

ПРИЛАДИ

УДК 615.849.19.03:616-002

DOI <https://doi.org/10.32838/2663-5941/2020.1-1/05>

Цокота М.В.

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІЙ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ВПЛИВІ НА БІОЛОГІЧНІ ТКАНИНИ

Лазерна терапія низького реактивного рівня (НЛРТ) та фотобіомодуляція орієнтовані в основному на активацію внутрішньоклітинних або позаклітинних фотоабсорбуючих молекул. Ці ефекти потрібно контролювати технічними засобами для помірної дії лазерної терапії.

У статті описуються механізми дії НЛРТ на тканинному та клітинному рівнях. Приведено опис останніх досліджень, факторів і функцій впливу лазерного випромінювання на тканини при лікувальній терапії та розрахунку параметрів випромінювання. Приведено практичні результати стимуляції загальних механізмів адаптації та імунної реактивності, а також про відновлення функціонального стану організму тварин під дією низькоенергетичного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону.

Суть проблеми полягає в складності in vivo вимірювання біофізичних ефектів у тканинах під час дії лазерного випромінювання та створення моделей біологічних систем. Для комплексного відображення методики контролю нагрівання тканин та їх реакції на дію лазерів підібрано функцію та механізми розрахунку вибору дози випромінювання для безпечного терапевтичного впливу. Наведено функції визначення дози випромінювання для моделювання біологічної системи. Використовуючи формули моделі міграції фотонів для шкіри тканини, моделювання температурного розподілу по тканині від нагрівання лазерним випромінюванням виокремлюється методика оцінки глибини проникнення як функція відповідних довжин хвиль.

Робота містить матеріали аналітичної моделі з охолодження біологічної тканини після опромінення короткими та надкороткими лазерними імпульсами. На основі цього використано обрахунок розподілу тепла методом Монте-Карло з визначенням коефіцієнту дифузного відбиття при розрахунку розподілу світла для визначення проникнення випромінювання та обчислення світлового потоку в оптично щільних середовищах із довільною кількістю шарів. За базові параметри для визначення дози терапії враховано поглинання випромінювання тканинами, обчислення коефіцієнту дифузного відбиття для широкого класу біологічних тканин у спектральній області сильного і слабого поглинання світла, розподілу світлового потоку по глибині тканини. Наведено етапи методики визначення персоналізованої дози лазерної терапії з використанням необхідних розрахунків.

Ключові слова: лазерна терапія, фотобіомодуляція, розсіювання випромінювання, нагрівання шкіри, відбиття, адаптивна терапія.

Постановка проблеми. Зі зростаючим інтересом до застосувань лазера в медицині виникає потреба в розрахунку моделей для мінімізації його ризиків. Різні ефекти взаємодії лазера з біологічними тканинами і теплові ефекти мають особливе значення. Вони є дуже складними і виникають внаслідок трьох різних явищ: перетворення світла в тепло, передачі тепла і тканинної реакції, які пов'язані з температурою та часом витримки. Ця взаємодія при хибних розрахунках призводить до денатурації або руйнування об'єму тканини.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Лазерне випромінювання низької інтенсивності клінічно є добре прийнятим інструментом у медицині та стоматології зі здатністю не пошкоджувати фотобіологічну дію. На відміну від «жорстких» лазерів високої потужності, НЛРТ забезпечує низьку енергію, достатню лише для виникнення реакції на стимуляцію тканин тіла. Він залежить від довжини хвилі, здатен змінювати функцію клітин за відсутності значного нагрівання [1]. Можна припустити, що широкий спектр лазерної терапії включає молекулярний, клітинний і тканинний

рівні ефектів, а способи дії LLLT можуть змінюватися залежно від різних факторів і застосувань.

Проведені дослідження [2] при довжинах світлового випромінювання синього (420 нм) та зеленого (540 нм) кольорів у деяких випадках є ефективнішими для зміни біохімічної реакції та метаболізму клітин на випромінювання. Фотодинамічна терапія та оптогенетика використовуються для лікування зокрема поверхневим методом, коли інші засоби є недоцільними. Так відбувається при лікуванні відкритих ран, виразках, травмах нервової системи, стимуляції клітин чи лікуванні болю. Однак фотобіомодуляція не розглядається як частина основної медицини і досі залишається нестандартним рішенням при лікуванні [3].

Метою лазерної терапії можна виокремити три пункти: а) мінімізувати запалення, набряки та хронічні порушення суглобів шляхом націлювання на мозок, шкіру, суглоби; б) сприяти загоєнню ран поверхневих і глибших тканин, неврологічному ураженню; в) для лікування неврологічних розладів і болю [4];

При практичних дослідженнях дії лазерного випромінювання на параметри крові наводяться дані про стимуляцію загальних механізмів адаптації та імунної реактивності, а також про відновлення функціонального стану організму тварин під дією низькоенергетичного електромагнітного випромінювання оптичного діапазону [5]. Також розроблено алгоритм проведення процедури з математичною моделлю дослідження [6], що дозволяє адекватно аналізувати фотоплетизмографічні показники будь-якого характеру. Такі результати мають лише теоретичне підґрунтя, а для застосування на практиці необхідно їх коригувати відносно кожного окремого об'єкта дослідження.

У статті [7] описується метод оцінки глибини проникнення як функцію відповідних довжин хвиль із використанням формули моделі міграції фотонів для шкіри тканини. Автор оцінює їх об'ємну частку і концентрацію хромофору в клітинах шкіри. Ці емпіричні оцінки – середні коефіцієнти поглинання, залежать від довжини хвилі й описуються теоретичними виразами, описують підбір довжини хвилі для найбільш оптимальної глибини проникнення лазера для лікування ран. Проте цей метод необхідно використовувати разом з оцінкою нагрівання тканини.

У дослідженні [8] приводиться модель температурного розподілу по шкірній тканині при потрапленні лазерного випромінювання з урахуванням 3-х складників: потужності лазера, часу дії та розміру плями. Серед досліджень із розміром плями 2,

3, 4 та 5 мм найкращих результатів було досягнуто для розміру плями 5 мм, потужності 0,5 Вт та часу 0,5 сек. При терапії не було помічено перегрівання шкіри. Ці дані взято по показнику для загальних випадків, тому для цільового використання потрібні точніші модулювання.

На відміну до пошуку найліпших параметрів лазера авторами [9] представлено аналітичну модель, яка якісно описує охолодження біологічної тканини після опромінення короткими та надкороткими лазерними імпульсами. Припущення про розподіл температури в початковий момент поверхневого охолодження повторює розподіл поглиненої енергії лазера. Воно дозволило використовувати наближення теплопровідності в обох випадках. Показано необхідність урахування зміни оптичних параметрів твердих тканин у галузі лазерного опромінення під час дії випромінювання.

Застосування моделі до певної біологічної тканини може значно спростити пошук оптимальних параметрів лазерів для безпечних та ефективних терапевтичних і хірургічних процедур, та автори й далі закликають до досліджень впливу лазера в біологічних тканинах. Можна зробити висновок, що опубліковані суперечливі результати, до яких можна віднести розбіжність у дизайні дослідження, включаючи використання різної довжини хвилі лазера та численних параметрів освітлення, на додаток до різних заплутаних факторів, які впливають на визначення різних біологічних параметрів.

Огляд наявної літератури свідчить про те, що різноманітність досліджень здебільшого проводилася *in vitro*, використовуючи діапазон клітинних ліній для різних типів LLLT та змінюючи деякі їх параметри. Тому для повноцінного комплексного розуміння лазерного впливу необхідні дослідження адитивної реакції пристроїв на дії випромінювання.

Формулювання цілей статті. Метою статті є відображення методики контролю нагрівання тканин та їх реакції на дію лазерів, функцій і механізмів розрахунку вибору дози випромінювання для безпечного терапевтичного впливу.

Виклад основного матеріалу дослідження. Лазерна терапія низького реактивного рівня є формою медикаментозного лікування, при якій тканини людини опромінюються малопотужним лазером (біля декількох 100 мВт), щоб спонукати до терапевтичних змін. Основою дії є біостимулюючий (біомодулюючий) ефект випромінювання. Накопичений обсяг клінічних досліджень свідчить про те, що LLLT має можливість отримати широке визнання в клінічній практиці як модальність із невеликими побічними ефектами.

Перетворення енергії лазера в тепло викликає коагуляцію, ущільнення або каутеризацію з некрозом за температури вище 45°C. Температура безпосередньо пов'язана із середнім кінетичним збудженням молекули [10]. Лазери вуглекислого газу впливають на випаровування тканинної води, що є лазерним хромофором. Інша лазерна мішень – шкірний пігмент: пігментовані клітини, судини та частинки татуювання. Пошкодження тканин залежить переважно від швидкості осадження енергії в тканинах.

Фотобіологічні процеси схематично можна зобразити в такій послідовності: акцептори, спектр поглинання яких збігається з падаючою світловою довжиною хвилі, поглинені фотони, які активують і запускають біохімічні або фізіологічні реакції, характерні (специфічні) для цих поглинаючих елементів. Якщо розглянути біо-ефекти, спричинені лазером, здається, що немає специфічних акцепторів і реакцій біологічної системи (клітина, орган, організм), а взаємодія цілком неспецифічна.

Динамічне вимірювання теплових матеріалів засновано на вимірюванні стану зразків при дії випромінювання за заданими параметрами [11]. Ці динамічні методи зазвичай класифікують за типом теплових збуджень, більш відомих як ступінчаста функція, синусоїдальна модуляція тощо.

Метод рішення транспорту випромінювання вирішується також шляхом обчислення коефіцієнту дифузного відбиття для широкого класу біологічних тканин у спектральній області сильного і слабого поглинання світла, розподілу світлового потоку по глибині тканини [12].

Попри високоенергетичне опромінення зростає геометричний діапазон ураження опіками ділянок шкіри. Для контролю стану нагрівання необхідно мати значення транспорту тепла в тканинах. Визначення значень *in vivo* важко досягти, тому пропонуються математичні розрахунки передачі тепла по шарами тканин [13]. Результати обчислень відповідають аналогічним результатам методу Монте-Карло.

Випадкові вибірки для обчислення результатів із моделюванням фізичної чи математичної систем також вдало розраховувалися методом Монте-Карло. Також доцільний метод для імітації транспортування світла у багатошарових тканинах. Зокрема розподіл тепла на тканини запропоновано розраховувати за допомогою рівняння біоптату Пеннеса (1):

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla(k \cdot \nabla T) = \rho_b \cdot C_b \cdot \omega_b \cdot (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext}, \quad (1)$$

де ρ (кг/см³) – щільність, C (Дж/(кг·К)) – питома теплопровідність, k – теплопровідність тканини, T (К) – температура, ω_b (1/сек) – перфузія, ρ_b (кг/см³) – щільність, C_b (Дж/(кг·К)) – питома теплота, T_b (К) – температура крові, Q_{met} (Вт/м³) – швидкість метаболічного вироблення тепла на одиницю об'єму тканини, Q_{ext} (Вт/м³) – розподілене об'ємне джерело тепла за рахунок лазерного нагріву. Дані Q_{ext} отримуються з моделювання Монте-Карло при розрахунку енергії розподілу світла в тканинах. Модель розподілу світла є основою для термодинамічного моделювання.

Цей метод підходить для обрахунку багатьох видів розсіювальних середовищ в оптичній діагностиці біологічних тканин, а також середовищ небіологічного походження, для кількісних оцінок параметрів тканини з визначенням спектру дифузного коефіцієнта випромінювання, а також для вибору дози опромінення, оптимальної для конкретного пацієнта при лазерній терапії. Модель визначення індивідуальної дози опромінення для персоналізованої лазерної терапії з використанням цих розрахунків передбачає такі етапи:

1) вимірювання спектра дифузного відбиття (коефіцієнт коефіцієнта дифузного відбиття та довжини хвилі) для тканин пацієнта;

2) отримання кількісних оцінок параметрів тканини шляхом порівняння транспорту випромінювання в тканинах, обчислених у межах моделі, і вимірювання спектру дифузного коефіцієнта відбиття;

3) розрахунок загальної освітленості тканинного шару в різних місцях на певній довжині хвилі або в спектральному інтервалі з використанням методу вирішення випромінювання рівняння транспорту та значення параметрів тканини, знайдених на попередньому етапі;

4) вибір дози опромінення, яка є оптимальним для конкретного пацієнта відповідно до розподілу освітленості по отриманій глибині тканини та бажаний терапевтичний ефект.

Теоретичні засади є основою для математичної моделі чутливості зразків, підтвердження цього стану краще визначати з моделлю біомедицинської системи.

Висновки. Біологічна тканина має складну будову для точного обрахунку дії від проникнення випромінювання. Наведено опис температурного розподілу лазерного випромінювання за критеріями потужності лазера, часу експозиції та розміру плями. Також приведено методики обчислення світлового потоку в оптично щільних середовищах із довільною кількістю шарів, розподіл тепла

методом Монте-Карло з визначенням коефіцієнту дифузного відбиття, що є одним із основних показників при розрахунку розподілу світла. Ці методи успішно можуть застосовуватися при розробці медичної апаратури, проте питання індивідуальної терапії лазером потребують глибшого вивчення.

Список літератури:

1. Surendranath P, Arjun K. Low level laser therapy—a review. 2013 IOSRJDMS. 12:56–59.
2. Amid R, Kadkhodazadeh M, Ahsaie MG, Hakakzadeh A. Effect of low level laser therapy on proliferation and differentiation of the cells contributing in bone regeneration. J. Lasers Med Sci. 2013. 163–170 p.
3. Karu T.I, Pyatibrat L.V, Afanasyeva N.I. A novel mitochondrial signaling pathway activated by visible-to-near infrared radiation. Photochem Photobiol. 2014. 366–372 p.
4. Bjordal J.M, Coupp C., Chow R.T, Tuner J., Ljunggren E.A. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. J. Physiother. 2003. 107–116 p.
5. Голопура С.І., Скиба О.С., Якимчук О.М., Дастжерді А.Х.М., Клочко Т.Р. Вплив лазерного опромінення на показники крові хворих на диспепсію і бронхопневмонію телят [Текст] // Біологія тварин, 2010, т. 12, № 2. С. 276–279.
6. Тимчик Г.С., Осадчий О.В., Чупіка Б.С. Визначення інформативних показників функціонального стану людини при лазеротерапії [Текст] // Вісник НТУУ «КПІ». Серія ПРИЛАДОБУДУВАННЯ. 2014. Вип. 48(2). с. 175–182.
7. Ankri R., Lubart R., Taitelbaum H. Estimation of the Optimal Wavelength for Laser-Induced Wound Healing // Lasers in Surgery and Medicine. 2010. Vol. 42. p. 760–764.
8. Shurrab K.M, Sayem El-Daher M. Simulation and Study of Temperature Distribution in Living Biological Tissues under Laser Irradiation. J Lasers Med Sci 2014, 5(3). p. 135.
9. Yakovlev E., Shandybina G., Shamova A. Modelling of the heat accumulation process during short and ultrashort pulsed laser irradiation of bone tissue // Biomed Opt Express. 2019 Jun 1, 10(6). p. 3030–3040.
10. Gosh Shaunak, Gosh Shila Effect of Laser on Skin-A Review // International Journal of Biotechnology and Biochemistry. ISSN 0973-2691 Volume 11, Number 2. 2015. p. 161–166.
11. Lormel C., Autrique L., Serra J.J., Claudet D. Thermal effect of laser radiation on human skin: mathematical model and numerical simulation // MACS 2005 17ème congrès mondial, At Paris, France. 2005.
12. Lisenko S.A., Kugeiko M.M. Method for calculation of light field characteristics in optical diagnosis problems and personalized laser // Journal of Applied Spectroscopy. 2013. Vol. 80, № 2, May 2013 (Russian Original Vol. 80, № 2, March – April, 2013).
13. Yuanyuan Xu, Shan Long, Yunning Yang, Feifan Zhou, Ning Dong, Kesong Yan, Bo Wang, Yachao Zeng, Nan Du, Xiaosong Li, Wei R. Chen Mathematical simulation of temperature distribution in tumor tissue and surrounding healthy tissue treated by laser combined with indocyanine green // Xu et al. Theoretical Biology and Medical Modelling. 2019. Vol.16:12.

Tsokota M.V. DETERMINATION OF LASER RADIATION FUNCTIONS IN IMPACT ON BIOLOGICAL FABRICS

Low reactive laser (LLLT) laser therapy and photobiomodulation are focused mainly on the activation of intracellular or extracellular photoabsorptive molecules. These effects should be controlled by technical means for moderate laser therapy. The mechanisms of action of LLLT at the tissue and cellular levels are described in the article. The description of recent studies, factors and functions of the influence of laser radiation on tissues in therapeutic therapy and the calculation of radiation parameters are given.

There are presented the practical results of stimulation of the general mechanisms of adaptation and immune reactivity, as well as the restoration of the functional state of the animal body under the action of low-energy electromagnetic radiation of the optical. The essence of the problem lies in the complexity of in vivo measurement of biophysical effects in tissues during laser radiation and the creation of models of biological systems.

To comprehensively reflect the method of controlling tissue heating and their response to the action of lasers, the function and mechanisms of calculating radiation dose selection for safe therapeutic effect were selected. The functions of determination of radiation dose for modeling of biological system are given. Using the formulas of the model of photon migration for the skin of tissue, the modeling of the temperature distribution on the fabric from heating by laser radiation distinguishes the method of estimating the penetration depth as a function of the corresponding wavelengths.

The work contains materials of analytical model for cooling of biological tissue after irradiation with short and short laser pulses. Based on it, a Monte Carlo heat distribution calculation was used to determine the diffuse reflection coefficient, to calculate the light distribution to determine the light penetration and to calculate light flux in optically dense media with an arbitrary number of layers.

The basic parameters for determining the dose of therapy include the absorption of radiation by tissues, the diffuse reflection coefficient calculation for a wide class of biological tissues in the spectral region of strong and weak light absorption, the distribution of light flux across the tissue depth. There are presented steps of the laser therapy personalized dose determining method using the necessary calculations.

Key words: laser therapy, photobiomodulation, radiation scattering, skin heating, reflection, adaptive therapy.