению света, порогам видимости, восприятию поля излучения и формы источников, а также нарушение законов Блоха. В работе [47] рассмотрен нелинейный эффект, связанный с реакцией биологической среды на локальные нагревания ее ЛИ- образование тепловой линзы. Описан ряд экспериментов, которые были проведены с целью установления существования тепловых линз в биосреде, экспериментальная установка и результаты измерений. Получено, в частности, что для белка при диаметре падающего луча 0.5 мм с длиной волны 514 нм и мощностью излучения 200 мВт наблюдалось увеличение расфокусировки, которое быстро достигало насыщения. При больших мощностях коагуляция белка приводит к уменьшению глубины проникновения и большему обратному рассеянию при одновременном расширении пучка излучения.

Большой практический интерес представляют работы, в которых рассматривается изменение оптических свойств биологических тканей в результате воздействия на них ЛИ. Упоминание о том, что оптические характеристики тканей не остаются неизменными в результате нагрева, можно найти уже в опубликованной в 1968 году работе [17]. В ней отмечалось, что при облучении лазером глаз лабораторных животных наблюдалось белесоватое обесцвечивание областей, подвергшихся облучению. К сожалению, более современных публикаций об изменении оптических свойств тканей глазного дна при воздействии ЛИ найти не удалось, но, возможно, будут интересны работы, в которых рассматривались другие биологические ткани. В работе

[48] предполагается, что изменение цвета биоткани в результате коагуляции белка свидетельствует об увеличении коэффициента рассеяния. Изменение оптических свойств приводило к увеличению отражения и уменьшению проникновения оптического излучения внутрь образца. Авторы исследовали этот эффект с целью его применения для контроля процесса коагуляции. Они сообщают о создании математической модели, позволяющей проанализировать последствия этого явления и сравнивают теоретические результаты с экспериментальными данными. Модельной средой служил слой белка альбумина, который является весьма удобным объектом исследования при изучении коагуляции [49], в котором были созданы коагулированный и нормальный слои ткани. Отмечено, что при толщине слоя коагулированного белка от 275 мкм до 2 мм интенсивность отраженного света увеличивалась линейно,как функция толщины при неизменной мощности ЛИ. При большей толщине слоя величина интенсивности отраженного света достигала насыщения.

В работе [50] сравнивались оптические параметры нормальной и коагулированной биологической ткани. Рассматривались жировая ткань и ткань сердечной мышцы (миокарда). При измерениях использовался неодимовый лазер с длиной волны 1064 нм. Исследования показали, что коэффициенты поглощения коагулированной и нормальной ткани отличаются незначительно, различия не превышали нескольких процентов. Увеличение же коэффициента рассеяния в зависимости от степени коагуляции может достигать 40%. Авторы приходят к выводу о необходимости учета изменения оптических свойств для более точного описания распространения ЛИ в биосредах при лазерокоагуляции.

Излучение лазеров, помимо тепловых эффектов, стимулирует в биологических объектах фотохимические реакции [22]. При поглощении фотона молекулой кислорода она может перейти в возбужденное состояние. Такая молекула отличается чрезвычайно высокой химической активностью и кислород легко вступает в химические реакции. Другой механизм фотодинамического действия заключается в том, что при поглощении фотона сложной органической молекулой могут образовываться долгоживущие метастабильные комплексы, в которых энергия поглощенного излучения существует в форме, обеспечивающей катализ биохимических реакций длительностью от нескольких секунд до нескольких суток. Кроме прямых фотореакций, при которых поглощаемое излучение изменяет структуру молекул, известны также сенсибилизированные фотореакции. В них излучение не поглощается непосредственно фотохимически активным веществом, а поглощается так называемым сенсибилизатором, который передает энергию биологической системе. Чаще всего используются красители с полосой поглощения в видимом и УФ участках спектра, но имеются упоминания о появлении новых красителей, спектр поглощения которых лежит в ближней ИК области, благодаря чему появляется возможность применения полупроводниковых лазеров [51]. Фотодинамические реакции широко используются

для лечения и диагностики раковых заболеваний, так как фотосенсибилизирующие красители обладают свойством накапливаться в раковых опухолях. Образующиеся при облучении синглетный кислород или активные радикалы разрушают клеточные мембраны и приводят к гибели раковых клеток.

1.3.4 Воздействие низкоинтенсивного биостимулирующего лазерного излучения на ткани глазного дна

С первых попыток применения ЛИ в медицине внимание практических врачей привлекло действие низкоинтенсивного лазерного излучения, не вызывающего деструктивных изменений в тканях. Исследовалось действие на глаз не только прямого излучения, но и диффузно рассеянного. Согласно данным, приведенным в работе [52], клинические наблюдения показали, что ЛИ малой интенсивности при воздействии на сетчатку усиливает терапевтическое действие медикаментозных средств, используемых для лечения макулодистрофии склеротического генеза. Выявлен также терапевтический стимулирующий эффект субпороговых энергий неодимового лазера, работающего в режиме свободной генерации с длительностью импульса 0.001с. Эффект выражался в повышении остроты зрения при лечении центральной дистрофии сетчатки. Авторы этой работы предполагают, что описанные эффекты объясняются активацией окислительно-восстановительных процессов, которая ведет к усилению обменных процессов, что, в свою очередь, может способствовать улучшению зрения, но математического описания этим процессам не дают. Большой интерес представляют попытки создания математической модели взаимодействия низкоинтенсивного ЛИ с биотканями. В работе [53] авторы утверждают, что в рамках экспериментального и теоретического исследования в данной области представляется целесообразным анализ любых мыслимых механизмов взаимодействия с биотканями, и, в первую очередь, анализ универсальных механизмов, не связанных с конкретной структурой ткани, поскольку, как показывает опыт, лечебный эффект достигается для широкого круга условий. Эти условия: различные виды органов и тканей; широкий перечень заболеваний; осуществимость лечения при использовании различных видов источников и режимов облучения.

Одним из универсальных механизмов воздействия лазерного излучения на ткани является оптико-акустический эффект (ОАЭ). ОАЭ-это возбуждение акустических волн при облучении поглощающей среды модулированным излучением. Вследствие своей статистической природы ЛИ обладает флуктуациями интенсивности, поэтому при поглощении ЛИ в биосреде из-за неравномерности амплитуды возникают акустические волны. Другой механизм возникновения ОАЭ наблюдается при использовании источников с конечной шириной спектра излучения. Эффект будет возникать за счет процессов, аналогичных оптической демодуляции квадратичным приемником и сопровождаться выделением низкочастотного акустического

сигнала. Очевидно, что генерируемый звук окажется чрезвычайно слабым, но если его уровень окажется выше уровня тепловых шумов, то нельзя исключить его биологической активности. В [53] предпринята попытка количественно оценить энергию светоиндуцированного звука. В качестве масштаба энергии звука использовалась энергия теплового акустического шума. Уровень звука оказалось удобнее оценивать температурой $T_{зв}$. В равновесных условиях $T_{зв}=T$ среды, а объемная плотность энергии теплового акустического шума в полосе частот $d\omega$:

$$U_{зв}^{(p)} = kT\frac{\omega^2 d\omega}{2\pi^3 c_{зв}^3}, \tag{15}$$

где $c_{зв}$-скорость звука, ω-частота светоиндуцированного звука.

При малых интенсивностях излучения акусто-оптическое преобразование является линейным. Тогда, используя известное выражение для коэффициента передачи, связывающего спектральные плотности флуктуаций излучения и светоиндуцированного звука, и соотношения между мощностью звука, его интенсивностью и флуктуациями давления в звуковой волне, можно записать:

$$U_{зв}^{(a)} = f(\omega)\left(\frac{L}{c}\right)^2 \frac{\overline{P}^2}{\Delta\omega}\frac{\omega^2 d\omega}{2\pi^2 r^2 \rho}, \tag{16}$$

где $\overline{P}$-средняя мощность источника излучения ; $\Delta\omega$- эффективная ширина частотного спектра излучения; $f(\omega)$-характеризует частотную зависимость эффективности преобразования; ρ-плотность; L-коэффициент прохождения света через границу среды; r-расстояние от области поглощения света до точки наблюдения.

Результирующая звуковая температура описывается выражением:

$$T_{зв} = (1+\Lambda)T, \tag{17}$$

где

$$\Lambda = \frac{U_{зв}^{(a)}}{U_{зв}^{(p)}} = f(\omega)\frac{\overline{P}^2}{\Delta\omega}.$$

Аппроксимируя физические свойства биологической среды свойствами воды, авторы приходят к выводу, что в ткани может возникнуть звук, превышающий уровень тепловых шумов. Можно отметить также еще несколько факторов, которые могут способствовать усилению эффекта:

1) реальные источники излучения обладают значительными собственными низкочастотными флуктуациями, что приводит к значительному уменьшению эффективной ширины частотного спектра излучения;
2) анизотропия оптических свойств биологических тканей позволяет рассматривать биосреду как структуру из элементов в виде открытых оптических резонаторов, соединенных в связанные системы с некоторой добротностью.

Предположительной причиной биологической активности, по мнению авторов, является то обстоятельство, что при воздействии на биосреду низкоинтенсивного излучения в ней возникает широкий спектр звуковых колебаний. Воздействие этих колебаний на среду эквивалентно ее селективному нагреву. При селективном нагреве увеличивается скорость ферментных реакций, что, возможно, и объясняет стимулирующий эффект.

Интересна попытка авторов работы [54] объяснить стимулирующий эффект влиянием ЛИ на биологические мембраны. Подход базируется на следующем предположении: воздействие ЛИ приводит к неоднородностям температурного поля в биотканях вследствие неравномерного распределения поглощающих центров (биомембран, белков и ионов в растворе). Характер температурной неоднородности зависит от длины волны и спектральных характеристик излучения. Температурная неоднородность может привести к деформациям клеточных мембран, которые являются не только механическими перегородками в клетках, но и высокоизбирательными фильтрами, поддерживающими концентрацию ионов калия и натрия по обе стороны мембраны. Нарушение равенства концентрации или температуры по обе стороны мембраны приводит к появлению осмотического давления на нее. В связи с различной проницаемостью мембран для молекул воды и ионов возникает перепад давлений, который приводит к поперечному смещению мембраны. В результате расчетов авторы получили выражение, позволяющее оценить частоту модуляции, при которой наблюдается описанный эффект:

$$\omega_{мод} = \frac{10^4}{d\left(d^4 + 10^2\right)^{\frac{1}{4}}}. \qquad (18)$$

Здесь d-область изменения температуры и концентрации вблизи мембраны, размеры которой зависят от конкретного вида клетки (1-10мкм); $\omega_{мод}$-частота модуляции ЛИ.

В работе получены значения $\omega_{мод}$ порядка 10^2-10^3 Гц, которые хорошо согласовались с экспериментальными данными. В экспериментах использовалось ЛИ с длиной волны от 0.4 до 1 мкм.

Рассматривая и сопоставляя результаты, к которым пришли авторы рассмотренных публикаций, можно заметить, что причиной биологической активности ЛИ предполагается не действие излучения лазера само по себе, а модуляция его частотами, совпадающими с частотами резонансного поглощения либо белковых молекул, либо клеточных мембран. Это обстоятельство позволяет предположить, что подбором частоты следования импульсов и их формы можно добиться большей выраженности стимулирующего эффекта.

1.4. Лазерные офтальмокоагуляторы ближнего инфракрасного диапазона

В настоящее время в мире выпускается достаточно много лазерных офтальмологических установок, применяемых для лечения заболеваний глаз. Установки можно классифицировать следующим образом:

1. Установки для эндоофтальмохирургии (излучение подводится через световод).
2. Установки для транспупиллярной офтальмохирургии (подвод излучения осуществляется через оптические среды глаза).

1.4.1.Эндоофтальмоустановки

Эндоофтальмоустановки предназначены для применения в случаях, когда подвод излучения непосредственно через оптические среды глаза затруднен или невозможен. К таким случаям можно отнести повреждение или помутнение хрусталика, катаракту, внутриглазные кровоизлияния. Впервые коагуляция сетчатки с использованием оптического волокна была осуществлена в 1964 году, но широкое распространение такого рода установки получили только в последнее десятилетие. Подвод излучения к тканям производится через световод, который чаще всего вводится внутрь глаза через слезный канал. Чаще всего применяются аргоновый, гелий-неоновый, $YAG:Nd^{3+}$ и полупроводниковый лазеры. Были попытки использования эксимерных лазеров, но последние не нашли широкого применения в связи с тем, что излучение УФ диапазона очень интенсивно поглощается биологическими тканями, поэтому глубина его проникновения не превышает нескольких десятков микрометров. Кроме того, ультрафиолетовое излучение представляет опасность для органов зрения обслуживающего персонала, что требует принятия особых мер безопасности [55]. Из лазеров, работающих в БИК диапазоне, используются $YAG:Nd^{3+}$ лазеры,и в последнее время все шире используются полупроводниковые лазеры.

1.4.2. $YAG:Nd^{3+}$ эндоофтальмокоагуляторы

Впервые $YAG:Nd^{3+}$ эндоофтальмокоагулятор был предложен в 1983 году [56]. Работы над созданием $YAG:Nd^{3+}$ эндоофтальмокоагуляторов были стимулированы высокой стоимостью аргоновых эндолазеров и ограниченной их пригодностью. Авторам удалось создать недорогой, неприхотливый в обслуживании и компактный эндолазер. Эта установка оказалась более эффективной в некоторых случаях, чем эндоустановка на основе аргонового лазера.

Главный недостаток $YAG:Nd^{3+}$ эндолазеров заключается в сильной зависимости эффекта коагуляции от содержания в тканях пигмента меланина, основного поглотителя ИК излучения. Кроме того, изучение срезов сет-

чатки после коагуляции фовеальной зоны показало, что излучение практически не поглощается пигментами сетчатки. Это обстоятельство, как уже отмечалось, весьма полезно, если необходимо оставить сетчатку интактной, но в случае, когда следует воздействовать именно на сетчатку, $YAG:Nd^{3+}$ эндолазер может оказаться менее эффективным, чем другие типы лазеров.

В работе [57] дано описание семейства $YAG:Nd^{3+}$ эндолазерных систем, разработанных в институте оптоэлектроники Варшавской военно-технической академии. Система предназначена для коагуляции сетчатки глаза и цилиарного тела через склеру. Метод основан на относительно высоком коэффициенте пропускания склерой излучения БИК диапазона. Источником излучения служил $YAG:Nd^{3+}$ лазер с энергией импульса до 0.5 Дж. Во время коагуляции сетчатки профилированный наконечник световода вводился через слезный мешочек, а наблюдение глазного дна осуществлялось через микроскоп.

В России над созданием $YAG:Nd^{3+}$ эндолазерных систем с 1989 года работал коллектив офтальмологов под руководством Коссовского Л.В. Ими создана первая советская эндолазерная установка [58,59]. В этих работах сообщается об успешном клиническом использовании описанных аппаратов. В работе [60] сообщается о создании эрбий-ИАГ эндолазера, примененного для иссечения мембран в стекловидном теле на глазах кроликов.

Хорошие эксплуатационные характеристики делают $YAG:Nd^{3+}$ лазеры весьма привлекательным для создания на их основе эндолазеров для лечения заболеваний глаз.

1.4.3. Полупроводниковые эндоофтальмокоагуляторы

По мнению автора [61],в ближайшие 5 лет развитие лазерной офтальмологии ознаменуется широким внедрением в клинику твердотельных полупроводниковых лазеров. С этим видом лазерных коагуляторов связаны большие надежды медиков и разработчиков медицинской аппаратуры. Полупроводниковые лазеры (ППЛ) обладают рядом преимуществ перед другими лазерами, применяемыми для создания фотокоагуляторов [62]:

1) ультракомпактность (выпускаемые в настоящее время коммерческие типы эндолазеров в десятки раз меньше, чем наиболее распространенные сегодня аргоновые и $YAG:Nd^{3+}$ эндолазеры);
2) высокая экономичность, обусловленная относительно высоким коэффициентом полезного действия – 30-70% у ППЛ и 1-3% у традиционных лазерных излучателей, что дает принципиальную возможность создания полностью автономных эндолазерных установок, работающих на никель-кадмиевых аккумуляторах;
3) более продолжительный срок службы (до 30000 часов)[59];
4) бесшумность работы, так как отсутствует необходимость в принудительном водяном или воздушном охлаждении;

5) относительная дешевизна по сравнению с аргоновыми и газовыми лазерами;
6) простота сопряжения со световодами.

Согласно [63], эндолазерные коагуляты, произведенные ППЛ, идентичны аргоновым. Отмечается тот факт, что для производства идентичных лазерных очагов коагуляции при применении ППЛ нужна намного меньшая мощность излучения, чем при использовании аргонового лазера [64,65]. Следует отметить, что диодная эндолазерная коагуляция пока еще не получила широкого распространения, но имеющиеся уже сегодня результаты экспериментов по применению полупроводниковых эндолазеров позволяют говорить о перспективности данного направления лазерной техники.

1.4.4.Офтальмокоагуляторы БИК диапазона

Офтальмокоагуляторы предназначены для подвода энергии оптического излучения к внутриглазным тканям через оптические среды глаза. Офтальмокоагуляторы на базе ППЛ и $YAG:Nd^{3+}$ лазеров применяются весьма широко в офтальмологии, их эффективность подтверждается множеством публикаций. Особый интерес представляют появившиеся относительно недавно на рынке ППЛ фотокоагуляторы. Впервые ППЛ офтальмокоагулятор был предложен в 1987 году, а уже в 1989 году на рынке появилась первая коммерческая модель фирмы "Keeler", хорошо зарекомендовавшая себя в клинической практике. Эффективность работы этой установки подтверждена исследователями института глазных болезней им. В.П. Филатова АМН Украины [66]. Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности ППЛ коагуляторов для лечения заболеваний глазного дна. Работы по созданию аналогичных установок интенсивно ведутся учеными СНГ. Так, в частности, имеется сообщение о создании отечественного ППЛ офтальмокоагулятора совместно учеными МНТК "Микрохирургия глаза" и учеными Санкт-Петербургского физико-технического института им. А.Ф. Иоффе [67]. Параметры неодимовых и полупроводниковых офтальмокоагуляторов, разработанных и производимых предприятиями СНГ и специализирующимися в выпуске лазерной медицинской техники зарубежными фирмами, представлены в табл.2 [8,68,69].

2.Моделирование особенностей взаимодействия ЛИ БИК диапазона с тканям глазного дна

Целью работы являлось создание математической модели, позволяющей рассчитать температурное поле при облучении тканей глазного дна лазерным излучением и определить границы очага лазерокоагуляции. Рассматривалась двухслойная цилиндрическая модель Хэма-Кларка, так как в основном излучение поглощается пигментным эпителием и сосудистой оболочкой. Поглощением сетчатки и склеры можно пренебречь. Радиус области

Таблица 2

Параметры лазерных офтальмокоагуляторов БИК диапазона

фирма	модель лазера	тип лазера	регулировка энергии	длительность импульса	диаметр пятна, мкм	мощность излучения, Вт	энергия импульса, мДж	охлаждение
HGM Medical Lasers Inc.	PENACLE ™	YAG:Nd^{3+}	—	—	—	—	10	воздушное
HGM Medical Lasers Inc.	SURGICA ™ KG	YAG:Nd^{3+}	—	—	—	10	—	воздушное
Alkon	Alcon 3000LE	YAG:Nd^{3+}	—	—	—	—	10	воздушное
H.S. Meridian Inc.	Mikroruptor III	YAG:Nd^{3+}	—	—	—	0.2-10	—	водяное
IRIS Medical Instruments Inc.	Oculight SL	As-Ga	—	0.1 1 с	—	0-3	—	воздушное
Keeler Instruments Inc.	Keeler Microlaser	As-Ga	плавная	0.02 1 с	100-500	0-1.2	—	воздушное
Coherent	Coherent M 9900	YAG:Nd^{3+}	плавная	15 нс	25	—	0-15	воздушное
Option	Virual-YAG	YAG:Nd^{3+}	дискретная	7 нс	30	—	0.4-10	воздушное
Iskra Electronica	Thor	YAG:Nd^{3+}	плавная	5 нс	15	—	0-10	воздушное
	Ятаган-4	YAG:Nd^{3+}	плавная	8нс	50	—	1-16	—
МНТК "Микрохирургия глаза"	Экспериментальный фотокоагулятор	In-Ga-As-P	плавная	0.025-0.85 нс	100-500	0-1	—	—

выбран равным радиусу светового пятна на сетчатке. При расчете решалось дифференциальное уравнение теплопроводности [39]:

$$\frac{dT}{dt} - \frac{q}{\rho x} = \frac{q}{\rho x}\left(\frac{d^2T}{dr^2} + \frac{1}{r}\frac{dT}{dr} + \frac{d^2T}{dz^2}\right). \qquad (19)$$

При нулевых начальных и граничных условиях для цилиндрической модели: $T(r,z,0)=0; T(R,Z,t)=0$. Здесь q-энерговыделение в поглощающих средах; R,Z=1 см (порядка размера глаза). Коэффициенты ρ, χ, c для ПЭ и СО приведены в табл.3 [41,42,43].

Мощность поглощаемого оптического излучения в ПЭ и СО задавалась выражениями:

$$P_1 = P_0 exp(-\alpha_1 z),$$
$$P_2 = P_0\alpha_2 exp\left(d(\alpha_1 - \alpha_2) - \alpha_2 z\right), \qquad (20)$$

где P_0-интенсивность облучения сетчатой оболочки при $r=z=0$; d-толщина пигментного эпителия; α_1 и α_2-коэффициенты поглощения ПЭ и СО соответственно. Для нормальной ткани они принимались:300 см$^{-1}$ для ПЭ и 50 см$^{-1}$ для СО. R-радиус пятна излучения на сетчатке. Типичные значения радиуса пятна сфокусированного излучения при применении офтальмокоагуляторов лежат в области 25-100 мкм. При расчете R принимался равным 100 мкм. Рассматривались мощности 0.1-10 Вт.

Расчет доли денатурированных молекул производился по формуле [25]:

$$\frac{dS}{dt} = -KS, \qquad (21)$$

где S -количество облучаемого материала; K-коэффициент скорости биохимичекой реакции, который определялся зависимостью:

$$K = \frac{kT}{h} exp\left[\frac{(\Delta H - T\Delta S)}{RT}\right]. \qquad (22)$$

Здесь ΔH-изменение свободной энергии; ΔS-изменение энтропии . Величины ΔH и ΔS являются константами, которые определяются характером конкретной химической реакции и внешними условиями. В данном случае ΔH=573000 Дж/(моль·К); ΔS=1390 Дж/(моль·К) [21].

Таблица 3

Параметры пигментного эпителия и сосудистой оболочки

ткань	d,мкм	c, кал/°С·г	ρ, г/см³	χ, кал°С/с·см
ПЭ	10	0.76	1.17	0.0015
СО	100	0.87	1.17	0.0019

Кроме того, сделана попытка оценить и промоделировать влияние изменения оптических свойств тканей при коагуляции белков. С этой целью поставлен эксперимент, в котором измерялось пропускание нормальной и денатурированной ткани. В качестве модельной среды использовался раствор яичного белка альбумина. Выбор модельной среды обусловлен доступностью экспериментального материала и хорошей изученностью его физических свойств, а также удобством наблюдения процесса коагуляции в образце. Пропускание измерялось в интервале от 0.48 до 0.81 мкм на спектрофотометре. На длине волны 0.815 мкм также проводились измерения с помощью ППЛ. Исследовались образцы толщиной 4 мм. Коагуляция производилась в термостате. Образцы выдерживались 30 минут при температуре 70 ^{0} С до полной денатурации белка. На основании экспериментальных данных построены графики, изображенные на рис.7 и рис.8. Статистическая обработка результатов эксперимента не проводилась. На основании экспериментальных результатов можно сделать вывод о том, что оптические свойства биологических тканей при коагуляции, вызванной излучением лазера, претерпевают значительные изменения. Так как изменения коэффициента поглощения при коагуляции не происходит [45], то уменьшение пропускания образца было обусловлено изменением рассеивающих свойств вследствие изменения внутренней структуры ткани [45]. Предполагается, что пропускание зависит от концентрации денатурированных молекул и может быть аппроксимировано выражением:

$$G=gf/f_0., \tag{23}$$

где G-ослабление оптического излучения средой, f-концентрация коагулированных молекул, f_0-концентрация молекул белка в нормальной ткани, g-коэффициент ослабления, связывающий ослабление ОИ с концентрацией денатурированных молекул. В этом случае выражения (20) принимают вид:

$$P_1 = P_0 exp(-(\alpha_1 + G)z),$$

$$P_2 = P_0 \alpha_2 exp(d(\alpha_1 - \alpha_2) - (\alpha_2 + G)z). \tag{24}$$

Программа для расчетов написана на языке Паскаль. Вначале для каждого момента времени вычислялась температура в элементарном объеме облучаемой области и при превышении температуры нагрева 50 ^{0}С вычислялась концентрация денатурированных молекул. Температура 50 ^{0}С выбрана из того условия, что она является пороговой [25], то есть коагуляция белков начинается только при ее превышении. Для каждого временного интервала вычислялось изменение пропускания, и следующий временной интервал рассматривался уже с другим значением параметра. Расчет производился с учетом и без учета изменения пропускания. Графики координат очага лазеркоагуляции, полученные в результате расчетов для различных времен экспозиции, приведены на рис.9,10,11. Более темными линиями представлены границы очага лазеркоагуляции без учета изменения оптического пропускания биотканей в результате нагрева. Светлые линии- координаты

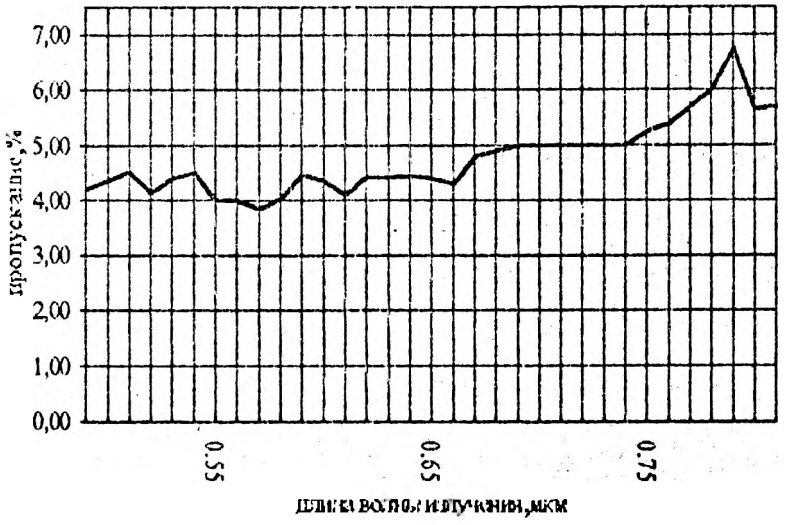

Рис.7 Пропускание коагулированного образца

Рис. 8. Пропускание некоагулированного образца

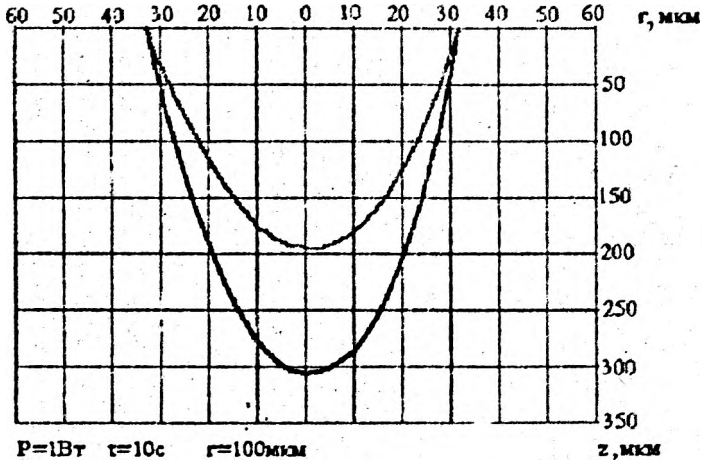

Рис.9 Границы очага лазерокоагуляции при мощности лазерного излучениия P=1Вт, времени облучения t=10с, радиусе светового пятна r=100мкм

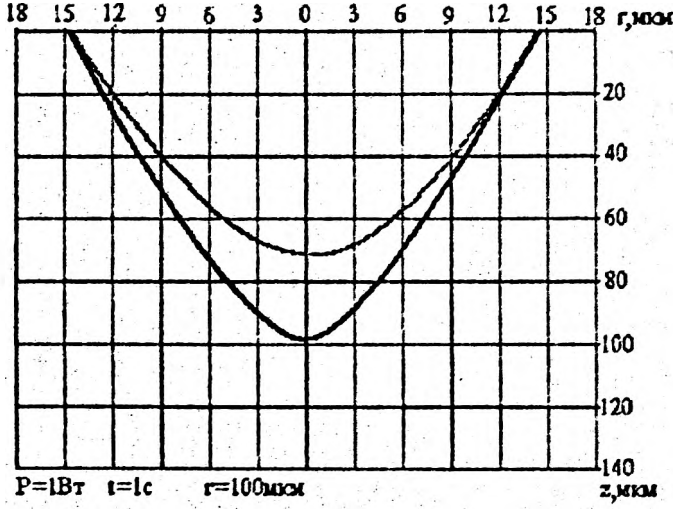

Рис.10 Границы очага лазерокоагуляции при P=1Вт, t=1с, r=100мкм

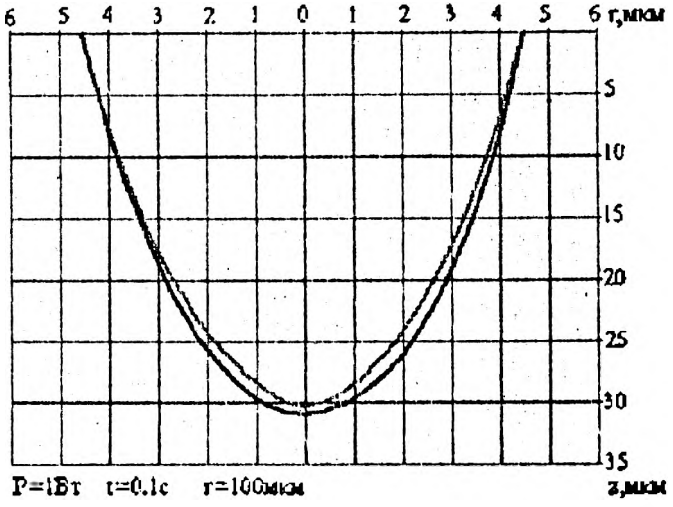

Рис.11 Границы очага лазерокоагуляции при P=1Вт, t=0.1c, r=100мкм

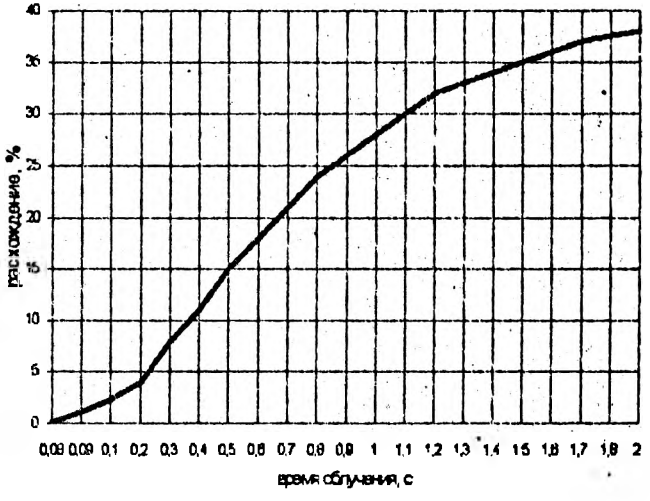

Рис. 12 Зависимость расхождения между максимальными глубинами очага лазерокоагуляции, полученными без учета и с учетом изменения оптического пропускания для различных времен экспозиции

границы очага лазерокоагуляции, вычисленные с учетом изменения оптического пропускания.

Анализируя зависимость, изображенную на рис.12, можно заметить, что при времени экспозиции менее 0.1с рассчитанные с учетом и без учета изменения оптического пропускания координаты границ очага коагуляции практически не отличаются. В интервале 0.1-1с расхождения быстро увеличиваются, а при больших временах облучения эти расхождения быстро достигают насыщения и в дальнейшем не превышают значений порядка 40%, даже при времени облучения 10с и мощности ЛИ 5-10 Вт, что объясняется полной денатурацией белков. Таким образом, можно сделать вывод о необходимости учета изменения оптического пропускания ткани при времени облучения биологических тканей более 0.1с.

Литература

1. Гамалея Н.Ф. Биологическое действие лазеров- Киев: Здоров'я,1969.-243с.
2. Pratesi P., Perdini C. Laser di potenza: applicazioni medichi- Roma: 1989.- 650 p.
3. Mihran R. T. Interaction of laser radiation with structures of the eye// IEEE Trans. Education.- 1991.-V. 34, N 3.-P.250-259.
4. Zvong H.G., Little H.L., Vassiliadis A. Argon Laser Photocoagulation// Saint Louis: C.V. Mosby Company, 1975.-P.143-162.
5. L'Esperance F.A. Ocular photocoagulation a stereoscopic atlas// Saint Louis: C.V. Mosby Company. 1975.- P.93-105.
6. Сапрыкин П.И., Шубочкин Л.П., Сумарокова Е.С. Лазеры в офтальмологии.-Саратов: Саратовский государственный университет, 1982.-113с.
7. Волков В.В. Применение лазеров в офтальмологии// Известия АН СССР. Серия физическая.- 1982.- Т.46, N 8.- С.1548-1555.
8. Беликова И.Н., Белоногова Е.К., Дьяконова Ю.Г. Лазерная медицинская техника. Обзор отечественного рынка// Лазерная техника и оптоэлектроника.-1992.- N 1-2.- С.186-194.
9. Елисеев П.Г., Фам Ван Хой. Применение полупроводниковых лазеров в медицинской технике// Труды физического института РАН.- 1992.- Т. 216.- С.186-194.
10. Geeraets W.J. The loss of light energy in retina and choroid// Arch. Ophtalm.- 1960.-V.64, N 3.-P.606-615.
11. The relative absorption of thermal energy in retina and choroid/W.J. Geeraets, R.S. Williams, G. Chan, et al.// Invest. Ophtalmol.-1962.- V.1, N 3.- P.340-347.
12. Geeraets W.J. Ocular spectral characteristics as related to hazards from lasers and light sources// Amer. J. Ophtalmol. - 1969.-N 5.-P.350-355.
13. Boetther E.A., Wolter J.R. Transmission of the ocular media// Invest. Ophtalmol.- 1962.- V.1, N 7.- P.776-783.

14.Ковач Р.И. Термические эффекты в моделях тканей глазного дна при воздействии интенсивных источников света// Зарубежная радиоэлекроника.- 1977- N9.- С.-87-96.
15.Тучин В.В. Шубочкин А.Л. Применение лазеров в офтальмологии. Ч.1.Взаимодействие оптического излучения с тканями глаза.// Обзоры по электронной технике. Сер.11. Вып.2.-М.:ЦНИИ "Электроника". 1984.-54с.
16.Преображенский П.В., Шостак В.И., Балашевич Л.И. Световые повреждения глаз- Л.:Медицина, 1986.- 26с.
17.Файн С., Клейн Э. Биологическое действие излучения лазера- М.:Атомиздат, 1968.- 103с.
18.Evans L.R., Morgan C.G. Intensity distribution of focused laser beams in bio-medical studies// Physics in medicine and biology.-1969.-V. 4, N 2.- P. 202-212.
19.Борн М., Вольф Э. Основы оптики- М.:Наука, 1970.- 320с.
20.Глазков В.Н., Желтов Г.И. О новых возможностях применения лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в лечении заболеваний глазного дна// Изв. АН СССР. Сер. физическая.-1990.- Т.54.- С.1941-1948.
21.Глазков В.Н., Желтов Г.И. Лазерный метод определения температурной зависимости константы скорости фотокоагуляции in vivo// Весці АН БССР. Сер. фіз.-мат. навук.- 1986.-Вып. 3.- С.3-16.
22.Лазеры в клинической медицине/ Под ред. А.Ф. Плетнева.- М.:Медицина, 1981.- 340с.
23.Антипенко Б.М., Берзин Г.И. Лазеры ближнего и среднего инфракрасного диапазона в офтальмоонкологии// Известия АН СССР. Сер. физическая.-1990.- Т.54, N 10.- С.1935-1939.
24.Волков В.И., Балашевич Л.И. О выборе генератора для фотокоагуляции глазного дна// Офтальмологический журнал.-1978.- N 5.- С.330-333.
25.Маршалл Э. Биофизическая химия. Принципы, техника и приложения- М.:Мир, 1981.- 358 с.
26.Hu C.L., Barner F. S. The thermal-chemical damage in biological material under laser irradiation// IEEE Trans. Bio Medical Enging.- 1970.- V.BME-17, N 3.- P. 220-229.
27.Либерсон М.Н., Имас Я.А., Рубанова Г.М. К вопросу о тепловом повреждении пигментированных тканей лазерным излучением// Применение методов и средств лазерной техники в биологии и медицине. Труды Всесоюзной конференции.- Киев:-Наукова думка.- 1982.- С.207-211.
28.Wheeler C.B. Calculation of retinal temperature distributions resulting from laser irradiation of the eye: 1.Continuos lasers.// Phys. Med. Biol.-1976.- V.21, N 4.- P.616-630.
29.Карслоу Г., Егер Д. Теплопроводность твердых тел- М.:Наука, 1964.- 130с.
30.Vassiliadis A. Ocular damagee from laser radiation// Laser application in medicine and biology. V.1- New York and London: Plenum Press, 1971.- P.125-162.

31.Priede L. A., Welch A.J. A dimentionless model for the calculation of temperature increase in biologic tisssues exposed to monionizing radiation// IEEE Trans. Biomedical. Engen.- 1979.- V. BME-26, N 4.- P. 244-260.
32.Griess G.A. Blankenstein M. F. Multiple-Pulse laser retinal damage tresholds// Amer. Industrial Hygiene Association J.- 1981.- V. 42, N 4.- P.287-292.
33.Griess G.A. Blankenstein M. F., Villiford G.C. Ocular damage from multiple-pulse laser exposures// Heals phys.- 1980.- V. 42, N 6.- P.921-927.
34.Слайни Д.Х. Механизмы взаимодействия лазерного излучения с глазными тканями: установление предельных уровней облучения человека// Квантовая электроника.- 1981.- Т.8, N 12.- С.2640-2649.
35.Vos J.J. A theory of retinal burns// Bull. Math. Byophys.- 1962.- V.24, N1.- P. 115-119.
36.Ham W.T. Flash burns in the rabbit retina// Am. J. Ophtalmol.- 1958.- V.46, N 7.- P. 700-706.
37. Ham W.T. Ocular effects of laser radiation// Acta Ophtalmol.- 1965.- V.43, N 4.- P.390-397.
38. Clarke A.M. An equilibrium thermal model for retinal injury from optical sourse// Appl. Opt. Soc. Amer.- 1969.- V.8, N 10.- P.1051-1056.
39.Mainster M.A. Retinal-temperature increases prodused by intense light sourses// J. Opt. Soc. Amer.- 1970.- V.60, N 3.- P.260-263.
40.Lund David J., Beatrice Edvin S. Near infrared laser ocular bioeffects// Health. Phys.- 1989.- V.56, N 5.- P. 631-636.
41.White T.G., Mainster M.A., Tips J.H. Chorioretinal Thermal Behavior// Bull. of mathematical Biophisics.- 1970.- V.32- P. 315-322.
42.Spells K.E. The Thermal Conductivities of Some Biological Fluids// Phys. Med. Biol.-1960.- V.5, N 2.- P.139-153.
43.Hayes J.R., Wolbarsht M.E. Thermal Model for Retinal Damage Indused by Pulsed Lasers// Aerospace Medicine.- 1968.- V. 39, N 5.- P. 474-480.
44.Ильясов И.К., Приходько К.Б. Метод Монте-Карло для расчета температурного распределения в рассеивающей биологической среде, нагреваемой лазерным импульсом// Письма в ЖТФ.- 1994.- Т.20, вып. 4.- С.76-81.
45.Васильев В.Н., Серков С.К. Тепловое состояние органической ткани при воздействии лазерного излучения// Инженерно-физический журнал.- 1992.- Т. 63, вып. 4.- С.449-456.
46.Zaidi Q., Pocorny J.. Appearance of pulsed infrared light second harmonic generation in the eye// Appl. Opt.- 1988.- V.27, N 6.- P. 1064-1068.
47.Motamedi M., Welch A. J., Chaong Wai-Fung. Thermal lensing in biologic medical// IEEE J. Quantum El ctr.- 1988.- V. 24, N4.- P. 309-313.
48.Jerath M.R., Gardner C.M., Rylander H.G. Dynamyc optical property changes implication for reflectance feedback control of photocoagulation.// J. Photochem. Photobiol.- 1992.- N 16.- P.113-126.

49.Iang J., Welch A.J., Rylander H.G. Rate process parametrs of albumen// Lasers Surg. Med.- 1991, N 11.- P.188-190.
50.Optical properties of normal, deseased and laser photocoagulated myacardium at the YAG:Nd^{3+} wavelenght. R. Splinter , R.H. Svenson L. Littmann et al. // Lasers Surg. Med.- 1991, N 11.- P. 117-124.
51.Kurocava J., Ouchi H., Taguchi J. et al. Surgical application of low-power lase: experimental study, development// Nippon Geca Gakkai Zasshi.- 1989, N 96.- P. 1585-1588.
52.Ушкова Л.М., Малькова Н.Ю. Низкоинтенсивная лазерная терапия в офтальмологии. Медико-биологические эксперимен-тальные исследования. Опыт использования в клинике и на производстве. Аппаратура// Лазерная биология и лазерная медицина. Практика. Материалы докладов республиканской школы-семинара. Ч.2.- Тарту: 1991.- С.53-59.
53.Леонов П.Г., Никитин С.Ю., Гукман Г.И. Возможная роль оптико-акустических эффектов в низкоинтенсивной лазерной терапии// Лазерная биология и лазерная медицина. Практика. Материалы докладов республиканской школы-семинара. Ч.2.- Тарту.- 1991.- С.65-72.
54.Воронина С.Ю., Каплан М.А., Степанюк В.А. Воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения на биоткани// Письма в ЖТФ.- 1990.- Т.16, вып.6.- С.56-59.
55.Глинчук Я.И., Мамсиев А.С. Эндолазеры в офтальмохирургии. Обзор литературы// Офтальмохирургия.- 1991.- N 3.- С.44-50.
56.Peyman G.A., Conway M.D., Ganti S. A neodimium-YAG endolaser// Ophtalmic. Surg.- 1983.- V.14.- P.309-313.
57.Зенкевич Я., Новаковский В. Применение YAG:Nd^{3+} лазера в офтальмологии// Известия АН СССР. Сер. физическая.- 1990.- Т. 54, N 10.- С.1935-1940.
58.Коссовский Л.В., Артемьев Н.В. Игнатьев С.В. Офтальмохирургический неодим-гранатовый эндолазерокоагулятор непрерывного режима на волоконной оптике (ИАГ эндолазер)// Офтальмохирургия.- 1989.- N 3-4.- С. 67-68.
59.Коссовский Л.В., Артемьев Н.В. Использование неодимового ИАГ-эндолазера для коагуляции ткани заднего сегмента глаза// Огнестрельная травма органа зрения. Тезисы научной конференции.- Л.:1989.-С.67-68.
60.Margolis T.J., Farmath D.A., Destro M. Erbium YAG laser surgery of experimental vitreous membranes// Arch. Ophtalm.-1989.- V.107.- P. 424-428.
61.Mc Hug J.D.A., Marchall J., Hamilton A.M. Diode laser: a new era in reetinal photocoagulation// Second International Congress of Laser Technology in Ophtalmology.- Lugano: 1989.- P.19.
62.Puliafito C.A. Transpupillary and endophotocoagulation with a semiconductor diode laser// Second International Congres of Laser Technology in Ophtalmology.- Lugano: 1989.- P.20.
63.Puliafito C.A., Deuth T.F., Boll J.M. Semiconductor laser endophotocoagulation of the retina// Arch. Ophtalmol.- 1987.- V.105.- P.484-487.

64.Federman J.L., Ducer J.S., Shubert H.D. Semiconductor diode laserendocoagulation// Second International Congres of Laser Technology in Ophtalmology.- Lugano: 1989.- P.21
65. Semiconductor diode laser photocoagulation of human malignant melanoma. R. Brancato.,R. Pratesi, G. Leoni et al. // Amer. J. Ophtalm.- 1989.- V.107, N 3.- P.295-296.
66.Катинцева Л.Т., Коэина Л.В., Нестеров Ю.В. Диодный лазер в лечении диабетической ретинопатии// Офтальмологический журнал.- 1994.- N 3.- С.129-131.
67.Первый отечественный полупродниковый лазерный офтальмокоагулятор. Л.И. Балашевич, Д.З. Гарбузов, С.Е Гончаров и др. // Офтальмохирургия.- 1992.- N 3.- С.36-44.
68.Семенов А.Д.. Крылов Л.А., Анализ применения установок фирм "Coherent", "Opton", "Iscra Electrooptica" при ИАГ-лазерной задней капсулотомии// Офтальмохирургия.- 1991.- N 4.- С. 60-63.
69.Laser specification tables// Laser Phocus World. Medical Laser Buyer Gyide.- 1994.- P.60-63.