

**На правах рукописи**

**Свиридов Александр Петрович**

**ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТЕРМОПРОЦЕССЫ В СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ  
ТКАНЯХ И ИХ ОПТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

**Специальность 05.27.03 – квантовая электроника**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени доктора**  
**физико-математических наук**

**Шатура - 2015**

Работа выполнена в отделе лазерной атомно-молекулярной технологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук

Научный консультант: доктор физико-математических наук, профессор **Баграташвили Виктор Николаевич**

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук **Аветисян Юрий Арташесович** (Институт проблем точной механики и управления РАН, ведущий научный сотрудник)  
доктор физико-математических наук, профессор **Гончуков Сергей Александрович** (Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, профессор)  
доктор химических наук, профессор **Надточенко Виктор Андреевич** (Институт проблем химической физики РАН, зав. лабораторией фотодинамики наноструктур)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского”

Защита состоится 19 ноября 2015 г. в 14 час 30 мин на заседании диссертационного совета Д002.126.01 на базе Института проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук по адресу: 140700, ул. Святозерская, д. 1, г. Шатура, Московская обл., Круглый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук и на сайте ИППЛИТ РАН по адресу [www.laser.ru](http://www.laser.ru)

Отзывы на автореферат просим высылать на адрес диссертационного совета.

Автореферат разослан “        ” \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д002.126.01:  
к.ф.-м.н.

Дубров В.Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Интенсивное развитие квантовой электроники и лазерной техники в последние десятилетия предопределило создание ряда медицинских технологий с использованием лазерного излучения. Лазерное воздействие на биоткани позволяет осуществлять модификацию их физико-химических параметров и достигать лечебного результата, который зависит от параметров излучения - длины волны, длительности воздействия, плотности энергии и др.

Часто при лазерных операциях требуется локализовать температурное поле в заданной зоне внутри биоткани. Это позволяет минимизировать повреждения в примыкающих областях. Температурное поле, инициируемое лазерным излучением в биотканях, является неоднородным и нестационарным. Оно зависит от светового поля внутри ткани, коэффициента поглощения, теплоемкости, температуропроводности, граничных условий и др. При заданных характеристиках среды сценарий нагрева ткани однозначно определяется пространственно-временным распределением плотности мощности лазерного излучения. Этот сценарий существенно усложняется при изменении оптических и теплофизических свойств тканей в процессе лазерного воздействия. Тогда лазерное воздействие может стать неустойчивым и трудно контролируемым. Например, карбонизация биоткани приводит к резкому увеличению поглощения излучения, что вызывает перегрев и дальнейшее ускорение ее разрушения. Денатурация белков, испарение воды при локальной лазерной гипертермии вызывают также изменение оптических свойств и рост глубины проникновения излучения, что может привести к повреждению близлежащих тканей. Для разработки соответствующих лазерных медицинских технологий требуется глубокое понимание микро- и макроскопических процессов, инициируемых лазерным излучением в биотканях. Лишь в этом случае можно выявить физические параметры, отражающие состояние биотканей в ходе лазерной процедуры, с помощью которых можно автоматически изменять мощность лазера при достижении определенных условий. Развитие информационных технологий открыло возможности использовать в качестве управляющих параметров сложные функционалы измеряемых физических полей, связанных с лазерно-индуцированными процессами в биотканях, и на этой основе создавать надежные системы контроля их состояния.

Поэтому **актуальными задачами** являются исследования процессов, инициируемых лазерным излучением в различных биологических тканях, а также разработка автоматизированных лазерных медицинских систем, осуществляющих независимую диагностику оптических и теплофизических характеристик биоткани в реальном времени и варьирующих условия облучения по заданным сценариям.

### **Цели работы.**

1. Исследование термических процессов, инициируемых в соединительных тканях при лазерном воздействии.
2. Разработка методов неразрушающей диагностики состояния биологических тканей в реальном времени.
3. Определение измеряемых характеристик состояния соединительных тканей, способных служить основой для разработки интеллектуальных лазерных медицинских систем с обратной связью.

Для достижения поставленных целей были сформулированы и решены сле-

дующие задачи:

- Анализ процессов в хрящевых тканях при лазерном нагреве и определение контролируемых параметров, связанных с релаксацией напряжений в хряще, а также разработка систем обратной связи для лазерной коррекции формы хрящей, позволяющих в реальном времени осуществлять контроль состояния ткани и управлять мощностью лазерного излучения.
- Определение параметров лазерного термического воздействия на цельные реберные хрящи для стабильного изменения их формы в условиях коррекции врожденных деформаций грудной клетки детей.
- Разработка метода измерения оптических и теплофизических параметров биологических тканей на основе радиометрии при лазерном нагреве и компьютерного моделирования создаваемого температурного поля.
- Разработка оптического и теплофизического эквивалента хрящевых тканей для моделирования температурных полей, индуцируемых лазерным излучением и калибровки лазерной медицинской аппаратуры.
- Измерение оптических параметров хрящевых тканей и исследование их динамики в условиях лазерного нагрева и релаксации напряжений.
- Определение и анализ поведения статистических характеристик спектров, образующихся при отражении зондирующего пучка поляризованного света от хрящей при лазерном нагреве, разработка методики и инструментария для определения момента достижения релаксации механических напряжений.
- Разработка методики определения параметров пропорционально-интегрально-дифференциального (ПИД) регулятора мощности лазерного излучения для нагрева биотканей с минимальными отклонениями температуры от заданной и исследование возможностей такого нагрева для диагностики биотканей.
- Определение оптимальных условий для лазерной стапедопластики методом лазерной абляции костных тканей с целью минимизации амплитуды акустических волн и увеличения скорости абляции.
- Выявление поляризационных, спектроскопических и радиометрических характеристик кожи человека при послойной абляции излучением Er:YAG лазера ( $\lambda=2.97$  мкм) для контроля допустимых доз воздействия.
- Исследование сокращения поверхностной мышечно-фасциальной системы (ПМФС) при лазерном нагреве *in vitro* и *in vivo* и выявление безопасных режимов для лазерной термопластики.
- Выявление факторов, характеризующих оптическую анизотропию биотканей по распределениям интенсивности диффузно отраженного света.
- Разработка коррелометрической методики проявления скрытой текстуры биотканей по поляризационным изображениям и автоматизированной компактной камеры для видеорефлектометрии биологических тканей.
- Разработка оптической модели биотканей как двухфазных сред со случайно ориентированными границами раздела и получение аналитических выражений для фазовой функции рассеяния и матрицы рассеяния, учитывающих вероятность локализации излучения в различных фазах.

#### **Научная новизна работы.**

В диссертации разработан новый подход к управляемому изменению формы хрящевой ткани, основанный на ее локальном лазерном нагреве. Определены режимы изменения формы ряда соединительных тканей (хрящей перегородки носа и ушной раковины, реберного хряща, мышечно-фасциальной системы). Показано, что при

достижении условий лазерно-индуцированной релаксации напряжений в хряще наблюдаются характерные экстремумы интенсивности зондирующего света, а также статистических параметров спекл-картин. Эти особенности использованы при создании систем обратной связи для безопасного проведения лазерной коррекции формы хряща. Разработана оригинальная аппаратура для осуществления контролируемой лазерной коррекции формы перегородки носа человека, прошедшая клинические испытания и успешно используемая в медицинской практике. Показана возможность лазерной термопластики реберных хрящей толщиной до 10-12 мм для лечения врожденных деформаций грудной клетки детей. Определены оптимальные режимы лазерной термопластики поверхностной мышечно-фасциальной системы человека.

Определены оптимальные параметры излучения эксимерных лазеров для стапедэктомии; исследовано влияние термических и фотохимических реакций, инициируемых в костной ткани, на пороги ее абляции.

Разработана методика бесконтактного измерения оптических и теплофизических характеристик биотканей с помощью лазерного нагрева и радиометрического контроля температурного поля на поверхности образца; создан оптический и теплофизический эквивалент хряща на основе полиакриламидного гидрогеля для моделирования температурных полей при лазерном нагреве хрящевых тканей и калибровки лазерной медицинской аппаратуры.

Разработан метод оптимизации параметров ПИД регулятора мощности излучения лазера для нагрева локальной области среды с минимальными отклонениями температуры от заданного сценария. Метод основан на численном решении нестационарной задачи нагрева лазерным излучением, мощность которого управляется ПИД регулятором. Исследованы потенциальные возможности системы, включающей управляемый лазерный нагрев с радиометрическим контролем температуры, для биомедицинских применений и для калориметрии энергоемких термических процессов в открытых системах.

Определены оптические параметры (коэффициенты поглощения, рассеяния и анизотропии рассеяния хрящевой ткани на длине волны 1.56 мкм) с использованием интегрирующих сфер и решения обратной задачи переноса излучения в среде. Выявлено изменение этих параметров при лазерном нагреве образца до 70°C и установлено, что коэффициент поглощения уменьшается на 24%. Это дает заметную поправку в температурное поле (~10°C), что необходимо учитывать при планировании операций с использованием лазеров.

Экспериментально исследовано распространение сфокусированного поляризованного пучка света в оптически неоднородной анизотропной фибриллярной среде. Показано, что контуры равной интенсивности света, диффузно отраженного от среды, имеют вид эллипсов, одна из осей которых вытянута вдоль фибрилл. Вблизи точки входа пучка света в среду большая полуось контура равной интенсивности направлена перпендикулярно фибриллам, отношение полуосей эллипса зависит от направления вектора поляризации зондирующего света и степени ориентированности фибрилл. При удалении от точки входа в среду большая полуось эллипса вытягивается вдоль фибрилл, а отношение полуосей перестает зависеть от поляризации зондирующего света.

Разработан метод выявления скрытой текстуры биологических тканей из кросс-поляризованных изображений путем преобразования в коэффициенты корреляции всех возможных подматриц по отношению к шаблонной подматрице, а

также компактная видеосистема, позволяющая последовательно захватывать два кадра с ортогональными поляризациями и осуществлять анализ скрытых текстур.

Предложена оптическая модель биоткани как неоднородной среды, состоящей из органической компоненты и внутритканевой жидкости со случайно ориентированными границами между ними; получены аналитические выражения для фазовой функции рассеяния, матрицы рассеяния и распределения фотонов между компонентами среды. Полученные выражения позволяют описывать состояние поляризации распространяющегося в биоткани света и предсказывают более реалистичное поведение фотонов при малых углах рассеяния по сравнению с известной функцией Хеньи-Гринштейна.

Исследованы особенности ИК спектров и радиометрического отклика кожи человека при послышной абляции излучением Er:YAG лазера. Наблюдаемые изменения могут служить критерием толщины удаленного слоя кожи, обеспечивающим безопасность процедуры лазерного омоложения.

### **Защищаемые положения:**

1. Эффективная и безопасная термопластика соединительных тканей может быть обеспечена с помощью лазерно-информационных систем, включающих локальный нагрев ткани, измерения температурного поля, временного и пространственного распределения интенсивности зондирующего света, компьютерную обработку измеряемых параметров и математическое моделирование световых и температурных полей.
2. Высокая скорость абляции биотканей (кожа, кость) при высоком качестве поверхности в зоне воздействия, а также минимизация побочного действия генерируемых акустических волн, могут быть обеспечены с помощью лазерно-информационной системы, включающей импульсный лазер, датчики амплитуды акустических волн, измерители ИК радиометрического отклика и ИК-Фурье спектров.
3. Кросс-корреляционный анализ поляризационных цифровых изображений биотканей и анализ контуров равной интенсивности отраженного света позволяют выявить их скрытую текстуру и степень оптической анизотропии.
4. Лазерно-информационные системы, включающие ИК термографию температурного поля поверхности объекта, компьютерное моделирование лазерно-индуцированных температурных полей и оптимизированный модуль обратной связи, позволяют реализовать локальный нагрев объекта с минимальными отклонениями от заданного сценария при плавном изменении мощности излучения.
5. Оптические и теплофизические параметры твердых материалов, энергоемкость термических процессов в открытых системах можно измерять дистанционно с помощью программируемого лазерного нагрева при контроле динамики температурного поля и мощности лазерного излучения.

### **Практическая значимость.**

Полученные в диссертации результаты позволяют определить физические характеристики состояния биоткани при лазерном нагреве и обеспечить максимальную эффективность и безопасность соответствующих медицинских процедур. Они были использованы для выявления характеристических параметров, с помощью которых можно управлять мощностью лазерного излучения, при коррекции формы и регенерации ряда биологических тканей. Метод бесконтактного измерения коэффициента поглощения, температуропроводности и теплоемкости биотканей и био-

материалов был использован при разработке оптического и теплофизического эквивалента хряща, позволяющего моделировать температурные поля при лазерном нагреве. Такой эквивалент стал удобным материалом для калибровки лазерной медицинской аппаратуры, используемой при септохондрокоррекции.

Предложены лазерно-информационные системы, позволяющие нагревать биоматериалы по заданному сценарию и строго контролировать индуцируемые тепловые процессы. Это открывает новые возможности для диагностики материалов, например, для калориметрии энергоемких процессов в открытой системе. Разработанный метод лазерной термографии биотканей позволяет получить информацию о кровотоке путем картирования температуропроводности и теплоемкости подкожных тканей пациента.

Разработан новый метод диагностики биотканей с помощью поляризованного света, позволяющий визуализировать скрытую текстуру биотканей и контролировать ее модификацию при действии различных факторов. Для реализации метода создана автоматизированная компактная поляризационная камера и оптический адаптер к серийному гинекологическому микроскопу. Они были использованы для визуализации раннего фиброза кожи и для контроля состояния шейки матки. Предложенный метод измерения контуров равной интенсивности при диффузном отражении тонкого поляризованного луча позволяет выявить изменения оптической анизотропии тканей, что является важным при планировании лазерных операций.

Полученные выражения для плотности вероятности угла рассеяния и матрицы рассеяния позволяют рассчитать блуждание пучка поляризованного света в двухфазной неоднородной среде и преодолеть недостатки существующих моделей биотканей при описании малоуглового рассеяния света.

В клиниках России и Греции проведено более 1100 операций по коррекции формы перегородки носа с помощью лазерной аппаратуры, разработанной на основании исследований, проведенных автором диссертации и при его непосредственном участии. Получено разрешение Управления по контролю за продуктами на производство аналогичной аппаратуры в США.

#### **Личный вклад автора.**

Диссертационная работа выполнена в рамках плановых научно-исследовательских работ Института проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук (ИПЛИТ РАН) и инициативных проектов РФФИ. Часть работ была выполнена совместно с учеными США, Англии, Франции, Греции в рамках международного сотрудничества ИПЛИТ РАН. Автор диссертации являлся руководителем грантов РФФИ №№ 96-02-18202-а, 00-02-16263-а, 04-02-16743-а, 04-02-97203-Наукоград и 07-08-00448-а, результаты которых вошли в диссертацию.

В диссертации представлены результаты исследований, выполненных лично автором, при его решающем участии или под его руководством в период с 1994 по 2015 г. в лаборатории лазерной химии. Часть работы выполнена в соавторстве с сотрудниками ИПЛИТ РАН (Воробьева Н.Н., Захаркина О.Л., к.ф.м.н. Омельченко А.И.), химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (д.х.н. Игнатьева Н.Ю., академик РАН Лунин В.В., к.х.н. Баранов С.А. и к.х.н. Кондюрин А.В.), Саратовского государственного технического университета имени Гагарина Ю.А (проф. Зимняков Д.А.). Эксперименты на животных и клинические испытания осуществлялись в основном врачами и морфологами Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова (академик РАМН Овчинников Ю.М., д.м.н. Свистушкин В.М., д.м.н. Шехтер А.Б., д.м.н. Никифорова Н.Н., к.м.н. Шах Г.Ш.) при непосред-

ственном участии автора диссертации. Личный вклад автора в работу состоит: в формулировке ее концепции, основных положений и выводов; в разработке экспериментальных методик и проведении экспериментов; обработке, анализе и обобщении результатов. Большое влияние оказали д.ф.-м.н., профессор Баграташвили В.Н., д.ф.-м.н. Соболев Э.Н. и академик РАН Панченко В.Я.

### **Апробация работы**

По материалам диссертации опубликована 61 статья в рецензируемых российских и международных изданиях, патент и методика ГСССД, более 40 тезисов докладов на российских и международных конференциях. При этом 52 статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий ВАК, рекомендуемых для докторских диссертаций. Основные результаты работы доложены на российских и международных конференциях, в их числе: SPIE Photonics West (San Jose, USA, 1992-1999, 2000, 2002, 2003, 2004-2006, 2009-2011), OSA Biomedical Optics - Topical Meetings (Florida, USA, 2004, 2006, 2008, 2010, 2012), Optics of Biological Particles - NATO Advanced Research Workshop (Novosibirsk, 2005), Coherent and Nonlinear Optics Lasers Applications and Technologies (Minsk, Belarus, 2007); International Conference on Laser Applications in Life Sciences (Moscow, Russia, 2007), Saratov Fall Meeting (Saratov, Russia, 2000, 2001, 2004-2008, 2010); International Laser Physics Workshop (Barcelona, Spain, 2009), International Laser Physics Workshop (Saraevo, Bosnia and Herzegovina, 2011), Троицкая конференция “Медицинская физика и инновации в медицине” (Троицк, Россия, 2004, 2006, 2008, 2010, 2012, 2014), V международная конференция по лазерной физике (Москва, 2001), Международные конференции «Новые информационные технологии в медицине и экологии» (Гурзуф, Украина, 2001, 2002, 2003 и 2007), «Лазеры: применение и технологии» (Москва, 2002), “Применение лазеров в науках о жизни” (Москва, 2007), “Лазеры и лазерно-информационные технологии: фундаментальные проблемы и применения” (Шатура, 2014) и др.

**Достоверность** полученных результатов подтверждается их повторяемостью, большим количеством измерений с их статистической обработкой и оценкой областей достоверности и анализом ошибок экспериментов, проверкой некоторых измерений независимыми методами на другом оборудовании, согласием результатов ряда экспериментов с результатами, полученными другими авторами, высоким уровнем цитирования работ автора диссертации (индекс Хирша - 16).

### **Структура диссертации.**

Диссертация состоит из введения, 5 глав и общих выводов. Работа изложена на 280 страницах машинописного текста и включает 13 таблиц, 133 рисунка и список литературы из 460 наименований.

## **КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **Введении** к диссертации обсуждаются возможности модификации физико-химических свойств биотканей лазерным излучением для достижения заданного лечебного результата. Этот результат в основном определяется температурным полем, которое инициируется в биоткани лазерным излучением и индуцируемыми термическими и фотохимическими процессами. Сформулирована актуальность контроля состояния биотканей в ходе лазерных процедур и автоматизированного управления мощностью лазерного излучения с точки зрения безопасности и эффективности лечебного воздействия. Для этого важно определить физические изменяемые параметры, характеризующие изменения состояния биоткани и/или указы-

вающие на достижение требуемых условий. Такими параметрами могут быть статистические характеристики световых полей диффузно отраженного зондирующего излучения, температурных полей на поверхности образца, спектральные характеристики биообъекта и др. Диссертационная работа направлена на поиск таких параметров и разработку лазерной аппаратуры для медицинских применений. Во введении сформулированы актуальность работы, ее цели, и поставлены конкретные задачи. Обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описана ее апробация. Введение завершается формулировкой защищаемых положений, включающих 10 пунктов.

**Глава 1** посвящена исследованиям лазерной инженерии различных соединительных тканей (хрящей, костной ткани, поверхностной мышечно-фасциальной системы). В разделе 1.1 приведен краткий хронологический обзор основных научных публикаций и технических разработок, направленных на внедрение лазерной термопластики хрящей в клиническую практику. Во многие работы, рассмотренные в этом разделе, автором диссертации был внесен существенный вклад. Раздел 1.2 посвящен исследованиям лазерной термопластики хрящей ушной раковины и перегородки носа. Описаны основные характеристики хрящей как физического, биологического и биохимического объекта, важные с точки зрения лазерной термопластики.

Характерные особенности хрящевой ткани на всех уровнях структурной организации обеспечивают ей прочность и упруго-эластические свойства (способность к обратимой деформации), что и обуславливает уникальные биомеханические свойства хрящей: способность выдерживать большие механические нагрузки, сохраняя при этом активный метаболизм и способность к пролиферации [1]. Перераспределение протеогликановых структур вызывает перераспределение внутренних механических напряжений в хрящах и при определенных условиях может привести к стабильной новой форме хряща. Одним из важных механических свойств хрящей является их обратимая текучесть. Поведение механических свойств хрящей хорошо описывается двухфазной квазиэластической теорией [2].

Для прогнозирования лазерных медицинских процедур важно знать теплофизические параметры хрящей. В диссертации рассмотрены работы, в которых исследовалась теплоемкость и теплопроводность хрящей при нагреве до 80°C.

Описана технология приготовления образцов хряща и условия их длительного хранения. На первом этапе была проведена серия экспериментальных исследований на хрящевых образцах перегородки носа, взятых у пациентов различного возраста и пола во время септопластики или подслизистой резекции. Образцы локально и кратковременно нагревали излучением непрерывного CO<sub>2</sub>-лазера и затем регистрировали изменение формы, проводили гистологический и гистохимический анализ. Установлено, что оптимальная стратегия заключается в придании хрящу требуемой формы и прогреве его лазерным излучением в областях максимальных напряжений. При разработке технологий лазерной термопластики хрящей было важно определить режимы воздействия, при которых обеспечиваются стабильность новой формы хряща и его жизнеспособность. Такие эксперименты были проведены на выделенных перегородках носа человека с применением излучения твердотельного гольмиевого лазера ( $\lambda=2.09$  мкм) [3]. С помощью тензометра контролировали механические напряжения, а с помощью тонкой термопары - температуру хряща в процессе лазерного воздействия. Затем образцы исследовались на предмет разрушений хондроцитов и матрикса. Было установлено, что необратимая

релаксация механических напряжений происходит, когда температура нагреваемой зоны превышает 70 °С, а основными параметрами, определяющими результат изменения формы хряща, являются плотность энергии и время экспозиции. Показано, что существуют режимы облучения, обеспечивающие стабильное изменение формы хряща без разрушения его матрикса.

Впервые было предложено выбирать область приемлемых параметров лазерного воздействия на хрящи в координатах «плотность энергии - время экспозиции» (Рисунок 1). Ее характерные особенности следуют из гипотезы о диффузионно-лимитированных процессах, протекающих при структурной перестройке элементов матрикса в новую устойчивую форму и при денатурации белков. Эксперименты на выделенных хрящах показали принципиальную возможность их лазерного рещейпинга.

Следующим этапом был поиск условий, при которых достигается стабильная новая форма хрящей у подопытных животных *in vivo*. Важно было выяснить возможности регенерации матрикса и хондроцитов в случае их повреждений при лазерном нагреве хряща. Первые эксперименты *in vivo* проводилось на ушных раковинах кролика породы “серый великан” с использованием излучения CO<sub>2</sub>-лазера ( $\lambda=10.6$  мкм). Были найдены режимы облучения, при которых ушные раковины сохраняли новую конфигурацию в течение более 2-х месяцев после воздействия лазерного излучения. При этом каких-либо макроскопических деструктивных изменений хрящевой ткани не отмечалось.

Затем были проведены исследования термопластики хрящей ушных раковин поросят *in vivo* в возрасте от 2 до 4-х месяцев с использованием излучения гольмиевого лазера ( $\lambda=2.1$  мкм). Для него глубина проникновения излучения составляет примерно 0.3 мм. Было проведено 12 лазерных операций. Во время операции использовался специальный бандаж, который сохранял приданную форму в течение 3-24 часов. Долговременная стабильность новой формы ушной раковины зависела от параметров лазерного излучения и метода проведения операции. В зависимости от дозы облучения и мощности наблюдали три типа отклика хрящевой ткани: некроз и отторжение, здоровая ткань в новой форме и здоровая ткань с возвра-

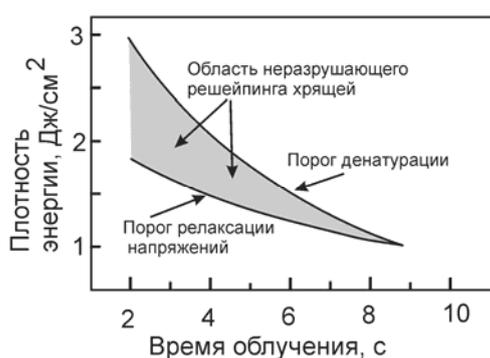


Рисунок 1. Область допустимых режимов лазерного изменения формы хрящей [3].

том к исходной форме. В трех случаях была получена здоровая ткань в новой форме, в трех случаях был некроз, и в шести случаях хрящ возвращался к исходной форме в течение 7-30 дней. Аналогичные эксперименты были продолжены нами в Англии на 10 поросятах [4]. В них была отмечена лазерная индукция регенерации тканей, которая не связана напрямую с разрушением ткани.

Результаты исследований лазерной термопластики ушных раковин кроликов и поросят *in vivo* позволили перейти к клиническим испытаниям исправления формы перегородки носа с помощью лазерного нагрева [5]. При этом использовали гольмиевый лазер СТН-10 (ЗАО “МедОптоТех”, Россия). Излучение лазера ( $\lambda=2.1$  мкм) доставляли к месту воздействия с помощью кварцевого волокна диаметром 600 мкм.

Операцию лазерной септохондрокоррекции можно условно разбить на ряд этапов, среди которых отметим следующие: определение начальных физико-

химических параметров хрящевой ткани, установка начальных энергетических параметров лазерного излучения; подведение лазерного луча к участку деформированного хряща и осуществление воздействия с одновременным контролем физических параметров хрящевой ткани; выключение лазера при достижении необходимых значений величин, свидетельствующих о завершении процесса релаксации механических напряжений.

Время непрерывного облучения должно быть достаточным для релаксации напряжений ( $> 0.2$  с) и не должно превышать максимального времени  $t_m$ , при котором не успевают проходить процессы денатурации хрящевого матрикса (12-15 с). При этом происходит нагрев участка деформированного хряща на всю его толщину до температуры более  $65^{\circ}\text{C}$ , когда начинаются процессы релаксации механических напряжений. При температуре в участке нагреваемой ткани менее  $65^{\circ}\text{C}$  релаксация напряжений происходит не полностью и хрящ позже принимает исходную форму.

При помощи гольмиевого лазера было проведено 110 операций на хрящевом отделе перегородки носа человека [6]. Они подтвердили результаты экспериментальных исследований по принципиальной возможности исправления формы перегородки носа методом лазерной септохондрокоррекции. Преимущество гольмиевого лазера в сравнении с  $\text{CO}_2$ -лазером заключается в большей глубине проникновения излучения, однако и он не является оптимальным для лазерной септохондрокоррекции из-за недостаточной глубины проникновения излучения в хрящ ( $\sim 0.3$  мм при толщине хряща примерно 1.5 мм) и риска перегрева приповерхностного слоя хряща и слизистой оболочки. В итоге предпочтение было отдано волоконному лазеру на эрбиевом стекле с длиной волны излучения 1.56 мкм (глубина проникновения  $\sim 1$  мм). Все достоинства такого волоконного лазера представлены в установке “Лазерный скальпель ЛС-1.56”, разработанной в НТО «ИРЭ-Полус». При участии автора диссертации в ЦФП ИОФРАН был разработан и создан аппарат ЛСК-701 и инструментарий для септохондрокоррекции на основе волоконного лазерного модуля. С его помощью в клиниках России и Греции к настоящему времени проведено более тысячи операций по исправлению искривленной перегородки носа.

Общий вид лазерного септохондрокорректора ЛСК-701, его основные технические характеристики показаны на Рисунке 2. Достоинством этого аппарата является наличие системы контроля мощности лазерного излучения с обратной связью по температуре ткани, измеряемой в ходе лазерной процедуры, и наличие автоматизированной системы, позволяющей прерывать процедуру при достижении оптимального эффекта или при нарушении штатного режима. Выполнение этих требований значительно повысило безопасность и эффективность лазерных операций. Кроме лазерного аппарата, были разработаны и изготовлены специализированный инструмент с наголовником и оптический манипулятор. Их назначение: обеспечение самотестирования прибора перед лазерной процедурой, придание хрящу заданной формы, целевая доставка лазерного излучения к зоне нагрева, непрерывное измерение и анализ контролируемых параметров. В ходе экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* были установлены оптимальные режимы нагрева хрящей с помощью волоконного лазера на стекле, допированном ионами эрбия, и определены предельные значения контролируемых параметров. Для септохондрокоррекции в качестве контролируемого параметра использовалась температура ткани в зоне лазерного нагрева, измеряемая с помощью двух тонких термопар. Они монтируются на сапфировом окне, расположенном в дистальной части оптотермомеханического контактора (Рисунок 2), который с некоторым усилием прижимается к



Рисунок 2. Аппарат ЛСК-701, специальный инструмент и контактор для лазерной септокоррекции.

грудной клетки. Эти врожденные заболевания обычно проявляются у детей в возрасте до 2 лет. Единственным способом их лечения до сих пор является хирургическая коррекция, которая отличается высокой травматичностью и необходимостью длительного ношения сложной металлоконструкции. Поэтому актуальным является поиск новых подходов к лечению деформаций грудной клетки.

Форма деформированной грудной клетки в значительной степени определяется искривлением реберных хрящей. В детском возрасте доля хрящей в грудной клетке значительно преобладает перед костной тканью. С помощью лазерной термопластики реберных хрящей можно развить существующие методики оперативного лечения деформаций грудной клетки, что должно существенно сократить сроки лечения и уменьшить инвазивность.

Толщина цельного реберного хряща человека составляет примерно 8-10 мм. Вопрос о принципиальной возможности изменения формы цельного реберного хряща с помощью лазерной термопластики оставался открытым из-за трудностей лазерного прогрева столь толстого хряща. Наиболее подходящими могут оказаться лазеры, излучение которых проникает в хрящ на соответствующую его толщине глубину. При этом толщина слоя хрящевой ткани, нагретого до 70-80 °С, должна быть достаточно большой, чтобы изменение его формы стало устойчивым. Поскольку температурное поле, индуцируемое лазерным излучением в ткани, неоднородно по своей природе, то реализовать такой нагрев в ряде случаев возможно, лишь допустив кратковременный нагрев локальной области хряща до 90 °С. Это допустимо, если объем хряща, перегретый свыше 80 °С, незначителен. Кроме этого, накладывается ограничение на рост температуры с обратной стороны реберного хряща: <15 °С. Оно связано с недопустимостью теплового повреждения плевры, примыкающей к грудной клетке.

В экспериментах использовались реберные хрящи половозрелых свиней, полученные с фермы в течение 5-7 часов после забоя. Хрящи отделяли от ребер (с 3-го по 7-е ребро) и грудины, затем очищали от мышечной ткани и фасций. Надхрящница оставалась неповрежденной. Для измерений температуры ткани при лазерном нагреве использовались вырезанные из реберных хрящей пластины размером 20x10x5 мм, а для изучения динамики релаксации напряжений под действием лазерного излучения пластины толщиной 5-6 мм и длиной 40-50 мм.

Для нагрева реберных хрящей использовали излучение различных непрерывных лазеров, изготовленных в ИРЭ-Полюс (Россия): диодного лазера с длиной вол-

слизистой оболочке перегородки носа. Такая система обеспечивала вытеснение части жидкости из слизистой оболочки хряща перегородки носа в зоне лазерного луча, что уменьшало выделение в ней тепла. Кроме того, тепло от слизистой оболочки перегородки носа уходило через сапфировое окно, что позволяло избежать ее перегрева.

Раздел 1.3 посвящен лазерной инженерии грудно-реберного комплекса в плане лечения воронкообразной или килевидной деформаций

ны 0.97 мкм; лазера на кварцевом волокне, активированном эрбием, с длиной волны 1.56 мкм и рамановского волоконного лазера с длиной волны 1.68 мкм. Лазерное излучение подводили к образцу с помощью кварцевого оптического волокна с сердцевинной диаметром 600 мкм (числовая апертура 0.22), находящегося в соприкосновении с образцом.

Для выбора оптимальных условий нагрева сначала была определена динамика температурных полей, индуцируемых в хряще при лазерном воздействии. Ее регистрировали с помощью термографа ИРТИС-200 как на продольном срезе пластины в плоскости оси лазерного луча, так и на ее обратной поверхности. Анализ термометрических измерений позволил определить режимы лазерного излучения, обеспечивающие требуемый объемный нагрев реберного хряща при условии, что максимальная температура внутри ткани 80-90 °С, а рост температуры на обратной поверхности образца толщиной 5 мм не превышает 15 °С. Для излучения лазеров с длинами волн 0.97, 1.56 и 1.68 мкм значения мощностей оказались в диапазонах примерно 8-9, 0.7-0.8 и 1.5-3.2 Вт, соответственно. Распределение температуры вдоль оси лазерного луча представлено на Рисунке 3. С точки зрения лазерной термопластики при  $\lambda=1.68$  мкм распределение температуры получается наиболее подходящим. Приведенные картины для длин волн 1.56 и 1.68 мкм хорошо вписываются в их соотношения оптических параметров - коэффициентов поглощения и рассеяния. В то же время для  $\lambda=0.97$  мкм вблизи к поверхности образца наблюдается довольно узкая зона нагрева. Это обусловлено ростом коэффициента поглощения вследствие карбонизации вблизи локальных центров поглощения. Области карбонизации размером 10-50 мкм были зарегистрированы на микрофотографиях трипсинизированных тонких срезов ткани у поверхности образцов. При увеличении времени воздействия фронт карбонизации сдвигается вглубь ткани, а поверхностный слой сгорает. Такой рост поглощения нелинейно зависит от мощности излучения и возможен лишь при достаточно больших ее значениях. Очевидно, это явление вызвано необходимостью увеличения мощности лазерного излучения  $\lambda = 0.97$  мкм до 7 Вт и выше. При этом в ряде случаев наблюдалось резкое неконтролируемое повышение температуры до 250-300°C, что свидетельствует о неустойчивом характере нагрева биотканей при используемых плотностях мощности. Поэтому излучение с длиной волны 0.97 мкм для шейпинга реберных хрящей не подходит.

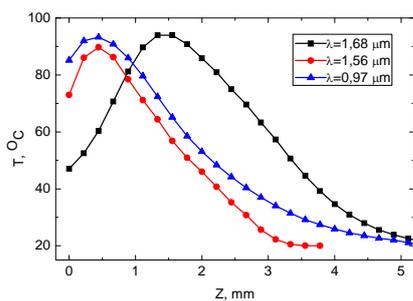


Рисунок 3. Распределение температуры вдоль оси лазерного луча.

Эксперименты по шейпингу реберных хрящей лазерным излучением с длиной волны 1.56 мкм с одновременным контролем температуры показали, что значительная часть ткани остается ниже порога термопластичности и необратимо изменить форму образцов реберных хрящей толщиной более 5 мм при всех допустимых режимах нагрева не удалось. Основное внимание в дальнейшем было уделено исследованиям с длиной волны 1.68 мкм. Образцы помещали в специальный зажим для придания им плоской или выгнутой в виде округлой дуги формы. Облучение образцов осуществляли в области наибольшего напряжения с помощью оптического волокна, контактирующего с поверхностью. Расстояние между локальными зонами облучения составляло 2-3 мм. После 10-15 аппликаций образцы оставляли под нагрузкой в зажимах в течение 30 минут. Затем они освобождались от нагрузки

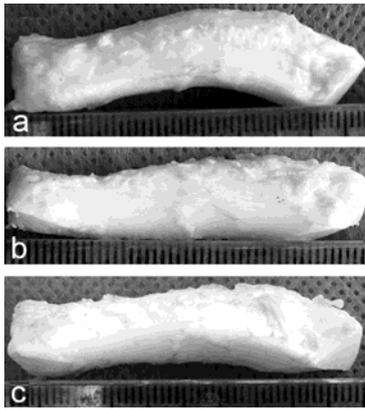


Рисунок 4. Изменения формы реберного хряща при лазерной термопластике. а) исходный образец, б) сразу после лазерного воздействия, в) через 24 часа.

и помещались в физиологический раствор, где находились первые 4 часа при комнатной температуре и последующие 20 часов при 4°C. На Рисунке 4 показаны изменения формы цельного реберного хряща при лазерной термопластике излучением лазера с длиной волны 1.68 мкм. В ходе экспериментов измеряли динамику изменения угла  $\alpha$  дуги в течение 24 часов после облучения. Установлено, что возврат формы цельного реберного хряща завершается, главным образом, в течение первых 30 минут после лазерного нагрева. Долговременное изменение угла  $\alpha$  составило около 10-15 градусов.

Измерения релаксации напряжений в реберном хряще проводили с помощью специально разработанного тензометрического аппарата, оснащенного системой сбора и обработки сигнала. Образцы реберного хряща закрепляли в зажимах неподвижной опоры и перемещаемой платформы. При сближении платформы и опоры образец изгибался, возникающие при этом напряжения регистрировали тензометром. Лазерное облучение начинали на стационарном участке кривой релаксации напряжений деформированного образца.

Анализ термометрических измерений позволил определить режимы лазерного излучения, обеспечивающие требуемый объемный нагрев реберного хряща при условии, что максимальная температура внутри ткани 80-90°C, а рост температуры на обратной поверхности образца толщиной 5 мм не превышает 10°C. В результате диапазон мощности лазерного излучения удалось сузить до 1.5-2.5 Вт.

Кривая релаксации напряжений деформированного на изгиб хрящевого образца при постоянной нагрузке представлена на Рисунке 5. В начальный момент при сжатии образца максимальное напряжение в хряще достигает 25 Н. Затем вследствие вязкоупругих свойств хрящевой ткани в течение 10 минут происходит экспоненциальное падение напряжения приблизительно в три раза до стационарного уровня 8-9 Н. В течение первых 2-3 лазерных аппликаций напряжение растет на 10%, что связано с локальным расширением межклеточной жидкости в зоне лазерного нагрева, а далее скорость релаксации напряжений в образце начинает расти.

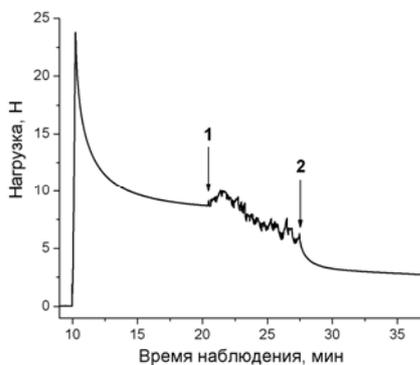


Рисунок 5. Динамика релаксации напряжений в изогнутом хрящевом образце. Момент времени 1 соответствует началу, а момент времени 2 - окончанию облучения образца.

За десять лазерных аппликаций (в течение 7 минут) уровень напряжений в образце уменьшается более чем в 2 раза, что обеспечивает сохранение изогнутой формы образца после снятия нагрузки. Скорость релаксации напряжений можно изменять, варьируя параметры лазерного облучения. Таким образом, тензометрические исследования позволили оптимизировать режим лазерного нагрева, определить количество аппликаций и их реальное воздействие на релаксацию механических напряжений.

Чтобы эффективно и безопасно реализовать лазерную операцию, необходимо предварительно провести планирование операции на муляже, копирующем индивидуальные особенности

строения реберно-хрящевого комплекса конкретного пациента. Нами разработан метод изготовления пластиковых муляжей реберно-хрящевого комплекса на основании компьютерных томограмм с помощью лазерной стереолитографии. Первый этап – преобразование томографических данных в трехмерную компьютерную модель. На томограммах легко выделить и построить трехмерную модель костной ткани, но выделение хрящевой ткани требует дополнительной ручной прорисовки. Костная компонента грудино-реберного комплекса создавалась из жесткого полимера и печаталась вместе с поддерживающими элементами, а для моделирования хрящевой ткани использовался силиконовый материал. Для этого с помощью компьютерного моделирования формировалась специальная пресс-форма. Продолженный цикл исследований открывает хорошие перспективы для разработки новых подходов к лечению воронкообразной и килевидной деформаций грудной клетки у детей, основанных на методах лазерной инженерии хрящей.

В разделе 1.4 исследуются возможности лазерной термопластики поверхностной мышечно-фасциальной системы (ПМФС) человека. Эта система расположена под кожей и подкожным жировым слоем лица и представляет собой гетерогенную слоистую структуру, состоящую из коллагеновых и мышечных волокон, мышц и жира. При проведении ретидектомии (круговая подтяжка кожи лица и шеи) часто оказывается целесообразным выделение и хирургическое удаление части ПМФС с последующим соединением краев разреза. Такая операция является весьма трудоемкой и рискованной. Решение проблемы более безопасным способом возможно, если использовать эффект сокращения коллагеновых волокон, входящих в состав фасций ПМФС, при их нагреве с помощью лазерного излучения. В этом случае появляется возможность воздействовать на ПМФС без ее выделение, что позволяет сократить продолжительность операции и, благодаря локальности воздействия лазерного излучения, избежать опасности повреждения жизненно важных структур.

Пробные эксперименты показали, что при лазерном нагреве поверхностной мышечно-фасциальной системы в определенный момент после начала облучения зона нагрева начинает стремительно сокращаться, смещая к себе периферические области. Это свидетельствует о повышении механического напряжения в облучаемой зоне. Для изучения динамики этого процесса по отношению к ПМФС была собрана экспериментальная установка. Исследования проводились на образцах ПМФС свиньи с характерными размерами 6x15x1 мм. Облучение образца осуществлялось с помощью волоконного эрбиевого лазера ( $\lambda=1.56$  мкм). Температуру образца в зоне лазерного воздействия контролировали с помощью волоконного ИК радиометра. Динамику изменения геометрических размеров образца ПМФС при воздействии лазерного излучения снимали с помощью видеокамеры. На Рисунке 6 приведены результаты этой обработки для трех различных режимов облучения. Видно, что длина фасциальной ткани практически на треть сокращается в процессе лазерного нагрева, причем, чем интенсивнее нагрев, тем быстрее протекает процесс усадки. Максимальная температура поверхности при этом достигает примерно 80°C. При охлаждении до комнатной температуры после выключения лазера наблюдается тенденция к возврату к исходной длине, однако как минимум 20 % сокращение исходной длины сохраняется.

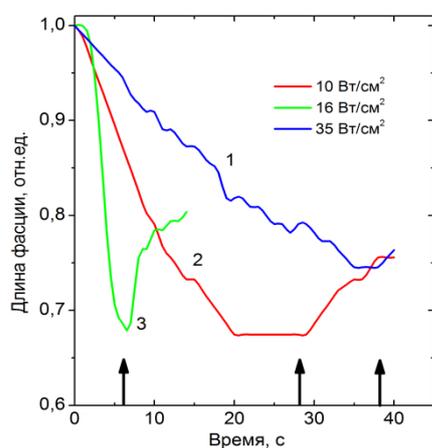


Рисунок 6. Сокращение ПМФС при различных плотностях мощности лазера. Плотности мощности указаны на кривых. Стрелками указаны моменты выключения лазера ( $\lambda=1.56$  мкм).

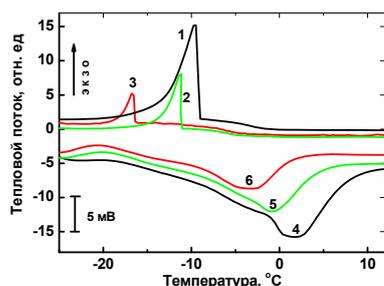


Рисунок 7. Влияние лазерной обработки на фазовое поведение жировой ткани человека: (1-3) – при охлаждении; (4-6) – при нагреве. 1,4 – интактные образцы; 2,5 – образец, подвергнутый лазерной обработке  $T_m = 50^\circ\text{C}$ ,  $\tau_{\text{обл}}=90$  с; 3,6 – образец, подвергнутый лазерной обработке  $T_m = 70^\circ\text{C}$ ,  $\tau_{\text{обл}}=90$  с

Далее приводятся результаты исследований фазовых и термохимических превращений в жировых тканях человека и свиньи при лазерном нагреве. В экспериментах использовали дифференциальный сканирующий калориметр Mettler TA4000. На Рисунке 7 приведены термограммы образцов жировой ткани человека, подвергнутых лазерному нагреву до температур  $50$  и  $70^\circ\text{C}$  в течение  $90$  секунд, и образца, не подвергнутого нагреву. С увеличением максимальной температуры  $T_m$  или времени облучения  $\tau_{\text{обл}}$  систематически уменьшаются как температура максимумов пиков, соответствующих кристаллизации  $T_{\text{кр}}$  и плавлению  $T_{\text{пл}}$ , так и теплота плавления  $Q_{\text{пл}}$ . Основным отличием кривых плавления облученных образцов от исходных является наличие экзотермического перехода, предшествующего плавлению. Уменьшение  $T_{\text{пл}}$  и  $Q_{\text{пл}}$  с увеличением  $\tau_{\text{обл}}$  и  $T_m$  свидетельствует об уменьшении стабильности кристаллической фазы, полученной при охлаждении жировой ткани, подвергнутой лазерной обработке, что связано с увеличением доли триацилглицеридов (ТГ), остающихся в жидком состоянии при переохлаждении. Таким образом, умеренный лазерный нагрев позволяет разрушить молекулярные ассоциаты и приводит к значительной перестройке надмолекулярной структуры жировой ткани, не затрагивая внутримолекулярных связей, составляющих основу жировой ткани. Дальнейшее увеличение интенсивности лазерного излучения может привести к перегреву ткани и стимулированию термохимических процессов, изменяющих молекулярную структуру.

Высокотемпературные превращения жировой ткани человека были исследованы методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Опыты проводились как в герметичных боксах, так и в боксах с доступом кислорода воздуха. Полученные термограммы показали, что при нагреве выше  $85^\circ\text{C}$  (в присутствии кислорода воздуха) или  $100^\circ\text{C}$  (в герметичных боксах) в жировой ткани начинают протекать эндотермические процессы деструкции. Хотя экзотермические процессы окисления в явной форме не проявляются, вид термограмм в герметичном и открытом боксах различен. Этот факт, а также снижение температуры деструкции в открытой системе указывает на то, что кислород участвует в реакциях ТГ. Тем не менее, деструктивные процессы при быстром локальном нагреве до более низких температур не происходят.

Приводятся результаты гистологических исследований образцов ПМФС человека и свиньи, подвергнутых лазерному нагреву до  $80^\circ\text{C}$ . Они показали отсутствие серьезных повреждений структурных элементов тканей и клеток.

Предварительные исследования *in vitro* позволили определить режимы лазерного нагрева ПМФС, когда происходят заметные сокращения размеров фасций при несущественных изменениях структурных элементов ПМФС, включая жировые ткани и клетки. При найденных условиях были проведены эксперименты на собаках *in vivo*. Они дали хорошие результаты по сокращению размеров ПМФС и общему заживлению операционной раны через 25 дней после вмешательства. Граница между обработанным участком и интактными тканями – четкая. Визуальных изменений в подлежащих тканях не выявлено.

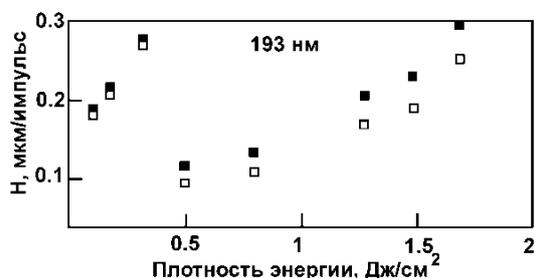


Рисунок 8. Скорости формирования кратеров в костной ткани как функции плотности мощности (флуенс) при абляции AgF эксимерным лазером. Черные и светлые квадратики соответствуют нижнему и верхнему уровням дна кратера, соответственно.

В последнем параграфе раздела описаны клинические испытания лазерной термопластики ПМФС. Были выполнены четыре операции, давшие положительные результаты. Луч лазерного аппарата ЛС-1.56 (НТО “ИРЭ Полус”) подавался с помощью оптического волокна к поверхности ПМФС и сканировался вдоль ряда параллельных линий, расположенных друг от друга на расстоянии 12-15 мм. Второй ряд линий наносился в перпендикулярном направлении.

Облучение продолжалось до видимого сокращения фасций. Во всех случаях отмечается высокая эффективность данной методики подтяжки. Результаты исследований показали, что воздействие лазерного излучения на коллагенсодержащие ткани вызывают выраженный и достаточно стойкий эффект в виде сокращения обработанного участка ПМФС локального характера с незначительным регрессом. Опыт клинического применения данного метода лифтинга ПМФС доказывает его безопасность, малую травматичность и эффективность. Кроме того, метод позволяет упростить оперативную технику и сократить время вмешательства.

Раздел 1.5 посвящен исследованиям физико-химических процессов, протекающих в костной ткани при лазерной абляции. Интерес к этим исследованиям вызван необходимостью деликатного формирования отверстия диаметром около 0.6 мм в основании стремени среднего уха при отосклерозе (стапедэктомия). При этом овальное окно превращается в неподвижную кость толщиной около 0.5 мм, что является причиной потери слуха. Важно, чтобы при операции внутрь слуховой улитки не попали частицы костной ткани и не возникали ударные и акустические волны, способные травмировать органы равновесия или лицевой нерв. Поэтому особое внимание в работе уделено измерениям неоднородностей дна кратера и амплитуды акустических волн, образующихся при лазерном сверлении костной ткани.

В экспериментах использовали свежую костную ткань из бедра свиньи или кролика, из которой изготавливали плоские образцы толщиной 1-2 мм. Для абляции использовались лазеры двух типов: KrF лазер с длиной волны 248 нм (LPX-205, Lambda Physics, Germany) и ArF лазер с длиной волны 193 нм (RD-EX-200, Radiant Dyes Laser Accessories, Germany). Глубина и рельеф дна кратера измерялась оптическим микроскопом с точностью  $\pm 10$  мкм. Кратеры исследовались также с помощью сканирующей электронной микроскопии. На Рисунке 8 показаны результаты измерения скорости абляции костной ткани под действием излучения импульсного ArF лазера. Анализ показывает, что процесс лазерной абляции кости можно условно разбить на две стадии. В течение первой серии импульсов, число

которых зависит от плотности мощности, абляция происходит равномерно по площади дна кратера, затем начинают формироваться неоднородности дна. Скорость абляции в этот момент может существенно измениться. На первой стадии верхний и нижний уровни неоднородностей фактически сливаются. На второй стадии глубина кратера продолжает линейно расти с ростом экспозиции, причем для верхнего и нижнего уровня кривые ведут себя согласованно с некоторой постоянной разницей.

Изменение скорости абляции и морфологии кратера в переходной области плотностей говорит об изменении механизма абляции. Однако неоднородности дна кратера появляются не сразу, а лишь спустя некоторое количество импульсов. Это обстоятельство говорит о возможной роли модификации костной ткани под действием лазерного излучения высоких энергий.

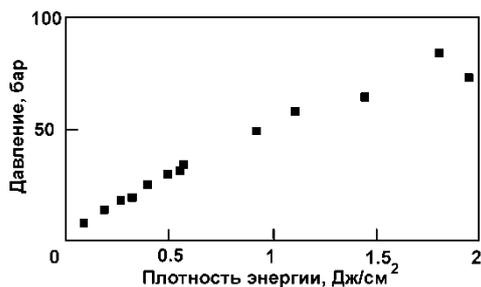


Рисунок 9. Амплитуда давления акустической волны, генерируемой в костной ткани при абляции излучением ArF лазера, как функция плотности энергии. Толщина образца 1.1 мм.

Излучение проникает в костную ткань дальше глубины абляции и вызывает в нижнем слое фото- и термохимические изменения. Это приводит к изменению физических свойств костной ткани по мере углубления кратера. Причиной таких изменений является также изменение содержания воды и органической компоненты в результате испарения. Такой эффект является кумулятивным. Он известен как двухкомпонентная лазерная абляция кости. Согласно такой концепции мягкая компонента костной ткани испаряется или разлагается с выделением газов, а газообразные про-

дукты увлекают и выносят твердые фрагменты кости. Такое гранулирование твердых тканей происходит под влиянием различных физических факторов, таких как давление выделившихся газов, термическое расширение или давление ударных волн [7].

Детектирование акустических волн осуществлялось калиброванным оптоакустическим датчиком WAT-04 (Алькор, Россия). Он представляет собой пьезоэлектрический кристалл  $\text{LiNbO}_3$  толщиной 7 мм и диаметром 6 мм и способен регистрировать давление акустических сигналов длительностью от 7 до 800 нс. Из Рисунка 9 видно, что при абляции излучением ArF лазера акустическое давление практически линейно растет в диапазоне плотностей энергии 0.1-1.2 Дж/см<sup>2</sup> и, лишь при больших плотностях энергии, проявляется тенденция к замедлению роста амплитуды. При критической плотности энергии 0.4 Дж/см<sup>2</sup> (см. Рисунок 8) давление акустической волны равно примерно 25 бар. Измерения задержки акустической волны для образцов разной толщины дало значение скорости звука в костной ткани:  $c=3.5(\pm 0.5)\times 10^3$  м/с. Измерения амплитуды давления для разных толщин образца дает также коэффициент ослабления:  $14\pm 1.4$  см<sup>-1</sup>. Отсюда следует, что при толщине кости 0.5 мм амплитуда акустической волны достигнет значения примерно 60 бар. Полученные значения амплитуды давления ( $P$ ), время нарастания ( $t_r$ ) и скорость акустической волны ( $c$ ) позволяют оценить градиент давления, используя выражение  $\Delta P=P/c\cdot t_r$ . Оно дает значение  $\Delta P\approx 0.35$  бар/мкм для плотности энергии 0.4 Дж/см<sup>2</sup>, толщине образца 0.5 мм.

Таким образом, установлено, что существует узкая область плотностей энергии излучения ArF лазера 0.3-0.5 Дж/см<sup>2</sup>, когда сохраняется как высокая скорость

абляции костной ткани, так и гладкая поверхность дна кратера; требуется примерно 2500 импульсов излучения эксимерного ArF лазера при плотности энергии примерно  $0.4 \text{ Дж/см}^2$  для формирования сквозного отверстия в костной пластине толщиной 0.5 мм.

В следующих параграфах Раздела 1.5 рассматриваются процессы карбонизации костной ткани под действием  $\text{CO}_2$  и KrF лазеров и их влияние на процедуру лазерной абляции. Сначала приведены результаты импульсного термического воздействия сфокусированного излучения  $\text{CO}_2$ -лазера (Sharplan-1040) на образцы костной ткани. Можно наблюдать, что при мощности  $\text{CO}_2$ -лазера ( $P = P_c$ ) на поверхности кости появляется темная зона, при  $P = P_w$  в центре лазерного пятна, начинает формироваться белая зона, при мощности  $P = P_a$  вещество кости начинает удаляться. Кратер имеет форму параболоида в окружении двух внутренних зон необратимых термических изменений костной ткани: белая зона, прилегающая к отверстию, и темная зона за пределами белой. Пороговые значения  $P_c$ ,  $P_w$  и  $P_a$

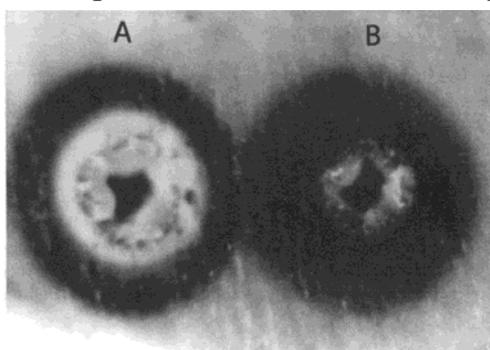


Рисунок 10. Зоны карбонизации кости в различных средах при действии  $\text{CO}_2$ -лазера.  $P = 3\text{W}$ ,  $\tau = 18 \text{ с}$ ,  $d = 1 \text{ мм}$ .- А - воздух, В - инертная среда.

заметно уменьшаются с увеличением длительности импульса и уменьшением фокусного пятна и слабо зависят от присутствия воды в кости. Увеличение мощности  $\text{CO}_2$ -лазера выше порогового значения  $P_c$  приводит к быстрому увеличению диаметра темного пятна. Из Рисунка 10 видно, что изменение газовой среды не оказывает заметного влияния на внешний диаметр темной зоны и на диаметр отверстия, в то время как диаметр белой зоны кости при обработке на воздухе больше, чем при обработке в инертной атмосфере. Концентрация кальция в белой и черной зоне примерно одинакова, и в то же время она примерно в два раза больше, чем в необлученной зоне. Сканирующая электронная микроскопия показала, что морфология поверхности кости в черной и белой зонах отличаются друг от друга и от морфологии удаленного участка поверхности кости. В более горячей области (около кратера) структура белой зоны резко меняется и становится типичной для поверхности кристаллов, подвергнутых процессам плавления и затвердевания.

Для излучения KrF лазера измеряли пороги абляции и обугливания для одиночных и импульсно-периодических режимов. Для одиночных импульсов было установлено, что пороговая плотность энергии абляции  $\Phi_a = 0.46 \text{ Дж/см}^2$ , при этом никаких признаков карбонизации не выявлено для плотностей энергии от 0.2 до  $1.0 \text{ Дж/см}^2$ . При импульсно-периодическом облучении 200 импульсами, следующими с частотой 5 Гц, пороговое значение плотности энергии оказалось ниже:  $\Phi_a = 0.26 \text{ Дж/см}^2$ . В этом случае наблюдалась и карбонизация, а ее пороговая плотность энергии равнялась  $0.19 \text{ Дж/см}^2$ . Скорость абляции уменьшается с ростом частоты следования лазерных импульсов при малых плотностях энергии, однако с ростом плотности энергии она фактически перестает зависеть от частоты (Рисунок 11).

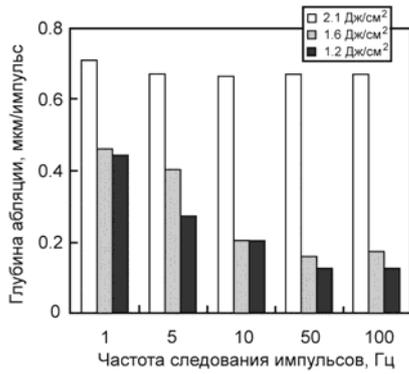


Рисунок 11. Скорости абляции от частоты следования импульсов KrF лазера и плотности энергии излучения.

В работе проведен теоретический анализ температуры поверхности образца для предельных случаев. Если справедливо соотношение  $\xi \gg L$ , где  $\xi$  - глубина поглощения,  $L$  - длина распространения тепла, температура поверхности в течение лазерного импульса ( $t \leq \tau$ ) определяется выражением:

$$T(r, t) = T_0 + (q_0 \alpha t C) \exp(-r^2 / r_0^2), \quad (1)$$

где  $r$  - расстояние от центра лазерного пятна,  $T_0$  - начальная температура,  $q_0$  - интенсивность излучения при  $r=0$ ,  $\alpha$  - коэффициент поглощения ( $1/\alpha \equiv \xi$ ).

В случае  $\xi \ll L$  применимо приближение поверхностных источников тепла:

$$T(r, t) = T_0 + 2(q_0 / \eta) \alpha t / \pi)^{1/2} \exp(-r^2 / r_0^2), \quad (2)$$

где  $\eta$  - теплопроводность ( $\eta = C \cdot a$ ).

В обоих случаях температура поверхности пропорциональна плотности энергии лазерного излучения  $\Phi$ , если энергия не расходуется в окружающую среду и на фазовые превращения. Для коротких лазерных импульсов температура  $T \propto \alpha$ , ( $1/\alpha \equiv \xi$ ) и не зависит от  $\tau$  ( $\tau$  - длительность импульса), а для длинных импульсов и больших значений  $\alpha$  она зависит от  $\tau$ , но не зависит от коэффициента поглощения. При температуре  $T < 1200\text{K}$  потери тепла в окружающую среду определяются в основном конвективным теплообменом и задаются выражением  $q_c = \eta_c \cdot |T - T_0|$ , где  $\eta_c \sim 3 \cdot 10^{-3} \text{ Вт/см}^3 \cdot \text{К}$  - коэффициент теплоотдачи воздуха [8]. Если облучение осуществляется одиночными импульсами, потерей тепла можно пренебречь, так как в течение импульса  $q_c \ll q_0$ , а после импульса поверхность быстро охлаждается, так что  $q_c \approx 0$ .

В случае импульсно-периодического лазерного воздействия следует учитывать не только потери тепла в окружающую среду, но и конечную толщину образца ( $h$ ). Минимальная температура поверхности растет линейно с числом лазерных импульсов  $n$ :

$$T_n^{\min} = T_0 + n\Phi / Ch. \quad (3)$$

Если же величина  $q_c$  между импульсами достаточно велика, то может установиться стационарный режим, при котором средняя интенсивность падающего света  $q_s = \Phi \nu_p$  равна конвективному отводу тепла. Тогда стационарная температура равна

$$T_s = T_0 + \Phi \nu_p / \eta_c. \quad (4)$$

Как следует из формул (3) и (4), температура поверхности образца пропорциональна плотности энергии лазерного излучения, она растет с увеличением частоты следования импульсов  $\nu_p$  и падает по мере утолщения образца.

*Сравнение модели с экспериментом.* Подставляя в уравнение (2) экспериментально измеренные пороги карбонизации  $P_c \approx 2 \text{ Вт}$ , определенные при  $\tau = 0.05 \text{ с}$  и  $r_0 = 0.45 \text{ мм}$ , находим (с учетом соотношения  $N = q_0 p r_0^2$ ) температуру карбонизации кости:  $T_c \approx 400^\circ\text{C}$ , что согласуется с температурой, указывающей начало интенсивного термического разрушения кости [9]. Сравнение теоретических и экспериментальных зависимостей порога карбонизации от длительности лазерного импульса дало хорошее согласие.

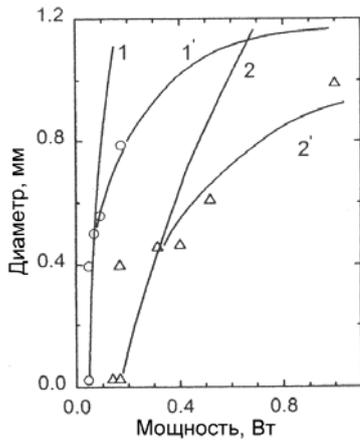


Рисунок 12. Теоретические и экспериментальные зависимости диаметра зоны карбонизации от мощности лазера. (1, 1')  $\tau = 0,2$ ,  $d = 0,07$  мм; (2, 2')  $\tau = 0,05$  с,  $d = 1$  мм; (1, 2) расчеты с использованием формулы (2); (1', 2') расчеты с использованием модели [7].

ментальные значения  $r_c$  и  $r_w$ , получим  $T_b \cong 500^\circ\text{C}$ , что примерно соответствует температуре начала интенсивного окисления углерода в воздухе [8, 10]. При облучении костной ткани в инертной среде процесс окисления затруднен, и размер карбонизации (Рисунок 10, темная область) возрастает. Примыкающая к области кратера белая зона нагревается до температуры, превышающей температуру плавления апатита. Эта область уже не содержит никаких органических элементов, и в ней наблюдается более высокая концентрация кальция в сравнении с другими зонами.

В случае воздействия на костную ткань импульсами Krf лазера ( $\lambda = 248$  нм,  $\tau \approx 20$  нс) справедливо соотношение  $L \ll l \leq \xi$  и, чтобы оценить температурное поле, следует использовать формулы (2) и (3). Подставляя в (2) экспериментальный порог абляции  $\Phi_a = 0.5$  Дж/см<sup>2</sup>, находим, что температура абляции должна быть  $T_a \approx 150^\circ\text{C}$ . Для одиночных УФ импульсов карбонизация не происходит. Она наблюдалась лишь при длинных импульсах CO<sub>2</sub>-лазера и при импульсно-периодическом облучении Krf-лазером. В последнем случае ( $\nu_p = 5$  Гц,  $N = 200$ ) порог карбонизации  $\Phi_c$  составил около 0.2 Дж/см<sup>2</sup>. Отсюда можно сделать вывод, что фотохимическое расщепление химических связей может лишь инициировать в ткани довольно медленный процесс, который регулирует кинетику карбонизации. Таким процессом может быть диффузия атомов углерода, которые коагулируют с образованием микрочастиц, обеспечивая при этом высокий коэффициент поглощения.

Время, необходимое для процесса диффузии, можно оценить с помощью простых соотношений:  $\tau_c = l^2 / D_c$ ,  $D_c = D_0 \exp(-E/T)$ . Полагая  $D_0 = 0.01$  см<sup>2</sup>/с и  $E = 5000$  К [8], получим минимальную температуру, достигаемую при  $\Phi_c = 0.2$  Дж/см<sup>2</sup>,  $\nu_p = 5$  Гц, и  $n = 200$ , когда начинает происходить карбонизация -  $T_{200}^{\min} = 83^\circ\text{C}$ . При такой температуре диссоциация химических связей белков еще не происходит. Для протекания карбонизации необходимо обеспечить минимальную температуру, при которой скорость диффузии атомов углерода в твердом теле достаточно велика. Карбонизация сопровождается резким увеличением коэффициента поглощения. Обсуждается возможность понижения порога абляции за счет модификации кост-

Теоретическая зависимость размера зоны карбонизации от мощности излучения, рассчитанная по формуле (2), и экспериментальные точки хорошо согласуются вблизи порога карбонизации (Рисунок 12). Значительное различие между результатами, наблюдаемое при высоких значениях  $N$ , связано с тем, что формула (2) не учитывает расход энергии на формирование кратера. Использование теоретической модели, учитывающей энергетический вклад абляции [7], дает лучшее согласие теории и эксперимента (кривые 1' и 2' на Рисунке 12). Тем не менее, формула (2) позволяет оценить температуру на границе между темными и светлыми областями зоны лазерного воздействия:  $T_b = T_c \exp[(r_c^2 - r_w^2) / r_0^2]$ , где  $r_c$  и  $r_w$  – радиусы темных и светлых областей, соответственно. Подставляя в это выражение экспери-

ной ткани лазерным излучением УФ диапазона и наработки поглощающих продуктов.

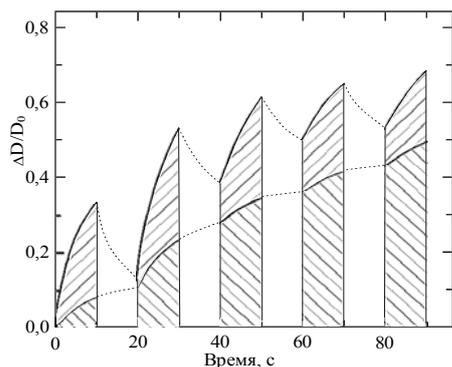


Рисунок 13. Динамика изменения оптической плотности коллагеновой пленки толщиной 30 мкм на длине волны излучения KrF лазера (248 нм) при прерывистом режиме облучения в атмосфере азота (верхняя кривая) и кислорода (нижняя кривая). Заштрихованы периоды работы лазера. Частота следования лазерных импульсов – 1 Гц. Плотность энергии в одном лазерном импульсе – 100 мДж/см<sup>2</sup>.

ТОВ.

В следующем параграфе рассмотрены вопросы генерирования свободных радикалов в костной ткани или ее органических компонентах в процессе облучения импульсным УФ излучением KrF лазера и их влияния на оптические свойства. Сопоставляя оптические измерения с результатами измерений спектров ЭПР, можно предположить, что ответственными за изменение спектров поглощения являются радикалы, образующиеся в результате фотохимических превращений при воздействии на ткань УФ излучения. Эксперименты, проведенные в различных атмосферах, показали, что фотохимия этих радикалов существенно зависит от концентрации кислорода в окружающей среде. Рисунок 13 демонстрирует динамику изменения оптической плотности коллагеновой пленки в атмосферах азота и кислорода.

В конце Главы 1 сформулированы краткие выводы по главе.

**Глава 2** посвящена физико-химическим процессам (явлениям тепло- и массопереноса), индуцируемым в хрящевой ткани при лазерном нагреве. В разделе 2.1 дана классификация основных термических процессов, протекающих в биотканях в различных температурных диапазонах при лазерном нагреве, и их взаимосвязь с изменениями оптических и механических свойств биотканей.

В Разделе 2.2 исследуется температурное поле  $U(x,t)$  и среднее расстояние диффузии ( $L$ ) в зависимости от плотности энергии лазерного импульса ( $\Phi$ ), времени облучения ( $\tau_e$ ), частоты повторения импульсов ( $f$ ), толщины хрящевой пластины ( $l$ ), коэффициента поглощения ( $\alpha$ ). При моделировании принималось, что коэффициент диффузии  $D$  зависит от температуры по закону Аррениуса. Учитывали диффузию воды к поверхностям образца и процессы ее испарения. Анализ результатов моделирования приводит к следующим выводам: 1) Испарение воды на поверхностях хрящей существенно влияет на температурное поле. 2) Максимум температуры  $U_m$  находится на некотором расстоянии  $x_m$  от облучаемой поверхности хряща.

Расстояние, на которое смещаются фрагменты биополимерных цепей друг относительно друга, определяет обратимость структурных изменений в биоткани. Это относится, прежде всего, к денатурации и изменению формы хрящей. Глубина структурных изменений увеличивается с ростом плотности энергии и времени облучения. Если  $L$  оказывается меньше некоторой граничной величины (5 мкм), то модификация структуры хряща не приводит к его денатурации. При большей энергии лазерного импульса или времени облучения структура хряща испытывает существенные изменения (денатурация). В то же время для изменения формы хряща требуется перестройка протеогликановой системы. Оба эти процесса протекают со скоростями, по разному зависящими от температуры, что объясняет установленную область плотностей энергии и времени лазерного нагрева хрящей, в которой приобретает новая форма и не происходит денатурация белков (Рисунок 1).

Далее приведены результаты исследований диффузии внутритканевой воды хряща при различных температурах в условиях дегидратации и последующей гидратации при комнатной температуре, которые определялись взвешиванием и ИК спектрометрией.

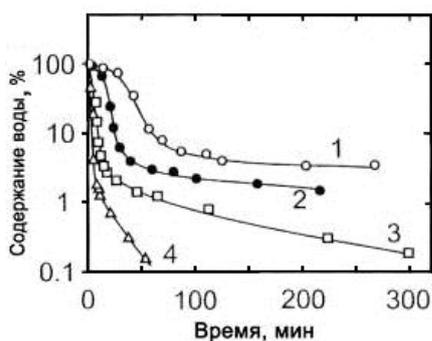


Рисунок 14. Кинетика дегидратации хряща в процессе нагрева. а) Толщина образца  $h = 0.95$  мм;  $T = 300$  К (кривая 1),  $T = 321$  К (кривая 2),  $T = 340$  К (кривая 3),  $T = 351$  К (кривая 4)

На Рисунке 14 приведены зависимости содержания воды в хряще от времени в ходе лиофильной сушки при разных температурах. Можно выделить три области поведения скорости изменения массы: медленная (I), быстрая (II) и снова медленная (III). Изменения массы являются обратимыми, если температура образца не превышает 340 К. На первых стадиях процесса высыхания хряща кинетика потери воды хрящом определяется массопереносом воды в хрящевой пластине, а на поздней стадии, когда свободной воды мало, процесс высыхания замедляется, кинетика высыхания определяется переходом воды из «связанного» в «свободное» состояние.

Поскольку энергия активации диффузионного процесса близка к теплоте фазового перехода освобождения связанной воды, то можно представить механизм диффузии воды в хрящевой матрице как процесс последовательного разрыва и образования связей между молекулами воды и протеогликанами (процесс абсорбции – десорбции воды). Решение уравнения диффузии воды в хрящевой пластине позволяет определить значения коэффициента диффузии  $D$ , энергию активации  $U$  и предэкспоненциальный множитель  $D_0$  в формуле  $D = D_0 \exp(-Um_0/RT)$ , где  $m_0$  – молекулярный вес воды,  $R$  – газовая постоянная. При этом явно различаются две стадии I и II процесса. Граница между ними определяется временем  $t_1 = h^2/4D$ , где  $h$  – толщина хрящевой пластины. Приведены данные для  $D$ ,  $U$  и  $D_0$  при различных температурах и стадиях процесса высыхания.

Далее структурные изменения в хрящах роговицы глаза при лазерном нагреве рассматриваются как диффузионно лимитированный процесс. В экспериментах использовали лазер на свободных электронах “Vanderbilt Mark-III FEL”. Длину волны этого лазера можно было плавно перестраивать в диапазоне от 2 до 10 мкм, и излучал он макроимпульсы длительностью 3-6 мс с частотой 20 Гц, состоящие из серии микроимпульсов длительностью примерно 1 пс, следующих со скважностью 350 пс. С помощью фотодиодной линейки (3700x8 мкм пикселей) измеряли распределение интенсивности зондирующего луча ( $\lambda = 650$  нм), прошедшего через образец ткани при воздействии FEL излучения. Для этого с помощью линз в плоскости сенсоров фотодиодной линейки строили изображение поверхности образца. В качестве основного измеряемого параметра, характеризующего процесс рассеяния света в образце, рассматривали двумерный интеграл интенсивности по площади ( $A$ ). Обнаружено, что на кривых  $A(t)$  при определенных пороговых плотностях энергии  $F_{th}$ , зависящих от длины волны FEL, с некоторой задержкой по времени  $t^*$  от начала облучения происходят резкие изменения хода кривой. Эти изменения приписывались порогу денатурации коллагена, содержащегося в хрящевой ткани и роговице глаза. Полученные зависимости хорошо описываются с помощью феноменологической модели, включающей две стадии: нагрев образца до пороговой температуры и внутренняя перестройка структуры хряща. Перестройка структуры является диффузионно-лимитированным процессом, для протекания которого требуется оп-

ределенное время  $t_0$ . Оценка величины  $t_0$ , основанная на характерных размерах элементов хряща  $L \cong 5$  мкм и эффективном коэффициенте диффузии  $D \cong 10^{-6}$  см<sup>2</sup>/с, дала значение  $t_0 \cong L^2/D$  0.25 с, что намного меньше характерного времени эксперимента. Получено выражение для  $t^*$ , как функция плотности мощности  $F$ :  $t^* = t_0 + B/(F - F_{th})^2$ , где  $B$  – это коэффициент, зависящий от коэффициента поглощения и теплопроводности образца. В диссертации приведены также спектральные зависимости порога денатурации хряща и роговицы глаза и их корреляция со спектром поглощения воды.

В Разделе 2.3 описаны изменения различных физико-химических свойств биотканей в ходе лазерного нагрева умеренной мощности. На Рисунке 15 приведены результаты измерений механических напряжений в деформированном хряще и интенсивности пучка зондирующего света, прошедшего через зону лазерного нагрева, и температуры как функция времени. Видно, что момент релаксации механических напряжений и минимум интенсивности зондирующего света коррелируют.

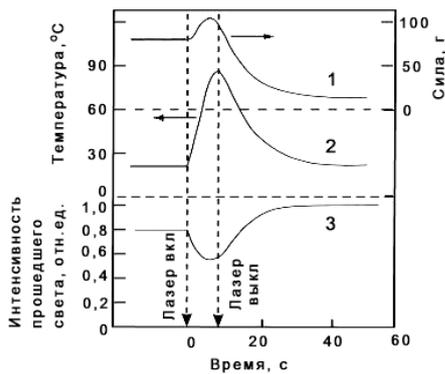


Рисунок 15. Динамика силы, возвращающей деформированный хрящ к исходной форме (1), температуры (2) и интенсивности прошедшего света (3).

интенсивности пучка зондирующего света, прошедшего через зону лазерного нагрева, и температуры как функция времени. Видно, что момент релаксации механических напряжений и минимум интенсивности зондирующего света коррелируют.

Приведены также результаты измерений механических характеристик хрящей в ходе лазерного нагрева. Получены значения модуля Юнга на сжатие и растяжение при статических нагрузках [11]. Методом вынужденных колебаний показано, что вблизи 70°C декремента затухания претерпевает резкие изменения. Это также свидетельствует об изменениях механических свойств хрящевой ткани, происходящих

при лазеро-индуцированной релаксации напряжений.

С помощью оптической когерентной томографии получены наглядные подтверждения деформации поверхности образцов хрящевой ткани в области лазерного нагрева. На начальном этапе нагрева вблизи 70°C возможна усадка ткани и образование углубления, связанного с термодиффузией воды из нагретой области и сокращением коллагеновых волокон. При длительном объемном лазерном нагреве внутри хрящей может повыситься давление паров воды, что приводит уже к подъему поверхности в зоне нагрева, а в конечном итоге к разрыву ткани.

На Рисунке 16 показана схема установки для измерения интенсивностей зондирующего луча и пучка нагревающего лазера, прошедших через образец и диффузно отраженных от образца в ходе лазерного нагрева.

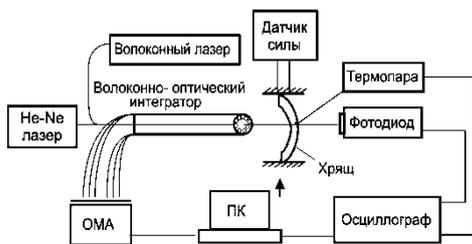


Рисунок 16. Схема стенда для исследования динамики оптических и механических свойств хрящей при лазерном нагреве.

фузно отраженных от образца в ходе лазерного нагрева. Для измерения интенсивности обратно отраженного зондирующего луча использовался оптический жгут, состоящий из множества оптических волокон, расположенных в виде нескольких концентрических колец. В центре расположено оптическое волокно, по которому подается зондирующее излучение от He-Ne лазера ( $\lambda=0.632$  мкм) и силовое ИК лазерное излучение. Во время лазерного нагрева образца ИК излучением отраженное от образца излучение He-Ne лазера поступало через оптические волокна на приемники фо-

тодиодной линейки (ОМА). Было экспериментально показано, что на длине волны 1.56 мкм по мере роста температуры происходит обратимое просветление образца, выражающееся в монотонном увеличении интенсивности прошедшего через образец силового излучения. В то же время на длине волны 0.97 мкм наблюдается в основном уменьшение пропускания силового излучения. Интенсивность зондирующего излучения сначала растет примерно на 10-20%, а затем уменьшается. Такое поведение сигналов связывается с изменениями коэффициентов поглощения и рассеяния, вызванными модификацией коллагенового и протеогликанового матриксов хряща при лазерном нагреве. Динамика интенсивности отраженного света зависит от положения приемного волокна из-за изменения профиля поверхности. В то же время интегрированный по множеству волокон оптического жгута сигнал проявляет выраженный максимум, который коррелируется с релаксацией внутренних напряжений.

Известно [12], что коллагеновая система хрящей отличается повышенной термостабильностью благодаря наличию протеогликановой системы. В то же время частичный или полный распад нативной структуры коллагена можно наблюдать при повышенных плотностях мощности лазерного излучения или при длительном лазерном нагреве. По характерному изменению пиков амида III на спектрах КР. Методом рассеяния света измеряли молекулярно-массовое распределение хондроитинсульфата (ХС) при лазерном нагреве. В исходном образце наблюдаются два пика, соответствующие молекулам ХС и их агрегатам. В результате лазерного нагрева до 70 °С пик агрегатов исчезает. Средняя молекулярная масса ХС до облучения составляла  $21.2 \pm 4.8$  кДа, после лазерного нагрева до 70 °С молекулярная масса ХС уменьшилась до  $17.4 \pm 2.4$  кДа, а при нагреве до 90 °С – до  $15.5 \pm 2.5$  кДа. В работе представлены кинетические зависимости выхода гликозаминогликанов в буферный раствор из образцов при лазерном нагреве до 50 и 60 °С в течение 30 с.

Раздел 2.4 посвящен измерению оптических параметров биологических тканей и их динамике при лазерном нагреве. Оптические свойства неоднородных сред характеризуются, прежде всего, коэффициентом поглощения  $\mu_a$ , коэффициентом рассеяния  $\mu_s$  и фактором анизотропии рассеяния  $g$ . Вначале дан краткий обзор современных подходов к проблеме измерения оптических параметров биологических тканей. Наиболее распространенными являются итерационные методы, основанные на диффузионном приближении и Монте-Карло моделировании. Для получения оптических параметров  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  и  $g$  необходимо решить обратную задачу, дающую наилучшее совпадение с результатами измерений двух или трех независимых величин. Такими величинами могут быть следующие: полное пропускание излучения, полное отражение излучения, и пропускание коллимированного пучка света. Наиболее простым и часто используемым инструментом для измерения диффузного отражения и пропускания является интегрирующая сфера.

В параграфе 2.4.2 рассмотрена прямая и обратная задача распространения пучка света в оптически неоднородной среде. Принималось, что плотность вероятности угла рассеяния (фазовая функция) описывается функцией Хейни-Гринштейна. Прямая задача решалась с помощью модернизированного метода Монте-Карло, основанного на расчете траекторий световых пучков при генерировании случайных событий рассеяния и углов рассеяния. Для этого была разработана оригинальная программа в среде Matlab. В ней рассчитываются стохастические траектории пакетов фотонов, падающих на образец с заданными начальными координатами и направляющими косинусами. Пакеты фотонов характеризуются весом

$w$ , который является эквивалентом энергии. С его помощью рассчитываются интенсивности отраженного и прошедшего сквозь образец излучения. Начальное значение  $w$  равно единице, но по мере распространения пакета по образцу его вес уменьшается, пока пакет полностью не будет поглощен или не покинет образец.

В Параграфе 2.3.3 описаны эксперименты по измерению оптических параметров хрящей и полученные результаты. В экспериментах использовали схему с двумя интегрирующими сферами диаметром 75 мм. Она дает возможность одновременно измерять диффузное отражение ( $R_d$ ) и диффузное пропускание ( $T_d$ ) с помощью датчиков, встроенных внутрь сферы. Образец располагался между сферами и освещался лазерным излучением с помощью оптического волокна с расстояния 7 мм. Добавление к схеме внешнего датчика, расположенного на оси лазерного луча, позволяет измерить и коллимированное пропускание ( $T_c$ ). Таким образом, решив прямую оптическую задачу, можно рассчитать  $R_d^{calc}$ ,  $T_d^{calc}$ ,  $T_c^{calc}$  при заданных значениях  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  и  $g$  и затем методом итераций найти комбинацию искомых параметров, дающую наилучшее согласие с экспериментом.

Дисперсия рассчитанных значений  $R_d^{calc}$ ,  $T_d^{calc}$ ,  $T_c^{calc}$  методом Монте-Карло зависит от количества разыгрываемых испытаний  $N$ . В качестве критерия использовали стандартные отклонения этих величин, рассчитанные пять раз при фиксированном значении  $N$ . Из полученных данных был сделан вывод, что  $3 \cdot 10^5$  испытаний дают удовлетворительную дисперсию рассчитанных  $R_d^{calc}$ ,  $T_d^{calc}$ ,  $T_c^{calc}$  (примерно 0.1%). Таким образом, ошибка в определении  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  и  $g$  обусловлена главным образом ошибками измеряемых параметров  $R_d^{exp}$ ,  $T_d^{exp}$ ,  $T_c^{exp}$ , которые находятся в пределах 5-10%. Определение искомых параметров  $\mu_s$ ,  $\mu_a$ ,  $g$  сводится к поиску значений, при которых сумма квадратов отклонений расчетных значений  $R_d^{calc}$ ,  $T_d^{calc}$ ,  $T_c^{calc}$  от экспериментальных значений  $R_d^{exp}$ ,  $T_d^{exp}$ ,  $T_c^{exp}$  минимальна:

$$SSE(\mu_s, \mu_a, g) = \left( \frac{R_d^{exp} - R_d^{calc}}{R_d^{exp}} \right)^2 + \left( \frac{T_d^{exp} - T_d^{calc}}{T_d^{exp}} \right)^2 + \left( \frac{T_c^{exp} - T_c^{calc}}{T_c^{exp}} \right)^2. \quad (5)$$

Эта задача решалась с помощью алгоритма, встроенного в Matlab. Для каждого образца производили пять измерений, что позволило рассчитать пять статистически независимых групп параметров  $\mu_s$ ,  $\mu_a$ ,  $g$  и соответствующих стандартных отклонений  $\sigma_{\mu_s}$ ,  $\sigma_{\mu_a}$ ,  $\sigma_g$ , которые составили  $0.4 \text{ см}^{-1}$ ,  $0.1 \text{ см}^{-1}$  и  $0.01$ , соответственно.

С помощью интегрирующих сфер были измерены  $R_d^{exp}$ ,  $T_d^{exp}$ ,  $T_c^{exp}$  для хрящей и полиакриламидных гидрогелей как функция температуры в ходе лазерного нагрева до  $80 \text{ }^\circ\text{C}$ . Эти данные позволили получить соответствующие зависимости  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  и  $g$ . Они представлены на Рисунке 17 для длины волны  $1.56 \text{ мкм}$ . Сопоставление с литературными источниками показало, что изменение  $\mu_a$  скорее всего обусловлено деформацией полосы поглощения жидкой воды ( $\lambda=1470 \text{ мкм}$ ), связанной с обер-

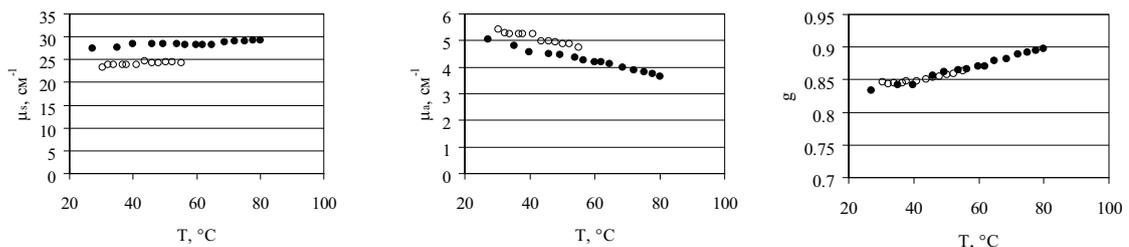


Рисунок 17. Зависимости оптических параметров хрящевой ткани (●) и ПАА гидрогеля (○) от температуры при лазерном нагреве.

тоном  $\nu_1 + \nu_3$ . Эффективный коэффициент поглощения  $\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + (1-g)\mu_s)}$  дает для хрящей значение  $11.6 \text{ см}^{-1}$ , что хорошо совпадает с радиометрическими измерениями. В диссертации показано, что учет температурной зависимости  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  и  $g$  дает поправку к температуре примерно  $8-10 \text{ }^\circ\text{C}$ . Для многих медицинских лазерных процедур это может быть весьма существенным.

Другая часть работы была направлена на исследование динамики поглощения при нагреве хрящевой ткани и роговицы глаза вблизи полос поглощения воды  $2.9$  и  $6.1$  мкм методом импульсной ИК радиометрии. Использовался ИК волоконный приемник на основе кристалла кадмий-ртуть-теллур, охлаждаемого до  $77\text{K}$ . Были выбраны пары длин волн, отстоящие на спектре поглощения по разные стороны соответствующих полос, для которых начальные экстинкции одинаковы, например,  $3.15$  и  $2.82$  мкм или  $6.35$  и  $5.92$  мкм. Для них численно определяли коэффициент экстинкции  $\mu$ , подгоняя модельную зависимость ИК радиометрического сигнала  $Z(t)$  к экспериментальной зависимости  $I(t)$ . Критерием выбора  $\mu$  служил минимум их квадратичной разности. При этом предполагалось, что в начальный момент профиль температурного поля по глубине  $z$  совпадает с профилем поглощенной энергии, то есть  $T(z) \sim \exp(-\mu z)$ . Учитывался также спектр поглощения образца и спектральная чувствительность приемника. Показано, что эффективный коэффициент экстинкции хрящей при лазерном облучении существенно отличается от величин, измеренных с помощью спектрофотометра, как правило, в сторону прояснения. Он также зависит от мощности лазера и, соответственно, от температуры образца. Эксперименты показали линейный характер изменения коэффициента экстинкции от температуры. Приведены также его производные от температуры. При лазерном нагреве биотканей свыше  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  коэффициент экстинкции значительно уменьшается, причем его относительные изменения для полосы поглощения  $2.9$  мкм существенно больше, чем для полосы поглощения  $6.1$  мкм. Показано, что высушивание приповерхностного слоя образца может оказать значительное влияние на результат измерения коэффициента экстинкции радиометрическим методом, особенно при его больших значениях. В конце Главы сформулировано краткое заключение по Главе.

**Глава 3** посвящена развитию методов диагностики биотканей и материалов, основанных на принципах контролируемого лазерного нагрева исследуемых материалов. В разделе 3.1 ставится задача компьютерного моделирования температурного поля, индуцируемого лазерным излучением внутри твердого образца. В основу расчета положено уравнение теплопроводности в цилиндрических координатах  $(r, z)$ :

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \chi \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \chi \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} + f(r, z, t), \quad 0 \leq r \leq R, \quad 0 \leq z \leq Z, \quad (6)$$

где  $T(r, z, t)$  – температура в точке с координатами  $(r, z)$  в момент времени  $t$ ,  $\chi$  – коэффициент температуропроводности,  $f(r, z, t)$  – скорость нагрева среды, обусловленная поглощением лазерного излучения. В типичном случае, когда пучок света Гауссов, а интенсивность излучения внутри образца экспоненциально убывает по закону Бугера-Ламберта-Бэра, функцию  $f(r, z, t)$  можно представить в виде:

$$f(r, z, t) = (1 - R_d) \frac{\alpha E_0}{C_p \rho} \exp \left[ -2 \cdot \left( \frac{r}{W_L} \right)^2 \right] \exp(-\alpha z) \cdot \theta(t), \quad \theta(t) = \begin{cases} 1, & 0 < t \leq t_{imp} \\ 0, & t > t_{imp} \end{cases}, \quad (7)$$

где  $\alpha$  – коэффициент поглощения лазерного излучения ( $\text{см}^{-1}$ ),  $\rho C_p$  – удельная теплоемкость единицы объема ( $\text{Дж}/(\text{см}^3 \cdot \text{К})$ ),  $\rho$  – плотность ( $\text{г}/\text{см}^3$ ),  $t_{imp}$  – длительность лазерного импульса (с),  $E_0$  – интенсивность света ( $\text{Вт}/\text{см}^2$ ),  $W_L$  – радиус лазерного пучка (мм),  $R_d$  – коэффициент диффузного отражения.

Принималось, что в начальный момент времени температура образца равна температуре окружающей среды  $T_0$ . На границе образца задавались условия 3-го рода, соответствующие теплообмену по закону Ньютона на поверхности тела с окружающей средой. Кроме того, задавали предельное условие на оси цилиндрической системы координат, выражающее непрерывность температурного поля:

$$\begin{aligned} -\chi \frac{\partial T(R, z, t)}{\partial r} \Big|_{r=R} &= \beta \cdot T(R, z, t) - \mu, & \chi \frac{\partial T(r, 0, t)}{\partial z} \Big|_{z=0} &= \beta \cdot T(r, 0, t) - \mu, \\ -\chi \frac{\partial T(r, Z, t)}{\partial z} \Big|_{z=Z} &= \beta \cdot T(r, Z, t) - \mu, & \lim_{r \rightarrow 0} \left( r \chi \frac{\partial T}{\partial r} \right) &= 0, \end{aligned} \quad (8)$$

где  $\beta = h\rho C_p$ ,  $\mu = \beta T_0$ ,  $h$  – коэффициент потерь при теплообмене с окружающей средой;  $R$  и  $Z$  – радиус и толщина образца, соответственно. Значение  $h$  было выбрано равным  $25 \text{ Вт} \cdot \text{мм}^{-2} \cdot \text{К}^{-1}$ , согласно литературным данным. Поставленную задачу решали методом конечных разностей. На области непрерывного изменения координат  $r$  и  $z$  была задана равномерная сетка:

$$\omega = \{r_i, z_j, i = 0, 1, 2, \dots, M, j = 0, 1, 2, \dots, N\}. \quad (9)$$

Описана неявная разностная схема, аппроксимирующая уравнение теплопроводности (6) и граничные условия (8), в общих чертах изложен вывод выражений для используемой разностной схемы на двухслойном десятиточечном шаблоне для моментов времени  $t_{m-1}$  и  $t_m$ . Такой подход позволяет получить систему  $M \times N$  линейных уравнений для температуры в ячейках сетки в момент времени  $t_m$ , исходя из температурного поля в момент времени  $t_{m-1}$ . Представлен также алгоритм решения этой системы уравнений, который был реализован в среде Matlab, с помощью оригинальной программы. Для ускорения расчета использовалось LU-разложение основной матрицы полученной системы линейных уравнений и ее преобразование, исключая нулевые элементы.

Для расчета температурного поля в условиях переменных оптические параметры предполагали, что интенсивность лазерного пучка изменяется в образце по экспоненциальному закону с эффективным коэффициентом поглощения  $\mu_{eff}(T) = \mu_d(T) = \sqrt{3\mu_a(T)(\mu_a(T) + (1 - g(T))\mu_s(T))}$ . Зависимости  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  и  $g$  от температуры  $T$  соответствуют измеренным ранее. Из этого получается линейная функция:  $\mu_{eff}(T) = -0.065 \times T + 13.8$ . При сравнении со случаем постоянных оптических параметров получим различие температурного поля примерно в 10 градусов. Эта величина значительная и ее надо учитывать при планировании лазерных медицинских операций.

Далее описана методика одновременного измерения температуропроводности  $\chi$ , удельной теплоемкости  $\rho C_p$  и эффективного коэффициента поглощения  $\alpha$  материалов, основанная на сочетании фототермической радиографии поверхности образца при кратковременном лазерном нагреве и решении обратной тепловой задачи. Технически она состоит в нагреве локальной области образца лазерным излучением на несколько градусов в течение примерно 1 с и измерении динамики индуцированного температурного поля с помощью ИК термографа или тепловизора в

течение примерно 10 с. Затем выбирается пространственно-временной массив, состоящий из  $L$  точек, расположенных на поверхности образца, и  $M$  моментов времени процесса лазерного нагрева и последующего охлаждения. Задаются начальные значения параметров  $\chi$ ,  $\rho C_p$ ,  $\alpha$  и для выбранных точек массива вычисляется функционал:

$$SSE(\chi, \rho C_p, \alpha) = \sum_{k=1}^{L \cdot M} \left[ T_{exp}(k) - T_{calc}(k; \chi, \rho C_p, \alpha) \right]^2, \quad (10)$$

где  $k=1, 2, \dots, L, \dots, L \cdot M$  при  $l=1, \dots, L$  и  $m=1, \dots, M$ .  $T_{exp}$  – измеренное значение температуры,  $T_{calc}$  – расчетное значение температуры. Поиск искомых параметров осуществляли по модифицированному алгоритму Левенберга-Марквардта, встроенному в программу Matlab. Компьютерное моделирование процесса лазерного нагрева и вычисление параметров  $\chi$ ,  $\rho C_p$ ,  $\alpha$ , позволили оценить минимальный размер массива, при котором точность измерения фактически приближается к максимальному значению, а время расчета приемлемо для персонального компьютера. Он соответствует значениям  $M \geq 10$  и  $L \geq 700$ . При точности измерения температуры 0.05K ошибка в измерении параметров  $\chi$ ,  $\rho C_p$ ,  $\alpha$  оказалась равной примерно 3-5%.

В качестве модельной системы для тестирования разрабатываемой методики использовали синтетический материал – полиакриламидный (ПАА) гидрогель. Достоинством данного материала является эластичность и термическая стабильность до 90 °C. Удобство применения ПАА геля в качестве эквивалентов биологических тканей связано с возможностью синтезировать образцы с различным соотношением содержания воды и органической компоненты. Изменяя степень сшивки, с помощью инициатора полимеризации можно также варьировать коэффициент рассеяния. Эти качества и термическая стабильность ПАА геля позволили предложить его в качестве оптического и теплофизического эквивалента биологической ткани для калибровки лазерной медицинской аппаратуры.

Приведены результаты измерений  $\chi$ ,  $\rho C_p$ ,  $\alpha$  для ПАА гелей при варьировании содержания воды от 70 до 90 % и степеней сшивки 1:9, 1:14, 1:19, 1:24. Получено, что значения  $\chi$ ,  $\rho C_p$ , и  $\alpha$  различных гелей варьируются в интервалах примерно 0.12-0.19 мм<sup>2</sup>/с, 2.5-5.5 Дж/(см<sup>3</sup>·К) и 9-17 см<sup>-1</sup>, соответственно. Были также измерены аналогичные параметры хряща. Установлено, что ПАА гидрогель с содержанием воды 70 % и степенью сшивки 1:9 обладает параметрами наиболее близкими к хрящу перегородки носа:  $\chi = 0.139 \pm 0.004$  мм<sup>2</sup>/с;  $\rho C_p = 3.6 \pm 0.1$  Дж/см<sup>3</sup>·К;  $\alpha = 10.8 \pm 0.5$  см<sup>-1</sup>. Практически идентичными у них оказались и пространственно-временные распределения температуры на поверхности образцов при лазерном нагреве. Таким образом, был определен эквивалент хрящевой ткани, который применялся на практике при калибровке лазерной медицинской аппаратуры для коррекции формы перегородки носа. Была разработана специальная кювета с встроенной термопарой, в которой синтезировали ПАА гель. С помощью этой кюветы определяли максимум температурного поля, создаваемого в хрящевой ткани лазерным излучением посредством аппликатора оригинальной конструкции. Детальное описание аппликатора дано в разделе диссертации.

Следующий раздел Главы 3 посвящен изучению возможностей лазерного нагрева локальной области образца по заданному сценарию и его применению для диагностических целей. Наиболее интересными с практической точки зрения являются следующие сценарии: нагрев с постоянной скоростью, быстрый нагрев до заданной температуры и удержание температуры на стационарном уровне, гармо-

нический нагрев. Для реализации такого лазерного нагрева необходима система обратной связи по температуре и исполнительный модуль, позволяющий оперативно устанавливать мощность лазерного излучения. Измерение температуры образца осуществляли с помощью термопары либо тепловизионной камеры. Точность измерения температуры термопарой составляет  $\sigma_T = 0.1$  °С, используемой тепловизионной камерой – 0.05 °С. Данные от термодатчиков поступали на компьютер с частотой от 10 до 70 Гц. Волоконные лазеры нового поколения также позволяют управлять мощностью излучения посредством компьютера. В нашем случае использовался лазер на стеклянном волокне, допированном ионами эрбия, излучающий на длине волны 1.56 мкм, разработанный в НТО “ИРЭ Полюс”, Россия. Точность установки мощности лазерного излучения командами от компьютера была не хуже  $\pm 10$  мВт при максимальной мощности примерно 5 Вт.

Мы использовали регулирование устанавливаемой температуры по сигналу, пропорциональному линейной композиции трех слагаемых: отклонения температуры от заданного сценария в текущий момент, ее интеграла по времени от начала нагрева до текущего момента и производной по времени в текущий момент (ПИД-регулятор).

Была осуществлено моделирование температурного поля образца, индуцируемого лазерным излучением в условиях изменения мощности с помощью ПИД-регулятора. Мощность лазерного излучения рассчитывалась как сумма трех компонент (пропорциональной, интегральной и дифференциальной):

$$P(t) = K_c \cdot e(t) + \frac{K_c}{T_i} \int_0^t e(t) \cdot dt - K_c \cdot T_d \frac{de(t)}{dt} + \sigma_p \cdot NRD, \quad (11)$$

где  $K_c$  – коэффициент усиления пропорциональной составляющей,  $T_i$  и  $T_d$  – постоянные интегрирования и дифференцирования, имеющие размерность времени,  $e(t)$  – отклонение измеренного значения температуры выбранной локальной области образца от заданного значения в соответствии с режимом нагрева,  $\sigma_p = 0.01$  Вт – точность установки мощности лазера,  $NRD$  – случайная величина, заданная нормальным распределением с нулевым математическим ожиданием и единичной дисперсией. Разработанная модель учитывала также неидеальность датчика измерения температуры. Для этого величина  $e(t)$  включала составляющую  $\sigma_T \cdot NRD$ . На Рисунке 18 показано поведение локальной температуры образца и мощности лазера при произвольном выборе коэффициентов  $K_c$ ,  $T_i$ ,  $T_d$ . Отметим, что колебания температуры весьма существенные, а мощность изменяется импульсивно.

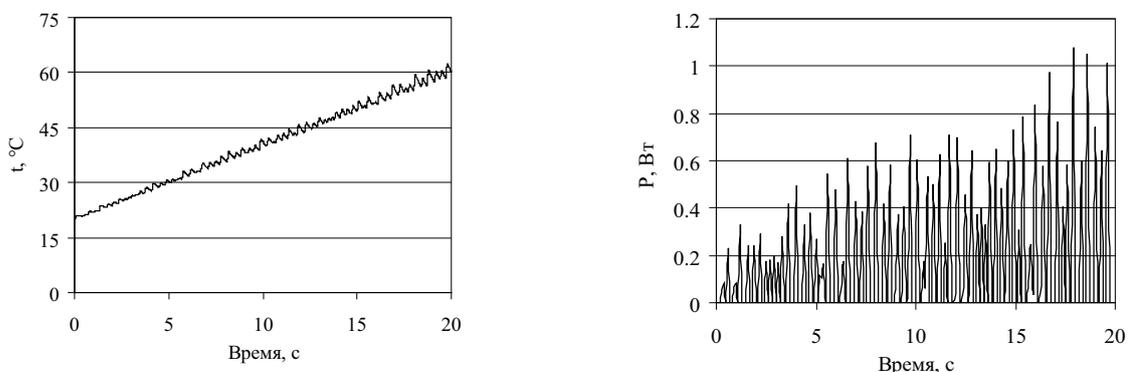


Рисунок 18. Теоретические зависимости локальной температуры образца и мощности лазера от времени при произвольно выбранных параметрах ПИД-регулятора.

Следующий шаг состоял в определении параметров ПИД регулятора, при которых интегральное отклонение температуры от заданного сценария  $\sum_{m=1}^M e^2(m, K_c, T_i, T_d)$  минимально по всему временному массиву  $M$ .

Поиск параметров осуществляли по алгоритму Левенберга-Марквардта. Первую группу факторов, влияющих на работу системы управления, составляют параметры функции источников тепла  $(W_L, \rho C_p, \alpha)$ , характеризующие управляющее воздействие. Вторая группа включает в себя параметры объекта управления (образца), характеризующие внешнее  $(h)$  и внутреннее  $(\chi)$  возмущения. По этой причине показатели качества системы и оптимальные параметры ПИД-закона необходимо было определить при различных теплофизических и оптических параметрах биологической ткани. Анализ влияния различных параметров на управляющее воздействие при лазерном нагреве образца позволил искать коэффициент усиления пропорциональной составляющей  $K_c$  в виде:

$$K_c = B_{Kc} \cdot \frac{\rho C_p \pi W_L^2}{\alpha}, \quad (12)$$

Для режимов, которые характеризуются скоростями нагрева от 0.1 до 5°C/с, были рассчитаны величины параметра  $B_{Kc}$ . Оказалось, что  $B_{Kc}$  линейно зависит от квадратного корня скорости нагрева. Оптимальная работа ПИД-регулятора определяется и параметрами  $T_i$  и  $T_d$ . По результатам расчета выяснилось, что оптимальные значения  $T_i$  не зависят от  $\rho C_p$  и  $\alpha$ , а величина  $T_d$  равна нулю при любых  $\rho C_p$  и  $\alpha$ . Значения  $B_{Kc}$  и  $T_i$  для различных скоростей нагрева приведены в Таблице 2.

Анализ параметров ПИД-закона показал, что искомые параметры не зависят от используемых при расчете значений коэффициента теплообмена с окружающей средой  $(h)$  и температуропроводности  $(\chi)$  в достаточно широком диапазоне. Таким образом, для реализации лазерного нагрева с заданной постоянной скоростью достаточно вычислить  $K_c$  с помощью величины  $B_{Kc}$ ,  $\rho C_p$ ,  $\alpha$  и  $W_L$  по формуле (12), выбрать  $T_i$  из Таблицы 2 и положить  $T_d$  равной нулю.

Аналогично, в случае быстрого лазерного нагрева с удержанием температуры

Таблица 2. Значения $B_{Kc}$ и $T_i$ для различных скоростей нагрева		
Скорость нагрева, °C/с	$B_{Kc} 10^3, c^{-1}$	$T_i, c$
0.1	2.0	1.46
0.3	3.2	0.84
0.4	4.0	0.69
0.5	4.6	0.58
1.0	5.5	0.52
3.0	9.2	0.31
5.0	12.1	0.26

на стационарном уровне вычислялись значения  $B_{Kc}$ . Оказалось, что  $B_{Kc}$  не зависит от  $\rho C_p$  при фиксированном значении  $\alpha$ , и в тоже время линейно зависит от  $\alpha$ :  $B_{Kc}(\alpha) = B'_{Kc} \cdot \alpha + (B_0)_{Kc}$ . Для каждой пары значений  $\rho C_p$  и  $\alpha$  была получена зависимость  $T_i$  от  $W_L$ , которая оказалась линейной в координатах  $\sqrt{T_i}$  и  $W_L^2$ :  $\sqrt{T_i} = k' \cdot W_L^2$ . Вычисленные значения  $k'$  приведены в диссертации для широкого диапазона  $\rho C_p$ ,  $\alpha$  и  $W_L$ . Значение величины  $T_d$  не зависело от теплофизических параметров и от режима нагрева и составило в среднем  $0.022 \pm 0.005$  с. Разработанный метод выбора оптимальных параметров ПИД-закона был проверен экспериментально.

Приведены примеры экспериментальной реализации управляемого лазерного нагрева образца с различными скоростями нагрева и в режиме быстрого нагрева с удержанием температуры на стационарном уровне при оптимальных параметрах

ПИД регулятора. Теоретические расчеты показали, что в этом случае колебания температуры значительно снижаются, а мощность лазера быстро становится гладкой и фактически линейной (Рисунки 18 и 19).

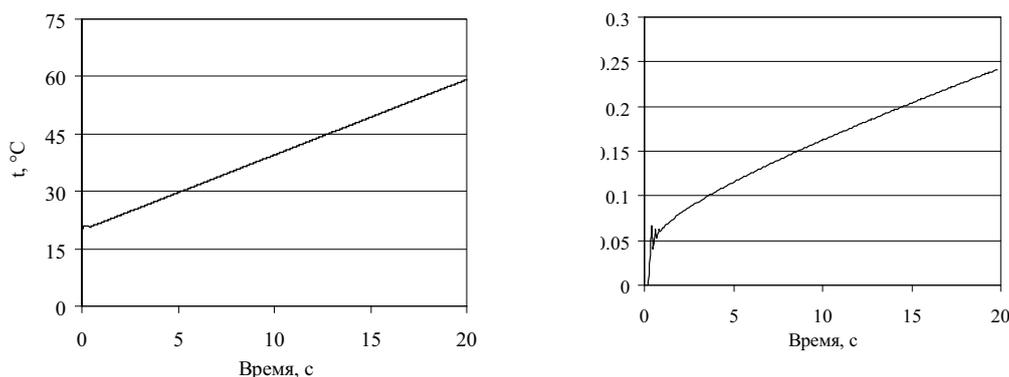


Рисунок 19. Теоретические зависимости локальной температуры образца и мощности лазера от времени при оптимальных параметрах ПИД-регулятора.

Это открывает возможности калориметрии энергоемких процессов в открытой системе путем контроля мощности лазера. В диссертации теоретически изучено поведение мощности лазера при нагреве с постоянной скоростью в случае, когда в образце происходит реакция типа  $A \rightarrow B$  с константой скорости, изменяющейся по закону Аррениуса с энергией активации  $E_a$  при тепловом эффекте  $\Delta_r H$ . Для этого при расчете температурного поля в правой части уравнения (6) было добавлено слагаемое:

$$g(T, r, z, t) = \frac{\Delta_r H}{\rho C_p} \cdot k_0 \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \cdot (1 - \xi(r, z, t)), \quad (13)$$

где  $\xi$  – степень превращения  $A \rightarrow B$ ,  $k_0$  – предэкспоненциальный множитель.

На Рисунке 20а представлены зависимости мощности лазерного излучения от времени, полученные при лазерном нагреве образца со скоростью  $1 \text{ }^\circ\text{C/s}$  при про-

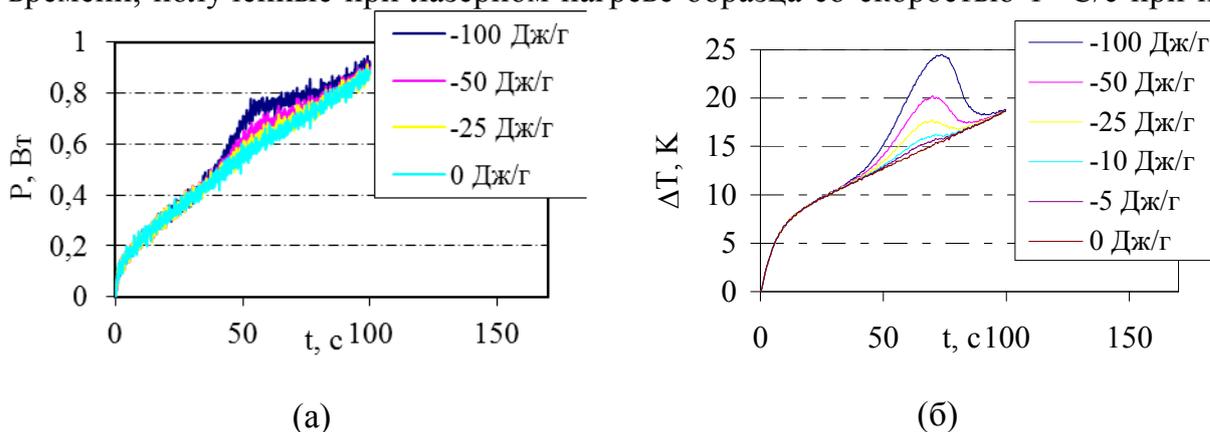


Рисунок 20. Моделирование мощности лазерного излучения (а) и разности температур контрольной и центральной точки облучаемой зоны образца (б) при лазерном нагреве со скоростью  $1 \text{ }^\circ\text{C/s}$  и протекании эндотермического процесса с различным тепловым эффектом (распределение интенсивности имеет форму кольца с внутренним радиусом 2 мм, толщиной обода 0.5 мм;  $\chi = 0.125 \text{ мм}^2/\text{с}$ ;  $\rho C_p = 3.5 \text{ Дж}/\text{см}^3/^\circ\text{C}$ ;  $\alpha = 10 \text{ см}^{-1}$ ).

текании эндотермического процесса с тепловым эффектом 0, 25, 50 и 100 Дж/г. Превышение среднеквадратичного шума в 2 раза достигается при протекании про-

цесса с тепловым эффектом 25 Дж/г. Эта величина принята как предел чувствительности калориметра при использовании имеющихся термопар и лазера. Имеется, однако, возможность повышения чувствительности калориметра при более точном измерении температуры и регулировании мощности лазера.

Значительные резервы повышения чувствительности лазерной калориметрии могут быть реализованы применением лазерного источника излучения, создающего кольцевидное распределение интенсивности на облучаемой поверхности. В этом случае контрольная точка, температура которой используется для управляемого лазерного нагрева, выбирается в середине обода кольца. Для реализации нагрева с постоянной скоростью с помощью такого источника излучения были подобраны оптимальные параметры ПИД-регулятора. На Рисунке 20б показаны зависимости разности температур в центре кольца, куда не попадает излучение, и в середине обода от времени при нагреве с постоянной скоростью для различных энтальпий процесса. Видно, что даже при энтальпии 5 Дж/г наблюдается отклонение температуры примерно в 1°C, что надежно может быть зарегистрировано современными тепловизионными камерами. Таким образом, сочетание нагрева с постоянной скоростью в середине обода кольцевого лазерного пучка и контроля температуры в центре позволяет в несколько раз повысить чувствительность лазерного калориметра. В конце Главы сформулировано краткое заключение.

**Глава 4** посвящена развитию дистанционных методов диагностики биологических тканей и их модификации при лазерном нагреве, основанных на отражении света. В Разделе 4.1 исследуются возможности спекл-кореллометрии. Суть метода заключается в освещении образца пучком когерентного света и регистрации образующихся спекловых картин с помощью цифровой видеокамеры. Измеряемыми параметрами могут быть контраст спекл картин, средняя интенсивность отраженного света или коэффициенты корреляции между последовательными кадрами или их частями. Достоинством метода является высокая чувствительность к движению внутритканевой жидкости, фазовым переходам, коагуляции белков и пр. Однако для интерпретации динамики спекл-картин необходимо знать характерные особенности их поведения в конкретных условиях.

Представлены результаты измерения контраста и корреляционных параметров спекловых картин, формирующихся при прохождении пробного луча через образец хрящевой ткани или при его диффузном отражении, в зависимости от температуры в процессе лазерного нагрева. Распределение интенсивности спекл-картин измерялось с помощью цифровой фотокамеры с частотой кадров 25 Гц. Для передачи изображения спекл-картин от поверхности образца на фотокамеру в ряде экспериментов использовали оптический жгут. Нагрев тканей осуществлялся излучением эрбиевого волоконного лазера ( $\lambda=1560$  нм). Двумерное температурное поле поверхности образцов регистрировалось с помощью инфравизора (ИРТИС 200, Россия) с частотой кадров  $\sim 1$  Гц. В экспериментах использовались зрелые хрящи перегородки носа телят или поросят.

Было показано, что при лазерном нагреве хрящей от комнатной температуры до 50-60°C наблюдается монотонное уменьшение контраста спекл-картин, затем при дальнейшем нагреве он начинает расти и достигает примерно 20-50% начального уровня при 70-80°C. При охлаждении образца контраст спекл-картин продолжает стремиться к начальному уровню. То есть эволюция контраста спекл-картин от температуры имеет гистерезисный характер. Уменьшение контраста вначале нагрева мы связываем с движением внутритканевой воды в нагреваемой области, ее

испарением и переходом из связанного состояния в свободное. Минимум контраста достигается, когда в хряще начинается усадка (денатурация) коллагена. Примерно в этих же условиях хрящ становится пластичным и способным принять новую стабильную форму. Таким образом, измеряя контраст спекл-картин, можно осуществлять мониторинг лазерной коррекции формы хрящей. Было установлено, что изображения спеклов можно передавать с помощью оптического жгута без потери информации об их статистических характеристиках. Таким образом, мониторинг спеклов может осуществляться эндоскопически в случаях, когда хрящ скрыт от прямого визуального наблюдения, например, в носовой полости (перегородка носа) в суставных сумках или между позвонками. Показано, что измерения динамики спеклов в зависимости от температуры позволяют получить Аррениусовские параметры физико-химических процессов, индуцируемых в хрящах при лазерном нагреве. Дальнейшие исследования показали, что в качестве параметра, характеризующего релаксацию механических напряжений в материалах и изменения их оптических свойств, удобно также применять коэффициент корреляции Пирсона между последовательными кадрами. При этом контраст и коэффициент корреляции могут дополнять друг друга, повышая надежность диагностической системы. Нами был создан экспериментальный стенд, позволяющий автоматически отключать лазерное излучение в момент достижения пластичности хряща, по изменению знака производной контраста спекл-картин и с учетом коэффициента корреляции, как дополнительного контролирующего параметра.

В Разделе 4.2 исследуются контуры равной интенсивности, создаваемые на поверхности анизотропного оптически неоднородного образца диффузно отраженным сфокусированным пучком. В работе [13] для них были предсказаны эллиптические контуры. Они характеризуются полуосями, длина которых обратно пропорциональна корню квадратному коэффициенту рассеяния вдоль оптических осей. В диссертации представлены основные результаты измерений распределения интенсивности линейно поляризованного сфокусированного света, диффузно отраженного от различных образцов биологических тканей и их фантомов, развит метод анализа контуров равной интенсивности.

Измерения распределения интенсивности света монохроматического зондирующего луча ( $\lambda=650$  нм) проводилось с помощью цифровой ПЗС камеры. На примере образцов оптически изотропного полимера (делрина) и анизотропной деминерализированной кости было экспериментально подтверждено, что контуры равной

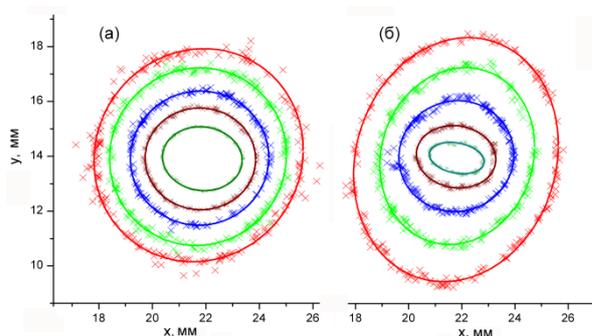


Рисунок 21. Типичные контуры равной интенсивности диффузно отраженного поляризованного узкого луча, измеренные *in vivo* через кополяризационный фильтр, для кожи мышей (а) и предплечья человека (б).

интенсивности имеют форму эллипса, а ось этого эллипса ориентирована вдоль направления коллагеновых волокон кости. Причем вблизи точки ввода зондирующего луча эллипс вытянут перпендикулярно направлению волокон, а при удалении от нее он вытягивается вдоль волокон. На Рисунке 21 показаны типичные контуры равной интенсивности диффузно отраженного поляризованного луча, измеренные через кополяризационный фильтр, для кожи мышей (а) и предплечья человека (б) *in vivo*. Крестами

показаны экспериментальные точки, а сплошными линиями – их интерполяция эллипсами с наименьшим среднеквадратичным отклонением. Отношение полуосей внешнего эллипса характеризует степень оптической анизотропии биологической ткани. Видно, что фактор анизотропии для кожи человека существенно больше, чем для кожи мышей.

Сравнение контуров равной интенсивности светового поля, измеренного через кросс- и ко-поляризационные фильтры, выявило, что свет, распространяющийся вдоль коллагеновых волокон, сохраняет исходное состояние поляризации на значительно большем расстоянии, чем свет, распространяющийся в перпендикулярном направлении. Это можно качественно объяснить волноводным эффектом в рассеивающей среде и влиянием многократного френелевского отражения света от поверхности изнутри. Таким образом, показано, что мониторинг контуров равной интенсивности, образующихся при диффузном отражении тонкого луча поляризованного света от биологических тканей, может быть полезным при выявлении их патологий, связанных с изменением структуры волокон, например, при обработке лазерным или ионизирующим излучением.

В разделе 4.3 развивается метод визуализации скрытой текстуры биологических тканей с помощью поляризованного излучения и оригинальной техники обработки полученных изображений. Большинство биологических тканей и их структурные элементы проявляют поляризационную активность или двулучепреломление, позволяющие охарактеризовать их морфологию или визуализировать скрытые структуры путем анализа состояния поляризации зондирующего света. Поляризованный пучок света может зеркально или диффузно отразиться от поверхности образца, проникнуть вглубь и вернуться обратно, испытав несколько актов рассеяния. При зеркальном отражении состояние поляризации в основном сохраняется. Для света, диффузно отраженного от поверхности, оно зависит от угла поворота и шероховатости поверхности, но в значительной степени может быть ослаблено кросс-поляризационным фильтром. Для вышедших обратно из объема образца диффузных фотонов исходное состояние поляризации с ростом глубины проникновения быстро становится стохастичным. Лишь относительно небольшая часть обратно рассеянного излучения, прошедшая через анизотропные структурные элементы биологической ткани, и/или претерпевшая двулучепреломление, несет полезную информацию об этих элементах. Поглощающий объект, погруженный в ткань, также может влиять на состояние поляризации обратно рассеянного света, уменьшая число хаотично поляризованных фотонов, причем тем сильнее, чем больше коэффициент поглощения и чем ближе объект к поверхности. Для выявления структурных элементов биологических тканей ранее было предложено визуализировать степень деполяризации отраженного света, по сути являющейся разностью матричных элементов ко- и кросс-поляризованных изображений, нормированной на их сумму. Этот метод хорошо показал себя при визуализации слабо отражающих или поглощающих элементов, расположенных вблизи поверхности кожи. В диссертации показано, что подобный подход может применяться и для выявления скрытых фиброзных структур, образующихся в коже мышей после рентгеновского облучения. Впервые был предложен анализ размеров и ориентации этих структур с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Для выявления объемных элементов биологических тканей представляет значительный интерес анализ кросс-поляризованных изображений. Действительно, в них полностью фильтруется интенсивный свет исходной поляризации, а свет, про-

шедший через интересующие нас структуры, благодаря двулучепреломлению, достигает сенсорных элементов цифровой камеры. Тем не менее, полезный сигнал остается довольно слабым на фоне мощного сигнала диффузно-рассеянного деполаризованного света. Поэтому для визуализации внутренних структур биологических тканей поляризованным светом требуется развитие методов обработки получаемых изображений.

Большинство биологических тканей обладают характерной текстурой, то есть наличием некоторых повторяющихся фрагментов. Это обстоятельство подсказывает следующий подход. Если выбрать подматрицу изображения или некоторую шаблонную подматрицу и вычислить коэффициенты ее корреляции со всеми сходными по размеру подматрицами изображения, то можно получить карту областей статистического подобия. Оказалось, что такая процедура хорошо выделяет структуры, которые на исходном изображении скрыты. Благодаря инвариантности коэффициента корреляции относительно линейного преобразования удается практически полностью отфильтровать фон деполаризованного света и крупномасштабные искажения, вызванные неоднородным освещением. Варьируя размер и положение контрольной области, можно как бы рассматривать изображение через масштабируемый фильтр, выделяющий интересующие черты биологической ткани. Наилучшее качество изображения областей статистического подобия получается при совпадении размеров контрольной области и тканевых структур. Оказалось, что основные черты изображения коэффициента корреляции устойчивы к положению контрольной области исходного изображения.

На Рисунке 22 приведен пример визуализации коэффициента корреляции Пирсона для кросс-поляризованного изображения мышечной фасции цыпленка. На исходном изображении слева практически невозможно различить какие-либо черты из-за упомянутого ранее фона деполаризованного света, в то же время на его

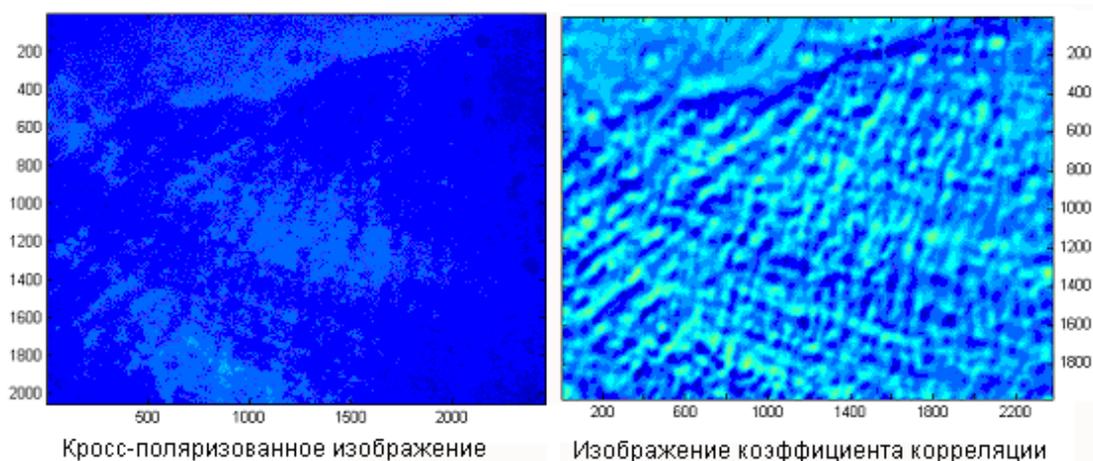


Рисунок 22. Кросс-поляризованное изображение мышечной фасции цыпленка (слева) и его корреляционный анализ (справа).

образе справа отчетливо проявляется сеть вертикальных и горизонтальных текстурных элементов. Они расположены под слоем слизистой оболочки и были не заметны в обычном микроскопе.

В Разделе 4.4 дано подробное описание аппаратуры для визуализации скрытых структур биологических тканей. На Рисунке 23 показана схема активной поляризационной камеры, разработанной автором. Она позволяет делать последова-

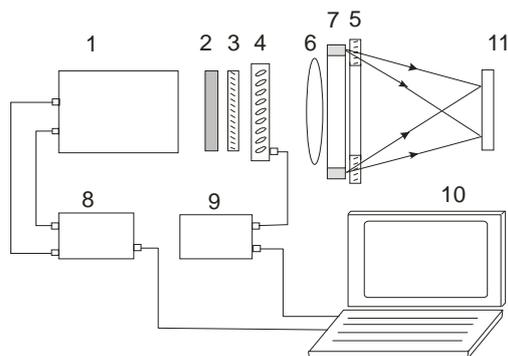


Рисунок 23. Схема компактной поляризационной камеры. 1 - ПЗС камера, 2 – узкополосный фильтр ( $700 \pm 25$  нм), 3 - поляризатор, 4 – жидко-кристаллическая волновая пластина (Meadowlark Optics, LRC-200 IR1), 5 - поляризатор, 6 - объектив, 7 – кольцевой осветитель, 8 – блок синхронизации и сбора данных, 9 – блок управления ЖКВП, 10 - ПК, 11 – образец.

вается линейный поляризатор (5) с круглым отверстием. Часть отраженного от образца света проходит через это отверстие, затем объектив (6), ЖКВП (4), поляризатор (3), узкополосный фильтр (2) и попадает на матрицу камеры (1). Объектив (6) передает изображение поверхности образца на плоскость ПЗС матрицы камеры. Камера последовательно записывает ко- и кросс- поляризованные изображения образца, передает их в компьютер, где осуществляется анализ изображений степени поляризации и кросс-поляризованных изображений. Разработана программа в среде LabView, позволяющая управлять работой камеры и практически в режиме реального времени проводить анализ коэффициента корреляции относительно выбранной контрольной области изображения или шаблона. Приводится схема поляризационного адаптера к серийному кольпоскопу, который обычно применяется в гинекологии для визуализации стенок влагалища и шейки матки. По сути, это длиннофокусный микроскоп по схеме Галилея. Чтобы сохранить возможность традиционной работы через окуляр, была предложена оригинальная схема деления света от изображения, сохраняющая состояние поляризации. Она включает два делителя света. В итоге отраженная и прошедшая части пучка попеременно отражают и пропускают  $s$  или  $p$  компоненту поляризованного света, компенсируя искажения интенсивности пучка, вызванные поляризационными эффектами оптических элементов.

**В Главе 5** предложена модель оптически неоднородной среды, состоящей из двух фаз, отличающихся показателем преломления, разделенных случайно ориентированной границей раздела. Именно такая среда обычно характерна для биологических тканей, состоящих из органической компоненты и внутритканевой жидкости. В настоящее время в биомедицинской оптике для описания блуждания света в биоткани обычно применяют фазовую функцию Хейни-Гринштейна. Она зависит лишь от фактора анизотропии  $g$ , который, по определению, является средним косинусом угла отклонения света в акте рассеяния. К сожалению, эта функция имеет феноменологический характер и никак не связана с физическими процессами. Она не способна описывать поляризационные свойства среды, и, кроме того, она плохо согласуется с экспериментальными результатами при малых углах рассеяния. По-

тельно два ортогонально-поляризованных снимка при освещении объекта поляризованным светом. Одним из узловых элементов этой камеры является жидкокристаллическая волновая пластина (ЖКВП). Задержка ее фазы может быстро переключаться электроникой с 0 на  $\pi$  (полволны), а ее кристаллографическая ось повернута под углом  $45^\circ$  по отношению к оси пропускания поляризатора (3). Такая геометрия позволяет при нулевой задержке фазы реализовать ко-поляризационную геометрию, а при задержке в полволны – кросс-поляризационную геометрию. Время переключения волновой пластины составляет примерно 20 мс. Образец освещается с помощью кольцевого оптоволоконного облучателя (6), перед которым устанавли-

сколькo ее применяют как на стадии определения оптических параметров среды, так и при расчетах световых и температурных полей, то некоторые ее недостатки сами собой компенсируются. Тем не менее, имеется необходимость разработки физически обоснованной фазовой функции, позволяющей описывать поляризационные эффекты. Отличительная черта многофазной, неоднородной среды состоит в том, что в ней фотоны попадают на поверхность раздела фаз под случайными углами с обеих сторон. При этом всякий раз часть потока отражается, оставаясь в той же фазе, а часть, преломившись, проникает в другую фазу. Поэтому необходимо отслеживать в какой именно фазе среды находится фотон при достижении поверхности раздела фаз, осуществляя выборку согласно с формулами Френеля. Другой подход к проблеме заключается в определении вероятности нахождения стохастических фотонов в каждой фазе среды и использовании ее в качестве статистического веса соответствующих слагаемых фазовой функции рассеяния (плотности вероятности угла отклонения). Решению этой задачи посвящена часть Главы диссертации.

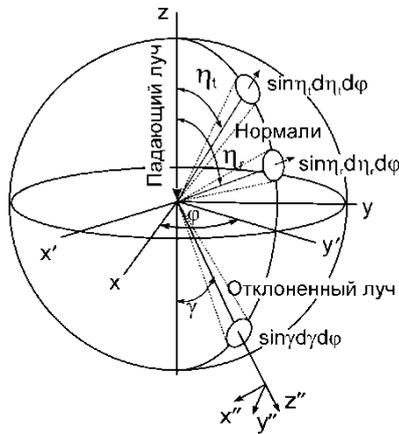


Рисунок 24. Диаграмма отклонения луча света случайно-ориентированной поверхностью раздела фаз. Элемент поверхности расположен в начале координат и нормаль к ней может быть направлена в любой телесный угол верхней полусферы, отклоненный луч может иметь любое направление. Заданному отклонению луча  $\gamma$  соответствуют два возможных положения нормали -  $\eta_t$  и  $\eta_r$ , при которых луч отражается или преломляется.

нормали к случайно ориентированной поверхности является полусфера ( $z > 0$ ), центр которой находится в начале координат, а геометрическим местом конца направляющего вектора отклоненного луча является полная сфера (см. Рисунок 24). Здесь  $(\eta, \varphi)$  и  $(\gamma, \psi)$  - угловые координаты нормали к поверхности раздела фаз и направляющего вектора отклоненного луча в полярной системе координат. Поскольку нормаль к поверхности, падающий, преломленный и отраженный лучи лежат в одной плоскости, то  $\psi = \varphi$ , и, кроме, того, углы  $\gamma$  и  $\varphi$  независимы.

По определению, вероятность обнаружить отклоненный луч в пределах элемента телесного угла в направлении  $(\gamma, \varphi)$  равна  $p(\gamma, \varphi) \sin \gamma d\gamma d\varphi$ , а вероятность обнаружить нормаль к поверхности раздела фаз в пределах элемента телесного угла в направлении  $(\eta, \varphi)$  равна  $\sigma(\eta, \varphi) \sin \eta d\eta d\varphi$ , где  $\sigma(\eta, \varphi)$  - угловая плотность вероятности нормали к поверхности раздела фаз и  $p(\gamma, \varphi)$  - искомая угловая плотность вероятности направляющего вектора отклоненного луча. Падающий луч может быть отклонен в заданное направление  $(\gamma, \varphi)$ , если нормаль к поверхности имеет лишь определенные направления  $(\eta_t, \varphi)$  и  $(\eta_r, \varphi)$  (см. Рисунок 24). Здесь индексы r и t относятся, соответственно, к событиям отражения и преломления,  $\eta_t$  и  $\eta_r$  обозначают углы между нормалью к поверхности раздела фаз и падающим лучом, при которых угол отклонения луча равен  $\gamma$ . Полагаем, что вероятность обнаружить фотон в элементарном телесном угле  $\sin \gamma d\gamma d\varphi$  равна сумме вероятностей обнаружить нормаль к поверхности раздела фаз в элементарных телесных углах  $\sin \eta_t d\eta_t d\varphi$  и  $\sin \eta_r d\eta_r d\varphi$

же фазе, а часть, преломившись, проникает в другую фазу. Поэтому необходимо отслеживать в какой именно фазе среды находится фотон при достижении поверхности раздела фаз, осуществляя выборку согласно с формулами Френеля. Другой подход к проблеме заключается в определении вероятности нахождения стохастических фотонов в каждой фазе среды и использовании ее в качестве статистического веса соответствующих слагаемых фазовой функции рассеяния (плотности вероятности угла отклонения). Решению этой задачи посвящена часть Главы диссертации.

В Разделе 5.1 формулируется постановка задачи и выводится основное уравнение для плотности вероятности угла отклонения света при падении на случайно ориентированную границу раздела фаз. Геометрическим местом конца

постановка задачи и выводится основное уравнение для плотности вероятности угла отклонения света при падении на случайно ориентированную границу раздела фаз. Геометрическим местом конца

постановка задачи и выводится основное уравнение для плотности вероятности угла отклонения света при падении на случайно ориентированную границу раздела фаз. Геометрическим местом конца

с учетом статистических весов событий отражения и преломления. Примем также, что статистические веса этих событий равны коэффициентам Френеля для интенсивности отраженного  $R(\eta_r, \varphi)$  и прошедшего  $T(\eta_t, \varphi)$  света. Эти соображения приводят к следующему уравнению:

$$p(\gamma, \varphi) \sin \gamma d\gamma = R(\eta_r, \varphi) \sigma(\eta_r, \varphi) \sin \eta_r d\eta_r + T(\eta_t, \varphi) \sigma(\eta_t, \varphi) \sin \eta_t d\eta_t. \quad (14)$$

Чтобы осуществить преобразование случайных переменных, необходимо определить соотношения между углами  $\eta_r$ ,  $\eta_t$  и  $\gamma$ . Они следуют из законов отражения и преломления:

$$\eta_r(\gamma) = (\pi - \gamma) / 2 \quad \text{и} \quad \eta_t(\gamma) = \arctg \left( \frac{n \sin \gamma}{1 - n \cos \gamma} \right), \quad (15)$$

где  $n = n_2 / n_1$  – относительный показатель преломления. Подставив в уравнение (10) углы  $\eta_r(\gamma)$  и  $\eta_t(\gamma)$ , а также абсолютные значения производных  $d\eta_r/d\gamma$  и  $d\eta_t/d\gamma$ , получим выражение для плотности вероятности угла отклонения:

$$p(\gamma) = \frac{R(\eta_r(\gamma)) \sin(\eta_r(\gamma)) \sigma(\eta_r, \varphi)}{2 \sin \gamma} + \frac{T(\eta_t(\gamma)) \sin(\eta_t(\gamma)) \sigma(\eta_t, \varphi)}{\sin \gamma} \left| \frac{n \cos \gamma - n^2}{1 - 2n \cos \gamma + n^2} \right| \quad (16)$$

Здесь и в дальнейшем угол  $\varphi$  опущен в предположении азимутальной симметрии. Если все положения плоскости раздела фаз равновероятны по отношению к падающему лучу, то  $\sigma(\eta, \varphi) = 1/2\pi$  и уравнение (16) приобретает вид:

$$p(\gamma) = \frac{R(\eta_r(\gamma)) \sin(\eta_r(\gamma))}{4\pi \sin \gamma} + \frac{T(\eta_t(\gamma)) \sin(\eta_t(\gamma))}{2\pi \sin \gamma} \left| \frac{n \cos \gamma - n^2}{1 - 2n \cos \gamma + n^2} \right| \quad (17)$$

Два члена в правой части уравнения (17) соответствуют событиям отражения и преломления, для которых угол отклонения  $\gamma$  одинаков. Обозначим их для удобства как  $p_r(\gamma, n)$  и  $p_t(\gamma, n)$ , соответственно. По сути – это плотности вероятности событий отражения и преломления, которые происходят при различных ориентациях нормали к поверхности раздела фаз. Поэтому они статистически независимы. Более того, события отражения и преломления независимы для любого положения поверхности, поскольку выборка их происходит соответственно статистическим весам, сумма которых равна единице. Отсюда следует, что суммарные числа фотонов, прошедших через случайно ориентированную поверхность и отраженных от нее по всем возможным направлениям, также являются статистически независимыми.

Коэффициенты Френеля в уравнении (17) зависят от направления вектора поляризации падающей световой волны по отношению к плоскости падения. Благодаря этому предложенная функция для плотности вероятности угла отклонения может применяться для описания распространения поляризованного света в оптически неоднородной среде. Неполаризованный пучок света можно представить как два некогерентных линейно поляризованных пучка равной интенсивности с ортогональными векторами электрического поля. Тогда:

$$R(\eta_r(y), n) = 0.5 \cdot (R_p(\eta_r(y), n) + R_s(\eta_r(y), n)), \quad (18)$$

$$T(\eta_t(y), n) = 0.5 \cdot (T_p(\eta_t(y), n) + T_s(\eta_t(y), n)), \quad (19)$$

где индекс  $p$  указывает, что вектор напряжённости электрического поля лежит в плоскости падения, а  $s$  – перпендикулярен плоскости падения.

Нетрудно убедиться, подставив выражения (18) и (19) в формулу (17), что для плотностей вероятности  $p(\gamma, n)$  выполняется условие нормировки, независимо от  $n$ .

$$\int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} p(\gamma, n) \sin \gamma d\gamma d\varphi = 1 \quad (20)$$

В Разделе 5.2 приводится расчет вероятности нахождения фотона в фазах с показателями преломления  $n_1$  и  $n_2$  при взаимодействии с границей раздела. Вероятность, что фотон из среды с показателем преломления  $n_1$ , перейдет в среду с показателем преломления  $n_2$ , равна интегралу  $T_{12} = \int_0^{\pi} \int_0^{2\pi} p_1(\gamma, n_2/n_1) \sin \gamma d\gamma d\varphi$ . Аналогично будет выглядеть выражение для  $T_{21}$ .

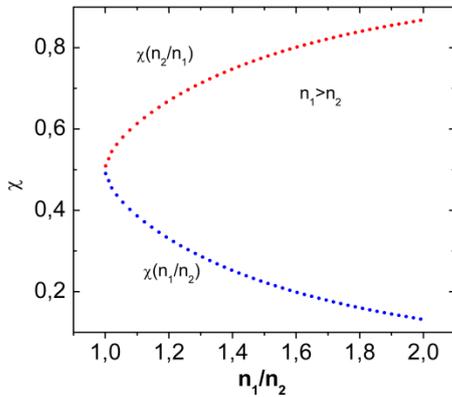


Рисунок 25. Вероятности фотонов находиться в различных фазах двухфазной среды при взаимодействии с границей раздела как функция относительного показателя преломления.

Вероятность обнаружить стохастичный фотон в фазе с показателем преломления  $n_1$  при столкновении с границей раздела равна:  $\chi(n_2/n_1) = T_{21} / (T_{12} + T_{21})$ . Зависимости  $\chi(n)$  и  $\chi(n^{-1})$  от относительного показателя преломления показаны на Рисунке 25. Они количественно предсказывают более высокую вероятность обнаружить фотон в фазе с большим показателем преломления. Отметим, что даже незначительные отличия в показателе преломления могут привести к существенной разнице в вероятностях нахождения фотонов в различных фазах среды. Плотность фотонов в фазе с показателем преломления  $n_1$  пропорциональна вероятности  $\chi(n_2/n_1)$  и обратно пропорциональна удельному

объему этой фазы. Учет вероятностей пребывания фотонов в отдельных фазах случайно-неоднородной среды может оказаться весьма существенным во многих приложениях, например, при решении задач переноса излучения или при флуоресцентных измерениях.

Принимая во внимание вероятности обнаружить фотон в различных фазах среды, можно обобщить фазовую функцию рассеяния следующим образом:

$$p'(\gamma, n) = \chi(n) \cdot p(\gamma, n) + \chi(n^{-1}) \cdot p(\gamma, n^{-1}). \quad (21)$$

Теперь нет необходимости отслеживать, в какой фазе оптически неоднородной среды находится пучок света при описании траекторий, поскольку все статистические выборки актов преломления и отражения от случайно ориентированной границы раздела уже учтены. Заметим, что для функции  $p'(\gamma, n)$  также выполняется условие нормировки.

В Разделе 5.3. приведены расчеты среднего косинуса угла отклонения в зависимости от относительного показателя преломления  $n$  и сравнение полученной функции  $p'(\gamma, n)$  с функцией Хейни-Гринштейна при одинаковых факторах анизотропии:

$$g(n) \equiv \langle \cos \gamma \rangle = \int_0^{\pi} \int_0^{2\pi} p'(\gamma, n) \sin \gamma \cos \gamma d\gamma d\varphi \quad (22)$$

Приводится рассчитанная зависимость фактора анизотропии  $\langle \cos \gamma \rangle$  от относительного показателя преломления. В случае  $n=1.5$   $\langle \cos \gamma \rangle$  оказался равен 0.721, а в случае  $n=1.5/1.33 = 0.933$ . Случай  $n=1.5/1.33$  интересен тем, что он примерно соответствует отношению показателей преломления органических компонент биологиче-

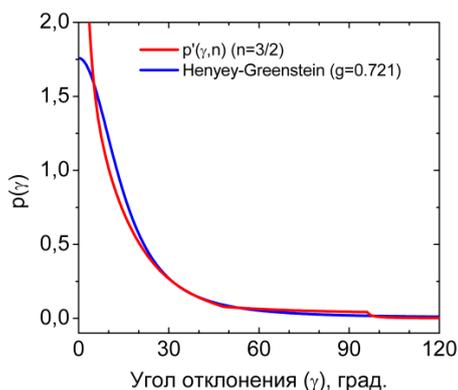


Рисунок 26. Сравнение функции  $p'(\gamma, n)$  с фазовой функцией Хейни-Гринштейна при одинаковом значении  $g$ -фактора ( $n=3/2$ ;  $g=0,721$ ).

ских тканей и воды в оптическом диапазоне. Поведение функции  $p'(\gamma, n)$  и фазовой функции Хейни-Гринштейна при одинаковых значениях коэффициента анизотропии показано на Рисунке 26. Обе кривые лежат очень близко друг к другу, что в принципе может служить дополнительным аргументом в пользу предлагаемого альтернативного подхода. Однако при малых углах отклонения предлагаемая фазовая функция дает более высокие значения, что лучше соответствует экспериментальным наблюдениям.

В Разделе 5.4. выводится аналитическое выражение для матрицы рассеяния, позволяющей связать компоненты вектора Стокса частично поляризованного некогерентного пучка света с компонентами вектора Стокса света, отклоненного под углом  $\gamma$  при акте рассеяния в двухфазной оптически неоднородной среде.

В конце диссертационной работы сформулированы **Выводы**:

1. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* определены режимы лазерного воздействия на ряд соединительных тканей (хрящи перегородки носа и ушной раковины, реберный хрящ, поверхностная мышечно-фасциальная система), обеспечивающие устойчивость заданной формы при сохранении жизнеспособности тканей. Разработанный подход послужил основой новых медицинских технологий малоинвазивного изменения формы хрящей и лазерной медицинской аппаратуры, успешно используемых в клиниках.
2. При достижении условий лазерно-индуцированной релаксации механических напряжений в хрящевой ткани наблюдаются характерные экстремумы интенсивности прошедшего и/или обратно отраженного зондирующего света, а также статистических параметров спекл-картин. Эти особенности использованы для создания контрольной системы обратной связи, необходимой для безопасного проведения процедуры лазерной коррекции формы хряща.
3. Разработан инструментарий для аппарата по лазерной коррекции формы перегородки носа человека, включающий систему контроля температуры ткани в ходе лазерного нагрева; аппарат и инструментарий прошли клинические испытания и успешно используются в медицине.
4. Показана возможность лазерной термопластики цельных реберных хрящей толщиной до 10-12 мм для лечения врожденных деформаций грудной клетки детей. Выявлены оптимальные режимы лазерной термопластики цельных реберных хрящей (длина волны и интенсивность лазерного излучения), обеспечивающих стабильную новую форму без риска неконтролируемого теплового повреждения и разрушения хрящей и близлежащих тканей.
5. Разработана методика бесконтактного измерения оптических и теплофизических характеристик твердых материалов с помощью лазерного нагрева и радиометрического контроля температурного поля, индуцируемого на поверхности образца. С ее

помощью на основе полиакриламидного гидрогеля создан оптический и теплофизический эквивалент хряща для калибровки лазерной медицинской аппаратуры.

6. Разработан метод оптимизации параметров ПИД-регулятора мощности лазерного излучения, позволяющего нагревать локальную область среды с минимальными отклонениями температуры от заданного сценария. Метод основан на численном решении обратной нестационарной задачи нагрева твердого тела лазерным излучением, мощность которого автоматически управляется ПИД регулятором. Выявлены потенциальные возможности системы, включающей управляемый лазерный нагрев с радиометрическим контролем температуры, для биомедицинских применений и для калориметрии энергоемких термических процессов в открытой системе.

7. Определены оптические параметры (коэффициенты поглощения, рассеяния и анизотропии хрящевой ткани на длине волны 1.56 мкм) с использованием сдвоенной интегрирующей сферы и решения обратной задачи распространения света в оптически неоднородной среде. Прослежено изменение этих параметров при лазерном нагреве образца до 70°C и установлено, что коэффициент поглощения при таком нагреве монотонно уменьшается примерно на 24%. Это дает заметную поправку в температурное поле (~10°C), которую необходимо учитывать при планировании операций с использованием лазеров с длиной волны излучения 1.56 мкм.

8. Экспериментально исследовано распространение линейно поляризованного света в оптически неоднородной анизотропной фибриллярной среде и показано, что контуры равной интенсивности тонкого пучка света, диффузно отраженного от рассеивающей фибриллярной среды, имеют вид эллипсов, одна из осей которых вытянута вдоль фибрилл. Вблизи точки входа пучка света в среду большая полуось контура равной интенсивности направлена перпендикулярно фибриллам, отношение полуосей эллипса зависит от направления вектора поляризации зондирующего света и степени ориентированности фибрилл. При удалении от точки входа в среду большая полуось эллипса вытягивается вдоль фибрилл, а отношение полуосей перестает зависеть от поляризации зондирующего света.

9. Разработан метод выявления скрытой текстуры биологических тканей из кросс-поляризованных цифровых изображений путем преобразования в коэффициенты корреляции Пирсона всех возможных подматриц по отношению к шаблонной подматрице, а также компактная цифровая камера, включающая жидкокристаллическую волновую пластину, позволяющая последовательно захватывать два снимка с ортогональными поляризациями и автоматически осуществлять анализ его скрытой текстуры.

10. Предложена оптическая модель биологической ткани как неоднородной среды, состоящей из органической компоненты и внутритканевой жидкости со случайно ориентированными границами раздела между ними. Получены аналитические выражения для фазовой функции рассеяния, матрицы рассеяния и распределение фотонов между фазами такой среды в зависимости от показателей преломления. Эти выражения позволяют описывать состояние поляризации распространяющегося в биоткани света. Они также предсказывают более реалистичное поведение фотонов при малых углах рассеяния по сравнению с известной феноменологической функцией Хейни-Гринштейна.

11. Выявлены изменения ИК Фурье спектров и радиометрического отклика кожи человека при ее послойной абляции *in vivo* излучением Er:YAG лазера. Показано, что эти изменения могут служить контролем толщины удаленного слоя кожи, обеспечивающим безопасность соответствующей косметологической процедуры.

### **Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

1. Южаков А.В., Свиридов А.П., Щербakov Е.М., Баум О.И., Соболев Э.Н. Оптические свойства реберного хряща и их изменения в процессе неразрушающего воздействия лазерного излучения с длиной волны 1.56 мкм // Квантовая Электроника. - 2014. - V.44. N 1. P. 65-68.
2. Плякин В.А., Кулик И.О., Захаркина О.Л., Воробьева Н.Н., Свиридов А.П., Баграташвили Н.В., Игнатьева Н.Ю., Саруханян О.О., Минаев В.П., Баграташвили В.Н. Экспериментальное моделирование лазерной термопластики реберных хрящей // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2014. - Вып. 1. С.43-49.
3. Sviridov A.P., Zakharkina O.L., Ignatieva N.Y., Bagratashvili N.V., Plyakin V.A., Kulik I.O., Sarukhanyan O.O., Minaev V.P., Lunin V.V., Bagratashvili V.N. Ex vivo laser thermoplasty of whole costal cartilages // Lasers Surg Med. - 2014. - V.46. N 1. P. 302-309.
4. Yuzhakov A.V., Sviridov A.P., Baum O.I., Shcherbakov E.M., Sobol E.N. Optical Characteristics of the Cornea and Sclera and their Alterations under the Effect of Nondestructive 1.56-mkm Laser Radiation // J Biomed Opt. -2013. - V.18. N 5. P. 058001.
5. Zimnyakov D.A., Isaeva E.A., Isaeva A.A., Pavlova M.V., Sviridov A.P., Bagratashvili V.N. Attenuation and speckle modulation of laser light in a dispersive dye-doped media: competition of absorption and scattering processes // Opt Commun - 2012. - V.285. N 8. P. 2377-2381.
6. Sviridov A., Kondyurin A. Laser Thermography of Biological Tissues. In: Medical Infrared Imaging. Principles and Practices, Diakides M., Bronzino J., Peterson D.R., Eds. //Florida: CRC Press. – 2012, Ch. 30, P. 1-14.
7. Свиридов, А.П., Кондюрин, А.В. Методика экспериментально-расчетного определения температуропроводности, удельной теплоемкости и эффективного коэффициента поглощения оптически неоднородных материалов. 2011. Методика ГСССД. Свидетельство № 185.
8. Sviridov A., Kondyurin A. Optical characteristics of cartilage at a wavelength of 1560 nm and their dynamic behavior under laser heating conditions // J Biomed Opt. - 2010. - V.15. N 5. P. 055003.
9. Кондюрин А.В., Свиридов А.П., Обрезкова М.В., Лунин В.В. Бесконтактное измерение теплофизических и оптических параметров биологических тканей и материалов методом лазерной ИК радиометрии // Журнал физической химии. - 2009. - Т.83. № 8. С. 1575-1584.
10. Sobol E., Zakharkina O., Baskov A., Shekhter A., Borschenko I., Guller A., Baskov V., Omelchenko A., Sviridov A. Laser engineering of spine discs // Laser Phys. - 2009. - V.19. N 4. P. 825-835.
11. Соболев Э.Н., Басков А.В., Захаркина О.Л., Свиридов А.П. Технология и оборудование для лазерной реконструкции межпозвонковых дисков // Альманах клинической медицины. - 2008. - Т.57. № 2. С. 242-245.
12. Кондюрин А.В., Свиридов А.П. Эквивалент хрящевой ткани для моделирования температурных полей, индуцируемых лазерным излучением // Квантовая электроника. - 2008. - Т.38. № 7. С. 641-646.
13. Баграташвили Н.В., Кондюрин А.В., Свиридов А.П. Просветление хрящевой ткани на длине волны 1560 нм при механической нагрузке и лазерном нагреве // Альманах клинической медицины. - 2008. - Т.57. № 1. С. 13-16.

14. Свиридов А.П. Статистика отклонения света в случайно-неоднородной двухфазной среде // Квантовая электроника. - 2007. - Т.37. № 1. С. 1-8.
15. Зимняков Д.А., Свиридов А.П., Кузнецова Л.В., Баранов С.А., Игнатьева Н.Ю., Лунин В.В. Анализ кинетики термической модификации биологических тканей методом спекл-коррелометрии // Журнал физической химии. - 2007. - Т.81. № 4. С. 1-7.
16. Zimnyakov D.A., Sviridov A.P., Kuznetsova L.V., Baranov S.A., Ignatieva N.Y. Monitoring of tissue thermal modification with a bundle-based full-field speckle analyzer // Appl Opt. - 2006. - V.45. N 18. P. 4480-4490.
17. Sviridov A.P., Ulissi Z., Chernomordik V., Hassan M., Gandjbakhche A. Visualization of biological texture using correlation coefficient images // J Biomed Opt. - 2006. - V.11. N 6. P. 060504.
18. Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шехтер А.Б., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Свиридов А.П. Отдаленные результаты лазерной септохондрокоррекции: оценка безопасности и эффективности воздействия // Российская ринология. - 2005. - № 2. С. 119.
19. Sviridov A.P., Chernomordik V., Hassan M., Russo A., Eidsath A., Smith P., Gandjbakhche A. Intensity profiles of linearly polarized light backscattered from skin and tissue-like phantoms // J Biomed Opt. - 2005. - V.10. N 1. P. 014012.
20. Sviridov A.P., Chernomordik V., Hassan M., Voccaro A.C., Russo A., Smith P., Gandjbakhche A. Enhancement of hidden structures of early skin fibrosis using polarization degree patterns and Pearson correlation analysis // J Biomed Opt. - 2005. - V.10. N 5. P. 051706.
21. Свиридов А.П., Черномордик В., Ганджбах А. Цифровая визуализация фиброзных структур кожи поляризованным светом // Успехи современного естествознания. - 2004. - Т.6. № 1, Приложение 1. С. 92-95.
22. Sviridov A.P., Zimnyakov D.A., Sinichkin Y.P., Butvina L.N., Omelchenko A.I., Shakh G.S., Bagratashvili V.N. Attenuated total reflection Fourier transform infrared and polarization spectroscopy of in vivo human skin ablated, layer by layer, by Erbium:YAG laser // J Biomed Opt. - 2004. - V.9. N 4. P. 820-827.
23. Kuznetsova L.V., Baranov S.A., Sviridov A.P., Zimnyakov D.A. Comparative analysis of two modalities for speckle contrast monitoring of tissue structure modification // Proc SPIE. - 2004. - V.5475. P. 126-129.
24. Шах Г.Ш., Свиридов А.П., Шехтер А.Б., Косминкова И.Н., Игнатьева Н.Ю., Баграташвили В.Н. Разработка методики лазерного лифтинга поверхностной мышечно-фасциальной системы // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - 2003. - № 3. С. 25-33.
25. Sobol E.N., Sviridov A.P., Kitai M.S., Edwards G.S. Temperature alterations of the light absorption by cartilage and cornea under free electron laser radiation // Appl Opt. - 2003. - V.42. N 13. P. 2443-2449.
26. Sobol E., Sviridov A., Kitai M., Gilligan J.M., Tolk N.H., Edwards G.S. Time-resolved, light scattering measurements of cartilage and cornea denaturation due to free electron laser radiation // J. Biomed. Opt. - 2003. - V.8. N 2. P. 216-222.
27. Ignatyeva N.Y., Sobol E.N., Lunin V.V., Averkiev S.V., Bagratashvili V.N., Sviridov A.P., Korobov M.V. Modification of collagen-containing tissues by IR laser radiation // Laser Phys. - 2003. - V.13. N 1. P. 1-6.
28. Свиридов А.П., Зимняков Д.А., Синичкин Ю.П., Бутвина Л.Н., Омельченко А.И., Махмутова Г.Ш., Баграташвили В.Н. ИК Фурье спектроскопия in vivo кожи

- человека при ее абляции излучением ИАГ:Ег-лазера и поляризация света, рассеиваемого кожным покровом // Журнал прикладной спектроскопии. - 2002. - Т.69. № 4. С. 484-488.
29. Игнатьева Н.Ю., Гроховская Т.Е., Лунин В.В., Баграташвили В.Н., Свиридов А.П., Шах Г.Ш. Лазерно-индуцируемые структурные и химические изменения жировой ткани // Журнал физической химии. - 2002. - Т.76. № 8. С. 1357-1364.
30. Баграташвили В.Н., Баграташвили Н.В., Игнатьева Н.Ю., Лунин В.В., Гроховская Т.Е., Аверкиев С.В., Свиридов А.П., Шах Г.Ш. Структурные изменения в соединительных тканях при умеренном лазерном нагреве // Квантовая электроника. - 2002. - Т.32. № 10. С. 913-916.
31. Zimnyakov D.A., Sviridov A.P., Omel'chenko A.I., Trifonov V.A., Agafonov D.N., Zakharov P.V., Kuznetsova L.V. Speckle diagnostics of relaxation processes in non-stationary scattering systems // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. - 2002. - V.10. N 3. P. 188-204 (статья на английском языке).
32. Zimnyakov D.A., Agafonov D.N., Sviridov A.P., Omel'chenko A.I., Kuznetsova L.V., Bagratashvili V.N. Speckle-contrast monitoring of tissue thermal modification // Appl Opt - 2002. - V.41. N 28. P. 5984-5988.
33. Ovchinnikov Y., Sobol E., Svistushkin V., Shekhter A., Bagratashvili V., Sviridov A. Laser septochondrocorrection // Arch Facial Plast Surg. - 2002. - V.4. N 3. P. 180-185.
34. Jumel K., Harding S.E., Sobol E., Omel'chenko A., Sviridov A., Jones N. Aspects of the structural integrity of chondroitin sulphate after laser irradiation // Carbohydrate Polymers. - 2002. - V.48. P. 241-245.
35. Шехтер А.Б., Соболев Э.Н., Мусалатов С.О., Силян Л.Л., Гаврильчак А.В., Воробьева Н.Н., Свиридов А.П., Омельченко А.И. Воздействие неабляционного лазерного излучения на структуру и регенерацию суставного хряща // Лазерная медицина. - 2001. - Т.5. № 4. С. 27-31.
36. Соболев Э.Н., Китай М.С., Свиридов А.П., Бутвина Л.Н. Измерение коэффициента поглощения лазерного излучения биологическими тканями // Известия вузов. Приборостроение. - 2001. - Т.44. № 6. С. 47-55.
37. Баграташвили Н.В., Игнатьева Н.Ю., Свиридов А.П., Харланов А.Н. Исследование системы хондроитин сульфат - вода методом ИК Фурье-спектроскопии // Вестник МГУ, серия Химия. - 2001. - Т.42. № 6. С. 373-375.
38. Баграташвили В.Н., Омельченко А.И., Свиридов А.П., Соболев Э.Н., Лунина Е.В., Житнев Ю.Н., Маркарян Г.Л., Лунин В.В. Исследование воздействия лазерного излучения на биологические ткани методами ЭПР и оптической спектроскопии // Химия высоких энергий. - 2001. - Т.35. № 6. С. 472-479.
39. Баграташвили В.Н., Баграташвили Н.В., Омельченко А.И., Свиридов А.П., Соболев Э.Н., Цыпина С.И., Фельдштейн Ф.И., Куранов Р.В., Махмутова Г.Ш., Минаев В.П. Перенос воды в хрящевой ткани при нагреве лазерным излучением // Известия ВУЗОВ. Приборостроение. - 2001. - Т.44. № 6. С. 42-46.
40. Баграташвили В.Н., Баграташвили Н.В., Гапонцев В.П., Махмутова Г.Ш., Минаев В.П., Омельченко А.И., Самарцев И.Э., Свиридов А.П., Соболев Э.Н., Цыпина С.И. Изменение оптических свойств гиалинового хряща при нагреве лазерным излучением ближнего ИК диапазона // Квантовая электроника. - 2001. - Т.31. № 6. С. 534-538.
41. Jones N., Sviridov A., Sobol E., Omelchenko A., Lowe J. A prospective randomised study of a laser reshaping of cartilage *in vivo* // Lasers Med Sci. - 2001. - V.16. N 4. P. 284-290.

42. Омельченко А.И., Соболев Э.Н., Свиридов А.П., Хардинг С., Джюмель К., Уолкер Р., Джонс Н. Оптоакустический мониторинг лазерной коррекции формы уха // Квантовая электроника. - 2000. - Т.30. № 11. С. 1031-1033.
43. Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М., Шехтер А.Б., Шинаев А.Н., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Свиридов А.П., Омельченко А.И. Возможности и перспективы применения гольмиевого лазера в хондрологии // Вестник РАМН. - 2000. - № 7. С. 36-39.
44. Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М., Шехтер А.Б., Шинаев А.Н., Никифорова Г.Н., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Свиридов А.П., Омельченко А.И. Восстановление носового дыхания с помощью гольмиевого лазера при искривлении перегородки носа в хрящевом отделе // Вестник отоларингологии. - 2000. - № 6. С. 16-20.
45. Sobol E., Sviridov A., Omel'chenko A., Bagratashvili V., Kitai M., Harding S.E., Jones N., Jumel K., Mertig M., Pompe W., Ovchinnikov Y., Shekhter A., Svistushkin V. Laser reshaping of cartilage // Biotechnology and Genetic Engineering Reviews. - 2000. - V.17. P. 553-578.
46. Sobol E., Bagratashvili V., Omel'chenko A., Sviridov A., Ovchinnikov Y., Svistushkin V., Shekhter A., Shinaev A. Method and instrument for treatment of deformed cartilage. Patent PCT/RU 00/00378.
47. Ignat'eva N.Y., Lunin V.V., Majorova A.F., Mudretsova S.N., Bagratashvili V.N., Sobol E.N., Sviridov A.P. A thermoanalytical study of cartilaginous tissues // Mendeleev Commun. - 2000. - V.10. N 6. P. 223-224.
48. Свиридов А.П., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Омельченко А.И., Овчинников Ю.М., Шехтер А.Б., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шинаев А.Н., Джонс Н. Изменение формы хрящей ушной раковины *in vivo* с помощью излучения гольмиевого лазера (предварительные результаты) // Лазерная медицина. - 1999. - Т.3. № 2. С. 12-17.
49. Омельченко А.И., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Свиридов А.П., Дмитриев А.К., Баграташвили Н.В. Изменение механических свойств хрящевой ткани при неразрушающем лазерном воздействии // Перспективные материалы. - 1999. - № 3. С. 56-62.
50. Sviridov A., Sobol E., Bagratashvili V., Omelchenko A., Ovchinnikov Y., Shekhter A., Svistushkin V., Shinaev A., Nikigorova G., Jones N. In-vivo study and histological examination of laser reshaping of cartilage // Proc. SPIE - 1999. - V.3590. P. 222-228.
51. Sobol E.N., Kitai M.S., Jones N., Sviridov A.P., Milner T.E., Wong B.J. Heating and structural alterations in cartilage under laser radiation // IEEE J Quant El - 1999. - V.35. N 4. P. 532-539.
52. Wong B.J.F., Milner T.E., Anvari B., Sviridov A., Omel'chenko A., Bagratashvili V.N., Sobol E., Nelson J.S. Measurement of radiometric surface temperature and integrated backscattered light intensity during feedback-controlled laser-assisted cartilage reshaping // Lasers Med. Sci. - 1998. - V.13. N 1. P. 66-72.
53. Sviridov A., Sobol E., Jones N., Lowe J. The effect of holmium laser radiation on stress, temperature and structure of cartilage // Lasers Med Sci. - 1998. - V.13. N 1. P. 73-77.
54. Bagratashvili N.V., Sviridov A.P., Sobol E.N., Kitai M.S. Optical properties of nasal septum cartilage // Proc SPIE, 1998. - V.3254. P. 398-406.

55. Wong B.J., Milner T.E., Anvari B., Sviridov A.P., Omel'chenko A.I., Vagratashvili V., Sobol E.N., Nelson J.S. Thermo-optical response of cartilage during feedback-controlled laser-assisted reshaping // Proc SPIE - 1997. - V.2970. P. 380-391.
56. Bagratashvili V.N., Sobol E.N., Sviridov A.P., Popov V.K., Omel'chenko A.I., Howdle S.M. Thermal and diffusion processes in laser-induced stress relaxation and reshaping cartilage // J Biomech - 1997. - V.30. N 8. P. 813-817.
57. Bagratashvili V.N., Sobol E.N., Sviridov A.P., Helidonis E.S., Kavvalos G.A. Carbonization of bony tissue by pulsed lasers // Lasers Life Sci - 1997. - V.7. N 3. P. 181-198.
58. Овчинников Ю.М., Гамов В.Р., Шехтер А.Б., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Омельченко А.И., Свиридов А.П. Возможности применения излучения хирургических лазеров с целью произвольного формирования хрящевой ткани в пластической ЛОР-хирургии // Вестник отоларингологии. - 1996. - Т.3. С. 21-22.
59. Китай М.С., Соболев Э.Н., Свиридов А.П., Омельченко А.И. О проявлениях фотохимических реакций в костных тканях под действием ультрафиолетового лазерного излучения // Биофизика. - 1996. - Т.41. № 5. С. 1137-1144.
60. Sviridov A.P., Dmitriev A.K., Karoutis A.D., Christodolou P., Helidonis E. Excimer laser ablation of bone. Shock wave measurements and crater profiles // Lasers Med Sci - 1996. - V.11. N 1. P. 37-44.
61. Sobol E.N., Sviridov A., Bagratashvili V.N., Omel'chenko A.I., Ovchinnikov Y.M., Shekhter A., Downes S., Howdle S., Jones N., Lowe J. Stress relaxation and cartilage shaping under laser radiation // Proc SPIE - 1996. - V.2681. P. 358-363.
62. Sobol E.N., Bagratashvili V.N., Sviridov A.P., Omel'chenko A.I., Ovchinnikov Y.M., Shekhter A.B., Jones N., Howdle S.M., Helidonis E.S. Phenomenon of cartilage shaping using moderate heating and its applications in otorhinolaryngology // Proc SPIE. - 1996. - V.2623. P. 560-564.
63. Sobol E.N., Bagratashvili V.N., Omel'chenko A.I., Sviridov A.P., Helidonis E.S., Kavvalos G.A., Christodolou P., Naoumidi I., Velegrakis G., Ovchinnikov Y.M., Shekhter A. Laser shaping of cartilage // Proc SPIE. - 1994. - V.2128. P. 43-49.

### **Список цитированной литературы**

1. Muir H. *The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules* // Bioessays. - 1995. - V.17. N 12. P. 1039-1048.
2. *Biphasic and quasilinear viscoelastic theories for hydrated soft tissues* / Mow V.C., Hou J.S., Owens J.M., Ratcliffe A. // In: *Biomechanics of diarthrodial joints*. V. C. Mow, A. Ratcliffe and S. L.-Y. Woo, Eds., N.Y.: Springer-Verlag. - 1990. - p. 215-260.
3. Sviridov A., Sobol E., Jones N., Lowe J. *The effect of holmium laser radiation on stress, temperature and structure of cartilage* // Lasers Med. Sci. - 1998. - V.13. N 1. P. 73-77.
4. Jones N., Sviridov A., Sobol E., Omelchenko A., Lowe J. *A prospective randomised study of a laser reshaping of cartilage in vivo* // Lasers Med. Sci. - 2001. - V.16. N P. 284-290.
5. Баграташвили В.Н., Омельченко А.И., Свиридов А.П., Соболев Э.Н., Свистушкин В.М., Овчинников Ю.М., Шинаев А.Н. *Способ лечения деформированной хрящевой ткани и инструмент для его осуществления* // Патент № 2224474. Россия. 1999.
6. Ovchinnikov Y., Sobol E., Svistushkin V., Shekhter A., Bagratashvili V., Sviridov A. *Laser septochondrocorrection* // Arch Facial Plast Surg. - 2002. - V.4. N 3. P. 180-185.
7. *Phase transformations and ablation in laser treated solids* / Sobol E.N. N.Y.: Wiley&Sons. - 1995. - p.

8. *Таблицы физических величин / Кикоин И.К. - М.: Атомиздат. - 1976. - 1008 с.*
9. *Forrer M.L., Frenz M., Romano V., Altermatt H.J., Weber H.P., Silenok A., Istomyn M., Konov V.I. Bone-ablation mechanism using CO<sub>2</sub> lasers of different pulse duration and wavelength // Appl Phys B. - 1993. - V.56. N 2. P. 104-112.*
10. *McKenzie A.L. A three-zone model of soft tissue damage by CO<sub>2</sub> laser // Phys Med Biol. - 1986. - V.31. N 9. P. 967-983.*
11. *Омельченко А.И., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Свиридов А.П., Дмитриев А.К., Баграташвили Н.В. Изменение механических свойств хрящевой ткани при неразрушающем лазерном воздействии // Перспективные материалы. - 1999. - Вып. 3. С.56-62.*
12. *Игнатьева Н.Ю., Аверкиев С.В., Соболев Э.Н., Лунин В.В. Денатурация коллагена II в хрящевой ткани при термическом и лазерном нагреве // Журнал физической химии. - 2005. - Т.79. Вып. 8. С.1505-1513.*
13. *Dagdag L., Weiss G.H., Gandjbakhche A.H. Effects of anisotropic optical properties on photon migration in structured tissues // Phys. Med. Biol. - 2003. - V.48. N 10. P. 1361-1370.*

### **Благодарности**

Свою докторскую диссертацию я посвящаю моим родителям – Свиридову Петру Ионовичу и Свиридовой Марии Антоновне, которые искренне желали, чтобы я завершил эту работу. Глубоко сожалею, что не сумел сделать это при их жизни. Хочу выразить свою глубокое уважение и любовь моему школьному учителю физики Лемберту Леониду Григорьевичу, который является для меня Учителем и по жизни. Я благодарен своей супруге Людмиле за терпение и понимание во все времена и всем членам моей семьи, на которых я всегда могу опереться.

Выражаю глубокую признательность всем коллегам ИПЛИТ РАН, с которыми мне посчастливилось вместе работать на разных этапах решения задач, представленных в данной диссертации, и, прежде всего: Баграташвили В.Н., Соболеву Э.Н., Омельченко А.И., Китаю М.С., Цыпиной, С.И., Захаркиной О.Л., Воробьевой Н.Н., Панченко В.Я., Ульянову В.А., Голубеву В.С., Семиногову В.Н.

Я признателен также коллегам из других научных учреждений России, США, Англии, Греции, с которыми мне довелось сотрудничать, за их неоценимую помощь и доброжелательность: Овчинникову Ю.М., Свистушкину В.М., Шехтеру А.Б. - ММА имени Сеченова И.М., Москва; Игнатьевой Н.Ю., Кондюрину А.В., Баранову С.А., Лунину В.В. – Химический факультет МГУ имени Ломоносова М.В.; Зимнякову Д.А., - Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.; Gandjbakhche A., Chernomordik V., Hassan M. – National Institute of Health, USA; Edwards S. - Vanderbilt University, USA; Helidonis E. – Iraklion Clinical Hospital, Greece; Jones N. – Nottingham Clinical Hospital, UK.

Значительная часть работ была выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.