

13. Могильный В. В., Грицай Ю. В. Динамика голограмм в полимерной среде, вызванная образованием противофазной дифракционной структуры // Оптика и спектроскопия. 1997. Т. 83. № 5. С. 832–836.
14. Mogilny V. V., Gritsai Y. V. Dynamic holograms in polymeric media under photoinduced diffusion // Proc. SPIE. 1997. Vol. 3402. P. 100–107.
15. Могильный В. В., Грицай Ю. В. Формирование фазовых рельефов при фотодимеризации производных антрацена в стеклообразных полимерах // Взаимодействие излучений и полей с веществом: В 2 т. Иркутск, 1999. Т. 1. С. 308–318.
16. Могильный В. В., Грицай Ю. В., Ковалев С. В. Периодические поверхностные фоторельефы в стеклообразных и высокоэластичных полимерах // ЖТФ. 1999. Т. 69, вып. 8. С. 79–83.
17. Грицай Ю. В., Могильный В. В. Влияние взаимодействия фотоиндуцированных дефектов на динамику фазовых голографических решеток в антраценсодержащих полимерных слоях // Вестник БГУ. Сер. 1. 2000. № 3. С. 14–18.
18. Могильный В. В., Грицай Ю. В. “Скрытая” запись фазовых голограмм с самоусилением в полимерной среде с фотоиндуцированной диффузией // Письма в ЖТФ. 2001. Т. 27. № 2. С. 42–47.
19. Грицай Ю. В., Могильный В. В. Динамические фазовые голограммы при обратной фотодимеризации монозамещенного антрацена в полимерном слое // Оптика и спектроскопия. 2001. Т. 90. № 6. С. 997–1000.
20. Грицай Ю. В., Могильный В. В. Фотоиндуцированный захват подвижных молекул в антраценсодержащих полимерных слоях // Материалы 4 междунар. конф. «Взаимодействие излучений с твердым телом». Минск, 2001. С. 125–127.
21. Resolution improvement of surface photorelief recording / U. V. Mahilny, Yu. V. Gritsai, A. I. Stankevich et al. // Tech. Dig. Conf. on Lasers and Technologies (LAT). Moscow, 2002. LThM20.

А. М. Лисенкова, В. А. Фираго, И. А. Кобак, В. Г. Пикулик

ОПТОЭЛЕКТРОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

Введение

Прогресс медицины на современном этапе в значительной степени определяется достижениями электроники. Особое место в последнее время занимают системы, использующие для диагностики и лечения различные лазерные и другие устройства оптоэлектроники. Накопленные данные объективно свидетельствуют об эффективности использования лазеров в хирургии, онкологии, гинекологии, кардиологии, стоматологии и других областях медицины. Широкое распространение получило применение низкоинтенсивного (не повреждающей интенсивности) лазерно-

го излучения (НИЛИ) в терапии и рефлексотерапии. Оно оказывает гипосенсибилизирующее, биостимулирующее действие, улучшает ряд клинико-иммунологических показаний при лечении многих острых и хронических заболеваний [1–6]. Применение лазеров в диагностике основывается на оптическом зондировании тканей. При этом используются уникальные свойства лазерного излучения (ЛИ): монохроматичность, когерентность, направленность, поляризованность, возможность генерации от сверхкоротких импульсов до непрерывного излучения. Оптическое зондирование биотканей позволяет получить информацию о структурно – пространственных параметрах молекул, клеток и органов и об их жизнедеятельности. Важно, что методы лазерной диагностики применимы непосредственно в живом организме (*in vivo*), а не только при исследованиях отделенных от тела субстанций в пробирке (*in vitro*).

1. Лазерные приборы для биомедицинских целей

Первые работы по созданию лазерных приборов для медицины были начаты в конце 80-х годов, когда был создан один из первых в Беларуси компактный лазерный терапевтический прибор «Лазер – 1К». В состав комплекта входили устройство лазерной терапии на основе полупроводниковых лазеров на длинах волн 0.76–0.91 мкм; измеритель мощности лазерного излучения, таймер, сменные насадки для подвода излучения к биотканям. Прибор дополнительно комплектовался диагностическим устройством, обеспечивающим измерение проводимости в точках акупунктуры в диапазоне токов 0.05–1 мкА, и возможность анализа меридианов с помощью ЭВМ.

«Лазер-1К» применялся в НИИ кардиологии как физиотерапевтический прибор, в том числе для неинвазивного облучения крови, в Минской инфекционной клинической больнице в комплексной терапии инфекционных болезней и в 4 городской клинической больнице (Минск) для лечения эпиконциллита, плечелопаточного полиартрита, деформирующего артроза, трофических язв на почве тромбофлебита. В отзывах на применение прибора отмечался положительный результат, полученный при лечении рожи, как первичной, так и рецидивирующей, затяжных форм вирусных гепатитов, пневмоний и бронхитов. Эффект заключался в ускорении репарации и сокращении длительности лечения, анальгезирующем действии, улучшении микроциркуляции и уменьшения количества рецидивов болезни. Используемые методики лазерной терапии по эффективности превышали стандартные физиотерапевтические способы.

Прибор «Лазер – 1К» и его модификации использовались для терапевтического применения и в других клиниках Минска.

В дальнейшем интенсивно велись работы по разработке медицинских лазерных приборов на основе полупроводниковых излучателей, проводились исследования процессов взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами [2–11]. Изучалось воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения на различные биологические системы. Совместно с Институтом охраны материнства и детства выполнялся проект по изучению влияния лазерного излучения терапевтических доз на состояние иммунной системы экспериментальных животных [2–4]. Была создана многофункциональная лазерная медицинская станция, позволяющая оказывать иммуностимулирующее действие при различных патологиях, включая воздействия слабых доз радиации [2].

Для транспортировки лазерного излучения были разработаны сменные оптические головки различного применения. Точечный осветитель выполнен на ИЛПН-108 с перестраиваемой оптической системой, позволяющей формировать параллельный, расходящийся и сходящийся пучки. Минимальный размер формируемого пучка имел радиус 1 мм. Для лазерного воздействия на протяженные объекты (хирургические швы, раны и т. д.) был создан специальный осветитель, рассчитанный на установку лазерных излучателей мощностью до 40 мВт. Размеры облучаемой поверхности составляли 15 мм × 80 мм. Основные характеристики станции приведены в табл. 1.

Таблица 1

Технические характеристики лазерной медицинской станции

Длина волны облучения	700 – 1200 нм
Мощность излучения	0.1 – 40 мВт
Длительность экспозиции	0 – 9999 с
Частота модуляции	$2^8 - 2^{15}$ Гц
Число оптических каналов	2

Облучение экспериментальных животных НИЛИ ИК диапазона показало изменение содержания эритроцитов, гемоглобина и клеточных показателей крови. Важным результатом исследований явилось обнаружение эффективного влияния НИЛИ ИК диапазона на иммунную систему животных, подвергшихся длительному (14 суток) воздействию малых доз радиации (гамма-облучение, общая доза 1 Грей).

Предварительные клинические испытания показали также положительное воздействие НИЛИ на иммунную систему, страдающих беспло-

дием и невынашиванием беременности пациенток 7-й клиники Минска, возможность коррекции их гормонального статуса, а также усиление регенерации послеродовых разрывов у рожениц. Отмечался положительный эффект применения НИЛИ полупроводниковых лазеров при септических заболеваниях у детей с низкой иммунологической реактивностью [2].

Наряду с лазерными терапевтическими приборами, создавалась медицинская аппаратура на светодиодах. В 1997 г. был создан портативный аппарат инфракрасной лучистой терапии, предназначенный для использования в биологии и медицине при изучении взаимодействия излучения с биологическими объектами, лечении различных заболеваний, для целей акупунктуры. В состав прибора входят выносной блок с полупроводниковым ИК-излучателем и базовый блок управления работой излучателя, содержащий визуализатор и индикатор наличия ИК-излучения. Средняя мощность излучения на длине волны 0.94 мкм составляет 5–10 мВт, в импульсе – 100 мВт, радиус тела свечения – 1 мм, вес зонда с излучателем – 5 г, вес сетевого блока питания 50–150 г (в зависимости от конструкции). На рис. 1 приведена функциональная схема портативного оптического локатора ближнего действия для пространственного ориентирования слепых.

Светодиод СД излучает короткие импульсы инфракрасного излучения, которые после отражения от препятствия попадают на приемную линзу и фокусируются на фотоприемнике ФП. Для уменьшения влияния внешних засветок на чувствительность локатора применяется оптический фильтр, не пропускающий на фотоприемник видимое излучение. Импульсные сигналы с фотоприемника усиливаются усилителем УС и поступают на микропроцессор, который управляет работой узлов локатора

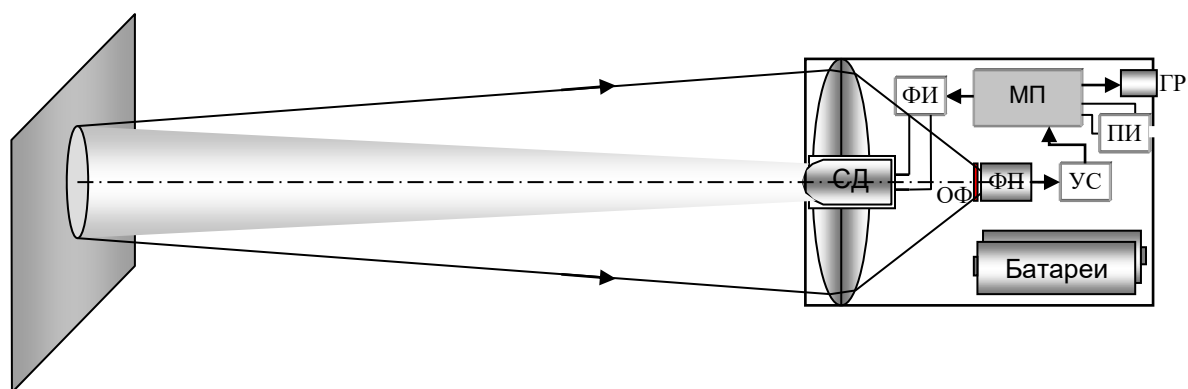


Рис. 1. Функциональная схема оптического локатора

и формирует сигналы звукового оповещения, поступающие на пьезоизлучатель ПИ или разъем ГР для внешнего наушника или телефона. Для уменьшения энергопотребления используется КМОП-микропроцессор и импульсный режим работы всех блоков. Оценка расстояния до препятствия производится по частоте повторения звуковых импульсов. Для этого на светодиод поступают импульсы, амплитуда которых модулирована по пилообразному закону. При уменьшении расстояния до препятствия мощность отраженных световых импульсов, приходящих на фотоприемник, увеличивается и процессор начинает регистрировать последовательность импульсов с нарастающей амплитудой. При этом он формирует редкие модулированные импульсы, поступающие на преобразователь, который создает редкие звуковые импульсы. При дальнейшем приближении к препятствию количество импульсов, фиксируемых микропроцессором, увеличивается и звуковые сигналы слышны чаще. Прибор выполнен в виде карманного фонарика. Основные технические характеристики прибора приведены в табл. 2.

Таблица 2

Технические характеристики модульного оптического локатора для слепых

Дистанция обнаружения объекта по отраженному оптическому сигналу с выводом информации на телефонный модуль	не менее 5 м
Энергопотребление	не более 10 мВт
Габаритные размеры: длина диаметр	170 мм 34 мм
Вес прибора с источником питания и телефонным модулем	130 г

Корпус локатора можно выполнить в другом виде, удобном для пользователя. Например, в виде оправы к очкам, в виде дополнения к головному убору, либо удобной ручки к легкой трости, которой обычно пользуются слепые люди на улице. Такой локатор позволяет быстро исследовать пространство в нужном для пользователя направлении на наличие препятствий, а трость даст привычное ощущение предметов на близком расстоянии. В Беларуси потребность в электронных поводьях оценивается в пределах тысячи штук, гораздо больше способны принять рынки России и Украины.

С использованием разработанной современной биомедицинской аппаратуры нами изучались особенности клеточного метаболизма и состояния антиоксидантной системы при воздействии лазерного излучения

[5, 6]. При этом осуществлялся контроль теплофизического состояния биообъектов для оценки влияния температуры на ход биохимических процессов. Создан комплекс аппаратуры, включающий полупроводниковые лазерные излучатели с программируемыми и контролируемыми параметрами (мощность до 40 мВт и $\lambda_{\text{изл}} = 0.63\text{--}1.5$ мкм) и низкотемпературный бесконтактный пирометр для контроля тепловых полей в процессе облучения биообъектов *in vitro* и *in vivo*. Это позволило подбирать режимы облучения с учетом влияния термических эффектов. Контроль теплового поля осуществлялся с разрешением 0.1 °С в диапазоне 10–40 °С [5, 6].

Изучалась реакция организма интактных животных и животных с введенной патологией при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения ИК диапазона. Были зафиксированы изменения активности ферментов антиоксидантной защиты и содержания перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени крыс. В серии экспериментов при облучении лазером с $\lambda_{\text{изл}} = 0.87$ мкм наблюдалась корреляция между снижением уровня конечного продукта ПОЛ–МДА (малоновый диальдегид) и повышением активности СОД (супероксиддисмутаза) и каталазы, определяющих антиоксидантный статус клетки. Лазерным излучением с определенными параметрами корректировались патологические состояния, смоделированные предварительным введением NaNO_3 и CCl_4 [6]. Исследования влияния НИЛИ на биохимические показатели интактных животных и на объекты с введенной патологией позволили дать практические рекомендации для выбора оптимальных параметров лазерного облучения для корректировки патологических состояний [5, 6].

Нами изучалась также возможность коррекции патологий щитовидной железы ИК лазерным излучением низкой интенсивности [5]. Подобные исследования очень важны, так как после Чернобыльской аварии в Беларуси наблюдается постоянный рост заболеваний щитовидной железы, особенно у детей. Проводилось компьютерное моделирование воздействия ЛИ на опухоли щитовидной железы и экспериментальные исследования [8]. С использованием разработанного комплекса лазерной аппаратуры проводилось облучение контактным и дистанционным методами щитовидной железы, сосудистых зон человека и животных *in vivo*, а также различных фракций щитовидной железы и печени экспериментальных животных *in vitro*. При контроле мощностных, спектральных и временных характеристик лазерного излучения, а также теплового режима зоны облучения исследовалась активность йод-пероксидазы, глутатион-трансферазы, глутатион – редуктазы щитовидной железы в норме и

патологии. Активность этих ферментов оказалась повышенной в злокачественных (капиллярном раке) и снижена в доброкачественных опухолях (аденоме). Создана модель гипотериоза с использованием мерказолила, изучено влияние ЛИ на процессы перекисного окисления липидов и систему антиоксидантной защиты в печени экспериментальных животных при введении мерказолила. Показана эффективность коррекции жизненно важных биохимических процессов путем влияния НИЛИ на активность ряда ферментов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов [5, 6].

2. Лазерные технологии повышения биодоступности лекарственных средств

В настоящее время ведутся интенсивные исследования по созданию научных подходов для увеличения биодоступности основных фармакологически активных компонентов лекарственных препаратов. Это необходимо для повышения эффективности введения лекарственных соединений в ткани и клетки без нарушения кожного покрова и, следовательно, для увеличения терапевтической активности, а также для снижения неблагоприятных эффектов, возникающих в организме при многократном применении лекарственных средств. В этом отношении особое внимание привлекают лекарственные соединения, используемые в виде инъекционных лекарственных форм для лечения диабета (инсулин), эндокринных заболеваний (белково-пептидные гормоны – соматотропин, хорионический гонадотропин и др.), для иммунокоррекции (эритропоэтин), для лечения гематологических заболеваний и др. Все эти лекарственные соединения относятся к числу жизненно важных. Вместе с тем до сих пор существует ряд проблем в клиническом применении инъекционных лекарственных препаратов: необходимость систематических инъекций, возникновение воспалительных реакций в месте введения, потеря чувствительности, развитие аутоиммунных заболеваний и др. Особенно остро вопрос неинвазивного введения лекарств стоит в неонатальной практике, когда новорожденному необходимо введение лекарственных препаратов до 3–4 раз в сутки, а по данным родовспомогательных учреждений за последнее десятилетие заболеваемость новорожденных инфекционно-вирусными заболеваниями выросла более чем в 2 раза, что привело к широкому применению в неонатальной практике антибиотиков 2–4-генерации и других лекарственных средств. С другой стороны, использование разнообразных лекарственных соединений в составе наружных лекарственных форм (мази, гели и др.) зачастую характеризуется неполной биодоступ-

ностью, что приводит к неоправданным потерям дорогих лекарственных субстанций, а в конечном итоге – к снижению терапевтической эффективности.

Для повышения биодоступности и эффективности использования лекарственных препаратов в России и некоторых других странах ограничено используется стимулирующее воздействие ультразвуковых волн. Однако, как показывают результаты использования ультразвуковых волн, увеличение биодоступности лекарственных соединений при их воздействии зачастую выражено относительно слабо. В последние годы предлагаются новые физиотерапевтические методы чрескожного введения лекарственных препаратов с использованием лазерных технологий. Более эффективным подходом повышения биодоступности лекарственных соединений является использование лазерного излучения в терапевтических дозах [7]. Это во многом связано с тем, что НИЛИ обладает способностью существенно и регулируемо увеличивать локальную проницаемость мембранных структур и межмембранных контактов тканей организма для биомолекул, в том числе и биополимеров, в облучаемом участке. Под воздействием НИЛИ может происходить усиление метаболических процессов в клетках эпидермиса и дермы и активизация транспорта в сосудах. Преимуществом НИЛИ является безвредность, бесконтактность, регулируемость действия и точность дозирования при экспозиции биообъектов.

Научно обоснованная разработка подходов к использованию НИЛИ различного спектрального диапазона открывает новые возможности для чрескожного введения лекарственных соединений методом лазерофореза. Вместе с тем целенаправленные исследования по данной теме в Республике Беларусь не проводились, а сведения о проведении аналогичных исследований в странах СНГ в литературе отсутствуют.

Впервые исследовано влияние лазерного излучения на проницаемость мембранных структур биотканей для лекарственных соединений различных фармако-терапевтических групп и устанавливаются закономерности регуляции биодоступности лекарственных соединений с помощью НИЛИ. Разрабатываются и усовершенствуются аппаратные средства лазерофореза, обеспечивающие управление спектральным составом излучения, выбор режима работы (импульсный, непрерывный), регулировку времени облучения, мощности, длительности импульса, размера облучаемой области. На основании полученных результатов разрабатывается концептуальный подход и рекомендации использования лазерофореза для увеличения биодоступности лекарственных соединений [7].

Проводятся исследования влияния лазерного излучения в модельных экспериментах на проницаемость мембранных структур кожного покрова для лекарственных соединений различных фармако-терапевтических групп. Изучается роль таких биополимеров кожи, как полисахарид, гиалуроновая кислота, протеогликаны на основе полисахаридов и белки соединительной ткани, белок коллагена, в транспорте низкомолекулярных соединений через кожные покровы. Гиалуроновая кислота может быть молекулярной мишенью действия НИЛИ на кожные покровы. Высокое содержание связанной воды, плотная упаковка глобул гиалуроновой кислоты в коже позволяет рассчитывать на возможность изменения не только физико-химических характеристик, но и пространственной архитектуры гиалуроновой кислоты под действием НИЛИ. Определенный вклад в реактивность гиалуроновой кислоты под действием НИЛИ вносит тепловая составляющая. Возможно направленное изменение жесткости структуры коллагена. Все эти явления способны приводить к локальному увеличению проницаемости кожных покровов. Данная биохимическая модель использована нами для исследования проницаемости кожных покровов для лекарственных средств [7]. Основным элементом этой модели являются гидрофильные мембраны, состоящие из коллагена и агарозы. По свойствам такие мембраны близки к кожному покрову человека. Изучается процесс перемещения антибиотиков через гидрофильные мембраны под воздействием НИЛИ.

Характеристики лазерного излучения при этом оказывают существенное влияние на эффективность лазерофореза. Для проведения подобных исследований разработана аппаратура, обеспечивающая управление спектральным, временным и энергетическим составом лазерного излучения. Она включает базовый модуль управления параметрами и режимом работы лазера. Спектральный диапазон лазерных излучателей – от 0.63 до 1.3 мкм. Длительность импульсов от $6 \cdot 10^{-9}$ до 10^{-3} с, частота следования 1–3000 Гц, импульсная мощность до 4 Вт, частота модуляции 1–120 Гц [7]. Разработанная аппаратура позволяет широко варьировать параметры энергетической облученности и частотных и временных характеристик лазерного излучения, и тем самым достигать широкого спектра фотобиологических реакций. Доза облучения выбирается оптимальной для стимуляции клеточного метаболизма и не превышает 1 Дж/см². Для модуляции лазерного излучения можно использовать сигналы с датчиков пульса и дыхания, которые модулируют амплитуду сигнала синхронно с нормальным кровотоком. Использование импульсного режима облучения при лазерофорезе позволяет более эффективно воздействовать на био-

ткани по сравнению с непрерывным режимом. Изменяя частоту, можно регулировать величину энергетической облученности. В диапазоне 1–1000 Гц она может быть резонансной частотам изменения активности тех или иных биологических структур. Кроме того, импульсный режим является менее нагрузочным и к импульсным воздействиям более слабая адаптация организма, что важно для повышения физиотерапевтического эффекта [7]. Для реализации больших потенциальных возможностей лазерофореза этот метод введения лекарственных средств требует дальнейшего тщательного изучения и всесторонних физических и биомедицинских исследований *in vitro* и *in vivo*.

3. Перспективные оптоэлектронные методы диагностики и лечения

В настоящее время лазерные и другие оптоэлектронные технологии широко используются в различных областях медицины. Перспективным, на наш взгляд, является применение импульсного лазерного излучения в гипертермии онкологических образований, а также для восстановления проходимости артерий, пораженных атеросклеротической патологией. [3, 4] В лазерной ангиопластике используются два типа взаимодействия с лазерным излучением. Один из них основан на контактном воздействии ЛИ на патологическую ткань. При этом торец световода подводится вплотную к атеросклеротической бляшке или тромбу, а процесс разрушения заключается в создании одного или нескольких перфорационных каналов, обеспечивающих улучшение или восстановление нормального кровотока за счет испарения участка патологии, нагретого до высоких температур. При другом – осуществляется бесконтактное облучение. В этом случае основным фактором разрушения атеросклеротической бляшки является фотохимический процесс. Фотохимический механизм разрушения более безопасен для окружающих интактных тканей, так как не требует высокой мощности ЛИ. Перспективным является введение в патологическую ткань соответствующих фотосенсибилизаторов, с последующим облучением лазерами специально подобранного диапазона длин волн для получения фотодинамического эффекта в бляшках при исключении перфорации стенки артерии. Эффективность использования лазеров в ангиопластике зависит от параметров лазерного излучения, расположения световода относительно сосуда, окрашивания объекта воздействия и среды, в которой происходит взаимодействие излучения с биообъектом. При тепловом испарении патологической ткани необходимо превышение скорости подвода тепловой энергии к зоне облучения над ско-

ростью теплоотвода в окружающей ткани. Поглощение кровью приводит к падению мощности на патологической ткани и, соответственно, к необходимости увеличения плотности мощности на выходе световода. Ограничиваясь в первом приближении учетом поглощения лазерного излучения гемоглобином, мы рассчитали превышение плотности мощности над порогом для лазерного воздействия с различными длинами волн с учетом угла расходимости лазерного пучка, диаметра световода или диаметра пучка на выходе микролинзового элемента [4].

Сравнение результатов компьютерного моделирования для аргонного лазера, лазера на алюмоиттриевом гранате и полупроводникового лазера показало некоторое преимущество последнего. Для разрушения атеросклеротических бляшек достаточно выходного излучения Ar лазера 3–4 Вт при рабочем расстоянии приблизительно 1 мм. Дальнейшее увеличение мощности малоэффективно из-за сильного поглощения его излучения. Полупроводниковые лазеры с длиной волны излучения 0.7–0.9 мкм сравнимы по эффективности с лазером на алюмоиттриевом гранате, но более безопасны для стенок артерий. При использовании полупроводниковых лазеров на эффективность проведения ангиопластики большее значение оказывает расходимость излучения, что ограничивает диапазон рабочих расстояний значениями порядка 2 мм от выхода световода [4].

Моделирование термического некроза онкологических образований в тканях щитовидной железы, бронхиальной ткани, в тканях глазного дна позволяет сформулировать научно обоснованные требования к параметрам облучения для эффективного проведения гипертермии [3, 4, 8, 11].

Новой перспективной медицинской технологией с использованием лазеров является фотодинамическая терапия (ФДТ) злокачественных опухолей, а также ряда неопухолевых заболеваний. ФДТ – двухкомпонентный метод лечения: одним компонентом служит фотосенсибилизатор, другим – свет. Использование света и фотосенсибилизаторов (красителей, повышающих чувствительность содержащей их биотканей к свету), имеющих максимум поглощения в области "световой прозрачности кожи" (600 - 900 нм), открывает новые возможности в диагностике и лечении многих заболеваний, особенно в онкологии. Это обусловлено тем, что опухоли обладают свойством интенсивно накапливать и длительно удерживать некоторые красители с макроциклической химической структурой (порфирины, хлорины, фталоцианины). Под воздействием лазерного излучения определенной мощности и длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных

свободных радикалов, оказывающих токсическое действие на опухолевые клетки

Механизмы фотосенсибилизированного действия определяются видом сенситизатора и его способностью взаимодействовать с теми или иными компонентами клетки. Чаще всего используются сенситизаторы производные гематопорфирина, имеющие поглощение в области 630 нм. Метод лазерной ФДТ отличается от традиционного хирургического вмешательства и лучевой терапии злокачественных опухолей высокой избирательностью воздействия на патологические ткани, отсутствием послеоперационных осложнений, сочетанием в одной процедуре флуоресцентной диагностики и лечебного процесса, эффективностью однокурсного воздействия, возможностью проведения ФДТ в амбулаторных условиях и является перспективным направлением современной медицины.

Совершенствование методов ФДТ может быть связано с использованием полупроводниковых источников, излучающих в красной и ближней ИК области, так как глубина проникновения ИК излучения в живые ткани почти на порядок больше, чем излучения видимого диапазона. Эффективным является применение современных мощных полупроводниковых лазеров на основе AlGaAs, работающих при комнатной температуре, обладающих высокой эффективностью, надежностью и простотой эксплуатации. Использование полупроводниковых лазеров требует поиска сенситизирующих красителей, поглощающих в ближней ИК - области. Такими сенситизаторами могут быть полиметиновые красители, обладающие медикаментозным действием. В начале 90-х годов сотрудниками и студентами кафедры проводились исследования свойств полиметиновых красителей с целью подбора наиболее эффективных красителей для проведения ФДТ с использованием полупроводниковых лазеров красного и ИК диапазона. Дальнейшие исследования, продолженные в НИИ ПФП БГУ и НИИ онкологии и медицинской радиологии, позволили применить трикарбоцианиновые красители в экспериментах на животных и достигнуть гибели тканей опухолевых узлов на глубину 15–20 мм.

Продолжается сотрудничество кафедры квантовой радиофизики и оптоэлектроники БГУ и НИИ ОМД РБ по программе «Здоровье матери и ребенка». Ведутся работы по созданию аппаратуры для неинвазивной диагностики состояния теплового поля новорожденных.

Достоверно установлено, что имеется прямая связь между отклонениями температуры отдельных участков тела человека от нормы и патологическими процессами, происходящими в организме. Так места локализаций опухолей молочной железы имеют температуру на 1.5–2.5 °C

выше, чем здоровые ткани. Температурное обследование широко применяется как метод диагностики различных заболеваний. Данный метод используется в онкологии для обнаружения и дифференцировки различных опухолей, в травматологии при диагностике переломов, артритов, остиомиелита, при сосудистых заболеваниях (поражение артерий и вен), при острых воспалительных процессах (аппендиците, остром холецистите и т.п.), при заболеваниях щитовидной железы, в гинекологии и нейрохирургии.

Для измерения температуры в настоящее время применяются контактные и бесконтактные методы. Кроме ртутного термометра, к числу контактных приборов для измерения температуры кожного покрова относятся электрический термометр, термопара и датчики сопротивления. Лишь немногие контактные методы пригодны для оценки тепловых режимов биологических объектов. В большинстве случаев это объясняется большими габаритами датчиков температуры, трудностью прикрепления их к исследуемым частям тела, необходимостью применения большого количества датчиков и значительными затратами времени на их установку и снятие показаний. При использовании контактных термометров возникает погрешность измерения температуры (0.3–0.5 °C) контролируемого участка, поскольку в результате контакта датчика с объектом изменяется условия теплообмена кожи с окружающей средой. Время измерения температуры этими датчиками составляет 1–5 минут и определяется длительностью установления стационарного значения температуры в выбранном месте измерения.

Бесконтактный метод измерения температуры в ряде случаев является более точным и удобным, так как его показания не зависят от теплового контакта датчика с кожей человека. Основным преимуществом ИК-термометра является бесконтактность измерений и его безынерционность, следствием которой является быстрота (несколько секунд) определения температуры. С помощью ИК-термометра можно просканировать тело человека или какую-либо его часть, а использование низкоинтенсивных лазеров или светодиодов в системе наведения позволяет облегчить и улучшить качество диагностики определения очагов патологии. Нами разработана модификация широкодиапазонного бесконтактного термометра БНТ-2 для контроля температуры новорожденных. Созданный макет термометра позволяет за 1–2 с измерить температуру поверхности тела с погрешностью 0.1 °C в диапазоне 32–42 °C на расстоянии 0.05–0.15 м. Прибор портативный, размеры выносной головки: диаметр 0.055 × 0.1 м, масса – 0.3 кг, напряжение питания – 5 В.

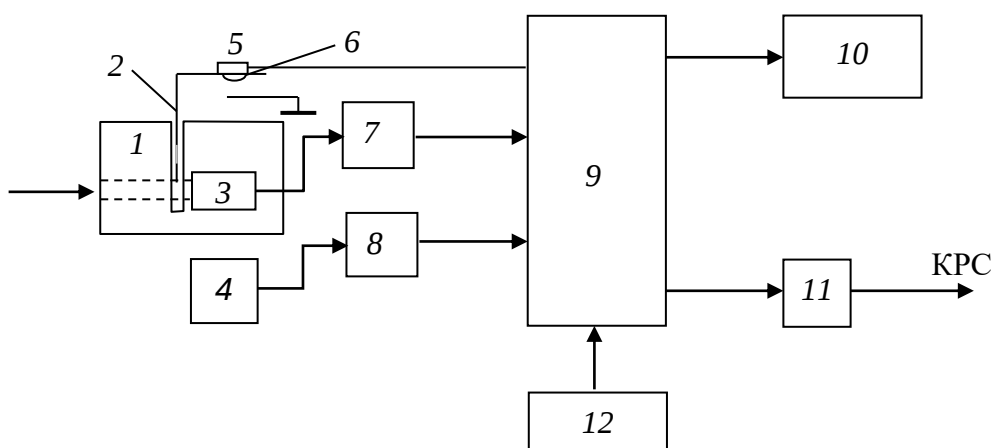


Рис. 2. Функциональная схема моноимпульсного пирометра суммарного излучения

Применение в пирометрии современной элементной базы с использованием микроконтроллеров позволяет не только значительно упростить схему прибора и повысить точность измерения температуры, но значительно снизить энергопотребление и уменьшить габариты пирометра практически до размеров ртутного градусника. Поэтому на кафедре ведутся работы по созданию моноимпульсного пирометра суммарного излучения, позволяющего измерять температуру кожных покровов за 1.5–2 с. На рис. 2 приведена упрощенная функциональная схема моноимпульсного пирометра суммарного излучения, который работает следующим образом: при нажатии кнопки 5 опускается шторка 2 и излучение от исследуемого объекта проходит через входное отверстие оптической головки 1 шторку 2 попадая на вход фотоэлектрического приемника 3. С выхода фотоприемника сигнал поступает на операционный усилитель 7 и далее на один из входов АЦП микроконтроллера 9. На другой вход АЦП поступает сигнал с датчика температуры 4 оптической головки, который предварительно усиливается усилителем 8.

После нажатия кнопки 5 происходит замыкание контактов 6 и микроконтроллер начинает работать по заданной программе. Результат измерения температуры отображается на ЖКИ индикаторе 10. Регистрируемые сигналы могут передаваться на персональный компьютер через последовательный интерфейс 11. Питается пирометр от автономного источника питания 12. Исследования характеристик пирометра показали, что использование микроконтроллера и корреляционного метода обработки получаемых сигналов позволяют создать миниатюрный моноимпульсный пирометр, удобный для неонатальной практики и удовлетворяющий специальным медицинским требованиям.

Морфологическое и биохимическое исследование крови является общепринятым и наиболее распространенным видом анализа практически всех заболеваний. При рассеивании лазерного излучения частицами крови можно получить информацию о количестве эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гематокрите и среднем размере частиц. Постоянство содержания кислорода, углекислого газа и других веществ в крови является жизненно важным фактором. При патологических состояниях состав крови может нарушаться, в нем могут появляться другие газы, например, окись углерода.

В медицинской практике часто требуется определить степень насыщения крови кислородом и следить за ее изменениями. Это необходимо при определении специфических возможностей организма космонавта, летчика или водолаза, при изучении горной болезни, при оценке эффекта кислородной терапии, в хирургической, терапевтической и инфекционной клиниках, при врачебно-трудовой экспертизе и в ряде других случаев.

Общепринятый метод определения насыщения крови кислородом, требующий взятия крови у человека посредством иглы и шприца – болезненный, весьма сложный, опасный и недостаточно точный. Кроме того, он не позволяет непрерывно наблюдать за изменениями, происходящими в крови пациента, так как таким методом невозможно часто брать кровь у человека, особенно из артерии. Существуют два метода оксигемометрии, не требующих взятия крови: это – методы фотоэлектрической оксигемометрии в проходящем и отраженном свете. В оксигемометрах, работающих в отраженном свете часто укрепляют датчик на мочке уха пациента, либо используют свет, отраженный от кожи лба, реже применяют катеттеры с волоконной оптикой, вводимые в кровеносные сосуды. В результате теоретических расчетов и экспериментов по изучению контраста кровеносных сосудов на фоне кожных покровов в видимой и ИК - областях спектра была создана установка для оксигемометрии в отраженном свете. Она содержала осветитель, сменные интерференционные фильтры, ФЭУ с усилителем, индикатор и регистрирующее устройство. Было установлено, что наиболее информативным является освещение кожи лба, губы или языка [12].

За последнее десятилетие отмечается значительное увеличение заболеваемости у новорожденных респираторным дистресс-синдромом (РДС) и врожденной пневмонией, которые занимают ведущее место в структуре младенческой смертности. Данные виды патологии очень часто требуют проведения искусственной вентиляции легких, для успешного проведе-

ния которой необходим постоянный мониторинг кислородного гомеостаза пациента. Бесконтрольная искусственная вентиляция легких может приводить к многочисленным осложнениям. Определение концентрации газов в крови, в частности напряжения кислорода (его парциального давления pO_2) и сатурации (насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом SpO_2) проводятся двумя методами: 1) исследованием SpO_2 и pO_2 в отобранных пробах капиллярной и артериальной крови; 2) пульсоксиметрическим. Первый метод на практике неудобен из-за высокой степени агрессии по отношению к пациенту, т. к. частота забора крови может достигать 10–12 раз в сутки. Потребность в непрерывном мониторинге SpO_2 и частоты сердечных сокращений (ЧСС) требует создания отечественного прибора – микропроцессорного оптического оксигемометра с графическим монитором для комплексного неинвазивного контроля SpO_2 и ЧСС, а также разработки многоканальной компьютерной системы сбора, обработки и представления информации о состоянии контролируемых пациентов.

При прохождении излучения светодиодов через ткань (кончик пальца, мочка уха, ступню или ладонь у маленьких детей) эту ткань можно рассматривать как сильно рассеивающую неоднородную среду, в которой наблюдаются периодические пульсирующие изменения главным образом объема капилляров за счет возрастания давления крови в них во время сердечных сокращений. Небольшими изменениями состава артериальной крови в капиллярах при поступлении новой порции можно пренебречь. Вследствие разности парциальных давлений кислорода в крови и окружающих капилляры тканях идет непрерывная диффузия кислорода сквозь стенки капилляров, т.е. ткани в процессе биохимического обмена забирают кислород у красных кровяных телец, которые содержат оксигенированный гемоглобин, и идет непрерывный процесс восстановления гемоглобина. Таким образом, модуляция интенсивности излучения, проходящего через просвечиваемую ткань, определяется в основном микрорасширением капилляров, что несколько увеличивает их площадь сечения и дистанцию, проходимую излучением через артериальную кровь, и приводит к периодическому уменьшению регистрируемого прошедшего потока. Прохождение излучения через мягкую пульсирующую ткань можно представить с помощью схемы, показанной на рис. 3.

В крови помимо оксигенированного (HbO_2) и восстановленного гемоглобина (Hb) содержится много других компонентов, вносящих вклад в рассеяние и поглощение излучения. Основными компонентами, формирующими измерительный слой артериальной крови $X_R(t)$, являются

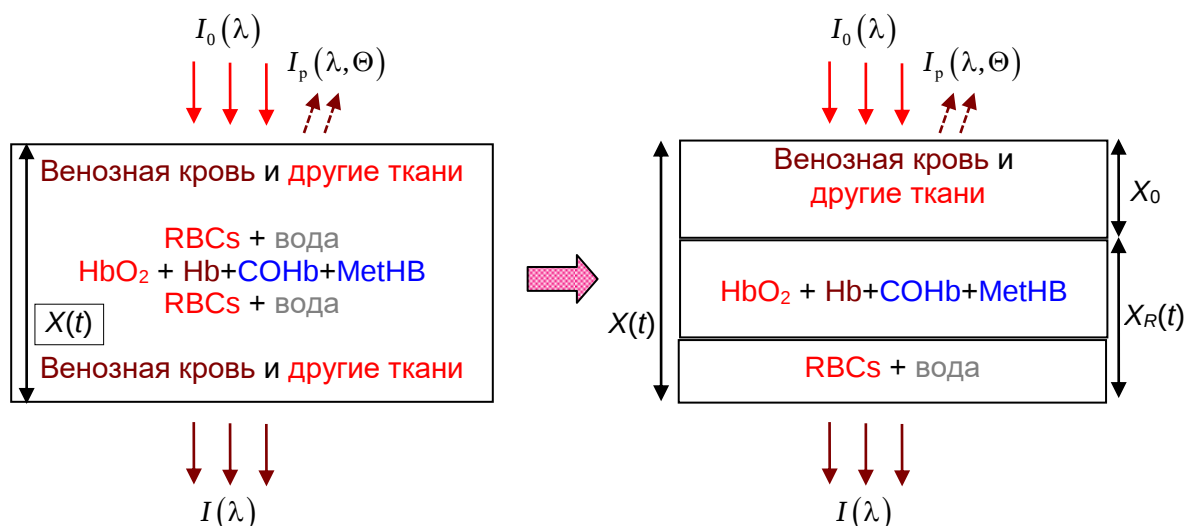


Рис. 3. Распространение монохроматического излучения через мягкую кровенаполненную пульсирующую ткань

абсорберы (главным образом СОНб, MetHb и вода) и рассеиватели (в основном красные клетки крови). Ослабление излучения референсным слоем X_0 , который образовывается венозной кровью, водой и клетками твердых и мягких тканей, не зависит от характеристик и формы пульсовой волны. Тогда, используя закон Бугера–Ламберта, можно записать для правой схемы на рис. 3 зависимость интенсивности прошедшего через ткань монохроматического излучения от основных параметров ткани и крови:

$$I(\lambda, t) = k_{\text{осл}}(\lambda, X_0) I_0(\lambda) \exp[-\alpha_m(\lambda) c_m X_R(t)], \quad (1)$$

где $k_{\text{осл}}(\lambda, X_0)$ – общий коэффициент ослабления излучения (безразмерная величина), учитывающий поглощение и рассеяние излучения референсным слоем с эквивалентной толщиной X_0 , который образован неп пульсирующими компонентами ткани; $\alpha_m(\lambda)$ – суммарный миллимольный спектральный коэффициент поглощения излучения измеряемым слоем, который образован пульсирующей артериальной кровью, c_m – концентрация гемоглобина в крови; $X_R(t)$ – эквивалентная толщина измеряемого пульсирующего за счет расширения прекапилляров слоя.

«Яркая» артериальная кровь всегда содержит оксигенированный HbO_2 и восстановленный Hb гемоглобин. Функциональное насыщение гемо-

глобина кислородом в артериальной крови SaO_2 обычно выражают в процентной форме

$$SaO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb} \times 100 \% . \quad (2)$$

Для венозной крови аналогично определяется функциональное насыщение SvO_2 . Средние значения содержания кислорода в артериальной и венозной крови приведены в табл. 3.

Таблица 3

Содержание кислорода в 100 мл крови, содержащей 15 г гемоглобина

Кислород	Артериальная кровь				Венозная кровь			
	Растворенный в плазме		Связанный Hb		Растворенный в плазме		Связанный Hb	
	O ₂ [мл]	PaO ₂ [мм.рт.ст]	O ₂ [мл]	SaO ₂ [%]	O ₂ [мл]	PvO ₂ [мм.рт.ст]	O ₂ [мл]	SvO ₂ [%]
Измеряемая величина								
Содержание	0.3	95	19.2	97	0.1	40	14.4	75

Кроме того, в крови присутствуют дис-гемоглобины, главным образом карбоксигемоглобин $COHb$ и метгемоглобин $MetHb$, которые не способны связывать кислород, однако участвуют в процессе поглощения излучения. Суммарный миллимолярный спектральный коэффициент поглощения излучения $\alpha_m(\lambda)$ зависит от спектральных коэффициентов поглощения разновидностей гемоглобина и их относительных концентраций.

Осуществляя преобразования можно получить простое выражение для определения сатурации гемоглобина артериальной крови:

$$SaO_2 = S = \frac{a_m^{Hb}(\lambda_1) - \alpha a_m^{Hb}(\lambda_2)}{\alpha [a_m^{HbO_2}(\lambda_2) - a_m^{Hb}(\lambda_2)] + a_m^{Hb}(\lambda_1) - a_m^{HbO_2}(\lambda_1)}, \quad (3)$$

в которое входит только одна измеряемая величина α , вычисляемая через постоянную составляющую прошедших через ткань потоков и амплитуду пульсовой волны

$$\alpha = \frac{\ln[1 + \Delta I(\lambda_1)/I_{\min}(\lambda_1)]}{\ln[1 + \Delta I(\lambda_2)/I_{\min}(\lambda_2)]}, \quad (4)$$

где $\Delta I(\lambda) = I_{\max}(\lambda) - I_{\min}(\lambda)$, $I_{\max}(\lambda)$ и $I_{\min}(\lambda)$ – максимальное и минимальное значения прошедших потоков, наблюдаемых за время одного сердечного сокращения.

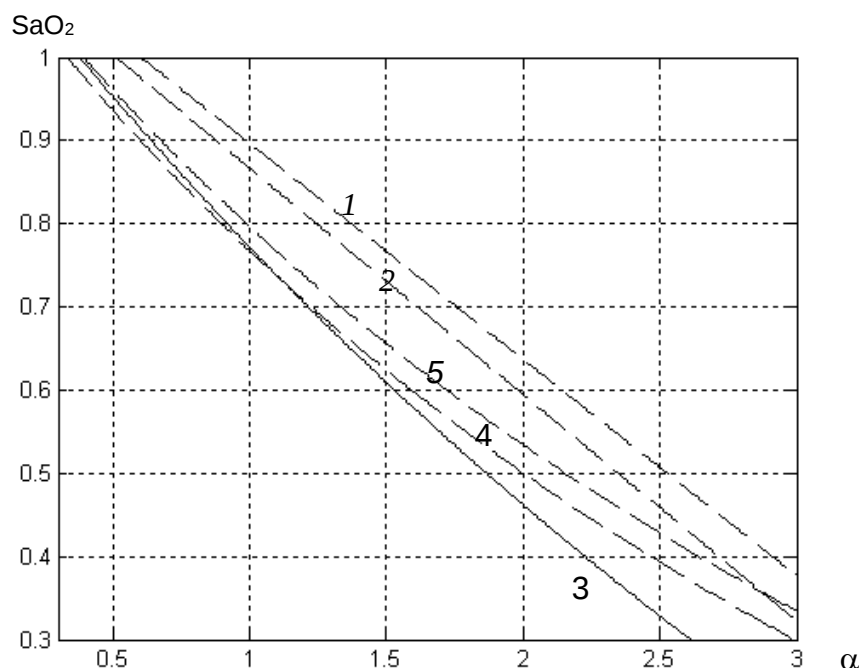


Рис. 4. Рассчитанные зависимости $SaO_2 = f(\alpha)$ для различных комбинаций рабочих длин волн λ_1 и λ_2 пульсоксиметра

С целью выбора рабочих длин волн λ_1 и λ_2 , при которых наблюдается максимальная крутизна зависимости $SaO_2 = f(\alpha)$ в практически значимой области, где сатурация гемоглобина близка к 100 %, на рис. 4 показаны рассчитанные графические зависимости для четырех комбинаций длин волн, представленных в табл. 4. Легко заметить, что наибольшая крутизна при значениях SaO_2 близких к 100 % наблюдается для третьей комбинации длин волн, которую наиболее целесообразно использовать при создании портативного пульсоксиметра.

Таблица 4

Комбинации длин волн светодиодов пульсоксиметра и соответствующие коэффициенты поглощения гемоглобина

№ комб.	λ_1 , нм	$a_{\lambda_1}^{HbO_2}$, л/(ммоль·см)	$a_{\lambda_1}^{Hb}$, л/(ммоль·см)	λ_2 , нм	$a_{\lambda_2}^{HbO_2}$, л/(ммоль·см)	$a_{\lambda_2}^{Hb}$, л/(ммоль·см)
1	650	0.118	0.872	805	0.196	0.196
2	660	0.1	0.82	805	0.196	0.196
3	660	0.105	0.81	880	0.29	0.205
4	650	0.118	0.872	940	0.3	0.16
5	660	0.1	0.82	940	0.3	0.16

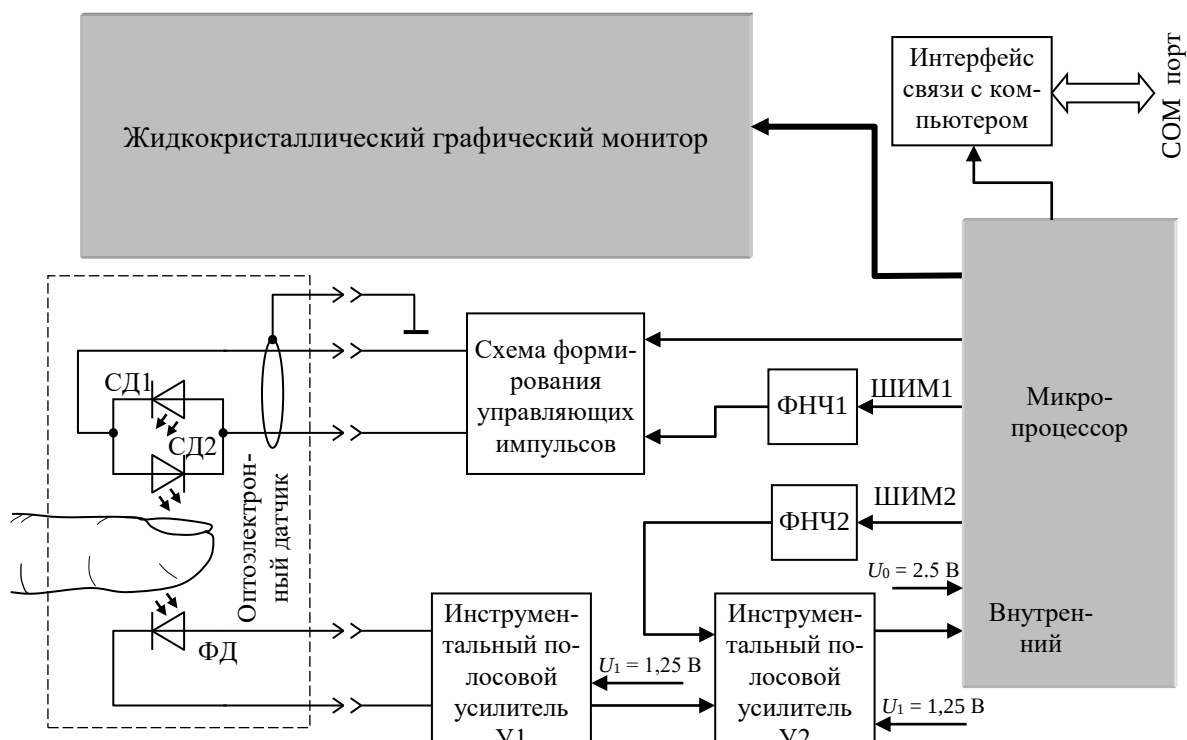


Рис. 5. Упрощенная функциональная схема пульсоксиметра

Упрощенная функциональная схема разработанного пульсоксиметра представлена на рис. 5. Для устранения влияния посторонних засветок на результаты измерений используется импульсная модуляция потоков, излучаемых светодиодами СД1 и СД2. При подключении оптоэлектронного датчика к прибору и включении питания микропроцессор в течение некоторого времени (от 3 до 5 с) производит установку величины импульсных токов, поочередно протекающих через светодиод с красным излучением СД1 и ИК-светодиод СД2.

Величины этих токов выбираются такими, чтобы минимальные и максимальные значения напряжения импульсных сигналов с фотодиода, усиленные усилителями У1 и У2, находились в рабочем диапазоне внутрикристалльного АЦП микропроцессора. Обычно при подаче на АЦП внешнего опорного напряжения U_0 рабочий диапазон лежит в пределах от 0 до U_0 . Регулировка токов осуществляется с помощью цифро-аналогового преобразователя, реализованного с помощью схемы широтно-импульсной модуляции микропроцессора ШИМ1 и многоразовного низкочастотного RC-фильтра ФНЧ1. Изменяя скважность импульсов и переключая с помощью цифрового ключа полярность напряжения, поступающего на противоположный вывод датчика, можно задавать ток для каждого светодиода отдельно. Это позволяет устранить зависимость

величины принимаемых фотодиодом потоков от коэффициента пропускания используемого участка тела пациента $k_{\text{осл}}(\lambda, X_0)$ и различий в ватт-амперных характеристиках СД1 и СД2. Длительность процесса установки импульсных токов достаточно большая, чтобы микропроцессор смог оценить диапазон изменения величины сигналов, прошедших через пульсирующую ткань, как минимум за два сердечных сокращения.

Вторая ступень регулировки амплитуды сигналов, поступающих на АЦП, предназначена для относительного увеличения амплитуды пульсовой волны, наблюдаемой на двух длинах волн. Погрешности определения SaO_2 при правильно подобранных значениях коэффициентов поглощения $\alpha_m(\lambda)$ пульсирующего слоя в основном определяются отношением сигнал/шум. Отношение размаха пульсовой волны $\Delta I(\lambda)$ к среднему значению интенсивности прошедшего через ткань излучения $\bar{I}(\lambda)$ невелико и для здорового человека находится приблизительно в районе процента для красного излучения и нескольких процентов для инфракрасного. При патологических состояниях амплитуда пульсовой волны резко уменьшается и разрешения 10-и разрядного АЦП недостаточно. Поэтому микропроцессор через ШИМ2 и ФНЧ2 формирует синфазный относительно выходного напряжения усилителя У1 сигнал, который, поступая на второй вход У2, ослабляет его выходной сигнал, поскольку усиливаются только несинфазные составляющие. Такое решение при коэффициенте усиления $K_{У2} = 10$ позволяет на порядок увеличить регистрируемый размах пульсовой волны, не выходя за пределы рабочего диапазона АЦП и не увеличивая его разрешение. Для дальнейшего улучшения отношения сигнал/шум в микропроцессоре используются цифровые НЧ и ВЧ фильтры, а также оптимальные алгоритмы вычисления SaO_2 и частоты сердечных сокращений, которые дополнительно подавляют влияние двигательных артефактов.

Результаты определения частоты пульса и сатурации гемоглобина в цифровом виде выводятся на жидкокристаллический монитор. На монитор выводится и графическая зависимость пульсовой волны от времени, которая регистрируется в инфракрасном канале.

Создание отечественной многоканальной компьютерной системы сбора, обработки и создания банка данных мониторинга состояния новорожденных с применением разработанного портативного микропроцессорного оксигеометра для чрескожного определения ЧСС и концентрации кислорода в крови будет способствовать улучшению контроля за со-

стоянием новорожденных в процессе интенсивной терапии. Это будет снижать летальность от РДС и врожденной пневмонии.

Заключение

Лазеры уже стали незаменимым инструментом в современной медицинской практике. Во многих случаях только с помощью лазеров можно провести те или иные лечебные или диагностические процедуры. Применение лазеров и светодиодов, использование новых оптоэлектронных технологий часто может упростить проведение лечебных процедур, делает их менее болезненными, дает более полную диагностическую информацию за относительно меньшее время. Несомненно, внедрение лазерных и других оптоэлектронных технологий в медицину третьего тысячелетия будет расширяться.

Литература

1. Терапевтические применения полупроводниковых лазеров / А. М. Лисенкова, И. С. Манак, Н. М. Ксенофонтова, С. И. Чубаров // Полупроводниковые лазеры. Сб. науч. статей. Вып. 1. Мн., 1997. С. 162–204.
2. Влияние излучения полупроводниковых лазеров на систему иммунитета в эксперименте / Е. Е. Сагалович, В. К. Зубович, А. М. Петрова, С. И. Чубаров // Охрана материнства и детства в условиях воздействия последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС. Сб. науч. статей. Мн.: НИИ охраны материнства и детства МЗБ, 1993. С. 166–173.
3. Лисенкова А. М., Манак И. С., Чалов В. Н. Взаимодействие лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона с тканями глазного дна / Лазерная и оптико-электронная техника // Межвуз. сб. науч. тр. Вып. 3. Мн.: БГУ, 1995. С. 139–170.
4. Лисенкова А. М., Манак И. С., Алексеев Д. В. Моделирование разрушения патологической ткани при лазерной ангиопластике // Тр. 3-ей конференции по лазерной физике и спектроскопии. Т. 1. Мн., 1997. С. 321–323.
5. Коррекция патологии щитовидной железы низкоинтенсивным лазерным излучением / Н. М. Ксенофонтова, А. М. Лисенкова, С. И. Чубаров и др. // Тр. IV Междунар. конф. по лазерной физике и спектроскопии. Т. 2. Гр., 1999. С. 256–258.
6. Влияние низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения на активность ферментов антиоксидантной защиты и содержание продуктов перекисного окисления липидов в печени крыс / Т. Н. Зырянова, В. М. Лаврова, И. А. Канапацкая, А. М. Лисенкова // Достижения современной биологии и биологическое образование. Мн., 1997. С. 179–183.
7. Кугейко М. М., Лисенкова А. М., Сенчук В. В. Исследование влияния лазерного излучения на биодоступность лекарственных соединений // Медэлектроника-2002. Тр. Междунар. науч.-техн. конф. Мн., 2002. С. 121–124.
8. Лисенкова А. М., Манак И. С., Николаева А. А. Моделирование термического некроза опухолей в бронхиальной ткани // Медэлектроника-2002. Тр. Междунар. науч.-техн. конф. Мн., 2002. С. 200–202.

9. *Зырянова Т. Н., Лисенкова А. М.* Некоторые аспекты метаболизма L-глутаминовой кислоты в животном организме в условиях воздействия красного и ИК-лазерного излучения // Медэлектроника-2002. Тр. Междунар. науч.-техн. конф. Мн., 2002. С. 237–239.
10. *Зырянова Т. Н., Лисенкова А. М.* Сравнительная характеристика красного и ИК излучения на обмен глутамата в тканях крыс // Квантовая электроника Матер. IV Междунар. науч.-техн. конф. Мн.: БГУ, 2002. С. 190–193.
11. *Лисенкова А. М., Манак И. С., Николаева А. А.* Лазерная гипертермия – медицинская технология XXI века. // Квантовая электроника. Матер. IV Междунар. науч.-техн. конференции. Мн.: БГУ, 2002. С. 168–171.
12. *Вафиади В. Г., Флетчер Дж. Дж.* Спектральное исследование контраста между поверхностным кровеносным сосудом и кожным покровом // Вестник БГУ. Сер.1. 1972. Вып. 2. С. 47–50.