

ПРИЛАДИ

УДК 615.849.19.03:616-002

Цокота М.В.

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Тимчик Г.С.

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

МЕХАНІЗМИ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ З БІОЛОГІЧНИМИ ТКАНИНАМИ

У статті розглядається вплив випромінювання на тканини та опис теплових ефектів. З'ясовується методика використання формули обрахунку впливу інтенсивності пульсації та розрахунку параметрів лазерів, що використовуються в терапевтичній меті. Розглядаються параметри лазерів, що використовуються в деяких медичних лазерних приладах для порівняння значень інтенсивності пульсації при високо інтенсивній, низько інтенсивній лазерній терапії та їх відмінностями від безперервної хвилі лазера.

Ключові слова: лазеро-тканинна взаємодія, теплові ефекти, імпульсної щільність лазера, лазерна терапія, світлові ефекти, біостимуляція.

Постановка проблеми. У сучасній лікувальній косметології все більшого поширення набувають методи лазерної терапії з дією на патологічно змінені тканини. Взаємодія лазерних тканин викликає великий інтерес завдяки значному застосуванню в біомедичній оптиці як для діагностики, так і для лікування. Основні аспекти взаємодії лазеро-тканини, які слід розглянути в біомедичних дослідженнях, – це теплові властивості тканини та теплові зміни, викликані взаємодією світла з тканиною, у зв'язку з різноманітністю будови тканинних структур, які є нагальною потребою для вивчення.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Лазерна взаємодія з живими тканинами застосовується з метою проведення діагностики та терапії. Тоді як під час діагностики параметри тканини не змінюються, то терапія направлена на створення певної модульованої корекції тканин, яка буде корисною для пацієнта. Існує велика різноманітність механізмів взаємодії, які можуть виникати при застосуванні лазерного світла з біологічною тканиною, коли відбуваються деякі характерні фізичні ефекти. Найважливішими з властивостей

оптичних тканин є коефіцієнти відбиття, поглинання та розсіювання. Разом вони визначають загальне передання пропускну здатності тканин на певній довжині хвилі. Також тип впливу визначають параметри лазера, зокрема довжина хвилі, час експозиції, потужність, розмір фокусної точки та щільність енергії, серед яких найважливішим є час експозиції [1, с. 10-15].

Зазвичай лазерна взаємодія зі шкірою складається з п'яти аспектів [2, с. 50-53]:

1) Фотохімічна взаємодія: відбувається при дуже низьких щільності потужності (0,01-50 Вт/см²) та довгому часі експозиції від секунд до безперервної хвилі.

2) Теплова взаємодія: випромінювання поглинається тканинами і перетворюється на внутрішню енергію, яка стимулює збільшення температури. Випромінювання може бути безперервним або імпульсним, типова щільність потужності від 10 до 106 Вт/см²; його тимчасова тривалість від 1 мкс до 1 хв.

3) Фотоалютація: УФ-випромінювання використовується тому, що висока енергія фотонів може порушувати молекулярні ланки та іонізувати

атоми. Таким чином, відбувається вплив лише на фокалізовані атоми та молекули. Час експозиції дуже короткий (від 10 до 100 нс), а щільність – від 107 до 1010 Вт/см².

4) Плазмова індукована абляція. Відбувається при перевищенні щільності потужності 1011 Вт/см² у твердих тілах і рідинах, явище, яке називається «оптичний розподіл», що відбувається при формуванні плазми та генерації ударної хвилі. Для цього процесу типовою тривалістю імпульсів є час від 100 до 500 псек.

5) Фоторозсіювання. Якщо розсіювання відбувається всередині м'яких тканин або рідин, то може виникнути кавітація та утворення струменів. У цьому процесі використовується дуже коротка експозиція від 100 до 100 нс та потужний лазер, при цьому щільність складає 1011-1016 Вт/см².

Більшість лазерних медичних обробок, таких як лазерна гіпертермія, коагуляція та хірургія, включають теплові ефекти. Для покращення ефективності лікування та для особистої безпеки, пріоритетним значенням є точний аналіз процесу передання нагрівання та термопошкодження, які загалом передбачають три етапи дослідження:

1) моделювання розподілу світла всередині тканини: при проходженні лазера від одного типу тканини до іншого, промінь може відбиватися, поглинатися, розсіюватися, внутрішньо відбитися або комбінувати відразу декілька даних явищ.

Світлові явища досліджуються багатьма способами. Відслідковування променів є найпростішим методом, для якого використовують рівняння Максвелла для електромагнітних хвиль, проте воно не забезпечує повного аналізу.

У джерелі [2, с. 27-34] стверджується що перевіреним методом дослідження лазерного випромінювання є метод «транспортування фотонів» згідно з фотонною теорією світла.

Іншим підходом є техніка Монте-Карло [4, с. 10-18] для створення імовірнісної моделі розповсюдження світла в живих тканинах;

2) оцінка зростання і розподілу температури в тканинах. Лазерна взаємодія з тканинами, конвекція, випромінювання, пароутворення та метаболічні теплові ефекти є незначними. Передання тепла характеризується лише властивостями термічної тканини, зокрема теплопровідністю та теплоємністю. Якщо відома швидкість утворення тепла від джерела, то зміна температури може бути розрахована за допомогою енергетичного балансу «рівняння біонагрівання» [2];

3) прогноз теплового пошкодження, який може призвести: термічний ушкодження можна описати математично за допомогою рівняння процесу швидкості, яке визначає функцію пошкодження [2]. Ця функція пошкодження виражається «інтегралом Арренія».

Залежно від тривалості та пікової величини досягнутої температури тканини можна відрізнити різні ефекти, такі як коагуляція, випаровування, карбонізація та плавлення. Просторова протяжність і ступінь пошкодження тканин, насамперед, залежать від величини, часу експозиції та розміщення нагрітого тепла усередині тканини. Поглинання молекулами води відіграє вагомий роль при тепловій взаємодії і дуже залежить від коефіцієнта поглинання на певних довжинах хвиль випромінювання. Припускаючи температуру тіла 37°C, протягом наступних 5°C не спостерігається жодних вимірювальних ефектів. Перший механізм, за якого тканина термічно змінюється, можна пояснити конформаційними змінами молекул. Ці ефекти, що супроводжуються знищенням зв'язків та змін мембран, підсумовані в єдиному терміні «гіпертермія» та змінюються в межах приблизно 42-45°C. Якщо така гіпертермія триватиме протягом декількох хвилин, то значний відсоток тканини може зазнати некрозу, як описано рівнянням Арренія [2] та [5, с. 156-162]. За 50°C спостерігається вимірюване зниження активності фермента, що призводить до зменшення передання енергії в клітині та зменшення рухомості самої клітини. Крім того, відключаються деякі механізми генерації клітини. При 60°C відбувається денатурація білків і колагену, що призводить до коагуляції тканини та некрозу клітин. При 100°C молекули води, що містяться в більшості тканин, починають випаровуватися, при цьому під часі фазового переходу утворюються газові бульбашки, що викликають механічні розриви і термічне розкладання фрагментів тканини. Лише якщо всі молекули води випаровуються і лазерне опромінення продовжується, то продовжується подальше підвищення температури – при зростанні до 150°C відбувається карбонізація, що спостерігається шляхом почорнування суміжних тканин та димотворенням, та при 300°C може відбуватися плавлення.

У літературі представлено багато досліджень та моделей, що дозволяють вивчати тепловий процес у тканинах лазера, що випромінюються; більшість цих досліджень специфічні і спрямовані на вивчення теплових процесів у певних органах та тканинах тіла та в обмежених фізичних умовах,

деякі проводяться для розрахунку температурних профілів і термічного пошкодження, тоді як інші розробляють моделі для розрахунку тканинної теплової реакції на випромінювання лазера [6-20].

У роботі [21, с. 85-98] автори поєднують в одній формулі «імпульсну щільність інтенсивності» (“pulse intensity fluence” – PIF), та особливості імпульсів високоінтенсивної лазерної терапії (далі – ВІЛТ). При співвідношенні клінічних та експериментальних даних із біологічними ефектами ВІЛТ, вони визначили області ВІЛТ та вказали низку прийнятних значень PIF для регенерації тканин: від 0,2 [Дж/см³]² до 1,0 [Дж/см³]². Нижче 0,1 [Дж/см³]² може бути лише протизапальний ефект, а не регенеративний ефект; тоді як для значень PIF, що перевищують 1,0 [Дж/см³]², може виникнути гістотоксичний ефект.

Постановка завдання. Мета статті – сформулювати основні не вирішені раніше чинники, механізми теплової взаємодії та механізми лазерної взаємодії з біологічною тканиною та огляд методики розрахунку впливу інтенсивності пульсації лазерів, що використовуються в медичних цілях при виборі терапевтичної процедури.

Виклад основного матеріалу досліджень. Транспортування теплової енергії в біологічній тканині – складна процедура, що містить різні феноменологічні механізми, зокрема теплопровідність, конвекцію, випромінювання, метаболічні процеси та фазові зміни [3]. Якщо біологічна тканина висвітлюється лазерним випромінюванням твердотілого лазера, таким як неодимовий ітрієвий алюмінієвий гранат (Nd: YAG) або лазер із двоокисом вуглецю (CO₂), то можна побачити кілька ефектів, зокрема коагуляцію, випаровування, карбонізацію або плавлення, які залежать не тільки від теплових властивостей біологічних тканин, але і від пікової потужності й довжини хвилі лазера.

Проаналізувавши низку джерел, застосуємо формулу PIF (інтенсивності пульсації) [1] для лазерних конфігурацій, що використовуються в різних додатках для оцінки зв'язку між біологічними ефектами та значеннями PIF, яка наведена нижче:

$$PIF [\text{Дж}/\text{см}^3]^2 = I_p \tau_{on} \frac{E_p}{10,07 r_{sp}^3} \alpha \frac{\tau_{off}}{\tau_{on} + \tau_{off}}, \quad (1)$$

Де I_p – інтенсивність піку [Вт/см²] в опроміненій ділянці; τ_{on} – період випромінювання; E_p – енергія одного імпульса; r_{sp} – промінь розміру площі опромінення; α – коефіцієнт поглинання води, що змінюється щодо довжини хвилі λ ; τ_{on} – період часу затримки випромінювання.

На відміну від хірургічних лазерів, які мають велику потужність і здатні до руйнування тканин, терапевтичні лазери мають низьку потужність (1-20 мВт) і застосовуються для клітинної фотобіостимуляції, лікування та терапії, клінічні ефекти терапевтичного лазерного випромінювання несуть поліпшення загоєння ран, опорно-рухового апарату і різних запальних процесів. Однак одному з найбільш заплутаних аспектів лазерної терапії приділяється увага в десятках матеріалів, у яких спростовується будь-який ефект від НІЛТ.

Але існують міжнародні документи для регулювання впливу лазера довжиною від 180 нм і 1400 нм на органи зору та шкірний покрив для недопущення пагубних ефектів [22-24].

Тому використовуючи формулу для PIF важливо знати глибину проходження випромінювання.

У матеріалах [1] зазначається про величину енергії випромінювання безпосередньо в тканині, а не з тривалістю імпульсу, так як за однакових процедур спостерігалися вищі температури нагрівання темної шкіри, ніж світлої (діапазони 100-194°C проти 35-46°C).

Температурний розпад був надзвичайно повільним у світлій шкірі, досягаючи його початкового значення в понад 30 пацієнтів. Тривалість імпульсу була 12 мс із плямою діаметром 6 мм. Енергія була збільшена з мінімуму від 0,5 (щільність енергії 18 мДж / мм²) до максимуму 4,5 Дж (щільність енергії 159 мДж/мм²). Розглядаючи коефіцієнт поглинання лазера на довжині хвилі 1340 нм, були отримані такі значення PIF: PIF=650 [Дж/см³]² для максимальна енергія 4,5 Дж; PIF = 72 [Дж/см³]² при енергії 1,5 Дж; PIF = 30 [Дж/см³]² при 1 Дж та PIF = 8 [Дж/см³]² при 0,5 Дж.

Авторами [26] досліджено теплові ефекти і морфологічні зміни після діодного лазерного опромінення (810 нм) на кореневих каналів. Відповідно до даних досліджень, PIF = 146 [Дж/см³]², та незважаючи на це, термічні руйнування не спостерігалися, але слід пам'ятати, що за цих умов лазер безпосередньо взаємодіє з дентином і механізм тепла конверсії тепла безпосередньо залежить від складові тканини та опромінення. Коефіцієнт поглинання дентину є низьким для довжини хвилі 808 ± 5 нм, за якої виконувалися дослідження в цій роботі, отже, розсіювання переважає проти поглинання [2].

У моделі оптичного термопошкодження поверхні шкіри від лазерного впливу розглянутого в [27; 28], прогнозування впливу поєднується відповідно до експериментальних вимірювань

із довжиною хвилі лазера 2000 нм. Модель дозволила авторам створити залежність від довжини хвилі 2100 нм з тривалістю експозиції від 0,1 до 1 с і діаметром пучка 3,5 мм, із загальною кількістю енергії випромінювання для трьох діаметрів променя (4,83 мм, 9,65 мм і 14,65 мм) та чотирьох тривалостей експозиції (0,25 с, 0,5 с, 1 с і 2,5 с).

Автори [29] оцінили ефект лазерного неапаратного впливу на ультраструктуру суглобової капсули колагену. Проте лазерне випромінювання створювалося твердо тілним лазером із періодом 10 імпульсів/с. з імпульсами тривалістю 250 мкс і діаметром волокна 400 мкм.

Трансмісійна електронна мікроскопія показала значний ультраструктурний характер змін у колагеновій архітектурі для всієї групи лазерної терапії. Тому в цьому разі очікуване значення PIF складає більше 1 [Дж/см³]², дійсно, ми отримали.

Авторами [30] було розроблено новий спосіб стимулювання кохлеарних нейронів із використанням імпульсного інфрачервоного випромінювання, спираючись на гіпотезу про те, що оптичне випромінювання може забезпечити більше просторово-селективної стимуляції кохлея, ніж електричний струм. Вони знайшли докази того, що поглинання водою оптичного випромінювання є значним фактором оптичної стимуляції, для якої був застосований діодний лазер із довжиною інфрачервоного випромінювання приблизно від 1,92 до 1,94 мкм і тривалістю імпульсів від 5 до 300 м/сек, з частотою імпульсів 2 Гц та діаметром волокна 200 мкм. Вони оцінюють те, що миттєве підвищення температури пов'язане з кохлеарною нервою стимуляцією від лазерного впливу щільністю

5 мДж/см² та складає 0,15°C на дистальному кінці оптичного волокна і 0,08°C в нейронах.

Виходячи з цього, на думку [31], оптимальними параметрами для лікування шкірних уражень є розмір плями 2 мм і високий рівень щільності – 12 Дж/см² з імпульсом порядку 100нс, за якого значення PIF складає 2000 [Дж/см³]².

Також на особливу увагу заслуговують дослідження [32] з низькою потужністю випромінювання в інфрачервоній області, $\lambda=1043$ нм, де було виявлено те, що фемтосекундне лазерне лікування може значно підвищити доставку ДНК в шкіру і відновленні пухлин у мишей. Зокрема, вони виявили що в тих мишах, що отримували лазерне лікування з імпульсами по 500 фсек на довжині хвилі 1043 нм і частотою 200 кГц при потужності лазерної щільності 0,04 ГВт/см², генерувалася вища ефективність трансфекції порівняно з мишами, на яких здійснювався вплив різними щільностями потужності лазера. Ця потужність щільності лазера відповідає значенню енергії 2,6 мДж/пульс з розміром плями 4 мм. Значення PIFA у цьому разі дуже мале, складає приблизно $6 \cdot 10^{-13}$ [Дж/см³]².

Висновки. У статті були розглянуті механізми термічних ефектів взаємодії лазерного випромінювання з біологічними тканинами. Явища розсіювання світла в тканинах переважають над явищем поглинання. Також було розглянуто формулу визначення імпульсної щільності інтенсивності (PIF) у високоінтенсивній лазерній терапії. Значення PIF відрізняються від практичного застосування, що вимагає врахування типів пошкоджень, специфічності тканин, селективного підходу до лікування пошкоджень різноманітних тканин.

Список літератури:

1. D. Fedele, and F. Fusi, Thermal effects of NIR laser radiation in biological tissue: a brief survey. Energy for Health [06]. 2013.
2. Niemz M.H. laser-tissue interactions: fundamentals and applications. Springer, 1996.
3. Welch A.J., Van Gemert M.J. Optical thermal response of laser irradiated Tissue. Plenum Press, 1995.
4. Hammersley J.M., Handscomb Dc. Monte Carlo Methods. london: Methuen, 1964.
5. Тимчик Г.С., Терещенко М.Ф., Печена М.Р. Моніторинг зміни температур при лазерній терапії. Вісник НТУУ «КПІ». Серія ПРИЛАДОБУДУВАННЯ. – 2014. – Вип. 47(1).
6. Jiao J, Guo Z. Thermal interaction of short-pulsed laser focused beams with skin tissues. Phys. Med. Biol, 2009, 54: 4225-4241.
7. Jaunich M., Raje S., Kim K., Mitra K., Guo Z. Bio-heat transfer analysis during short pulse laser irradiation of tissues. int. J. Heat Mass Transf, 2008, 51: 5511- 5521.
8. Schuele G., Rumohr M., Huettmann G., Brinkmann R. Pre Damage Thresholds and Mechanisms for laser exposure in the Microsecond-to-Millisecond Time regimen. IOVS. 2005 46 2.
9. Xua F., Wena T., Lub T. J., Seffena K. A. Skin biothermomechanics for medical treatments. J. Mech. Behav. Biomed.Mater, 2008, 172-187.
10. Dua R., Chakraborty S. A. Novel modeling and simulation of photo-thermal interactions between lasers and living biological tissues undergoing multiple changes in phase. comput. Biol. Med, 2005, 35: 447-462.

11. Guan K-W, Jiang Y-Q, Sun C-S, Yu H. A two-layer model of laser interaction with skin: a photothermal effect analysis. *Optics & laser Technology*, 2010. Doi: 10.1016 / j.optlastec.2009.12.007.
12. Barun V.V., Ianov A.P. Thermal action of a short light pulse on biological tissues. *int. J. Heat Mass Transf*, 2003, 46: 3243-3254.
13. Zhou J., Zhang Y., Chen JK. An axisymmetric dual-phase-lag bioheat model for laser heating of living tissues. *int. J. Therm. Sci*, 2009, 48: 1477-1485.
14. Fanjul-Vélez F., Romanov G., Arce- Diego JI. Efficient 3D numerical approach for temperature prediction in laser irradiated biological tissues. *comput. Biol. Med*, 2009, 39: 810-817.
15. Mahjoob S., Vafai K. Analytical characterization of heat transport through biological media incorporating hyperthermia treatment. *int. J. Heat Mass Transf*, 2009, 52:1608–1618.
16. Tung M.M., Trujillo M., Molina Jal, rivera MJ, Berjano eJ. Modeling the heating of biological tissue based on the hyperbolic heat transfer equation. *Math. comput. Model*, 2009, 50: 665–672.
17. Zhou J, Chen JK, Zhang Y. Dual-phase lag effects on thermal damage to biological tissues caused by laser irradiation. *comput. Biol. Med*, 2009, 39: 286-293.
18. Xu F, Seffen KA, Lu TJ. Non-Fourier analysis of skin biothermomechanics. *int. J. Heat Mass Transf*, 2008, 51: 2237– 2259.
19. Roggan A., Ritz J-P, Knappe V et al. Radiation Planning for Thermal laser Treatment. *Med. laser appl*, 2001, 16: 65–72.
20. Xu F., Lin M., Lu T. J. Modeling skin thermal pain sensation: role of non-fourier thermal behavior in transduction process of nociceptor. *comput. Biol. Med*, 2010, 40: 478–486.
21. Fortuna D, Masotti L. The hilt domain by the pulse intensity ffuence (pif) formula. *Energy for Health*. Vol. 05.
22. ICNIRP. Guidelines on limits of exposure to laser radiation of wave lengths between 180 nm and 1.0 μm. *Health Phys*. 1996 71 5: 803-819.
23. ICNRPP. Revision of guidelines on limits of exposure to laser radiation of wave lengths between 400 nm and 1.4 μm. *Health Phys*. 2000 79 4: 431-440.
24. ICNIRP. Icnirp Statement on far infrared radiation exposure. *Health Phys*. 2006 91 6: 630-645.
25. Leandri M, Saturno M, Spadavecchia L. Measurement of skin temperature after infrared laser stimulation. *Neurophysiol. Clin*. 2006 36: 207–218.
26. Da Costa Ribeiro A, Nogueira G, Antoniazzi J. H. et al. effects of Diode laser (810 nm) irradiation on root canal walls: Thermographic and Morphological Studies. *Joe*. 2007.
27. Chen B., Thomsen S. L., Thomas R. J., Welch A. J. Modeling thermal damage in skin from 2000-nm laser irradiation. *J. Biomed. Opt*. 2006 11 6.
28. Chen B., O'Dell D. C., Thomsen S. Porcine Skin eD 50 Damage Thresholds for 2000 nm laser irradiation. *Lasers Surg. Med*. 2005 37: 373-381.
29. Hayashi K., Thabit G., Bogdanske J. The effect of Nonablative laser energy on the Ultrastructure of Joint capsular collagen. *arthroscopy*. 1996 12 4: 474-481.
30. Izzo A. D., Walsh Jr. J. T., ralph H et al. laser Stimulation of auditory Neurons: effect of Shorter Pulse Duration and Penetration Depth. *Biophys. J*. 2008 94: 3159–3166.
31. Lask G. I. and Glassberg E. Neodymium:Yttrium-aluminum-Garnet laser for the Treatment of cut a neows lesions. *clin. Dermatol*..2015 13: 81-86.
32. Tsen S-W D., Wu C-Y, Meneshian A. Femtosecond laser treatment enhances DNa transfection efficiency in vivo. *J. Biomed. Sci*. 2009, 16-36.

МЕХАНИЗМЫ ЛАЗЕРНОГО ТЕРМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНЬЮ

В статье рассматривается влияние излучения на ткани и описание тепловых эффектов. Выясняется методика использования формулы расчета влияния интенсивности пульсации и расчета параметров лазеров, используемых в терапевтических целях. Рассматриваются параметры лазеров, используемых в некоторых медицинских лазерных приборах для сравнения значений интенсивности пульсаций при высокой интенсивности, низко интенсивной лазерной терапии и их отличиями от непрерывной волны лазера.

Ключевые слова: *лазеро-тканевое взаимодействие, тепловые эффекты, импульсная плотность лазера, лазерная терапия, световые эффекты, биостимуляция.*

LASER THERMAL INTERACTION MECHANISMS WITH BIOLOGICAL TISSUES

In this article the influence of radiation on tissue and the description of thermal effects have been considered. The technique of using the formula for calculating the influence of the pulsation intensity and calculating the parameters of the lasers used for therapeutic purposes is determined. Also there are considered parameters of lasers used in some medical laser devices for comparison of values of intensity of pulsations at highly intensive, low intensity laser therapy and their differences from the continuous laser wave.

Key words: *laser-tissue interaction, thermal effects, pulsed laser density, laser therapy, light effects, biostimulation.*