

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 535.214.6(043.3)+615.849.19(043.3)

ЖЕЛЕЗНЯКОВА
Татьяна Александровна

**ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИЗЛУЧЕНИЯ
И ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ
НА ПРОЦЕСС ЛАЗЕРОФЕРЕЗА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
по специальности 01.04.05 – Оптика

Минск, 2017

Научная работа выполнена в **Белорусском государственном университете**.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ –

КУГЕЙКО Михаил Михайлович,
доктор физико-математических наук, профессор,
заведующий кафедрой квантовой радиофизики и
оптоэлектроники
Белорусского государственного университета.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

ЗЕНЬКЕВИЧ Эдуард Иосифович,
доктор физико-математических наук, профессор,
профессор кафедры «Техническая физика»
Белорусского национального технического
университета;

ДИК Сергей Константинович,
кандидат физико-математических наук, доцент,
первый проректор учреждения образования
«Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники».

ОППОНИРУЮЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ –

**Государственное научное учреждение
«Институт физики имени Б. И. Степанова
Национальной академии наук Беларуси».**

Защита состоится **16 февраля 2018 года** в **14.00** часов на заседании совета по защите диссертаций Д 02.01.17 при Белорусском государственном университете по адресу: *Минск, ул.Ленинградская 8 (корпус юридического факультета), ауд. 407*. Телефоны ученого секретаря: 209–57–09; 209–50–73; e-mail: Romanov@bsu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке Белорусского государственного университета.

Автореферат разослан «___» января 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат физ.-мат. наук доцент

О.Г. Романов

ВВЕДЕНИЕ

Изучение взаимодействия лазерного излучения с биологическими организмами началось сразу после создания первого лазера на рубине в 60-х годах прошлого века. В настоящее время тематика публикаций простирается от вопросов взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами всех уровней организации до разработки и создания лазерных медицинских установок и комплексов, а также приборов для проведения низкоинтенсивной лазерной терапии в домашних условиях. Из-за сложности биологических объектов до сих пор ведутся дискуссии о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Экспериментально доказано, что под действием низкоинтенсивного лазерного излучения увеличивается кровенаполнение облучаемого участка, повышается скорость кровотока, нормализуется состояние форменных элементов крови. Остается малоизученным вопрос воздействия лазерного излучения на интенсивность транспорта веществ через сосудистые стенки и обменных процессов в тканях, а также на концентрацию лекарственных средств в патологическом очаге.

В настоящее время весьма актуальной является проблема лазерофореза как способа введения лекарственных средств в организм через кожу или слизистую оболочку посредством лазерного излучения. Одновременное использование лазерных и биофармацевтических технологий может существенно увеличивать эффективность трансдермального введения лекарственного препарата в организм, позволяет снизить дозировку препарата и повысить эффективность лечения некоторых заболеваний, особенно в случаях, резистентных к общепринятым методам терапии. Особенно полезным такой неинвазивный способ может быть в случаях, когда необходимо введение лекарственных препаратов более 3 раз в сутки при лечении новорожденных, пожилых или очень ослабленных пациентов. В связи с этим необходимы разработка и усовершенствование методов лазерофореза, а также создание новых устройств для лазерофореза. Естественно, что для процесса лазерофореза справедливы многие закономерности терапевтического действия лазерного излучения на биоткани, которые необходимо учитывать. Данная диссертационная работа посвящена изучению особенностей взаимодействия лазерного излучения и биоткани, оказывающих влияние на процесс лазерофореза, с учетом физических параметров излучения и тканей, поиску путей повышения эффективности лазерофореза и разработке на их основе новых методов и устройств для проведения лазерофореза.

Работа содержит теоретические расчеты, описание и результаты оригинальных экспериментальных исследований и ориентирована на практическое использование полученных данных в медицине и ветеринарии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует пп. 4.2 «технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний» и пп. 4.5 «медицинская техника» в перечне приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы (утвержден указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015).

Диссертационная работа выполнялась на кафедре квантовой радиофизики и оптоэлектроники БГУ в соответствии с утвержденными научными плановыми госбюджетными заданиями в 2007-2012 г.г.

Основные результаты, представленные в диссертационной работе, были получены в ходе выполнения научно-технических программ и отдельных тем:

ГППИ «Создание новых оптико-электронных систем и информационных технологий» («Оптика, электроника, информатика»), задание 2-12 «Разработка аппаратных средств лазерофореза и исследование влияния лазерофореза на биодоступность лекарственных соединений» (№ гос. рег. 20014626), 2001–2005 гг.

Грант БГУ «Спектронефелометрические методы определения оптико-микроразмерных характеристик биологических объектов», 2007 г.

Грант БГУ «Разработка спектро-нефелометрических методов контроля рассеивающих сред (атмосферы, водной среды, биообъектов)», 2008 г.

Грант Министерства образования РБ «Оптоэлектронные аппаратные средства для проведения лекарственного лазерофореза» (№ гос. рег. 20090548), 2009 г.

ГКПНИ «Фотоника», задание 3.09 «Разработка методов и аппаратуры для диагностики и терапии заболеваний сосудистой системы и крови с использованием порфириновых сенсбилизаторов и технологии введения препаратов при воздействии лазерным излучением», подзадание 3.09.3 «Разработка технологии лазерофореза для неинвазивного введения лекарственных средств» (№ гос. рег. 20061211), 2006–2010 гг.

Проект БРФФИ № Ф08М-059 «Исследование закономерностей процесса введения лекарственных средств в организм под действием лазерных световых полей различных типов» (№ гос. рег. 20081451), 2008–2010 гг.

ГПНИ «Электроника и фотоника», задание 2.3.04 «Разработка методов и технических средств фототерапии на основе сверхярких светодиодов с мощным световым потоком, многозонального ИК и низкоинтенсивным лазерным излучением и методов оптической диагностики для применений в профилактических, реабилитационных и молекулярно-биологических технологиях», подзадание 2.3.04.02 «Разработка методики и аппаратных

средств для лазерной диагностики и терапии путем воздействия на биологически активные точки» (№ гос. рег. 20115597), 2011–2012 гг.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы является установление закономерностей влияния параметров лазерного излучения, физических, в том числе оптических, параметров биообъектов и лекарственных препаратов на эффективность лазерофореза.

Достижение цели исследования осуществлялось решением следующих **задач**:

- исследовать распространение лазерного излучения в многокомпонентных биологических тканях;
- оценить влияние физических, в том числе оптических, свойств лекарственных препаратов и биотканей на процесс лазерофореза;
- выявить закономерности процесса лазерофореза при использовании непрерывного и амплитудно модулированного излучения с различными длинами волн;
- разработать методику для оценки эффективности лазерофореза в случаях различных видов биотканей, препаратов, источников лазерного излучения и режимов работы излучателей.

Объектом исследований служили гидрофильная мембрана; образцы мышечной и жировой тканей свиньи; образцы куриной кожи; часто используемые в дерматологии лекарственные препараты в различных формах (гель, крем, мазь, раствор); водный и спиртовой растворы родамина 6Ж; модели процессов, происходящих в биотканях под действием лазерного излучения.

Предметом исследований являлись оптические свойства лекарственных препаратов и биологических тканей; распределение препарата в биологической ткани (или её модели) при различных условиях его введения (длина волны лазерного излучения, режим работы источника лазерного излучения, частота следования импульсов); закономерности процесса лазерофореза.

Научная новизна

Научная новизна результатов диссертационной работы состоит в следующем:

- получены распределения интенсивности лазерного излучения в коже в зависимости от толщины и температуры нанесённого на неё лекарственного препарата с гидрофобной основой, учитывающие показатели поглощения и рассеяния, коэффициент анизотропии рассеяния и показатели преломления как препарата, так и всех слоёв биоткани;
- установлены наиболее эффективные диапазоны длин волн лазерного излучения при проведении лазерофореза в зависимости от кровенаполнения

ткани и уровня насыщенности крови кислородом;

– показано, что активация транспорта молекул препарата под действием амплитудно модулированного излучения обусловлена многократным смещением подвижных элементов билипидных клеточных мембран, которое происходит из-за неравновесного поглощения лазерного излучения в клетках и окружающей их жидкости;

– установлено, что использование для лазерофореза лазерного излучения, модулированного прямоугольными импульсами с коэффициентом заполнения 0,5 и периодом следования от 8 до 16 τ (τ – характерное время температурной релаксации клеток биоткани), позволяет увеличивать глубину проникновения и общее количество введённого препарата на 20-30 % по сравнению с лазерофорезом, где используется излучение постоянной интенсивности;

– разработана методика количественной оценки эффективности лазерофореза с использованием лазерного сканирующего микроскопа, предложены новые устройства для проведения лазерофореза.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1) Уменьшение показателя ослабления лекарственных препаратов с гидрофобной основой при нагревании до порога болевой чувствительности организма (≈ 45 °С) позволяет увеличивать как интенсивность доходящего до биоткани лазерного излучения, так и интенсивность излучения в биоткани на глубинах до 2 мм (на 20-60 %).

2) При достаточно большом содержании крови в облучаемой ткани (кровенаполнение ткани более 5 %) и высоком уровне её оксигенированности (85-95 %) для лазерофореза с использованием излучения постоянной интенсивности наиболее эффективным является излучение с длиной волны λ от 700 до 800 нм из-за наличия локального минимума в спектре поглощения кожи для данного диапазона λ ; при малом же содержании крови в ткани из-за возрастания глубины проникновения более длинноволнового излучения и наличия эффективных полупроводниковых источников излучения – от 800 до 950 нм.

3) Использование для лазерофореза лазерного излучения, модулированного прямоугольными импульсами с коэффициентом заполнения 0,5 и периодом следования от 8 до 16 τ (τ – характерное время температурной релаксации клеток биоткани), позволяет увеличивать глубину проникновения и общее количество введённого препарата на 20-30 % по сравнению с лазерофорезом с излучением постоянной интенсивности, что объясняется многократными смещениями липидных кластеров в клеточных мембранах, вызванными неравновесным поглощением лазерного излучения.

4) Методика оценки эффективности лазерофореза, включающая регистрацию лазерным сканирующим микроскопом излучения люминофора, вводимого в место проведения лазерофореза, последующее определение отношений глубин проникновения и количества препарата в облученной и необлученной биоткани, позволяющая сравнивать эффективность процесса лазерофореза для разных участков биоткани, вводимых препаратов и их концентраций, источников лазерного излучения.

Личный вклад соискателя

Результаты диссертационной работы, сформулированные в защищаемых положениях и выводах, получены автором самостоятельно. Научный руководитель М.М. Кугейко участвовал в выборе темы исследований, постановке задач и обсуждении полученных результатов.

А.М. Лисенкова, В.В. Сенчук и В.М. Лаврова участвовали в подготовке, проведении и обсуждении экспериментальных исследований, касающихся возможности регуляции эффективности лазер-индуцированного переноса антибиотиков адриамицина и рифампицина через модельные мембраны. Н.М. Орёл, А.М. Лисенкова и Е.С. Пышко участвовали в проведении и интерпретации результатов экспериментальных исследований эффективности лазерофореза индометацина на экспериментальных животных.

А.А. Рыжевич, С.В. Солоневич и С.Б. Бушук оказали помощь в подготовке и проведении экспериментов по исследованию эффективности лазерофореза посредством излучения с различными длинами волн и излучения с периодически изменяющейся во времени интенсивностью, а также по преобразованию лазерных пучков.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Результаты исследований, включенных в диссертацию, докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

III, VI Международная научно-техническая конференция "Медэлектроника. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии" (Беларусь, Минск, 2004, 2010); Міжнародна науково-технічна конференція "Приладобудування: стан і перспективи" (Україна, Київ, 2007); International Conference on Lasers, Applications, and Technologies, (Belarus, Minsk, 2007, 2016); International young scientists conference on Applied Physics (Ukraine, Kyiv, 2007, 2011); VIII Международная научная конференция "Лазерная физика и оптические технологии" (Беларусь, Минск, 2010); 11th International Young Scientists Conference Optics and High Technology Material Science (Ukraine, Kyiv, 2010); International Conference Optical Techniques and Nano-Tools for Material and Life Sciences (Belarus, Minsk, 2010); VIII Международная научно-техническая конференция "Квантовая

электроника" (Беларусь, Минск, 2010), Республиканская научно-практическая конференция "Актуальные проблемы медицины" (Гомель, 2010); 6-ая Международная научно-техническая конференция "Приборостроение" (Беларусь, Минск, 2013); XII Международная научная конференция "Молодежь в науке" (Беларусь, Минск, 2015).

По результатам диссертации получены 4 патента на изобретение и 2 патента на полезную модель Республики Беларусь, 1 акт о внедрении в учебный процесс.

Опубликованность результатов диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 22 научных работах, из которых 6 – статьи в научных журналах в соответствии с п.18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общим объемом 4 авторских листа); 1 – коллективная монография; 3 – статьи в других научных изданиях; 7 – статьи в сборниках материалов научных конференций; 5 – тезисы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, четырех глав, заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации составляет 198 страниц. Диссертация содержит 61 рисунок на 28 страницах, 24 таблицы на 10 страницах, 3 приложения на 8 страницах. Библиографический список содержит 178 наименований, включая собственные публикации соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 представлен обзор основных особенностей применения оптического, в том числе лазерного, излучения в терапевтических целях.

В разделе **1.1** перечислены терапевтические эффекты оптического, в том числе лазерного, излучения, а также указаны основные области применения низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в медицине. В разделе **1.2** описаны общепринятые методы введения лекарственных препаратов (ЛП) в организм, описаны методы и устройства для введения ЛП с помощью светового, в том числе лазерного, излучения, приведены рекомендации по их применению и проанализированы методы оценки их эффективности [7, 24], а также представлены статистические данные о заболеваемости населения Беларуси по группам болезней и сделана оценка целесообразности применения лазерофореза для лечения этих заболеваний [7, 16].

Обзор литературы показал необходимость исследования влияния параметров света на процесс фотофореза и разработки методики для численной

оценки эффективности введения химических препаратов под действием лазерного излучения (ЛИ), а также выявил целесообразность рассмотрения процессов, происходящих при неравновесном поглощении ЛИ в структурных элементах биоткани (клетках) и окружающей их жидкости.

В главе 2 выявлены физические свойства лекарственных препаратов и биотканей применительно к процессу лазерофореза (ЛФ).

В разделе **2.1** обоснован выбор для проведения лазерофореза ЛП средней и большой глубины проникновения. Наиболее существенными с точки зрения ЛФ физическими свойствами ЛП являются устойчивость к действию ЛИ с длинами волн в диапазоне от 630 до 850 нм, прозрачность, а также характер

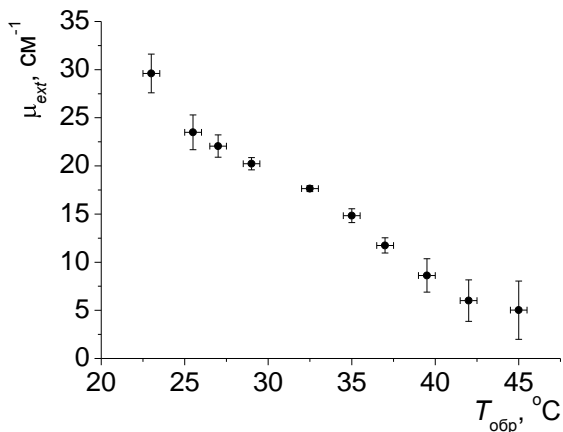


Рисунок 1. – Зависимость показателя ослабления вазелина от его температуры

ослабления μ_{ext} [7]. Пропускание биологической ткани заметно зависит от содержания в ней миоглобина, спектр пропускания которого близок к спектру гемоглобина. Темно-красные ткани, насыщенные миоглобином, имеют в спектрах пропускания локальный максимум вблизи 780 нм, а функции пропускания жировой и светлой мышечной тканей монотонно возрастают с увеличением длины волны вплоть до 830 нм.

В разделе **2.3** проведено моделирование распространения ЛИ вглубь кожи, на которую нанесен слой ЛП. Интенсивность ЛИ $I(z)$ в каждом из 6 слоёв модели кожи рассчитывалась на основании закона Бугера с учетом рассеянного вперед ЛИ [4]:

$$I(z) = I(0) \exp(-\mu_a z) \exp[-(1 - \eta)\mu_s z], \quad (1)$$

где μ_a и μ_s – показатели поглощения и рассеяния соответственно, η – доля света, рассеянного вперед. Коэффициент η приближенно определяется с использованием фазовой функции рассеяния $p(\theta)$:

$$\eta(\theta_1 \leq \theta \leq \theta_2) = 2\pi \int_{\theta_1}^{\theta_2} p(\theta) \sin \theta d\theta, \quad (2)$$

где θ – угол рассеяния, $p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}}$ – постулированная функция

изменений этих свойств при изменении температуры. Установлено, что нагревание лекарственных препаратов с гидрофобной основой позволяет снизить потери ЛИ при проведении ЛФ (рисунок 1) [4, 7].

В разделе **2.2** экспериментально определены оптические характеристики биотканей, участвующих в процессе ЛФ: коэффициент пропускания k_{Transp} ЛИ разных длин волн λ и соответствующие показатели

Хеньи-Гринштейна (*Henry-Greenstein*), которая используется в качестве фазовой функции рассеяния, g – коэффициент анизотропии рассеяния. Из полученной зависимости интенсивности от глубины (рисунок 2) видно, что интенсивность ЛИ, доходящего до слоёв 3–6 модели кожи, при нагревании слоя ЛП от 23 до 45 °С увеличивается. В зависимости от толщины слоя препарата относительное увеличение интенсивности может составлять 20-60 % [4].

В разделе 2.4 описано устройство, с помощью которого в месте введения препарата осуществляется подогрев поверхности биоткани до температуры, большей, чем температура глубинных слоев биоткани, но не превышающей температурного порога болевой чувствительности биоткани в данном месте [7, 27]. Дополнительный нагрев биоткани в месте ЛФ увеличивает поток диффузии

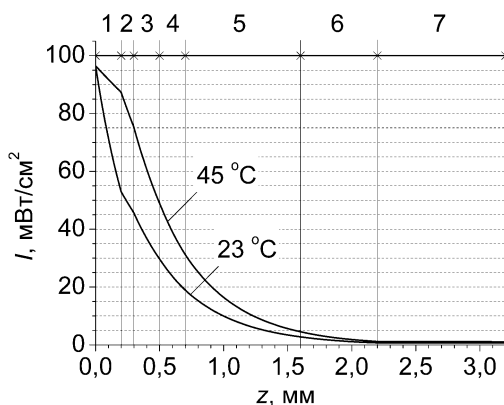


Рисунок 2. – Зависимость интенсивности I ЛИ от глубины z при различных температурах и толщине вазелинового слоя 0,2 мм

молекул вводимого препарата вследствие увеличения коэффициента диффузии

В главе 3 представлены результаты исследования ЛФ излучением с постоянной интенсивностью.

В разделе 3.1 развита модель взаимодействия ЛИ с биотканью, основанная на том, что воздействие ЛИ приводит к неоднородности температурного поля в биотканях вследствие неравномерного распределения поглощающих центров (биологических мембран, белков, ионов в растворе и т. п.), вызывающей изменение объема клеток. Из-за увеличения объема происходит сдвиг наружу липидов бислоевой мембраны, которому противодействуют сила поверхностного натяжения на выдвигающихся липидных головках и сила вязкого трения, величина которой прямо пропорциональна скорости выдвигения липидов. При остывании происходит обратный процесс. При воздействии на биоткань ЛИ с постоянной интенсивностью подвижный элемент начинает выдвигаться после начала облучения и возвращается в исходное положение после прекращения облучения [2].

Для случая облучения биоткани непрерывным ЛИ с постоянной интенсивностью в течение достаточно большого времени получаем предельно возможное изменение температуры:

$$\Delta T^{\text{lim}}(z) = bI(z)\tau, \quad (3)$$

где $b = \Delta\mu_a(\lambda) / (\rho c)$; $\Delta\mu_a(\lambda) = \mu_{a1}(\lambda) - \mu_{a2}(\lambda)$; $\mu_{a1}(\lambda)$, $\mu_{a2}(\lambda)$ – показатели поглощения среды для областей 1 (клетка) и 2 (жидкости, окружающей клетку)

соответственно; ρ , c – плотность и удельная теплоемкость среды в клетке; $\tau = L^2 / \chi$ – характерное время температурной релаксации клетки, т. е. время, за которое температура клетки уменьшается в $e = 2,72$ раз; L – линейный размер клетки; χ – коэффициент температуропроводности биоткани; $\chi = \kappa / (\rho c)$; κ – коэффициент теплопроводности биоткани.

Температура клетки может увеличиться только один раз не более чем на $\Delta T^{\text{lim}}(z)$, а объём не более чем на $\Delta V^{\text{lim}}(z) = \beta_T V_0 \Delta T^{\text{lim}}(z)$.

В разделе 3.2 описан эксперимент по введению водного и водно-спиртового растворов родамина бЖ в образцы мышечной и жировой ткани свиньи под действием ЛИ постоянной интенсивности 4 различных длин волн [3, 7, 23].

В разделе 3.3 с помощью лазерного сканирующего микроскопа (ЛСМ) определена люминесцентным методом эффективность ЛФ (рисунок 3) [3].

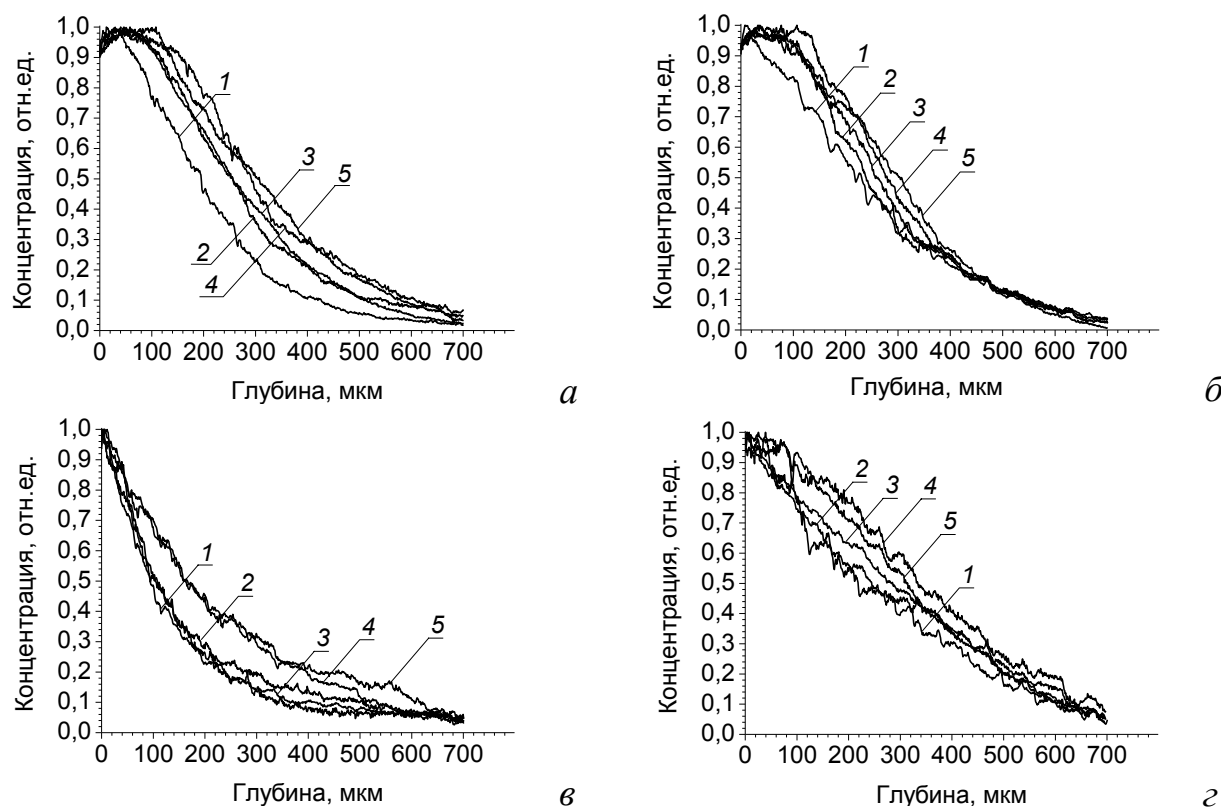


Рисунок 3. – Проникновение водно-спиртового (а, в) и водного (б, г) растворов родамина бЖ в мышечную (а, б) и жировую (в, г) ткань без облучения (1) и при облучении ЛИ с длинами волн 660 (2), 690 (3), 785 (4) и 830 нм (5)

Эффективность ЛФ оценивается по глубине (k_r) и количеству введенного препарата (k_k) (рисунок 4). Получено, что под действием ЛИ глубина проникновения и количество введенного препарата увеличивается для всех типов ткани и видов раствора. В лучших случаях количество введенного в биоткань препарата даже в условиях *ex vivo* в 1,55 раз больше, чем количество препарата, попавшего в ткань только за счет диффузии (таблица 1) [3].

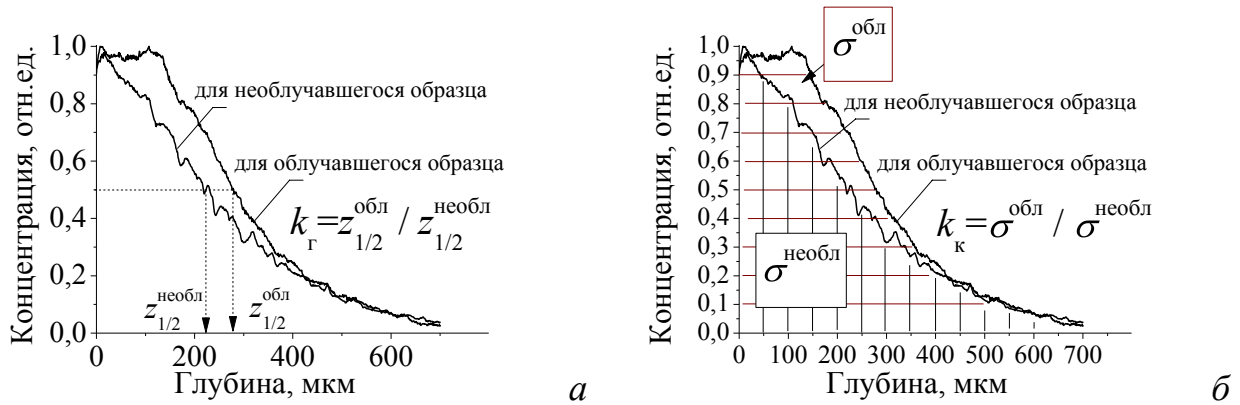


Рисунок 4. – Коэффициенты k_g и k_k для определения эффективности лазерофореза

Из таблицы 1 видно, что ЛФ наиболее эффективен в диапазоне длин волн 780-830 нм по сравнению с диапазоном 600-700 нм. Дело в том, что при увеличении длины волны ЛИ от 600 до 900 нм пропускание биоткани увеличивается и поэтому увеличивается глубина проникновения ЛИ.

Таблица 1. – Значения безразмерных коэффициентов k_g и k_k при различных условиях проведения ЛФ

Тип ткани	Тип основы препарата	Излучатель							
		HL6501MG (660 нм)		HL6738MG (690 нм)		DL7140-201S (785 нм)		DL5032-001 (830 нм)	
		k_g	k_k	k_g	k_k	k_g	k_k	k_g	k_k
Мышечная	H ₂ O+C ₂ H ₅ OH	1,31	1,29	1,31	1,29	1,49	1,49	1,56	1,48
	H ₂ O	1,18	1,11	1,10	1,08	1,27	1,18	1,39	1,18
Жировая	H ₂ O+C ₂ H ₅ OH	1,11	1,14	1,00	1,08	1,76	1,48	1,73	1,55
	H ₂ O	1,12	1,06	1,30	1,12	1,53	1,30	1,43	1,21

Чем глубже в биоткань проникает ЛИ, тем больший её объём подвергается облучению и тем большим оказывается суммарный эффект от ЛИ [3]. Кроме того, ЛИ с длиной волны 785 нм близко по эффективности к ЛИ с длиной волны 830 нм, а в некоторых случаях даже превосходит его.

Судя по рассчитанным нами спектрам поглощения $\mu_{a\ skin}$ модели кожи для различных случаев (рисунок 5) при достаточно большой концентрации в ткани крови (больше 5 %), насыщенной при этом в достаточно большой степени кислородом (сатурация $S = 85-95\%$), вблизи 710 нм в спектре поглощения появляется заметный локальный минимум и наиболее эффективным будет ЛИ с длиной волны в диапазоне 700-800 нм [3].

В разделе 3.4 описаны предложенные нами метод и устройство для определения длины волны ЛИ, оптимальной для проведения ЛФ [17, 28]. В зависимости от необходимой точности в определении диапазона длин волн выбирают необходимое количество лазерных источников, генерирующих ЛИ

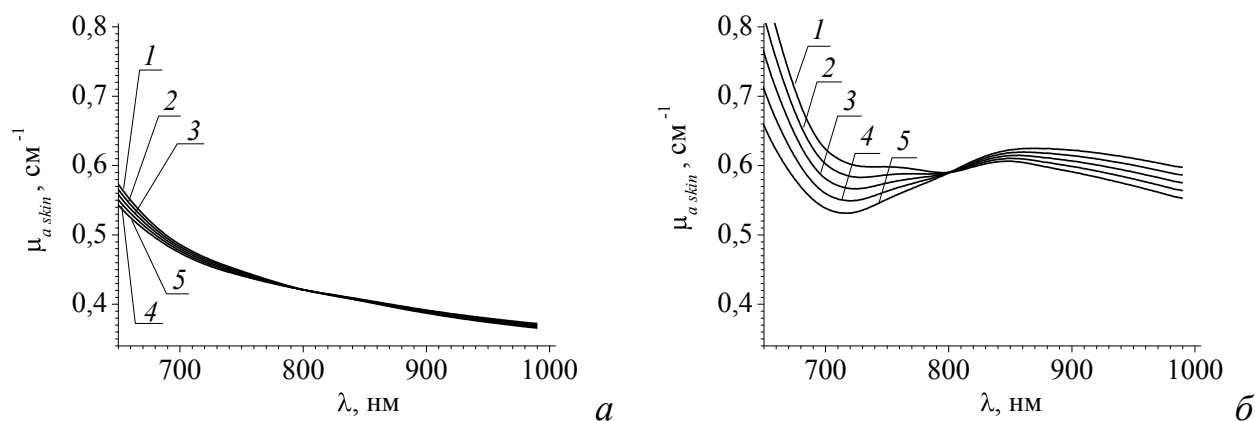


Рисунок 5. – Спектральная зависимость показателя поглощения кожи при концентрации крови 1 % (а) и 7 % (б) и сатурации 75 (1), 80 (2), 85 (3), 90 (4) и 95 % (5)

в области спектра 600-1000 нм при плотности мощности выходного пучка 0,5-100 мВт/см². ЛИ каждого из излучателей поочередно направляют на биоткань в предполагаемое место проведения ЛФ и производят измерение мощности ЛИ, выходящего наружу из биоткани на одинаковом для всех излучателей расстоянии 0,3-8 мм от места входа излучения в биоткань, после чего вычисляют отношение мощности ЛИ на выходе из биоткани к мощности ЛИ на выходе из излучателя. Оптимальной считается длина волны, при которой это отношение максимально [17, 28].

В разделе 3.5 с помощью ЛСМ экспериментально исследована динамика проникновения в кожу химического препарата, являющегося одновременно флуоресцентной меткой, без воздействия ЛИ, чтобы впоследствии определять дополнительное влияние ЛИ на этот процесс [6]. Полученные зависимости концентрации препарата от глубины через разные промежутки времени представлены на рисунке 6. На глубине 20 мкм (граница рогового слоя и

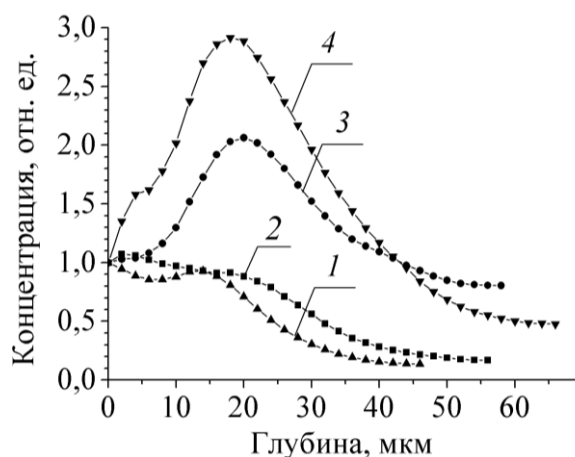


Рисунок 6. – Зависимость концентрации люминофора от глубины через 1 мин (1), 3 мин (2), 5 мин (3) и 10 мин (4) после нанесения препарата на поверхность кожи

нижележащего слоя эпидермиса) отмечено наличие своеобразного депо, в котором концентрация вводимого препарата с течением времени значительно превышает концентрацию препарата на поверхности кожи [6, 21].

В разделе 3.6 представлены спектрофотометрический [1, 10, 11] и базисно-нефелометрический [8] методы исследования эффективности ЛФ, приведены результаты определения эффективности ЛФ индометацина на экспериментальных животных [15], которые показали

большую эффективность ЛИ в ближнем ИК-диапазоне длин волн.

В главе 4 изложены результаты изучения процесса ЛФ, который проводился амплитудно-модулированным ЛИ.

В разделе 4.1 смоделированы процессы взаимодействия с биотканями прямоугольных, синусоидальных и треугольных импульсов ЛИ. При облучении прямоугольным импульсом в течение конечного времени $t_{\text{имп}}$ изменение температуры клетки составит

$$\Delta T_1(t_{\text{имп}}, z) = bI_m(z)\tau \left(1 - e^{-\frac{t_{\text{имп}}}{\tau}}\right). \quad (4)$$

За время порядка 4τ практически достигается максимально возможное изменение температуры внутри клетки [2, 26]. После прекращения облучения (во время $t_{\text{пауз}}$ паузы между импульсами) происходит довольно быстрое охлаждение клетки. В момент времени t ($t_{\text{имп}} \leq t \leq t_{\text{имп}} + t_{\text{пауз}}$) отклонение температуры от первоначального значения $\Delta T_1(0, z)$ описывается выражением, полученным с учетом условия $\Delta T_2(t_{\text{имп}}, z) = \Delta T_1(t_{\text{имп}}, z)$ [2]:

$$\Delta T_2(t, z) = bI(z)\tau \left(e^{\frac{t_{\text{имп}}}{\tau}} - 1\right) e^{-\frac{t}{\tau}}. \quad (5)$$

Если интенсивность ЛИ промодулирована во времени по закону:

$$I(t, z) = I_0(z) \sin^2(\omega t), \quad (6)$$

где ω – циклическая частота модуляции ЛИ, то отклонение температуры от начального значения составляет:

$$\Delta T(t, z) = bI_0(z)\tau \frac{-4\omega^2\tau^2 e^{-\frac{t}{\tau}} + 4\omega^2\tau^2 + 1 - \cos(2\omega t) - 2\omega\tau \sin(2\omega t)}{8\omega^2\tau^2 + 2}. \quad (7)$$

Из (7) следует, что наибольший диапазон изменений температуры достигается при бесконечно длинном периоде синусоидальных импульсов, что соответствует непрерывному ЛИ. Для синусоидальных импульсов с периодом колебаний $t_{\text{пер}} \geq 8\tau$ достигаются уже вполне приемлемые как максимальные значения $\Delta T(t, z)$ при увеличении интенсивности за время $t \geq 4\tau$, так и минимальные значения $\Delta T(t, z)$ при падении интенсивности за такое же время $t \geq 4\tau$ [2]. При облучении биоткани треугольными импульсами ЛИ наиболее оптимальными являются симметричные импульсы [7].

В компьютерном эксперименте были определены ΔT_{max} и ΔT_{min} для прямоугольных, синусоидальных и треугольных импульсов ЛИ с различными временными параметрами, а также амплитуда соответствующих температурных колебаний $D_{\Delta T} = \Delta T_{\text{max}} - \Delta T_{\text{min}}$. Полученные в компьютерном эксперименте значения $D_{\Delta T}/\Delta T^{\text{lim}}$ для различных видов импульсов представлены на рисунке 7. Видно, что прямоугольные импульсы эффективнее синусоидальных и треугольных [2, 7, 14].

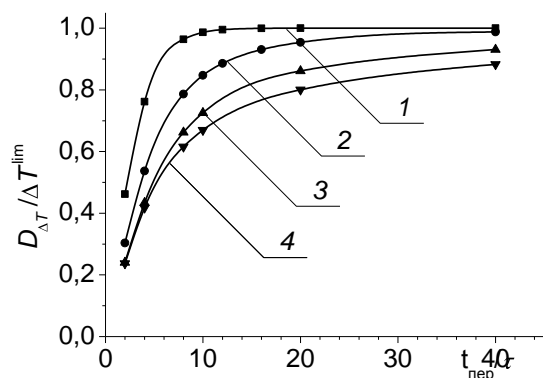


Рисунок 7. – Зависимость диапазона изменения температуры внутри клетки от длительности периода импульсов интенсивности для прямоугольных (1) и синусоидальных (2), симметричных (3) и несимметричных с коэффициентом $w = 0$ или $w = 1$ (4) треугольных импульсов

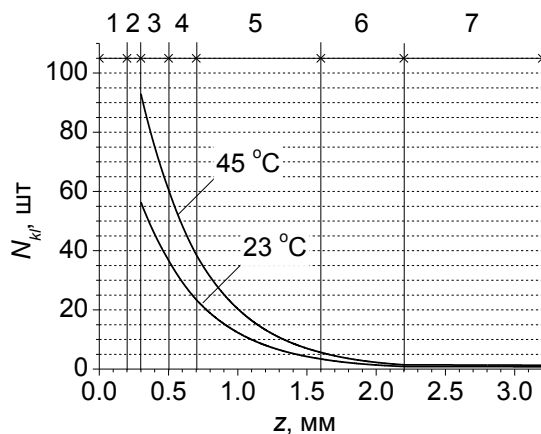


Рисунок 8. – Количество двигающихся липидных кластеров N_{kl} на клеточной мембране при различной температуре и толщине слоя вазелина 0,2 мм

В разделе 4.3 описываются методы формирования динамических градиентных световых полей (ДГСП), в том числе в виде интерференционных максимумов, управляемых с течением времени таким образом, что в каждой точке светового поля интенсивность изменяется по синусоидальному закону [5, 9, 18, 25].

В разделе 4.4 показано, что ДГСП в виде полос аналогично по воздействию на биоткань в процессе ЛФ синусоидально модулированному во времени ЛИ, но с тем отличием, что это воздействие ослабевает с глубиной по мере уменьшения степени когерентности ЛИ. Предложено применять ДГСП для проведения приповерхностного ЛФ [5, 9, 19], причем целесообразно использовать ЛИ со степенью пространственной когерентности не менее $1/3$ [5].

Показано, что дополнительный локальный нагрев ЛП на вазелиновой основе при проведении фотофореза может увеличить его эффективность примерно на 13, 29 и 64 % при толщине слоя медпрепарата 0,05, 0,10 и 0,20 мм соответственно (рисунок 8) [4].

В разделе 4.2 с помощью ЛСМ проведено экспериментальное сравнение эффективности ЛФ излучением с постоянной и амплитудно-модулированной во времени интенсивностью, длиной волны ЛИ 785 нм и оптимальной, по нашим расчетам, частотой следования прямоугольных импульсов, равной $1/(8\tau) = 200$ Гц (рисунок 9).

При использовании модулированного ЛИ со средней интенсивностью 10 мВт глубина $z_{1/2}$ проникновения препарата по уровню $1/2$ больше в 1,27 раза, а общее количество введенного в ткань препарата – в 1,26 раза, чем при использовании ЛИ с постоянной интенсивностью 10 мВт [2].

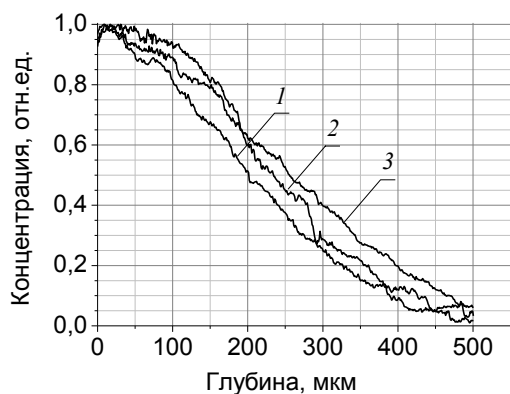


Рисунок 9. – Экспериментальная усредненная зависимость концентрации введенного в биоткань препарата от глубины для образцов: облученных непрерывным ЛИ мощностью 10 мВт (1), облученных импульсным ЛИ со средней мощностью 5 мВт (2) и 10 мВт (3)

В разделе 4.5 описаны особенности формирования спеклов в биоткани. Определены размеры спеклов внутри биоткани и показано, что их максимальная интенсивность может десятикратно превышать среднюю интенсивность ЛИ [12, 20, 22]. Рассмотрены возможные механизмы влияния спеклов на микрочастицы в биоткани, в том числе за счет градиентной и выталкивающей сил [13, 14, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1) В экспериментальных исследованиях эффективности лазерного метода регуляции транспорта ЛП через модель эпидермиса показано, что проникновение ЛП через гидрофильную мембрану под действием ЛИ мощностью до 10 мВт/см^2 на длинах волн 0,63 и 0,78 мкм происходит в среднем на 20–30 % быстрее, чем без облучения. Под действием ЛИ интенсивностью до 10 мВт/см^2 с длиной волны 0,78 мкм скорость проникновения геля с ЛП через гидрофильную мембрану увеличивается примерно на 70 % по сравнению со случаем без облучения [1, 10, 11].

На основании результатов экспериментальных исследований эффективности ЛФ индометацина на экспериментальных животных показано, что эффективность действия ЛФ на интенсивность перекисного окисления липидов в печени и коже крыс выше при использовании инфракрасного НИЛИ ($\lambda = 0,84 \text{ мкм}$) по сравнению с красным ($\lambda = 0,65 \text{ мкм}$) [15].

Показано, что при нагревании вазелина от 23 до 45 °С его показатель ослабления для ЛИ уменьшается в несколько раз, что позволяет путём нагревания препарата увеличивать как интенсивность доходящего до биоткани ЛИ, так и интенсивность ЛИ в глубине биоткани на 20-60 % [4, 7, 27].

2) Для определения концентрации ЛП в жидких средах и последующей оценки эффективности ЛФ предложено использовать спектрофотометрический [1, 10, 11] и базисно-нефелометрический [8] методы.

Разработана методика оценки эффективности ЛФ с использованием ЛСМ, которая позволяет получить численные данные, характеризующие глубину проникновения препарата вглубь ткани по уровню половины концентрации препарата на поверхности биоткани и количество введенного препарата. Данная методика дает возможность сравнивать эффективность процесса ЛФ даже в сильно отличающихся условиях и выбирать оптимальные параметры для осуществления ЛФ [2, 3, 23].

С помощью ЛСМ исследована эффективность ЛФ в зависимости от вида биоткани, растворителя вводимого препарата и длины волны ЛИ. Обнаружено, что при оптимальных условиях глубина проникновения препарата внутрь ткани по уровню половинной концентрации и общее количество введенного препарата с использованием ЛИ могут превышать значения аналогичных величин при отсутствии облучения в 1,76 раза и в 1,55 раза соответственно [3, 7]. Установлена принципиальная возможность с помощью ЛСМ, работающего в режиме двухфотонного возбуждения, исследовать процесс введения ЛП вглубь кожи и оценивать концентрацию препарата на разных глубинах через заданные промежутки времени, не нарушая целостность образца [6, 21].

3) Показано, что для проведения ЛФ в ткани с малым содержанием крови и/или содержащих слабооксигенированную кровь целесообразно использовать ЛИ с длиной волны в диапазоне 800–950 нм, а в ткани, обильно наполненные оксигенированной кровью, – в диапазоне 700–800 нм [3, 28].

4) Предложена теоретическая модель, описывающая взаимодействие периодически изменяющегося по интенсивности ЛИ с биотканью при условии наличия в ней микрообластей с различными показателями поглощения. Предложен метод ЛФ, основанный на активизации внутри- и межклеточного транспорта молекул ЛП посредством многократных смещений подвижных элементов билипидных мембран биотканей под действием ЛИ с периодически изменяющейся во времени интенсивностью. Показано, что оптимальными для целей ЛФ являются прямоугольные импульсы ЛИ длительностью от 4 до 8 τ , разделенные такими же по длительности паузами. Частота следования импульсов, при которой реализуется случай наибольшего диапазона изменения объема клеток реальных биотканей, находится в диапазоне 36-350 Гц. Установлено, что глубина проникновения и концентрация препарата в биоткани при ЛФ амплитудно модулированным излучением больше на 20-30% по сравнению с ЛФ, где используется излучение с постоянной интенсивностью [2, 24, 26].

Разработана концепция устройства для проведения приповерхностного ЛФ [5, 9] и показано, что для его воплощения целесообразно использовать источники ЛИ со степенью пространственной когерентности не менее 1/3 [5].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные в диссертации результаты могут найти широкое применение в медицине при разработке новых и модификации существующих методов введения ЛП в организм для лечения и профилактики заболеваний людей и животных; в фармакологии при создании новых лекарственных форм, адаптированных для ЛФ; в приборостроении при создании новых лазерных аппаратов и сопутствующих устройств для проведения и оптимизации процедуры ЛФ.

Часть экспериментальных результатов уже внедрена в учебный процесс в качестве лабораторной работы по дисциплине "Биохимия мембран" для студентов биологического факультета БГУ.

Модель, описывающая взаимодействие ЛИ с биотканью, и методика определения эффективности ЛФ могут использоваться в медицине для предварительной оценки количества и глубины введения ЛП в биоткань и подбора оптимальных применительно к ЛФ параметров ЛИ до проведения процедуры. С помощью выявленных в диссертационной работе закономерностей ЛФ можно осуществлять выбор аппаратуры для проведения ЛФ и контроля его результатов в зависимости от типа вводимого ЛП и свойств биоткани в каждом конкретном случае.

Созданные в процессе подготовки диссертации объекты промышленной собственности обеспечивают патентную чистоту при внедрении полученных результатов в научной и клинической практике, а также в приборостроении.

Представляется целесообразным провести в дальнейшем детальные исследования влияния на эффективность ЛФ основы ЛП. Широкое поле деятельности открывается при выявлении закономерностей фото- и лазерофореза различных конкретных ЛП, особенно новых, поскольку на распространение ЛП внутри организма и на его дальнейшее действие влияет сложный комплекс факторов. С точки зрения практической медицины очень полезной будет разработка аппаратных средств, основанных на использовании сканирующей люминесцентной микроскопии, для быстрого, желательного даже в режиме реального времени и *in vivo* определения эффективности фото- и лазерофореза.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах в соответствии с п.18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь

1. Железнякова, Т.А. Лазерный метод регуляции транспорта лекарственных средств через кожу / Т.А. Железнякова // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. фіз.-мат. навук. – 2008. – № 4. – С. 102–107.

2. Метод лазерофореза посредством излучения с периодически изменяющейся во времени интенсивностью / Т.А. Железнякова, М.М. Кугейко, С.В. Солоневич, А.А. Рыжевич // Вестн. БГУ. Сер. 1. – 2009. – № 3. – С. 24–30.

3. Метод определения эффективности лазерофореза / С.В. Солоневич, А.А. Рыжевич, С.Б. Бушук, Т.А. Железнякова, М.М. Кугейко, А.М. Лисенкова // Журн. прикл. спектр. – 2009. – Т. 76, № 6. – С. 939–945.

4. Железнякова, Т.А. Влияние физических свойств основы лекарственного препарата на процесс фотофореза / Т.А. Железнякова, С.В. Солоневич, А.А. Рыжевич // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. фіз.-мат. навук. – 2012. – № 4. – С. 107–110.

5. Рыжевич, А.А. Концепция устройства для проведения приповерхностного лазерофореза / А.А. Рыжевич, С.В. Солоневич, Т.А. Железнякова // Приборы и методы измерений. – 2014. – № 1 (8). – С. 22–31.

6. Применение лазерного сканирующего микроскопа для исследования динамики проникновения химического препарата в кожу / Т.А. Железнякова, С.В. Солоневич, А.А. Рыжевич, С.Б. Бушук // Молодежь в науке – 2015: прил. к журн. "Весці Нацыянальная акадэміі навук Беларусі": в 5 ч. / Нац. акад. наук Беларусі, Совет молодых ученых НАН Беларусі. – Минск: Беларуская навука, 2016. – Ч. 4: Серия физ.-мат. наук; серия физ.-техн. наук. – С. 11–18.

Коллективная монография

7. Рыжевич, А.А. Введение препаратов в организм под действием лазерного излучения. Экспериментальная база, закономерности, область применения и перспективы развития лазерофореза / А.А. Рыжевич, Т.А. Железнякова, С.В. Солоневич. – Саарбрюккен: Lambert Academic Publishing, 2011. – 216 с. – ISBN 978-3-8433-1371-1.

Статьи в других научных изданиях

8. Железнякова, Т.А. О возможностях применения базисно-нефелометрического метода определения оптической плотности в

исследованиях эффективности лазерофореза / Т.А. Железнякова, М.М. Кугейко, А.М. Лисенкова // *Электроника Инфо.* – 2007. – № 3 (39). – С. 64–66.

9. Железнякова, Т.А. Возможность применения полупроводниковых лазеров для проведения приповерхностного лазерофореза / Т.А. Железнякова, А.А. Рыжевич, С.В. Солоневич // *Электроника Инфо.* – 2013. – № 12 (102). – С. 36–42.

10. Лисенкова, А.М. О возможностях применения технологии лазерофореза при лечении заболеваний у детей / А. М. Лисенкова, Т. А. Железнякова, М. М. Кугейко // *Электроника Инфо.* – 2014. – № 2 (104). – С. 32–35.

Статьи в сборниках материалов научных конференций

11. Regulation of medicine bioavailability by laser radiation action / A. Lisenkova, T. Zheleznyakova, V. Lavrova, V. Sentchouk // *Proc. of Int. Conf. on Lasers, Applications and Technologies 2007: Laser Technologies for Medicine [Electronic resource]*, Minsk, Belarus; May 28–June 1, 2007. – SPIE. – 2007. – Vol. 6734. – Mode of access: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/6734/67341A/Regulation-of-medicine-bioavailability-by-laser-radiation-action/10.1117/12.753229.pdf>. – Date of access: 20.09.2007.

12. Солоневич, С.В. Спекл-структура лазерного излучения внутри биоткани / С. В. Солоневич, А. А. Рыжевич, Т. А. Железнякова // *Современные проблемы физики: Сборник науч. трудов Междунар. школы-конф. молодых ученых и специалистов*, Минск, Беларусь, 9–10 июня 2010 г. / под ред. В. В. Машко, В. З. Зубелевича, А. В. Буценя. – Минск, 2010. – С. 98–102.

13. Железнякова, Т.А. Воздействие лазерного излучения на транспорт химических веществ в биоткани / Т. А. Железнякова, С. В. Солоневич, А. А. Рыжевич // *Современные проблемы физики: Сборник науч. трудов Междунар. школы-конф. молодых ученых и специалистов*, Минск, Беларусь, 9–10 июня 2010 г. / Ин-т физики НАН Беларуси; под ред. В. В. Машко, В. З. Зубелевича, А. В. Буценя. – Минск, 2010. – С. 103–108.

14. Ryzhevich, A.A. Laser radiation influence on transport phenomena in a bio-tissue / A. A. Ryzhevich, S. V. Solonevich, T. A. Zheleznyakova // *Optical Techniques and Nano-Tools for Material and Life Sciences (OTN₄MLS-2010): contributed papers of International Conference*, Minsk, Belarus, June 15–19, 2010: in two volumes. – Minsk: "Kovcheg", 2010. – Vol. 2. – P. 172–184.

15. Оценка состояния антиоксидантной системы и процессов ПОЛ в некоторых тканях крыс при введении индометацина с помощью лазерофореза / Н.М. Орёл, Е.С. Пышко, А.М. Лисенкова, Т.А. Железнякова // *Лазерная физика и оптические технологии: сб. науч. тр. VIII Междунар. науч. конф.*, Минск; 27–30 сент. 2010 г; в 2 т. / НАН Беларуси. – Минск: ИФ НАН Беларуси, 2010. –

Т. 1. – С. 197–200.

16. Рыжевич, А.А. Лазерофорез: состояние дел и перспективы / А. А. Рыжевич, С. В. Солоневич, Т. А. Железнякова // Лазерная физика и оптические технологии: Сборник трудов VIII Междунар. науч. конф., Минск, 27 – 30 сент. 2010 г. – Минск: ИФ НАНБ, 2010. – С. 243–246.

17. Рыжевич, А.А. Способ определения оптимального для проведения фотофореза диапазона длин волн светового излучения и устройство для его реализации / А.А. Рыжевич, С.В. Солоневич, Т.А. Железнякова // Медэлектроника–2010. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сборник науч. статей VI Междунар. науч.-тех. конф., Минск, 8–9 дек. 2010 г. – Минск: БГУИР, 2010. – С. 85–88.

Тезисы

18. Zheleznyakova, T. Method for formation of dynamical cellular gradient light field / T. Zheleznyakova, A.A. Ryzhevich // Proceedings of the 7th international young scientists conference on applied physics, Kyiv, Ukraine, June 13–15, 2007. – Kyiv, 2007. – P. 25–26.

19. Рыжевич, А.А. Методы повышения эффективности лазерофореза / А.А. Рыжевич, С.В. Солоневич, Т.А. Железнякова // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Республ. науч.-практ. конф. и 19-й итог. науч. сессии ГГМУ, Гомель, 23–24 февр. 2010 г.: в 4 т. – Гомель, 2010. – Т. 4. – С. 17–20.

20. Zheleznyakova, T. Speckle structure formed in a biotissue / T. Zheleznyakova, S. Solonevich, A. Ryzhevich // Optics and High Technology Material Science: scientific works of 11th (Eleventh) International Young Scientists Conference, Kyiv, Ukraine, October 21–24, 2010. – Kyiv, 2010. – P. 238–239.

21. Исследование динамики проникновения препарата в кожу с помощью лазерного сканирующего микроскопа / Т. А. Железнякова, А. А. Рыжевич, С. В. Солоневич, С. Б. Бушук // Квантовая электроника: материалы VIII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 22–25 нояб. 2010 г. / редкол. М.М. Кугейко (отв. ред.) [и др.]. – Минск: Изд. центр БГУ, 2010. – С. 194.

22. Speckles influence on transport processes in a biotissue / T. Zheleznyakova, A. Lisenkova, A. Ryzhevich, S. Solonevich // Proceedings of the 6th international young scientists conference on Applied Physics, Kyiv, Ukraine, June, 15-18, 2011 / Taras Shevchenko National University of Kyiv, Faculty of RadioPhysics. – Kyiv, 2011. – P. 159–160.

Патенты на изобретения и полезные модели

23. Кювета для микроскопа: полез. модель ВУ 5256 / А.А. Рыжевич, С.Б. Бушук, Т.А. Железнякова, С.В. Солоневич. – Оpubл. 30.04.2009.

24. Способ введения лекарственного препарата в организм через кожу или

слизистую оболочку: пат. ВУ 11986 / Т.А. Железнякова, А.М. Лисенкова. – Оpubл. 30.06.2009.

25. Устройство для формирования динамического градиентного светового поля: полез. модель ВУ 7053 / А.А. Рыжевич, Т.А. Железнякова, С.В. Солоневич. – Оpubл. 28.02.2011.

26. Способ введения лекарственного препарата в организм через кожу или слизистую оболочку: пат. ВУ 15009 / Т.А. Железнякова, А.А. Рыжевич, С.В. Солоневич. – Оpubл. 30.10.2011.

27. Способ лазерофореза лекарственного препарата пациенту через кожный покров и устройство для его осуществления: пат. ВУ 15892 / Т.А. Железнякова, А.А. Рыжевич, С.В. Солоневич. – Оpubл. 30.06.2012.

28. Способ определения оптимального диапазона длин волн излучения для проведения лазерофореза и устройство для его осуществления: пат. ВУ 16362 / Т.А. Железнякова, С.В. Солоневич, А.А. Рыжевич. – Оpubл. 30.10.2012.

РЕЗЮМЕ

Железнякова Татьяна Александровна

Влияние параметров излучения и оптических свойств биологических тканей на процесс лазерофореза

Ключевые слова: лазерное излучение, биологическая ткань, лазерофорез, лекарственный препарат, лазерный сканирующий микроскоп.

Цель работы: выявление физических закономерностей процесса лазерофореза при различных параметрах оптического излучения и физических свойствах биологических тканей и лекарственных препаратов.

Методы исследования: численное моделирование, статистический анализ, люминесцентная микроскопия, абсорбционная и люминесцентная спектроскопия.

Использованная аппаратура: источники и измерители мощности лазерного излучения; ИК визуализаторы; лазерный сканирующий микроскоп; спектрометры; термостат; генератор импульсов напряжения; CCD-камеры; персональные компьютеры.

Полученные результаты и их новизна. Разработана универсальная методика количественной оценки эффективности лазерофореза с использованием лазерного сканирующего микроскопа. Показано влияние физических свойств биотканей и вводимых препаратов на эффективность процесса лазерофореза. Определены параметры лазерного излучения, при которых глубина проникновения и общее количество введенного внутрь ткани препарата могут на десятки процентов превышать значения аналогичных величин при отсутствии облучения. Предложены новые способы и устройства для проведения лазерофореза, способ определения оптимального диапазона длин волн излучения для проведения лазерофореза и устройство для его осуществления; устройство для формирования динамического градиентного светового поля, пригодное для проведения приповерхностного лазерофореза.

Рекомендации по использованию и область применения. Полученные результаты могут найти широкое применение в медицине при разработке новых и модификации существующих методов лечения и профилактики заболеваний людей и животных; в фармакологии при создании новых лекарственных форм для лазерофореза; в приборостроении при создании новых лазерных аппаратов и сопутствующих устройств для проведения и оптимизации процедуры лазерофореза.

РЭЗІЮМЭ

Жалезнякова Таццяна Аляксандраўна

Уплыў параметраў выпраменьвання і аптычных уласцівасцяў біялагічных тканак на працэс лазерафарэзу

Ключавыя словы: лазернае выпраменьванне, біялагічная тканка, лекавы прэпарат, лазерафарэз, лазерны сканавальны мікраскоп.

Мэта працы: выяўленне фізічных заканамернасцяў працэсу лазерафарэзу пры розных параметрах аптычнага выпраменьвання і фізічных уласцівасцях біялагічных тканак і лекавых прэпаратаў.

Метады даследавання: лікавае мадэляванне, статыстычны аналіз, люмінесцэнтная мікраскапія, абсарбцыйная і люмінесцэнтная спектраскапія.

Скарыстаная апаратура: крыніцы і вымяральнікі магутнасці лазернага выпраменьвання; ІЧ візуалізатары; лазерны сканавальны мікраскоп; спектрометры; тэрмастат; генератар імпульсаў напружання; CCD-камеры; персанальныя камп'ютары.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Распрацавана ўніверсальная методыка колькаснай ацэнкі эфектыўнасці лазерафарэзу з выкарыстаннем лазернага сканавальнага мікраскопа. Паказаны ўплыў фізічных уласцівасцяў біялагічных тканак і ўводзімых прэпаратаў на эфектыўнасць працэсу лазерафарэзу. Вызначаны параметры лазернага выпраменьвання, пры якіх глыбіня пранікнення і агульная колькасць уведзенага ўнутр тканкі прэпарату могуць на дзясяткі адсоткаў перавышаць значэнні аналагічных велічынь пры адсутнасці абпраменьвання. Прапанаваны новыя спосабы і прылады для правядзення лазерафарэзу, спосаб вызначэння аптымальнага дыяпазону даўжынь хваляў выпраменьвання для правядзення лазерафарэзу і прылада для яго ажыццяўлення; прылада для фарміравання дынамічнага градыентнага светлавога поля, прыдатная для правядзення прыпаверхневага лазерафарэзу.

Сфера прымянення і рэкамендацыі па выкарыстанні. Атрыманыя вынікі могуць знайсці шырокае прымяненне ў медыцыне пры распрацоўцы новых і мадыфікацыі існуючых метадаў лячэння і прафілактыкі захворванняў людзей і жывёл; у фармакалогіі пры стварэнні новых лекавых формаў для лазерафарэзу; у прыладабудаванні пры стварэнні новых лазерных апаратаў і спадарожных прылад для правядзення і аптымізацыі працэдуры лазерафарэзу.

SUMMARY

Zheleznyakova Tatyana Aleksandrovna

Influence of radiation parameters and optical properties of biological tissues on the process of laser phoresis

Key words: laser radiation, biological tissue, laser phoresis, a medicine, a laser scanning microscope.

The purpose of research: identifying the physical regularities of the process of laser phoresis at various parameters of optical radiation and the physical properties of biological tissues and medicines.

Methods of investigations: numerical simulation, statistical analysis, fluorescence microscopy, absorption and fluorescent spectroscopy.

Used equipment: sources and power meters of laser radiation; IR visualizers; laser scanning microscope; spectrometers; thermostat; voltage pulse generator; CCD-cameras; personal computers.

Obtained results and their novelty. A universal method to quantify the effectiveness of laser phoresis using a laser scanning microscope is developed. The influence of the physical properties of biological tissues and injected medicines on the efficacy of laser phoresis process is shown. The optimum parameters of laser radiation for laser phoresis are found. With these parameters the penetration depth and the total quantity of medicine injected into the tissue can be in the tens of percent higher than the value of similar variables in the absence of irradiation. New methods and devices for laser phoresis, a method of determining the optimal wavelength range for laser phoresis and device for its implementation; apparatus for generating of dynamic gradient light field suitable for subsurface laser phoresis are proposed.

Recommendations for use and area of application. The obtained results can be widely used in medicine for the development of new and modification of existing methods of treatment and prevention of human and animal disease; in pharmacology to create new forms of medicaments for laser phoresis; in instrument engineering to create new laser devices and related devices for conducting and optimizing the laser phoresis procedure.