

В 2002 г. Российская академия наук приняла программу "Фундаментальные науки - медицине". Ее участники - ведущие академические институты - в содружестве с ведомственными учреждениями, в том числе и с медицинскими, разработали оригинальные методики и приборы, уже использующиеся в клиниках России и за рубежом. На одном из заседаний Президиума РАН в 2003 г. было заслушано научное сообщение члена-корреспондента РАН В.И. Конова, академика В.И. Осико и члена-корреспондента РАН И.А. Щербакова, в котором был дан обзор проводимых в Институте общей физики им. А.М. Прохорова РАН работ по применению оптических и лазерных методов в медицине. Следует подчеркнуть, что медицинская тематика в планах Института общей физики появилась по инициативе его основателя академика А.М. Прохорова. На заседании было отмечено, что, к сожалению, медицинские разработки академических институтов практически не используются в клиниках и больницах Управления делами РАН. Сложившуюся ситуацию проанализировал в своем выступлении академик Ю.А. Гуляев. Ниже публикуются материалы этого заседания Президиума РАН.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИКИ И ЛАЗЕРНОЙ ФИЗИКИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

В. И. Конов, В. В. Осико, И. А. Щербаков

С начала 60-х годов прошлого века, сразу же после создания Т. Мейманом первого рубинового лазера, в нашей стране и в США начались интенсивные исследования взаимодействия лазерного излучения с веществом. Для лазерного излучения характерны: монохроматичность, высокая эффективная температура, острая направленность, благодаря чему удается концентрировать на значительных расстояниях огромную энергию и мощность, возможность варьировать режимы излучения от непрерывного до импульсного и импульсно-периодического с различной длительностью импульсов, наконец, когерентность и поляризация. Уникальное сочетание этих свойств позволяет реализовать различные механизмы взаимодействия - как тепловые (плазмообразование, абляция, испарение, плавление, нагрев), так и нетепловые (спектрально-резонансные) воздействия на вещества - от сугубо технологических (резка, сверление, сварка материалов, в том числе особо тугоплавких) до тончайших спектрально-селективных, оказывающих влияние на сложные атомные и молекулярные системы.

Естественно, что одной из первых возникла идея о применении лазерного излучения в медицине. Уже в начале 60-х по инициативе академика А.М. Прохорова и академика АМН М.М. Краснова проводились эксперименты по использованию излучения рубинового лазера для лечения глаукомы [1]. Были сконструированы, испытаны и внедрены в офтальмологические клиники первые лазерно-медицинские комплексы "Ятаган" и "Двина". В тот же период были осуществлены первые весьма удачные эксперименты по приварке с помощью лазерного излучения отслоившейся сетчатки глаза.

За истекшие 40 лет лазерные приборы и методики проникли практически во все разделы медицины. Особенно успешно используются лазеры в хирургии, терапии и в диагностике заболеваний. Вместе с тем сложилось понимание того, что как не существует лекарства-панацеи, так нет и лазера-панацеи. Каждый вид лазерной операции, каждая лазерно-медицинская методика требуют специфического сочетания основных параметров ла-



Авторы работают в Институте общей физики им. А.М. Прохорова РАН. КОНОВ Виталий Иванович - член-корреспондент РАН, директор Центра естественно-научных исследований. ОСИКО Вячеслав Васильевич - академик, директор Научного центра лазерных материалов и технологий. ЩЕРБАКОВ Иван Александрович - член-корреспондент РАН, директор института.

зерного излучения и знания механизмов его взаимодействия с различными тканями.

Оптические методы и, в частности, методы инфракрасной оптики также находят применение в медицинской практике. Однако их диагностические возможности существенно ограничены из-за недостаточной чувствительности и пространственного разрешения современных инфракрасных систем. По той же причине не разработаны надежные диагностические критерии для различных патологий.

Достаточно условно можно выделить четыре основные области применения оптических и лазерных приборов в современной медицине:

- неинвазивные методы диагностики и контроля эффективности лечения (инфракрасная термография, лазерный спектральный анализ молекул-биомаркеров в выдыхаемом воздухе);
- малоинвазивные методы (спектрально-флуоресцентная диагностика биологических тканей и фотодинамическая терапия);
- методы активного лазерного воздействия в офтальмологии, стоматологии, урологии, дерматологии, отоларингологии и хирургии;
- световолоконные инструменты и катетеры, используемые при проведении эндоскопических внутрисполостных операций.

ИНФРАКРАСНАЯ ТЕРМОГРАФИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают устойчивое первое место в мире по негативному влиянию на продолжительность жизни. Современные методы функциональной диагностики этих заболеваний (электрокардиография и ультразвуковая доплеровская диагностика состояния сосудов) не позволяют регистрировать ранние стадии воспалительных процессов и нарушения пространственного распределения кровотока в периферических сосудах.

На протяжении многих лет первоочередным критерием при диагностике различных заболеваний служит температура - важная характеристика функционального состояния биологических тканей. Пространственное распределение температуры помогает локализовать патологические процессы. Наиболее совершенный способ регистрации температуры - инфракрасная (ИК) термография. Этот диагностический метод абсолютно безвреден для человека, поскольку в его основе лежит принцип регистрации температурных полей по собственному излучению объектов. Метод может использоваться для профилактических обследований пациентов с целью раннего выявления таких патологических процессов, как спазм сосудов верхних и нижних конечностей, нарушения кровообращения при различных формах сердечно-сосудистой недостаточности, ранних стади-

ях формирования тромбозов и локальных нарушениях метаболизма на ранних стадиях воспалительных процессов в организме.

В ходе исследований процессов локального перегрева биологических тканей при действии электромагнитного излучения и ультразвука было показано, что матричные термовизионные ИК-системы способны регистрировать функциональные реакции периферических сосудов с чувствительностью и пространственно-временным разрешением, существенно превышающими параметры используемых в медицинской практике термовизионных диагностических систем. Техника ИК-термографии существенно улучшилась за последние пять лет. Созданы матричные термовизионные ИК-системы, работающие в диапазоне 3-5 мкм. Их пространственное разрешение составляет 256 x 256 элементов, чувствительность, ограниченная тепловыми шумами, - 0.03 К. Так, в Институте общей физики, совместно с ЗАО "Матричные технологии" (г. Зеленоград, РАСУ) разработана ИК-камера ЛИК-2, не уступающая зарубежным по чувствительности при аналогичном пространственном разрешении и достаточной для диагностических целей скорости регистрации (25-50 кадров в секунду). В качестве инфракрасного детектора в ней использована оригинальная монолитная тепловизионная ПЗС-матрица на основе барьера Шоттки PtSi/Si [2], работающая в среднем инфракрасном диапазоне (3-5 мкм). »

Технология производства этой матрицы относится к кремниевым. Заметим, что микроэлектронные приборы, производимые по кремниевой технологии, помимо сверхбольшой интеграции, отличаются большой надежностью и долговечностью, высокой однородностью и стабильностью параметров и при этом относительно недороги, то есть удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к микроэлектронике для массового применения. Это в полной мере относится и к тепловизионным матрицам на основе силицида платины. Они представляют собой не что иное как монолитную кремниевую микросхему, объединяющую в одном кристалле 65 536 диодов Шоттки на основе силицида платины, чувствительных в средней инфракрасной области спектра, и электронную схему управления матрицей и считывания телевизионного сигнала (мультиплексор).

На базе камеры ЛИК-2 разработан исследовательский тепловизионный комплекс. С его помощью проводились ранняя диагностика заболеваний молочной железы (рак, предраковые патологии) и диагностика нарушений периферического кровоснабжения нижних конечностей, а также осуществлялся контроль и объективизация эффекта улучшения периферического кровоснабжения после применения препарата "Перфторан" [3-5]. Приведем предварительные результаты

обследования больного облитерирующим атеросклерозом (рис. 1), полученные совместными усилиями сотрудников Института биофизики клетки РАН, Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, который является разработчиком препарата "Перфторан", и Центра реабилитации Медицинского центра Управления делами Президента РФ. Тепловизионная техника позволяет контролировать действие этого газотранспортного кровозаменителя на кровоснабжение больных облитерирующим атеросклерозом. Больному, который при поступлении на лечение с трудом передвигался, внутривенно были введены две дозы "Перфторана" в общем объеме 200 мл. Через двое суток он уже смог преодолеть расстояние в несколько километров.

ЛАЗЕРНЫЙ СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

В выдыхаемом человеком воздухе содержится около 600 летучих соединений, в том числе молекулы-биомаркеры эндогенного (продуцируемого в организме) происхождения, механизмы образования или выделения которых обладают специфичностью, достаточной для исследования как нормальных, так и патологических процессов. Высокая чувствительность и селективность анализа отдельных газообразных компонентов выдыхаемого воздуха (от одной до тысячи молекул на миллиард и лучше) обеспечивается методами диодной лазерной спектроскопии [6-10].

Диодные лазеры, используемые в качестве источника перестраиваемого монохроматического излучения, обладают редким сочетанием параметров. Они перекрывают широкую спектральную область (0.6-40 мкм), где расположены линии поглощения многочисленных молекул. При небольшой мощности излучения (~1 мВт) лазеры данного типа обладают узкой линией ($\Delta\nu/\nu < 10^{-7}$) и широкойдиапазонной перестройкой частоты генерации. Это позволяет с высокой точностью измерять параметры отдельных линий поглощения, принадлежащих колебательно-вращательным спектрам газообразных молекул, и измерять концентрацию исследуемых веществ. Миниатюрность диодных лазеров облегчает их интегрирование в многокомпонентные аналитические системы, в том числе с применением инфракрасной волоконной оптики.

Методами диодной лазерной спектроскопии в выдыхаемом человеком воздухе можно детектировать достаточно легкие газообразные молекулы-метаболиты типа CO, CO₂, NO, NO₂, N₂O, NH₃, H₂O, H₂O₂, C₂H₄, C₂H₆, CH₂O, CH₄, CH₃OH, C₂H₅OH, CS₂, H₂S, C₅H₁₂, C₂H₆, CH₂OHS в диапазоне концентраций от 0.1 мкг/м³ до 10 мг/м³; проводить высокоточную регистрацию изотопомеров этих молекул, содержащих такие стабильные нуклеотиды, как D, ¹³C, ¹⁸O, ¹⁵N и ³⁵S; осуществ-

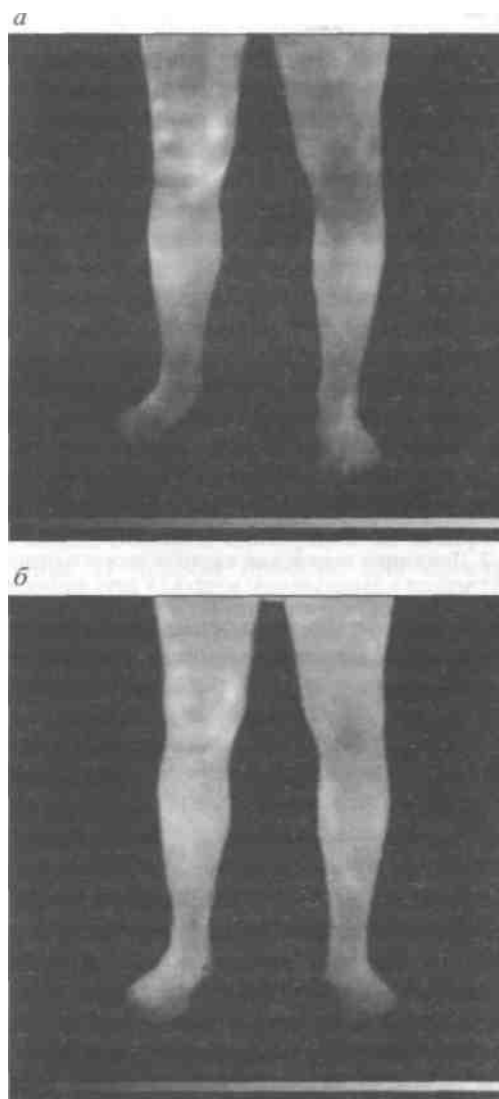


Рис. 1. Термографическая диагностика варикозного расширения вен в области голени левой ноги у больного облитерирующим атеросклерозом
а - до введения препарата "Перфторан", б - через сутки после введения второй дозы; как видно на снимках, периферическое кровоснабжение у больного после приема "Перфторана" улучшилось

лять долговременный мониторинг содержания перечисленных выше соединений, а также исследовать динамику их содержания в режиме реального времени (без накопления или обогащения анализируемой газовой смеси); изучать газообмен у малых лабораторных животных и растений.

Методы высокочувствительной лазерной диагностики выдыхаемого воздуха развиваются более 10 лет в Институте общей физики совместно с рядом медицинских научных учреждений. Разрабатываемые аналитические системы базируются на диодных лазерах среднего инфракрасного диапазона, изготавливаемых в Физическом ин-

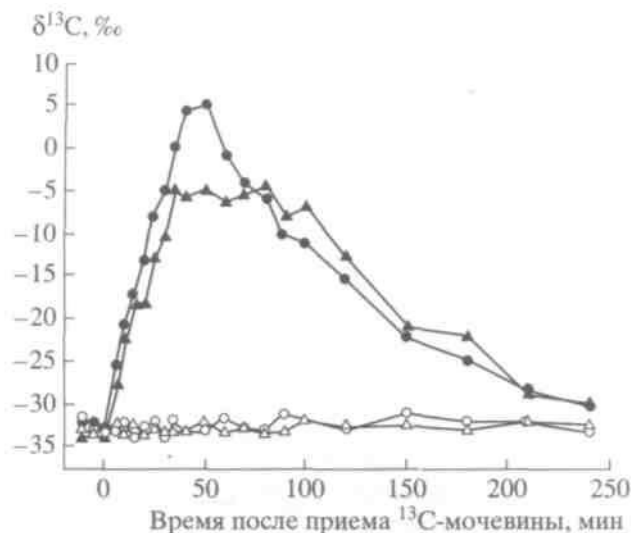


Рис. 2. Динамика изменений изотопического отношения углерода в выдыхаемом воздухе у двух инфицированных *H. pylori* (черные значки) и двух неинфицированных (пустые значки) испытуемых после приема мочевины, меченой углеродом-13

ституте им. П.Н. Лебедева РАН и Физико-техническом институте им. А.Ф. Иоффе РАН. Уже созданы приборы для детектирования в выдыхаемом человеком воздухе CO , NO , NH_3 , CH_4 (чувствительность на уровне $\sim 1 \text{ мкг/м}^3$). С их помощью ведется разработка новых методов биомедицинской неинвазивной диагностики заболеваний в пульмонологии, гастроэнтерологии, гепатологии, а также в фундаментальных исследованиях по нормальной и гипербарической физиологии.

Создан также лазерный анализатор изотопического отношения углерода $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом человеком CO_2 , позволяющий детектировать изменения относительной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ и $^{12}\text{CO}_2$ с точностью $\sim 0.5\%$ и быстродействием $\sim 20 \text{ с}$ [10]. Продемонстрирована возможность его применения в дыхательных тестах с использованием препаратов, меченных стабильным изотопом углерода ^{13}C . В частности, лазерный анализатор был с успехом апробирован в реальной клинической практике для неинвазивной диагностики инфицированности желудочно-кишечного тракта бактерией *H. pylori*. Наличие этих бактерий приводит к резкому увеличению доли $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом человеком воздухе в течение первых 30 минут после приема мочевины, меченой углеродом ^{13}C (^{13}C -уреазный дыхательный тест). Если инфекция отсутствует, то изотопическое отношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом воздухе остается неизменным (рис. 2).

С помощью лазерного изотопного анализа обследовано более 600 пациентов. Результаты тестов использовались как для диагностики заболеваний, так и для сопоставления эффективности применяв-

мых многокомпонентных схем терапии заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с вышеназванной инфекцией.

СПЕКТРАЛЬНО-ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТО ДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Известно, что специальный фотосенсибилизатор, введенный в организм человека, например через кровь, может накапливаться преимущественно в злокачественных новообразованиях. Он также обладает способностью эффективно поглощать лазерное излучение в определенном спектральном диапазоне (обычно используется красный свет, достаточно глубоко проникающий в биоткани). При световом воздействии фотосенсибилизатор расходует значительную часть поглощенной энергии на возбуждение расположенных вблизи него молекул кислорода, переводя их в синглетное состояние и делая сильным окислителем, разрушающим опухолевую ткань, в которой происходит накопление фотосенсибилизатора. Таким образом, реализуется процесс фотодинамической терапии. И наконец, часть поглощенной лазерной энергии фотосенсибилизатор излучает: он флуоресцирует. Измеряя параметры этого излучения, можно проводить спектрально-флуоресцентную диагностику как независимо, так и в сочетании с фотодинамической терапией.

Сама эта методика в нелазерном виде была известна еще в древнем мире (до нас дошли описания успешного лечения онкологических заболеваний кожи при помощи экстрактов трав и солнечного света). Лазерные исследования начались в 70-х годах прошлого века, но их практический выход долгое время сдерживался в силу недостаточности знаний о механизмах взаимодействия лазерного излучения с биотканями, отсутствием качественных фотосенсибилизаторов, необходимостью разработки медицинских методик и оборудования. Требовалась концентрация усилий специалистов различных областей знаний - физиков, химиков, медиков и биологов.

В нашей стране в 1989 г. был организован временный научный коллектив "Медицинские лазеры и оптическая диагностика", в который вошли представители Института общей физики РАН, I Московского медицинского института, ВНИИ оптико-физических измерений, Научного института органических полупродуктов и красителей и ряда других организаций. В рамках этого коллектива была образована специализированная лаборатория "Лазерная биоспектроскопия", состоящая в основном из физиков и инженеров, работавших непосредственно в клиниках. Такой своего рода "десант" физиков в медицину оказался исключительно эффективным.

Создание Межведомственной научно-технической программы "Разработка и внедрение в медицинскую практику новых методов и средств диагностики и лечения онкологических и других заболеваний", включающей раздел "Разработка и внедрение в медицинскую практику метода флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний с использованием препаратов на основе фталоцианинов и их аналогов", привело к концентрации усилий в этой области, по сути, всех ведущих специалистов. Благодаря хорошему финансированию исследовательских и опытно-конструкторских разработок, осуществляющемуся главным образом Правительством Москвы, были получены практические результаты, соответствующие или превышающие мировой уровень [11-15].

При разработке методов и оборудования для оптической диагностики онкологических и иных заболеваний необходимо было учитывать два важных требования. Во-первых, измерения, обработка и анализ результатов желательны проводить в режиме реального времени (непрерывный мониторинг). Во-вторых, диагностика должна быть неинвазивной или, по крайней мере, малоинвазивной - не только не повреждать исследуемый орган, но и не изменять его свойства. Кроме того, предлагаемые методы не должны были влиять на продолжительность стандартных клинических исследований.

С точки зрения оптики, биологическая ткань представляет собой неоднородно рассеивающую среду, весьма быстро меняющуюся во времени, перемещающуюся в пространстве и плохо пропускающую свет. Дополнительные сложности возникают в связи с тем, что в большинстве случаев к исследуемой биоткани можно подобраться только с какой-нибудь одной стороны, причем доставить излучение зачастую удастся лишь с помощью тонких и гибких волоконных световодов. При этом практически любой орган имеет многослойную структуру, и слои могут обладать совершенно различными оптическими свойствами, которые меняются от человека к человеку, зависят от времени, болезни и т.д.

По существу, единственным дарованным природой позитивным фактором в плане биоспектроскопических исследований биотканей является то, что в диапазоне длин волн 600-1000 нм подавляющее большинство тканей оптически прозрачно. Коэффициент рассеяния излучения и в этом спектральном диапазоне остается высоким, однако индикатрисса рассеяния в тканях и крови такова, что если фотон попал в ткань, то вероятность его рассеяния вдоль направления движения многократно превосходит вероятность его рассеяния в других направлениях.

Классическая флуоресцентная спектроскопия твердого тела обычно подразумевает возбуждение в ультрафиолетовой области спектра и регистрацию в видимом или ближнем инфракрасном диапазонах. Первоначально в исследованиях для облучения применялись линии криптонового (405 нм), азотного (337 нм) или эксимерного ХеО-лазера (308 нм), а наблюдение флуоресценции биотканей проводилось, как правило, в окне их прозрачности. В серии экспериментов было продемонстрировано, что спектры в целом ряде случаев позволяют характеризовать биоткань, например, с точки зрения механизма ее дыхания даже без использования фотосенсибилизаторов. При ультрафиолетовом возбуждении возникают флуоресцирующие компоненты дыхательной цепи клеток. Те компоненты, которые отвечают за кислородный (аэробный) способ дыхания, флуоресцируют в синей области спектра, а за анаэробный - в зеленой. В первом приборе для спектрально-флуоресцентной диагностики приемником излучения служил компактный полихроматор с диодной линейкой и усилителем яркости.

Вместе с тем эти исследования выявили две принципиальные проблемы, ограничивающие диагностику биотканей с ультрафиолетовой подсветкой. С одной стороны, такое излучение поглощается в очень тонких поверхностных слоях тканей. При этом существенно сужается круг возможных применений и, кроме того, наблюдается значительный статистический разброс данных, обусловленный влиянием "загрязнения" поверхности. С другой стороны, возникли трудности с использованием волоконных средств доставки излучения. Например, излучение азотного лазера возбуждало флуоресценцию кварцевого волокна, которая "забивала" полезный сигнал флуоресценции биоткани. Более интенсивное излучение эксимерного лазера вдобавок могло еще разрушать торцы световодов.

Переход к лазерам красного диапазона позволил получать на достаточно большой глубине (до 2 мм) надежные, воспроизводимые данные флуоресцентного анализа биотканей. Наилучшим образом зарекомендовал себя простой и дешевый гелий-неоновый лазер (630 нм). С его помощью удалось освободиться от флуоресценции ферментов дыхательной цепи, экранирующих флуоресценцию эндогенных порфиринов и фотосенсибилизаторов, а также избавиться от крайне нежелательного поглощения зондирующего излучения гемоглобином. В дальнейшем полупроводниковые лазеры позволили продвинуться к еще большим длинам волн (675 нм), требующимся для облучения новых препаратов.

Критической оказалась проблема конструирования катетерных (эндоскопических) систем доставки зондирующего излучения и регистрации

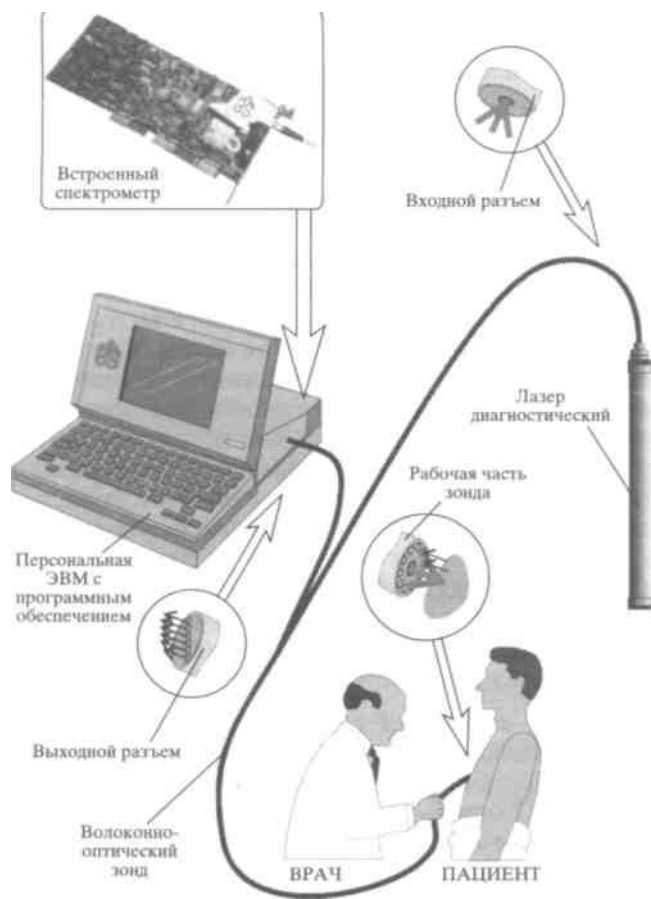


Рис. 3. Блок-схема установки для спектрально-флуоресцентной диагностики

сигналов флуоресценции биотканей. Первоначально наиболее перспективной представлялась идея использования одного и того же волокна для доставки возбуждающего (вперед) и приема (назад) рассеянного от ткани лазерного излучения и сигнала флуоресценции. Однако серьезным препятствием на пути ее реализации стала флуоресценция самого волокна, превышающая по интенсивности флуоресценцию исследуемой биоткани. Причем трудности усугублялись изменением собственной флуоресценции волокон во время измерений в зависимости от степени их изгиба и ряда других факторов. Избавиться от нее можно было только при существенном увеличении стоимости оптоволоконной системы, которая в идеале должна быть одноразовой. Тем не менее в некоторых случаях, например, при диагностике мозга, глаз, коронарных сосудов, когда применение многоволоконных устройств затруднено, одноволоконный подход остается привлекательным.

Использование многоволоконных оптических устройств определяется не только тем, что они оказались более предпочтительными с экономической точки зрения. Дело в том, что, регулируя

расстояние между передающими волокнами, мы меняем глубину зондирования биологической ткани. Чем больше это расстояние, тем больше глубина зондирования.

Оптоволоконная система состоит из центрального (передающего лазерное излучение) кварцевого многомодового волокна диаметром от 200 до 600 мкм и длиной 3-6 м, а также шести и более приемных кварцевых многомодовых волокон диаметром 100-400 мкм, расположенных на расстоянии 1 мм от оси. На выходе световода приемные волокна формируются в линейку, создавая своеобразную щель высокочувствительного спектрометра с минимальными потерями света и разрешением не хуже 1-3 нм.

В ходе клинических исследований возникли дополнительные проблемы методического характера, связанные с тем, что во время реальной медицинской процедуры световод подводится к объекту под разными углами и на разные расстояния. Это может приводить к сильному разбросу результатов измерений и, как следствие, к диагностическим ошибкам. Чтобы избавиться от них, требовалось ввести в измерения нормировку, то есть найти некий эталонный параметр, с которым соотносились бы регистрируемые сигналы. И он был найден в известной мере случайно.

Обычно при регистрации спектров флуоресценции фильтр не пропускает рассеянное лазерное излучение на измерительную диодную линейку, чтобы избежать высокого уровня светового шума. В ряде опытов оптическая плотность фильтра была недостаточной для подавления лазерного излучения и уменьшенная примерно в 10 тыс. раз лазерная линия появлялась вместе со спектром флуоресценции на экране монитора. При этом оказалось, что отношение интенсивности флуоресценции к интенсивности лазерной линии четко коррелировало с типом исследуемой биоткани и оставалось стабильным даже при значительном изменении экспериментальных параметров.

В результате проведенных исследований были созданы уникальные лазерные многоволоконные спектроскопические установки (рис. 3), которые позволяют достаточно надежно вести диагностику, в том числе и внутрисполостную, различных онкологических заболеваний. Делать это можно двумя способами. Один предусматривает использование фотосенсибилизаторов. С его помощью можно не только отличать нормальные биоткани от патологических и определять их локализацию, но и контролировать накопление в них (измерять содержание) фотосенсибилизатора. Другой способ связан с известным эффектом красного свечения опухолей, который обусловлен естественным накоплением в них эндогенных порфиринов. Нормировка на рассеянную назад лазерную ли-

нию позволила абстрактное свечение опухолей в красном диапазоне перевести на язык цифр и проводить в целом ряде практически важных случаев существенно упрощенную, но эффективную спектрально-флуоресцентную диагностику без введения фотосенсибилизаторов.

В отечественную медицинскую практику допущены два фотосенсибилизатора - Фотосенс (фталоцианин алюминия, длина волны излучения 675 нм) и Аласенс (5-Аминолевулиновая кислота, 635 нм). Они успешно конкурируют с еще одним разрешенным отечественным препаратом Фотогем (производные гематопорфирина, 630 нм), а также с зарубежными препаратами (Фотофрин, Фотосан, HpD). Отметим, что стоимость зарубежных препаратов более чем на порядок выше. Выявлены новые стимулирующие препараты и физические воздействия (аскорбиновая кислота, ультразвук, гипербарическая оксигенация), усиливающие действия фотосенсибилизаторов.

Для успешного осуществления фото динамической терапии необходимо выполнить три условия:

- патологические клетки должны более интенсивно, чем нормальные, накапливать фотосенсибилизатор, или мы должны заставить их это делать;
- вблизи фотосенсибилизатора должно находиться достаточно большое количество молекулярного кислорода;
- число падающих фотонов должно быть достаточным для уничтожения химическим путем (в данном случае через окислительные реакции) патологических клеток и при этом не слишком большим, чтобы не вызвать термические повреждения, хотя в ряде методов такие повреждения могут оказаться полезными.

Требуемая доза фотосенсибилизатора, вводимая обычно внутривенно, составляет для препаратов Фотосенс 0.5-0.8 мг и Аласенс 10-30 мг на килограмм веса пациента. Время, которое может быть затрачено на фотодинамическую терапию, изменяется от 10-15 минут для полых органов до часа для кожных новообразований. Если размеры опухолей порядка нескольких миллиметров, то для проведения фотодинамической терапии, учитывая, что длины волн облучения выбранных препаратов 675 и 635 нм, достаточно иметь лазер со средней мощностью 1-2 Вт, работающий в непрерывном режиме.

Через определенный промежуток времени после введения фотосенсибилизатора, когда разница между его накоплением в опухолевой и здоровой ткани максимальна, с помощью диагностического лазера мощностью всего 10 мВт измеряется флуоресценция самой опухоли и окружающей ткани. По данным этих измерений устанавливается концентрация препарата в различных участках опухоли, уточняются ее границы, рассчитывается

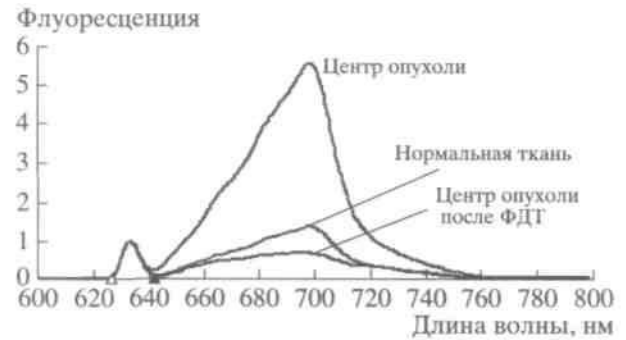


Рис. 4. Спектры флуоресценции опухоли желудка и нормальной ткани желудка через три часа после перорального введения 300 мг фотосенсибилизатора Аласенс

Приведен также спектр опухоли после проведения сеанса фотодинамической терапии (ФДТ); пик на длине волны 633 нм соответствует рассеянному излучению диагностического лазера

требуемая плотность мощности и время облучения. Далее к пораженным участкам через специальный световод с рассеивателем подводится излучение терапевтического лазера. Длительность его работы также контролируется по монитору, демонстрирующему спектры флуоресценции из зоны облучения (рис. 4).

Важную дополнительную информацию можно получить, подсвечивая зону фотодинамической терапии широкополосным видимым излучением (например, от галогенной лампы) и анализируя его амплитудно-частотные характеристики. Анализ таких спектров позволяет оценить степень оксигенации гемоглобина крови. Этот параметр отражает, с одной стороны, скорость потребления кислорода в тканях и, следовательно, интенсивность фотохимических реакций (при отсутствии кислорода в облучаемой опухоли продолжение процедуры фото динамической терапии становится бессмысленным), а с другой стороны - степень разрушения капиллярного русла в процессе фотодинамической терапии.

В рамках программы, финансируемой Правительством Москвы, в Институте общей физики разработан и производится инновационной фирмой ЗАО "Биоспек" комплекс аппаратуры ДТКЗМ - кабинет спектрально-флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний (рис. 5). В зависимости от используемого фотосенсибилизатора лазерная установка для спектрально-флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии комплектуется либо гелий-неоновым, либо полупроводниковым лазером мощностью около 10 мВт. В базовом варианте спектральный диапазон измерений составляет 300-800 нм (возможен также вариант 450-1100 нм). Установка снабжается волоконно-оптическими зондами.

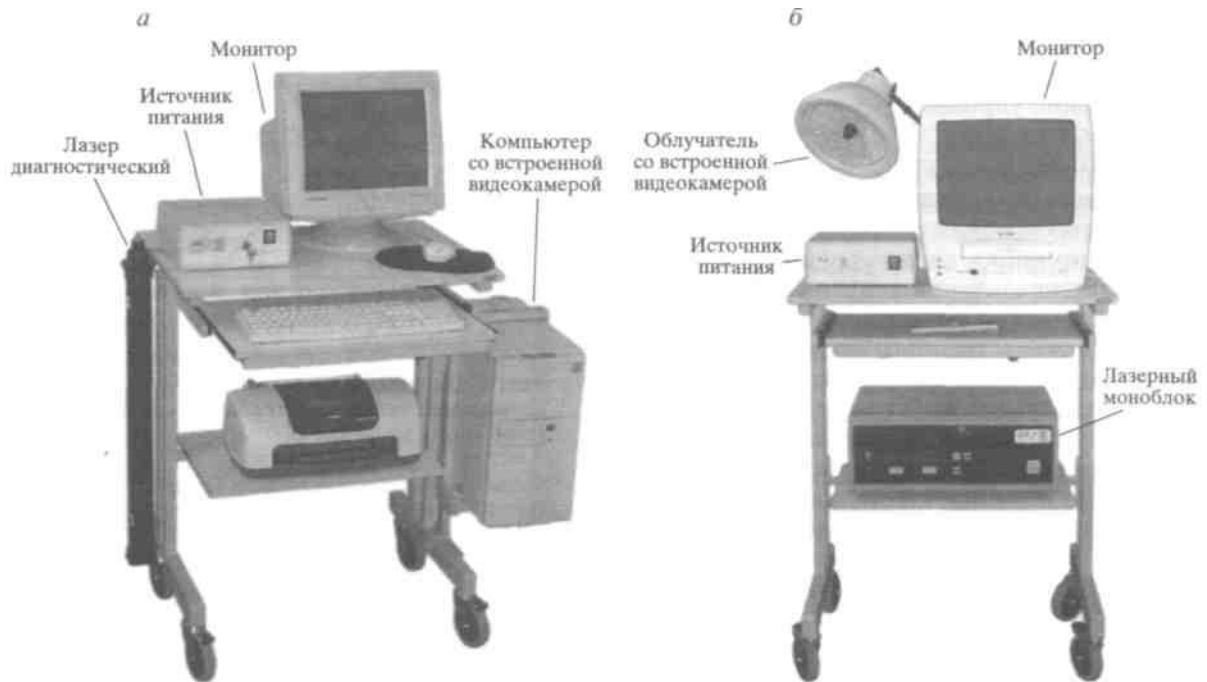


Рис. 5. Комплекс аппаратуры для спектрально-флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии

a – установка лазерная для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии; *б* – устройство светодиодное видеофлуоресцентное для проведения диагностики и фотодинамической терапии опухолей и участков метастазирования и лазерная установка фотодинамической терапии

Мощное программное обеспечение дает возможность получать информацию в режиме реального времени, сравнивать степень накопления препарата в пораженных органах с эталоном или со здоровой тканью, анализировать собственную флуоресценцию биологических тканей.

Установка для фотодинамической терапии внутриполостных, внутритканевых и поверхностных опухолей оборудована полупроводниковым лазером с длиной волны излучения 630 ± 10 или 675 ± 10 нм и мощностью до 2 Вт. Предусмотрен набор волоконно-оптических катетеров для различных локализаций опухолей, включая легкие, желудок, мочевого пузырь и молочную железу. Здесь же размещается светодиодная лампа, оптическая мощность излучения которой не менее 1 Вт, для фотодинамической терапии поверхностных опухолей. Длина волны ее излучения в зависимости от выбранного типа фотосенсибилизатора может быть 630 ± 10 или 675 ± 10 нм, плотность мощности в центре зоны облучения - не менее 40 мВт/см^2 . Излучение фотодиодов образует на облучаемой поверхности круг диаметром около 10 см с равномерным распределением света внутри него. Встроенная видеокамера высокой чувствительности дает возможность наблюдать на экране видеомонитора флуоресцентное изображение опухолей (минимально регистрируемая концентрация препарата в коже 0.1 мг/кг), определять

границы участков с повышенным накоплением фотосенсибилизатора.

Оборудование для флуоресцентной диагностики и фото динамической терапии успешно используется как в научных исследованиях, так и в ведущих клиниках Москвы, Нижнего Новгорода, Саранска. В России и странах ближнего зарубежья реализованы 33 диагностические и 20 терапевтических систем, в Германии, Японии, Израиле, Греции, Южной Корее, Польше - соответственно 18 и 5 (данные на декабрь 2002 г.).

В клиниках Московской медицинской академии, Российского и Московского онкологических научных центров и других медицинских учреждениях флуоресцентную диагностику прошли более 5 тыс. пациентов. При этом чувствительность и специфичность результатов во многих случаях оказались очень высокими. Например, при использовании препарата Аласенс для опухолей мочевого пузыря чувствительность достигает 98%, специфичность - 75%. Весьма обнадеживающие данные лечения более 2500 пациентов методом фотодинамической терапии представил Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (табл.).

Многолетнее сотрудничество Института общей физики и Московского научно-исследовательского онкологического института привело к созданию спектрально-флуоресцентной диагнос-

Результаты эндоскопического лечения раннего рака (препарат Фотосенс)

Результат	Количество опухолей	Локализация опухолей			
		Гортань	Легкие	Пищевод	Желудок
Полная регрессия	217 (86%)	27 (90%)	127 (95%)	27 (77%)	36 (68%)
Частичная регрессия	34 (14%)	3 (10%)	6 (5%)	8 (23%)	17 (32%)
Итого	251	30	133	35	53
Рецидив	17 (7%)	2 (7%)	6 (5%)	5 (14%)	4 (8%)

тической установки "Спектр-Кластер" [16, 17]. В качестве источников возбуждения в ней используются излучения гелий-кадмиевого (441 нм), гелий-неонового (633 нм) или вторая гармоника неодимового лазера (0.53 нм). Установка применяется для ранней диагностики злокачественных новообразований кожи, слизистых оболочек рта, полых органов дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы.

МЕДИЦИНСКИЕ ЛАЗЕРНЫЕ УСТАНОВКИ

Пульмонология. Микробактерии туберкулеза в ряде случаев (до 40%) оказались устойчивыми к лекарственным препаратам. Это обстоятельство привело к развитию метода местного воздействия на туберкулезную каверну, дополненного таким физическим лечебным фактором, как ультрафиолетовое лазерное излучение, обладающее бактерицидным действием [18]. Внедрением этого метода в лечебную практику активно занимался в течение последних лет Центральный НИИ туберкулеза РАМН. Лазерная медицинская аппаратура разрабатывалась в Институте общей физики.

Эндокавитарная методика лечения туберкулеза легких была продемонстрирована с помощью лазерной медицинской установки "Альмицин", в которой используется азотный лазер с длиной волны излучения 337 нм [19]. Этот лазер работает на атмосферном воздухе, что крайне удобно для применения в медицинской практике. Его излучение по световоду, проходящему через иглу шприца, заводилось в каверну, и в течение 5-10 минут происходило облучение ее внутренней полости. После отработки медицинской методики удалось гарантировать сокращение сроков лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом как минимум вдвое, а также возможность лечения пациентов, невосприимчивых к химиотерапии.

Как показали дальнейшие исследования, пик гибели микробактерий лежит в области 240-280 нм [20], что потребовало создания лазерной медицинской установки, работающей в этом диапазоне. В трех ведущих клиниках России - Центральном НИИ туберкулеза РАМН, Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом, Научно-исследовательском инсти-

туте физиопульмонологии - прошла клинические испытания установка "Мария" с экспериментальным KrF-лазером, длина волны излучения которого 248 нм [21].

Эндокаветарное облучение легких начинается с рентгенологической детализации томографии каверны и нанесения метки на кожу грудной клетки. Затем под местной анестезией проводится пункция каверны иглой 120 x 2 мм или же каверну дренируют тонким полиэтиленовым катетером. Точное попадание в каверну определяется аспирацией воздуха и гнойного содержимого каверны. Через просвет иглы или же установочный дренаж в ее полость вводится многоволоконный разовый стерильный наконечник с рассеивателем лазерного излучения. Через оптический разъем наконечник соединяется с магистральным световодом в виде оптического шарнирного манипулятора. Экспозиция облучения для каждого, больного вычисляется на основании заранее измеренного по рентгенограмме диаметра каверны и интенсивности лазерного излучения на выходе из световода. По окончании сеанса лазерного облучения в полость каверны вводится суточная доза водорастворимого противотуберкулезного препарата.

Курс лечения составляет 10-12 сеансов лазерного облучения полости деструкции. Положительная динамика у больных основной группы отмечается в 84.2% случаях, в то время как у больных группы сравнения - лишь в 28.6% случаях, то есть число больных, у которых достигнута относительная клиническая стабилизация туберкулезного процесса, в основной группе в 2.9 раз больше, чем в группе сравнения.

По своим функциональным возможностям лазерная медицинская установка "Мария" не имеет аналогов в хирургии, так как генерирует ультрафиолетовое излучение с длиной волны 248 нм, расположенной в непосредственной близости к пику бактериостатического и бактерицидного действия света. Установка "Мария" получила золотую медаль на 51-м Всемирном салоне изобретений, научных исследований и промышленных инноваций "Брюссель-Эврика 2002".

Офтальмология. Число людей, страдающих различными недостатками зрения, чрезвычайно велико - только в России их более 70 млн. чело-



Рис. 6. Офтальмологическая эксимерная система "Микроскан"

век. По статистике каждый пятый человек близорук, с возрастом же, как правило, развивается дальнозоркость. Это приводит к тому, что практически каждый вынужден прибегать к коррекции зрения (очки, контактные линзы, хирургическая или лазерная коррекция). Спрос на подобные операции чрезвычайно высок. По статистике МНТК "Микрохирургия глаза" им. С.Н. Федорова, ежегодно с теми или иными офтальмологическими заболеваниями обращаются более 600 тыс. пациентов, причем для многих из них проблемы зрения могли бы быть решены с помощью специализированных эксимерных лазерных установок.

Коротко напомним о причинах типичных недостатков зрения. При эметропическом (нормальном) зрении излучение, попадающее в глаз, фокусируется на сетчатке, в случае близорукости - перед сетчаткой, а в случае дальнозоркости - за сетчаткой. Астигматизм человеческого глаза - это проявление асимметрии профиля роговицы в различных направлениях. В связи с тем, что основной вклад ($>40D$) в оптическую силу глаза вносит роговица, корректируя ее форму, можно приблизить зрение к эметропическому.

Для этой цели в офтальмологии в последние годы используется излучение эксимерного лазера с длиной волны 193 нм. Его поглощение роговицей глаза чрезвычайно велико, а глубина проникновения в глаз мала. При воздействии такого излучения на роговицу происходит фотоабляция очень тонкого ее поверхностного слоя. Плавно изменяя плотность энергии излучения и дозу, можно осуществить неконтактное удаление слоев ткани с точностью до долей микрона. Таким образом, путем воздействия лазерным излучением на роговицу глаза удастся с очень высокой точностью придавать ей форму, необходимую для обеспечения эметропической рефракции. Как правило, операция на одном глазу длится 15-60 секунд, реабилитационный период составляет день-два, после чего пациент возвращается к нормальной жизни.

Центр физического приборостроения Института общей физики совместно с МНТК "Микрохирургия глаза" разработал два типа систем на основе эксимерного лазера с использованием различных технологических приемов обработки роговицы. Офтальмологическая эксимерная система "Профиль-500" предназначена для коррекции близорукости [22]. Уникальная технология формирования гауссова профиля распределения плотности энергии лазерного пучка обеспечивает исключительную гладкость поверхности роговицы, полную эпителизацию в течение 24-48 часов, отсутствие послеоперационных роговичных помутнений. Установка дает возможность как равномерного, так и переменного перепрофилирования кривизны роговицы по всей зоне воздействия. Это позволяет производить коррекцию астигматизма и миопии (близорукости) любой степени. В России и за рубежом работают 12 таких систем, на которых проведено более 30 тыс. операций.

В офтальмологической эксимерной системе "Микроскан" (рис. 6) используется технологический прием обработки роговицы, называемый "летающее пятно" [23]. На роговице глаза формируется лазерное пятно диаметром 1.1 мм. С помощью двух управляемых от компьютера гальванозеркал, лазерный пучок перемещается по роговице глаза, обеспечивая испарение роговицы в заранее заданных областях. Такая технология позволяет проводить эффективную коррекцию зрения при минимальном удалении ткани роговицы. "Микроскан" снабжен системой слежения за глазом, благодаря которой каждый импульс лазера попадает точно в расчетную точку. "Микроскан" предназначен для коррекции миопии, гиперметропии (дальнозоркости) и всех типов астигматизма, а также персонализированной абляции роговицы с учетом данных топографии и аберрометрии глаза. Располагая данными кератотопографа и аберрометра, можно скорректировать индивидуальные рефракционные аномалии каждого конкретного глаза, в полной мере используя возможности сканирующей системы. С начала 2002 г., когда было получено разрешение Минздрава России на применение "Микроскана" в России и за рубежом (Китай, Нигерия, Молдавия), функционируют 10 установок и проведено более 7 тыс. операций.

Эстетическая хирургия. Лазерная хирургия кожи и косметология, в первую очередь лазерная шлифовка кожи (Laser Skin Resurfacing), - бурно развивающаяся область лазерной хирургии. Только лазерное воздействие позволяет строго контролировать удаление слоев ткани без поражения окружающих областей. По совокупности параметров оптимальным для этих целей считается CO_2 -лазер (10.6 мкм), длительность импульса которого 100 мкс, энергия в импульсе около 100 мДж. Подобный тип лазеров обеспечивает при воздействии на ткань режим абляции, когда

подавляющая часть лазерной энергии затрачивается на удаление ткани без избыточного нагрева и термического повреждения окружающих слоев. Обычно используются волноводные CO₂-лазеры с радиочастотной накачкой (например, медицинская установка UltraPuls 5000 фирмы "Coherent"). Однако эти лазеры сложны и дороги (порядка 200 тыс. долл.). Существует другой хорошо разработанный метод возбуждения CO₂-лазера поперечным объемным разрядом. С технической точки зрения, он гораздо проще и дешевле радиочастотной накачки. Однако лазеры этого типа, как правило, генерируют импульсы длительностью менее 1 мкс, что исключает возможность производительного режима абляции ткани из-за формирования плазмы оптического пробоя и генерации сильных ударных и звуковых волн в ткани.

В Институте общей физики разработан импульсно-периодический CO₂-лазер [24] с оригинальной схемой формирования разряда и вращающимся электродом, одновременно обеспечивающим циркуляцию газовой смеси. Для коммутации разряда использован вращающийся пассивный разрядник. Лазер работает на смеси газов CO₂-N₂ без обычно применяемого в подобных системах гелия. Эксперименты показали, что такая схема обеспечивает необходимую длительность импульса 10 мкс, энергию импульса 70-100 мДж при частоте повторения не менее 100 Гц и стабильность газовой смеси (10⁸ импульсов без замены газа). Совместно с центром лазерной медицины "Астр" была создана медицинская установка "Аптор", стоимость которой как минимум на порядок меньше стоимости зарубежных аналогов. На ней уже выполнено более 80 операций при различных патологиях (рис. 7). Установка прошла клинические испытания и получила разрешение Минздрава России на серийное производство.

Урология. Для эндоурологических отделений больниц разработан опытный образец лазерного урологического комплекса (рис. 8), состоящий из трех основных модулей:

- скальпеля-коагулятора на основе импульсно-периодического ЦАГ:Ш-лазера для вмешательств, связанных с рассечением, испарением и коагуляцией тканей; предназначен для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, стриктур уретры, опухолей мочевого пузыря;
- литотриптора на основе твердотельного лазера с модулированной добротностью и преобразованием излучения во вторую гармонику нелинейным кристаллом КТР; предназначен для лечения мочекаменной болезни путем фрагментации камней мочевых и желчных путей;
- видеосистемы, обеспечивающей при хирургическом вмешательстве возможность просмотра в реальном времени на экране монитора видеоизображения с эндовидеокамеры.



Рис. 7. Результаты применения установки "Аптор" в эстетической хирургии
а - до операции; б - после операции

В зависимости от длительности лазерного импульса возможны два механизма фрагментации камней: фототермический и фотоакустический. При длительностях 100-500 мкс, свойственных современным гольмиевым лазерам (2.08 мкм), реализуется фототермический механизм фрагмен-

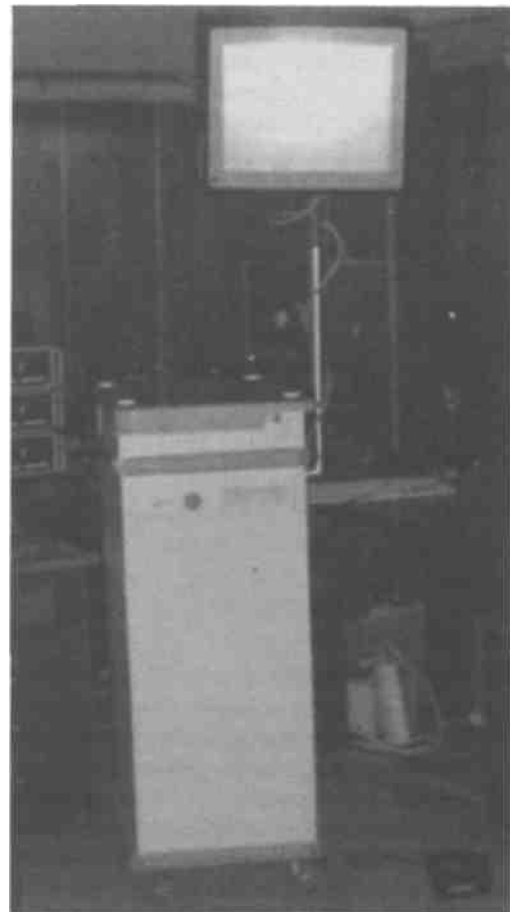


Рис. 8. Лазерный урологический комплекс

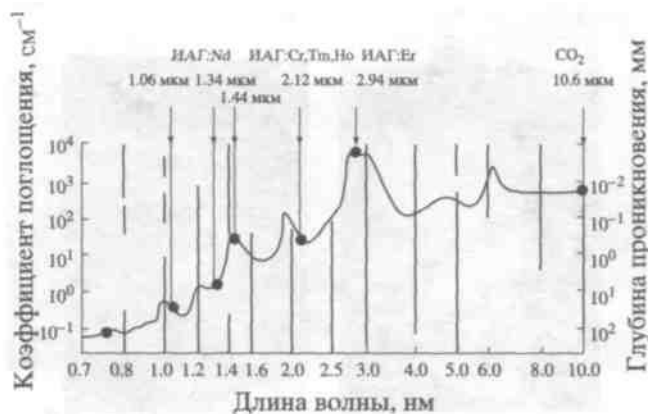


Рис. 9. Спектр поглощения воды

Стрелками обозначены длины волн излучения некоторых лазеров

тации камней за счет плавления и химического разложения вещества камня. При этом велик риск термического повреждения окружающих тканей. При длительностях порядка 1-5 мкс и менее реализуется "взрывной" механизм фрагментации камней, характеризующийся генерацией ударных волн. Микросекундный диапазон длительностей лазерных импульсов оказывается оптимальным, поскольку наряду с эффективным разрушением камней обеспечивается высокая лучевая стойкость волоконного световода, по которому излучение доставляется в зону воздействия [25].

В Институте общей физики на протяжении многих лет проводились исследования по определению оптимальных параметров лазерного излучения для фрагментации камней мочеочника. Установлено, что фрагментация камней разного химического состава эффективна при одновременном воздействии излучением первой (1.06 мкм) и второй (0.53 мкм) гармоник твердотельного неодимового лазера, длительность импульса излучения которого более 300 нс [26]. Потребовалось создание твердотельного лазера с преобразованием излучения во вторую гармонику и длительностью импульса в микросекундном диапазоне, крайне нехарактерном для работы такого типа лазера. В лазерном литотрипторе использована оригинальная конструкция оптического резонатора твердотельного лазера, генерирующего импульсы микросекундной длительности [27]. Эффективность преобразования излучения во вторую гармонику составляет 30% при общей выходной энергии импульса 150 мДж.

Приобретение урологической клиникой двух разных лазеров для решения всего спектра клинических задач при существующих ценах экономически не выгодно. Опытный образец лазерного урологического комплекса, созданный на базе дешевых, освоенных промышленностью твердо-

тельных лазерных компонентов, содержит в себе два разных по назначению лазера по цене одного. Управление комплексом осуществляется с помощью современных цифровых технологий. Встроенный процессор для управления и контроля выходных параметров и 15" жидкокристаллический монитор позволяют в режиме реального времени вести наблюдение за ходом эндхирургического вмешательства. Разработано программное обеспечение для записи, архивирования оцифрованных видеофайлов.

Дерматология. В рамках российско-белорусской программы создана установка для дерматологии, в которой используется неодимовый лазер с нетипичной для этих лазеров длиной волны излучения - 1.44 мкм. Поскольку сечение перехода ионов неодима, обеспечивающего генерацию на указанной длине волны, более чем на порядок меньше сечения основного лазерного перехода в области 1.06 мкм, при разработке данного лазера возникли принципиальные трудности. Проблема была решена путем применения специального трехзеркального "ломаного" резонатора и многослойных селективных зеркал [28].

Интерес к длине волны 1.44 мкм, с точки зрения медицины, объясняется тем, что ткань живых организмов более чем на 80% состоит из воды. Поэтому специфика воздействия излучения на ткань во многом зависит от того, как это излучение поглощается водой (рис. 9). Так, для инфракрасного излучения наибольшее значение коэффициента поглощения (α) воды соответствует длинам волн эрбиевых кристаллических лазеров, излучающих в области 3 мкм ($\alpha = 10^4 \text{ см}^{-1}$), и CO_2 -лазеров, излучающих в области 10 мкм ($\alpha = 10^3 \text{ см}^{-1}$); наибольшее пропускание соответствует ближнему инфракрасному диапазону (0.7-0.9 мкм). Именно это обстоятельство в значительной степени определяет особенности применения того или иного лазера в медицине.

Поглощение на длине волны 1.44 мкм соответствует поглощению излучения применяющегося в медицине гольмиевого кристаллического лазера (2 мкм). Однако гольмиевый лазер работает по квазитрехуровневой схеме, и поэтому его выходные параметры сильно зависят от температуры, что делает его практическое применение не совсем удобным. Неодимовый лазер лишен этого недостатка и может с успехом заменить гольмиевый [29]. Максимальная средняя мощность генерации неодимового лазера составляет 20 Вт при частоте следования импульсов до 100 Гц и длительности импульса 100-300 мкс. Управление установкой осуществляется с помощью процессора и жидкокристаллического монитора.

Хирургия. Относительно безопасное для зрения 1.5-микронное лазерное излучение обеспечивает возможность испарения тканей при одновре-

менном хорошо выраженном коагулирующем эффекте (остановка кровотечения) и минимально выраженными эффектами карбонизации тканей и коагуляционного некроза. Эту длину волны излучения получили, применив в качестве активной среды разработанный в Институте общей физики лазер на основе эрбиевого фосфатного стекла оригинального состава. При создании стекла были использованы результаты многолетних фундаментальных исследований по переносу энергии электронного возбуждения в конденсированных средах. В описываемой активной среде энергия переносится от ионов трехвалентного неодима на трехвалентные ионы иттербия и далее - на рабочие частицы трехвалентного эрбия. Небезынтересно заметить, что тот же фундаментальный эффект эксплуатируется и в методе фотодинамической терапии, когда осуществляется перенос энергии от возбужденных молекул красителя на ионы кислорода с образованием возбужденного синглетного кислорода.

Предложенный состав стекла обеспечивает низкие пороги генерации, ее высокую эффективность и независимость от температуры выходных характеристик лазера в рабочем диапазоне температур. Все это позволило создать компактную (вес 14 кг), питающуюся от бытовой сети и не требующую внешнего контура охлаждения медицинскую установку "ГЛАССЕР" (рис. 10). Она применяется при проведении микрохирургических операций в отоларингологии, офтальмологии, урологии и косметологии. Установка создана в рамках международного сотрудничества с Академией наук Венгрии. К настоящему времени в клиниках России и Венгрии с помощью медицинских установок "ГЛАССЕР" выполнено более тысячи операций.

Стоматология. По контракту с южно-корейской фирмой "Samsung" в Институте общей физики разработана трехволновая лазерная установка для стоматологии (рис. 11). Она способна генерировать излучение с длиной волны 1.06 мкм - обычная длина волны излучения неодимового лазера. Энергия импульса составляет ~1 Дж при частоте повторения импульсов до 100 Гц. Вторая длина волны генерации 1.34 мкм является еще одной возможной для ионов неодима длиной волны лазерного излучения. Генерация осуществляется тем же кристаллом ИАГ:Ш, что и генерация на основной частоте, путем замены зеркал. Энергия импульса составляет 0.75 Дж при частоте повторения импульсов также 100 Гц. И наконец, генерация третьей длины волны 2.94 мкм осуществляется лазером на кристалле ИАГ:Ег. Энергия импульса составляет 0.5 Дж при частоте повторения импульсов 40 Гц.

Наибольшим пропусканием в тканях обладает излучение с длиной волны 1.06 мкм. Оно останавливает



Рис. 10. "ГЛАССЕР" - портативный, универсальный, хирургический лазер с безопасной для зрения длиной волны излучения 1.54 мкм

кровотечение. Излучение с длиной волны 1.34 мкм также достаточно глубоко проникает в мягкие ткани, обеспечивая дозированное термическое воздействие. Оно используется для лечения заболеваний мягких тканей полости рта.

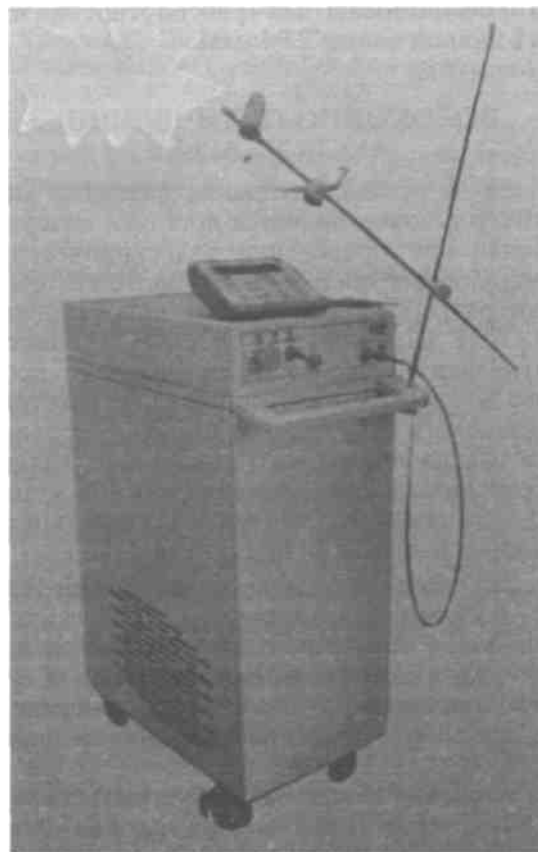


Рис. 11. Трехволновой лазер для стоматологии. Изображенные на фотографии зажимы используются для удержания сменных наконечников волокна во время операции

В зубной эмали содержится 2.5% воды, а в дентине - 13%. Поскольку эти вещества слабо поглощают излучение видимой и ближней инфракрасной области спектра, пороги абляции высоки, а окружающие ткани могут получить термические ожоги, если применяются неодимовые лазеры. Использование 3-микронных эрбиевых лазеров для таких операций, как удаление кариеса, лечения трещин зубной эмали или стерилизация зубного канала, более предпочтительно, поскольку коэффициенты поглощения и пороги абляции составляют соответственно 350 см^{-1} и 500 Дж/см^2 для дентина и 180 см^{-1} и 3000 Дж/см^2 для эмали [30].

Для успешного и эффективного применения лазерной стоматологической установки желательно было объединить в одном приборе функции лечения как зубов, так и мягких тканей полости рта. С этой целью и был разработан трехволновой лазер [31]. Если при доставке излучения с длинами волн 1.06 и 1.32 мкм по кварцевому волокну трудностей не возникало, то для транспорта излучения с длиной волны 2.94 мкм доступного волокна не существовало. В Институте общей физики разработана оригинальная технология роста кристаллических волокон, с помощью которой было изготовлено уникальное кристаллическое волокно из лейкосапфира. Оно и было с успехом использовано для транспортировки излучения с длиной волны 2.94 мкм.

ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИЕ АКСССУАРЫ

Одной из проблем создания лазерных медицинских установок является доставка лазерного излучения при проведении эндоскопических и внутрисосудистых операций. В Институте общей физики разработана и на базе инновационных фирм ООО "Полиорник" и ООО "НТЦ волоконно-оптических устройств" организовано производство целой гаммы внутрисосудистых катетеров, пропускающих излучение видимого, инфракрасного и ультрафиолетового диапазонов. Существуют специальные наконечники для волоконных световодов, повышающие эффективность и расширяющие диапазон их применений.

Весьма сложной оказалась разработка технологий получения материалов, пропускающих 10-микронное излучение и способных быть изготовленными в виде волоконных световодов. Этим требованиям отвечают поликристаллические волокна, созданные на основе технологии экструзии преформ из галогенидов серебра [32]. Они нашли применение в медицинских установках на основе CO_2 -лазеров. При диаметре волокна 800 мкм на выходе такого гибкого волоконно-оптического кабеля получено до 30 Вт излучения 10-микронных лазеров, работающих как в непрерывном, так и в импульсно-периодическом режиме.

В каждой из описанных выше медицинских установок имеется по крайней мере один уникальный элемент, без которого установка принципиально не могла быть создана и разработка которой не могла быть выполнена без предварительных глубоких фундаментальных исследований. В тепловизионной установке - это матрица на основе силицида платины, продукт современной нанотехнологии, в других случаях - лазеры, в которых найдены оригинальные инженерные решения, основанные на накопленном опыте в лазерной физике, или уникальные активные среды твердотельных лазеров - плод совместного труда спектроскопистов, лазерщиков и технологов. Наконец, выбор того или иного лазера и режимов его работы - результат глубоких фундаментальных исследований в области физики взаимодействия излучения с веществом. Только творческое объединение усилий целого ряда организаций, характерное для школы академика А.М. Прохорова, позволило получить те практические результаты, о которых шла речь в настоящей статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Краснов М.М.* Лазеропунктура угла передней камеры при глаукоме // Вестник офтальмологии. 1972. № 3.
2. *Sondaevskii V.P., Kalinushkin V.P., Akimov V.M. et al.* Optical and Electrophysical Properties of Superthin photosensitive structures based on schottky barriers // Russian Microelectronics. 1997. V. 26. N 3.
3. *Завгородний С.В., Хижняк Е.П., Воронков В.Н., Садовников В.Б.* Морфологические изменения в нервах кожи, вызванные электромагнитным излучением миллиметрового диапазона // Биомедицинская радиоэлектроника. 1999. № 1.
4. *Щербаков И.А., Конов В.И., Осико В.В.* Возможности применения фундаментальных достижений физики в разработке новых лечебно-диагностических методов // Труды IV Международной конференции по реабилитологии. Москва, 4-6 октября. 2002.
5. *Khizhnyak E.H., Ziskin M.C.* Infrared Thermography in Experimental Dosimetry of Radio Frequency and Millimeter Wavelength Radiation Exposure // Radio Frequency Radiation Dosimetry. Kluwer Academic Publisher, 2000. P. 199-205.
6. *Кузнецов А.М., Логачев А.П., Степанов Е.В.* Анализ выдыхаемого человеком воздуха методами диодной лазерной спектроскопии // Известия АН СССР. Серия физическая. 1990. Т. 54. № 10.
7. *Stepanov E.V., Moskalenko K.L.* Gas Analysis of Human Exhalation by Tunable Diode Laser Spectroscopy // Optical Engineering. 1993. V. 32. N 2.
8. *Степанов Е.В., Миляев В.А., Селиванов Ю.Г.* Лазерная ортомолекулярная медицинская диагностика // Успехи физических наук. 2000. Т. 170. № 4.

9. Степанов Е.В., Миляев В.А. Применение перестраиваемых диодных лазеров для высокочувствительного анализа газообразных биомаркеров в выдыхаемом воздухе // Квантовая электроника. 2002. Т. 32. № 11.
10. Степанов Е.В. Лазерный анализ изотопического отношения углерода $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в CO_2 выдыхаемого воздуха // Квантовая электроника. 2002. Т. 32. №11.
11. Loschenov V.B., Kuzin M.I., Artjushenko V.G., Konov V.I. Study of tissue fluorescence spectra in situ // SPIE Proc. 1989. V. 1066. P. 271-274.
12. Лоценов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., Прохоров А.М. Портативная спектроскопическая система для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией // Российский химический журнал. 1998. Т. XLII. № 5.
13. Дадвани С.А., Харнас С.С., Чилингарида К.Е. и др. Лазерная аутофлуоресцентная спектроскопия - новый метод экспресс-диагностики в хирургии // Хирургия. 1999. № 10.
14. Douplik A.Y., Stratonnikov A.A., Loschenov V.B. et al. The study of photodynamic reactions in human blood // Journal Biomed. Optics. 2000. V. 5. P. 338-349.
15. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics // Laser Physics. 2000. V. 10. N 6.
16. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. Клиническая флуоресцентная диагностика опухолей с фотосенсибилизатором фотогем // Хирургия. 1995. № 5.
17. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Телегина Л.В. и др. Комбинация флуоресцентного изображения и локальной спектрометрии при флуоресцентной диагностике папилломы и раннего рака гортани и бронхов // Квантовая электроника. 2002. № 11.
18. Prokhorov A.M., Dobkin V.G., Kuzmin G.P. et al. Ultra-violet laser endocavitary irradiation in combined treatment of patients with lung tuberculosis // Minimal Invasive Medizin - Med. Tech. 1993. 4 (4). P. 3-5.
19. Prokhorov A.M., Kuzmin G.P., Kisletsov A.B. et al. "Almitsin" laser medical apparatus for the treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis // Laser Physics. 1996. V. 6. N 2.
20. Арман И.П., Фатомечкин Ф.Г., Шапиро Н.И. Чувствительность клеток разного уровня организации летальному и мутагенному действию ультрафиолетового излучения с длиной волны 260-288 нм // Ультрафиолетовое излучение. М.: Медицина, 1971.
21. Prokhorov A.M., Kuzmin G.P., Bashkin V.K. et al. Ultra-violet laser "Maria" in treatment fiber-cavernous lung tuberculosis. Laser Applications and Technologies. LAT-2002. Moscow. Digest Jsu F 25.
22. Atejev V.V., Bukreyev V.S., Vartapetov S.K. et al. Excimer laser system "Profile-500" // SPIE Proc. 1999. V. 3829. P. 124-127.
23. Варпанетов С.К., Дога А.В. Экцимерный лазер "Микроскан-2000" - первый отечественный эксцимерный лазер сканирующего типа // Международный съезд офтальмологов по рефракционной и катарактальной хирургии. Тезисы докладов. М., 2002.
24. Алимтеев С.С., Никифоров СМ. Импульсно-периодический CO_2 -лазер. Патент России № 2118025 от 27.06.97.
25. Дьяконов Г.И., Доршел К., Конов В.И. и др. Производительность разрушения камней под действием длинных импульсов излучения Ш:ИАГ лазера. Препринт ИОФ РАН. 1992. № 23.
26. Дьяконов Г.И., Лян В.Г., Михайлов В.А. и др. Nd:ИАГ лазер с длинным импульсом излучения для целей литотрипсии. Препринт ИОФ РАН. 1992. №24.
27. Абросимов С.А., Бондаренко АЛ., Кочиев Д.Г., Серов Р.В. Фрагментация камней твердотельным лазером микросекундной длительности с преобразованием излучения во вторую гармонику. Материалы конференции "Фундаментальные науки -медицине". Москва. 25-26 ноября 2002.
28. Klimov I.V., Shcherbakov I.A., Tsvetkov V.B. Losses in 1.44mm Nd:YAG laser for medical applications // SPIE, Proc. 1999. V. 3829. P. 165-180.
29. Nikolaev DA., Klimov I.V., Shcherbakov LA., Tsvetkov V.B. Nd:YAG Lasers Operating at Different Wavelengths through $^4\text{F}_{3/2}$ - $^4\text{I}_{3/2}$ Transitions // Laser Physics. 2000. V. 10. N 2.
30. Mikhailov V.A., Tsvetkov V.B., Shcherbakov LA. Investigation of the potential medical applications of fibre-coupled lasers based on Er3+ and Ho3+ in Cr3+-doped scandium garnets // Sov. Lightwave Commun. 1992. V. 2. P. 13-22.
31. Gilwon Yoon, Zabaznov A.M., Tsvetkov V.B. et al. A compact 1.06/1.32/2.94 mm pulsed laser for dentistry // Optics and Laser Technology. 2002. V. 34. P. 213-217.
32. Артюшенко ВТ., Данев Г., Жукова Л.В. и др. Лазерные кабели на основе кристаллических ИК-световодов // Известия АН СССР. Серия физическая. 1990. Т. 54. № 8.